(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 566 960**

(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 12180334 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016** **EP 2564854**

(54) Título: **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en los animales mamíferos no humanos con un antagonista de la aldosterona**

(30) Prioridad:

28.04.2008 US 48419 P
26.06.2007 FR 0704584

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2016

(73) Titular/es:

CEVA SANTE ANIMALE (100.0%)
10 Avenue de La Ballastière B.P. 126
33500 Libourne Cedex, FR

(72) Inventor/es:

OVAERT, PATRICIA;
BERNAY, FLORENCE y
GUYONNET, JEROME

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 566 960 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 cardíaca en los animales mamíferos no humanos con un antagonista de la aldosterona

La invención se refiere a nuevas composiciones que comprenden un antagonista de la aldosterona según una posología particular para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de los anímales mamíferos no humanos.

Las enfermedades cardíacas son frecuentes en los mamíferos no humanos, tales como perros o gatos. Éstas pueden producir una insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca corresponde a un síndrome en el que una anomalía de la función cardíaca produce con el tiempo una incapacidad del corazón para asegurar un caudal sanguíneo suficiente para cubrir las necesidades energéticas del organismo. Este fallo puede ser el reflejo de una anomalía de la contracción del músculo cardíaco ventricular (disfunción sistólica) o del llenado del corazón (disfunción diastólica), incluso de los dos mecanismos.

En medicina veterinaria, la gravedad de la insuficiencia cardíaca se estima en el plano funcional, según, entre otras, la clasificación ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council) en tres clases. La clase I, llamada asintomática, solamente es detectable debido a la presencia de signos de cardiopatía identificables en la exploración, tales como por ejemplo un soplo cardíaco o una cardiomegalia. La clase II corresponde a una insuficiencia cardíaca inicial o moderada. Se detecta por la aparición de síntomas congestivos después de un esfuerzo. La clase III corresponde a una insuficiencia cardíaca avanzada o severa y se traduce en la aparición de síntomas clínicos incluso en reposo, con la presencia de ascitis y de edema pulmonar.

Al comienzo de la evolución de la enfermedad, la función cardíaca se mantiene con mecanismos compensadores, entre los cuales uno de los principales es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a través de su función principal en el mantenimiento de la volemia. El SRAA es de hecho una regulación endocrina cardio-renal que mantiene la homeostasis hidrosodada del organismo, es decir, el equilibrio entre los electrolitos (iones sodio (Na^+), ión potasio (K^+), ión magnesio (Mg^{2+})) y agua. Funciona mediante una cascada de regulación endocrina y enzimática. La activación del SRAA empieza con la secreción de una enzima por el riñón, la renina, durante la bajada de la presión en la arteria renal. Sin embargo, hay otros estímulos, tales como la bajada de la natremia a nivel del tubo contorneado distal o la estimulación de las células yuxtaglomerulares por el sistema beta-adrenérgico. La renina rompe el angiotensinógeno que se segrega por el hígado, para dar un decapéptido inactivo llamado angiotensina I. La angiotensina I se transforma a continuación en angiotensina II principalmente a nivel del pulmón por la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). La angiotensina II actúa fijándose sobre sus receptores transmembranales y favorece la elevación de la presión arterial por diferentes mecanismos. La angiotensina II tiene principalmente un poderoso efecto vasoconstrictor de las arteriolas, estimula la secreción de aldosterona, una hormona segregada por las glándulas suprarrenales que provoca un aumento de la volemia por reabsorción de sodio y agua a nivel de los riñones, en el tubo contorneado distal y el tubo colector, estimula así mismo la secreción de vasopresina, una hormona antidiurética, que limita la pérdida de agua en la orina, y finalmente inhibe de vuelta la secreción de la renina.

Durante la insuficiencia cardíaca, la síntesis de aldosterona aumenta después de 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 sobre receptores mineralocorticoides. Los principales efectos biológicos de la aldosterona son:

- en el riñón, la estimulación de la reabsorción de sodio y de agua y de la excreción de potasio y magnesio. La consecuencia es un aumento de la volemia;
- en el corazón y los vasos, 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 en los receptores mineralocorticoides.

El documento "Bishop" ("The Veterinary Formulary 6th Edition", 2005, 239-252") describe la utilización de la espironolactona en una dosis de 2-4 mg/kg/día en los perros y en los gatos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

El documento "Kovacevic" (Farmaceutski Glasnik 199 HR, vol. 55, nº 6, 1999, 235-238) describe diferentes clases terapéuticas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en los perros y en los gatos, y principalmente la utilización de la espironolactona en una dosis diaria de 2-4 ó 4-5 mg/kg en los perros o incluso una dosis diaria de 1-2 mg/kg en los perros y los gatos.

En medicina humana, las terapias estándar de la insuficiencia cardíaca utilizadas son entre otras los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IEC), los beta bloqueadores, los diuréticos, los vasodilatadores, los inótropos, los digitálicos, y los hipertensores. Los inhibidores de la Enzima de Conversión de la Angiotensina (IEC) tales como el captoprilo, enalaprilo, benazeprilo, lisinoprilo, o el ramiprilo, permiten regular la serie del SRAA y de este modo la presión arterial. Numerosos ensayos clínicos a gran escala han permitido demostrar la eficacia de las IEC: permiten aumentar significativamente el índice de supervivencia durante la insuficiencia cardíaca. Por el contrario, presentan contraindicaciones tales como principalmente la hipercalemia.

El tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca humana consiste en la combinación de un IEC y de un diurético. Numerosos diuréticos están actualmente disponibles: los diuréticos de asa tales como la furosemida, la torasemida, la bumetanida, los diuréticos tiazídicos, tales como la hidroclorotiazida o la clortalidona, o también los ahorradores de potasio, tales como el triamtereno, la amilorida, la eplerenona, y la espironolactona.

Los efectos de un antagonista de la aldosterona, la espironolactona, también han sido evaluados durante la insuficiencia cardíaca. Estudios experimentales han demostrado anteriormente los efectos perjudiciales de la aldosterona en el riñón y el aparato cardiovascular. Por tanto, se han realizado ensayos basándose en la hipótesis de que el bloqueo de los efectos de la aldosterona podría tener efectos beneficiosos durante la insuficiencia cardíaca, en particular permitir una mejora de la función cardíaca y una disminución de la incidencia de los trastornos del ritmo.

Se ha demostrado en humanos que cuando la espironolactona se administra en dosis que tienen un efecto diurético (≥ 50 mg), sola o en combinación con un IEC, presenta efectos secundarios de hipercalemia incompatibles con el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y principalmente los IEC. El estudio clínico multicéntrico RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) ha demostrado el beneficio clínico de la espironolactona utilizada en dosis pequeñas llamadas subdiuréticas en pacientes humanos que padecen insuficiencia cardíaca. Más precisamente, el estudio RALES describe la utilización de la espironolactona en dosis subdiuréticas de 1 a 25 mg/día y de un IEC para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca humana. Dichas combinaciones también están descritas en la solicitud internacional WO 96/24373 y la patente EP 808172B1. En el marco del estudio RALES, 1663 pacientes con insuficiencia cardíaca severa, que tenían una fracción de eyección ventricular izquierda inferior a 35%, tratados con un IEC, diuréticos de asa, y a veces con digoxina, se incluyeron en un estudio de doble ciego frente a placebo. 822 recibieron 25 mg de espironolactona y 841 un placebo. El estudio refiere 386 muertes en el grupo placebo (46%), frente a 284 en el grupo con espironolactona (35%). El análisis de supervivencia muestra que el riesgo de mortalidad se reduce en un 30% en los pacientes que reciben la espironolactona en relación al grupo con placebo.

Si era conocido que la administración de la espironolactona comporta un riesgo aumentado de hipercalemia en los sujetos humanos con insuficiencia cardíaca, ahora se ha establecido que se pueden utilizar sólo pequeñas dosis diarias de espironolactona para estos tratamientos. Constituyen de alguna manera un compromiso para reducir el efecto de la aldosterona en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca evitando los efectos secundarios, principalmente de hipercalemia, debidos a dosis elevadas del antagonista de la aldosterona. Se ha establecido por lo tanto que, en los pacientes humanos, las dosis terapéuticas eficaces de espironolactona suficientes para observar un efecto protector, pero bastante débiles con relación a dosis diuréticas, deben ser en general de 12,5 a 50 mg por día y por paciente humano. Sin embargo y contrariamente a lo se había establecido anteriormente en términos de dosificación de los antagonistas de la aldosterona para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca humana, se ha descubierto que era posible, para un sub-grupo de pacientes o sujetos particulares, formados por animales mamíferos no humanos, reducir de forma muy importante los riesgos de mortalidad y/o de morbilidad, utilizando dosis de antagonistas de aldosterona superiores a las dosis previamente utilizadas, y ello, sin embargo, sin inducir variación significativa de la calemia o con pequeñas variaciones de calemia en estos sujetos. En efecto, de forma sorprendente, no se ha observado ningún efecto secundario de hipercalemia en los animales mamíferos no humanos que han recibido dosis importantes de antagonistas de la aldosterona. En cambio, se ha demostrado una eficacia superior inesperada en términos de supervivencia con una reducción significativa de los riesgos de mortalidad y morbilidad.

Resumen de la invención

Los modos de realización que no están cubiertos por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención tal como se reivindica.

La presente descripción se refiere a una composición veterinaria que comprende un antagonista de la aldosterona administrada según una posología prescrita, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, destinado a un tratamiento de sujetos mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca.

Más precisamente, la posología o dosis terapéutica eficaz de antagonista de la aldosterona es superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma. Esta dosis terapéutica se puede asociar a una dosis terapéutica eficaz de una terapia estándar de la insuficiencia cardíaca, tal como los IEC, antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II o sartanes), digitálicos, inótropos, inodilatadores, diuréticos, vasodilatadores, beta bloqueadores y/o antagonistas cálcicos.

Las composiciones actualmente descritas son particularmente útiles para el tratamiento y/o la prevención de la insuficiencia cardíaca en los animales mamíferos no humanos, tales como perros, gatos y caballos, y de forma general en todos los animales de compañía. Permiten principalmente reducir el riesgo de mortalidad, y/o de morbilidad, sin provocar efectos secundarios de hipercalemia. Se ha deducido que 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 a 80% en los perros que reciben

espironolactona, sus derivados, o sus metabolitos, en la posología prescrita según la invención con respecto a un grupo placebo.

El presente texto describe igualmente kits de uso veterinario destinados al tratamiento de sujetos mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca, que tengan al menos un compartimento para un envasado separado o no, de las dosis diarias de antagonista de la aldosterona solo o en asociación con una terapia estándar de la insuficiencia cardíaca, tal como los IEC, antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II, digitálicos, inótropos, inodilatadores, diuréticos, vasodilatadores, beta bloqueadores y/o antagonistas cálcicos. El compartimento puede comprender así una dosis diaria de antagonista de la aldosterona superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma.

También se describe la utilización de cantidades terapéuticas eficaces de un antagonista de la aldosterona solo o en asociación con IEC, antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II, digitálicos, inótropos, inodilatadores, diuréticos, vasodilatadores, beta bloqueadores y/o antagonistas cálcicos, con el fin de preparar un medicamento veterinario destinado a tratar y/o prevenir la insuficiencia cardíaca, y/o reducir los índices de mortalidad y/o de morbilidad de los sujetos animales mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca, sin provocar efectos secundarios de hipercalemia. La dosis terapéutica eficaz de antagonista de la aldosterona es superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma.

En particular la presente invención tiene como objetivo una composición veterinaria para su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en perros y/o gatos según una de las reivindicaciones 1-7.

También se proporciona un método de tratamiento de las etapas iniciales de la insuficiencia cardíaca en los mamíferos no humanos. Comprende la administración de dosis terapéuticas eficaces de un antagonista de la aldosterona superiores a 1 mg/kg/día e inferiores a 5 mg/kg/día, comprendidas entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendidas entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma.

La presente descripción proporciona finalmente un método de reducción de los índices de mortalidad y/o de morbilidad de sujetos animales mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca que comprende la administración de dosis terapéuticas eficaces de un antagonista de la aldosterona solo o en asociación con IEC, antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II, digitálicos, inótropos, inodilatadores, diuréticos, vasodilatadores, beta bloqueadores y/o antagonistas cálcicos. El antagonista de la aldosterona se administra en una dosis diaria superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma por día. Según este objetivo, el riesgo de mortalidad se reduce en un porcentaje de al menos 50%. De forma más preferente, el porcentaje de reducción del riesgo de mortalidad está comprendido entre aproximadamente 80% y 50%, 80% y 55%, 80% y 60%, 80% y 65%, 80% y 70%, o entre 80% y 75%, y es por ejemplo de aproximadamente 80%, 73%, 67%, 65% o 59%. Según este objetivo, el riesgo de morbi-mortalidad se reduce al menos en un 40% o al menos en un 46%.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Gráfico semi-logarítmico de las concentraciones plasmáticas de espironolactona en 48 horas en rata, perro y mono después de administración de 2 mg/kg/día de 22-^{14}Cespironolactona marcada por vía oral o intravenosa (● - ●: material total ^{14}C; ▲ - ▲: material ^{14}C-acetato de etilo; ■ - ■: canrenona).

Figura 2: Gráfico semi-logarítmico de la concentración de canrenona en relación con el tiempo después de administración de 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 el cociente log ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[k^+]_{urinaria}$) en 15 perros en hiperaldosteronemia después de una sola administración de espironolactona por día. El gráfico muestra que la espironolactona permite restaurar el cociente Log (Nax10/K) en un intervalo de 0 a 6 horas.

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

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

Figura 6: Gráfico que representa las probabilidades de supervivencia obtenidas en un tiempo de 3 años, en el marco de estudios clínicos llevados a cabo en un grupo de perros que han recibido 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 = 0,0177); la espironolactona reduce en un 59% el riesgo de mortalidad.

Figura 7: Gráfico que representa las probabilidades de supervivencia obtenidas en un tiempo de 3,5 años, en el marco de estudios clínicos llevados a cabo en un grupo de perros tratados desde la etapa 1 de la insuficiencia cardíaca y que han recibido una composición oral de espironolactona (2 mg/kg/día) y un IEC (Grupo espironolactona) y un segundo grupo que ha recibido un placebo y un IEC.

Figura 8: Gráfico que representa los índices de morbilidad-mortalidad obtenidos a 14-15 meses, en el marco de estudios clínicos llevados a cabo en un grupo de perros que han recibido una composición oral de espironolactona (2 mg/kg/día) y un IEC (Grupo espironolactona) y un segundo grupo que han recibido un placebo y un IEC. El índice de morbi-mortalidad se obtiene sumando el número de perros muertos, eutanasiados o sacados del ensayo por agravamiento de su insuficiencia cardíaca.

Figura 9: Gráfico que representa la progresión de la concentración de potasio plasmático medio o calemia observada en los diferentes grupos de perros tratados con una composición oral de espironolactona (2 mg/kg/día) y un IEC (Grupo espironolactona) en comparación con los grupos de perros que han recibido un placebo y un IEC ($p < 0,05$).

Descripción detallada

Los inventores describen en el presente texto una nueva composición veterinaria destinada al tratamiento de sujetos mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca, que comprende un antagonista de la aldosterona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la proporción terapéutica eficaz de antagonista de la aldosterona es superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma.

Se describen nuevas composiciones veterinarias destinadas al tratamiento de sujetos mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca. Comprenden un antagonista de la aldosterona en asociación con una terapia estándar para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo los IEC, antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II o sartanes), digitálicos, inótropos, inodilatadores, diuréticos, vasodilatadores, beta bloqueadores y/o antagonistas cálcicos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

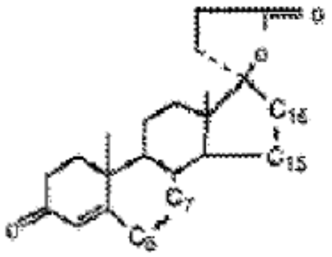
Según la presente descripción, los antagonistas de la aldosterona incluyen todos los agentes que son susceptibles de fijarse en el receptor de la aldosterona (llamado también antagonista del receptor de la aldosterona) y actuar así como antagonista competitivo de la aldosterona por fijación en el sitio de enlace de los mineralocorticoides. Como ejemplos de inhibidores de la aldosterona, se pueden citar los compuestos de tipo espironolactona que comprenden un ciclo lactona ligado a un núcleo esteroide.

Las presentes composiciones veterinarias están destinadas por lo tanto al tratamiento de sujetos mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca que comprenden un antagonista del receptor de la aldosterona, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IEC), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones en cuestión comprenden una dosis terapéutica eficaz de antagonista del receptor de la aldosterona de aproximadamente 0,88 a 5 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 2 mg/kg/día. Éstas comprenden por otra parte una dosis terapéutica eficaz de IEC de aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 0,25 mg/kg/día. Cantidades terapéuticamente eficaces de un antagonista del receptor de la aldosterona y de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, se utilizan para la preparación de un medicamento veterinario destinado a reducir los índices de mortalidad y/o morbilidad de los sujetos animales mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca. La dosis terapéutica eficaz de antagonista del receptor de la aldosterona está comprendida entre aproximadamente 0,88 y 5 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 2 mg/kg/día. El método de reducción de los índices de mortalidad y/o de morbilidad de los sujetos animales mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca comprende 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, administrándose el antagonista del receptor de la aldosterona en una dosis diaria comprendida entre aproximadamente 0,88 y 5 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 2 mg/kg/día.

La eficacia terapéutica se puede expresar como índice de mortalidad observado pero también como riesgo de mortalidad. Así, el riesgo de mortalidad se reduce en un porcentaje de al menos 50% y el índice de mortalidad en como máximo 34%. De forma más preferente, el porcentaje de reducción del riesgo de mortalidad está comprendido entre aproximadamente 80% y 50%, 80% y 55%, 80 y 60%, 80% y 65%, 80% y 70%, o entre 80% y 75%, y es por ejemplo de aproximadamente 80%, 73%, 67%, 65% o 59%. De la misma forma, los índices de mortalidad más preferentes obtenidos están comprendidos entre 34% y 0%, y son por ejemplo de aproximadamente 34%, 30%, 20%, 15%, 9%, 6% o 0%. Según este objetivo, el riesgo de morbi-mortalidad se reduce al menos en 40% o al menos en 46% al 50%.

Los antagonistas o inhibidores competitivos de la aldosterona (susceptibles de fijarse de forma competitiva en el receptor de la aldosterona como se ha descrito anteriormente) pueden responder a

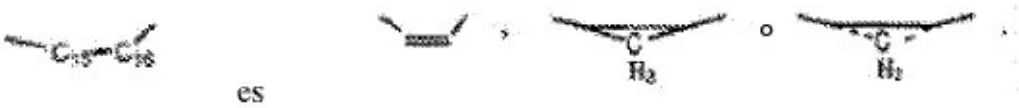
(i) la fórmula general I siguiente:



(I)

en laque:

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



Los restos alquilo inferior pueden ser lineales o no, preferentemente grupos metilo, etilo, y n- propilo. A continuación se indican ejemplos de compuestos de tipo espironolactona que pertenecen a la fórmula 1. Los métodos de producción de estos compuestos son bien conocidos en este campo y se describen entre otros en la patente estadounidense US 4.129.564:

- la 7α-acetiltio-3-oxo-4,15-androestadien-[17(β-1´)-espiro-5´]perhidrofuran-2´-ona;

- la 3-oxo-7α-propioniltio-4,15-androestadien-[17(β-1´)-espiro-5´]perhidrofuran-2´-ona;

- la 6β,7β-metilen-3-oxo-4,15-androestadien-[17(β-1´)-espiro-5´]perhidrofuran-2´-ona;

- la 15α,16α-metilen-3-oxo-4,7a-propioniltio-4-androsten-[17(β-1´)-espiro-5´]perhidrofuran-2´-ona;

- la 6β,7β,15a,16a-dietilen-3-oxo-4-androsten-[17(β-1´)-espiro-5´]perhidrofuran-2´-ona;

- la 7α-acetiltio-15β,16β-metilen-3-oxo-4-androsten-[17(β-1´)-espiro-5´]perhidrofuran-2´-ona;

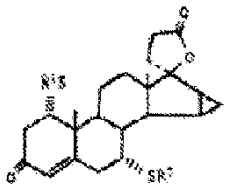
- la 15β,16β-metilen-3-oxo-7ss-propioniltio-4-androsten-[17(β-1´)-espiro-5´]perhidrofuran-2´-ona;

y

- la 6β,7β,15β,16β-dimetilen-3-oxo-4-androsten-[17(β-1´)-espiro-5´]perhidrofuran-2´-ona;

-10,13-dimetilespiro[2,8,9,11,12,14,15,16-octahidro-1H-ciclopenta[α]fenantren-17,5´-oxolan]-2´-3-diona (canrenona).

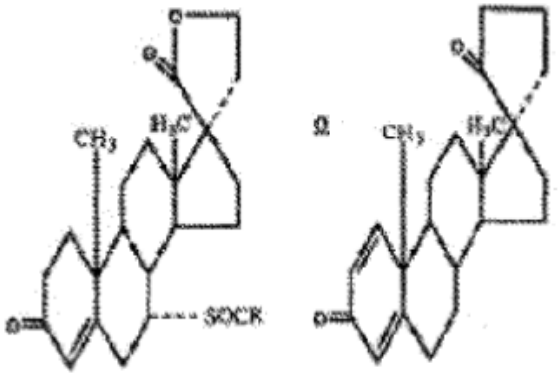
(ii) fórmula general II siguiente:



(II)

en la que el radical RI es un alquilo o un acilo de C1-C3 y R2 es un hidrógeno o un alquilo de C1-C3. Compuestos que pertenecen a esta familia son por ejemplo la 1-a-acetiltio-15β,16β-metilen-7α-metiltio-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolactona; y la 15β,16β-metilen-1a,7α-dimetiltio-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolactona.

(iii) fórmula general III siguiente:



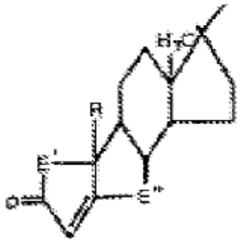
(III)

en la que R es un alquilo inferior, preferentemente un grupo metilo, etilo, propilo, y butilo.

Como ejemplos, se pueden citar:

- y-lactona del ácido 3β,21-dihidroxi-17α-pregna-5,15-dien-17carboxílico;
- lactona del 3-acetato del ácido 3β,21-dihidroxi-17α-pregna-5,15-dien-17-carboxílico;
- y-lactona del ácido 3β,21-dihidroxi-17α-pregn-5-en-17-carboxílico;
- y-lactona del 3-acetato del ácido 3β,21-dihidroxi-17α-pregn-5-en-17-carboxílico;
- y-lactona del ácido 21-hidroxi-3-oxo-17α-pregn-4-en-17-carboxílico;
- y-lactona del ácido 21-hidroxi-3-oxo-17α-pregna-4,6-dien-17-carboxílico;
- y-lactona del ácido 21-hidroxi-3-oxo-17α-pregna-1,4-dien-17-carboxílico;
- y-lactona del ácido 7α-acetiltio-21-hidroxi-3-oxo-17a-pregn-4-en-17-carboxílico; y
- y-lactona del ácido 7α-acetiltio-21-hidroxi-3-oxo-17a-pregn-4-en-17-carboxílico.

(iv) fórmula general IV siguiente:

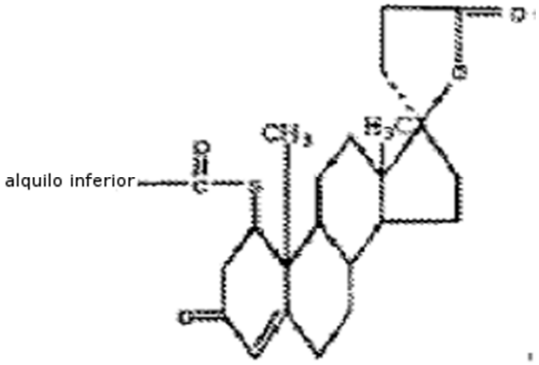


(IV)

en la que E´ es un grupo elegido entre el etileno, el vinileno, y radicales tioetileno alcanoilo inferior;

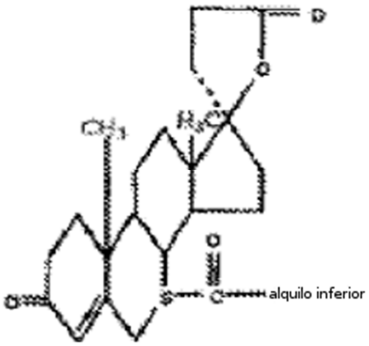
en la que E´´ es un grupo elegido entre el etileno, el vinileno, y radicales tioetileno alcanoilos inferiores, y R es un radical metilo, salvo cuando E´ y E´´ son radicales etilenos.

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



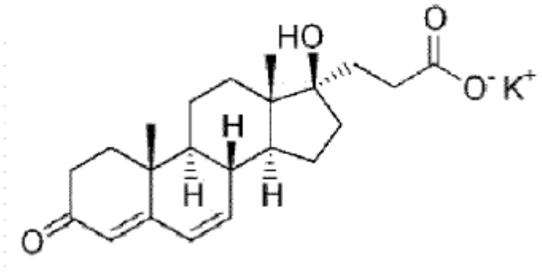
(V)

(vi) fórmula general VI siguiente. Como ejemplos, se pueden citar la 7α-acetiltio-17a-(2-carboxietil)17β-hidroxi-androst-4-en-3-ona lactona; 7α-acetiltio-17α-(2-carboxietil)-17β-hidroxi-androst-4-en-3-ona lactona; 1α,7α-diacetiltio-17α-(2-carboxietil)-17ss-hidroxi-androesta-4,6-dien-3-ona lactona; 7α-acetiltio-17α-(2-carboxietil)-17β-hidroxi-androesta-1,4-dien-3-ona lactona; 7α-acetiltio-17α-(2-carboxietil)-17β-hidroxi-19-norandrost-4-en-3-ona lactona; y 7α-acetiltio-17α-(2-carboxietil)-17β-hidroxi-6a-metilandrost-4-en-3-ona lactona.



(VI)

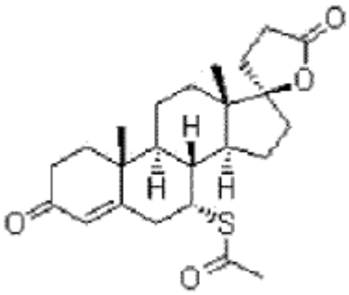
(vii) fórmula general VII siguiente:



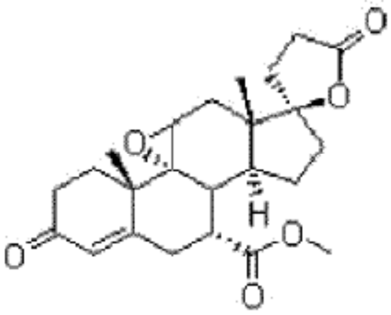
(VII)

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

Las composiciones veterinarias de interés comprenden preferentemente la espironolactona, o la eplerenona como antagonistas de la aldosterona. A lo largo de la presente descripción, los términos espironolactona y eplerenona engloban igualmente los derivados o metabolitos de estos compuestos. Preferentemente, la espironolactona utilizada es un compuesto esteroide sintético 17-lactona que pertenece a la familia (I) descrita anteriormente. De forma todavía más preferente, se utiliza la 7α-acetiltio-3-oxo-17α-pregn-4-en-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 general química es la siguiente (http://www.chemblink.com):



La eplerenona, igualmente denominada epoximexrenona, es un derivado epoxi: 9,11-epoxi-espirolactona (US 4.559.332). El nombre químico completo es ácido pregn-4-en-7,21-dicarboxílico, 9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxo, y-lactona, metil éster (7α, 11 α, 17α). Es comercializada, en medicina humana, entre otros con la denominación comercial Inspra®. La fórmula general es la siguiente (http://www.chemblink.com):



Según la presente descripción, se entiende por espironolactona, el compuesto como tal, sus derivados y/o sus metabolitos. Como ejemplos de derivados de la espironolactona, se pueden citar los isómeros ópticamente activos de la espironolactona, los derivados mono o bis-ciclopropilo de la espironolactona, o los derivados epoxi, tales como el 9α,11α-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 según la presente descripción. Como ejemplos de los metabolitos de la espironolactona, se pueden citar sin limitación, la canrenona, el ácido canrenónico, la 15β-OH canrenona, la 21-OH canrenona, el canrenoato de potasio, la 7α-tio-espironolactona, la 7α-tiometil-espironolactona o la 6-β-hidroxi-7-α-tiometil-espironolactona.

Los compuestos de tipo espironolactona, tales como la espironolactona, la eplerenona, los derivados o los metabolitos de estos compuestos se administran en dosis superiores a las que se utilizan convencionalmente para los tratamientos de la insuficiencia cardíaca en humanos. Estas dosis generalmente se califican de dosis diuréticas e inducen en el paciente humano efectos secundarios de hipercalemia. Los inventores han descubierto que las dosis de los compuestos de tipo espironolactona que tienen un efecto diurético en los animales mamíferos no humanos

que son idénticas a las que provocan un efecto diurético en humanos no inducen, contrariamente a lo que se observa en humanos, efectos secundarios de hipercalemia en el subgrupo de pacientes constituido por animales mamíferos no humanos.

Las composiciones según la presente descripción que comprenden preferentemente la espironolactona o la eplerenona o los derivados y los metabolitos de estos compuestos como antagonista de la aldosterona son particularmente útiles cuando se administran según las posologías para el tratamiento y/o la prevención de la insuficiencia cardíaca en los animales no humanos tales como perros y/o gatos, principalmente en las etapas iniciales de la patología. Preferentemente, las composiciones se administran antes de la aparición de edemas en estos animales enfermos.

En humanos 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 más de 50 mg/día para no provocar hipercalemia en humanos. Las dosis humanas se describen a veces en los animales por extrapolación alométrica, método que tiene en consideración diferentes parámetros fisiológicos tales como principalmente la farmacocinética. La ecuación alométrica normalmente aplicada es la siguiente:

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

BW, Body Weight: peso

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

Utilizando esta ecuación alométrica, los aclaramientos para perros y humanos se calculan, con un peso (BW) de 70 kg y de 10 kg respectivamente para humanos y perros. Los aclaramientos así calculados se recogen en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Especies	Peso (kg)	Aclaramiento (L/h)
Perro	10	1,831
Humano	70	5,253

En consecuencia, las dosis de 12,5; 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 según la siguiente ecuación: $Dosis_{perro} = (Dosis_{humano} \times Cl_{perro})/Cl_{humano}$, se presentan en la Tabla 2 siguiente:

Tabla 2

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

Según los inventores, las proporciones terapéuticas eficaces de antagonista de la aldosterona, sin efectos secundarios de hipercalemia en los animales mamíferos no humanos, son superiores a 1 mg/kg/día e inferiores a 5 mg/kg/día, comprendidas entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendidas entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía mías preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma.

En efecto, las proporciones terapéuticamente eficaces sin efectos secundarios transitorios en los animales mamíferos no humanos del antagonista del receptor de la aldosterona son de aproximadamente 0,88 a 5 mg/kg/día,

o de aproximadamente 1 a 5 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 4 mg/kg/día, o incluso de aproximadamente 1 a 3 mg/kg/día y preferentemente de aproximadamente 2 mg/kg/día o de aproximadamente 4 mg/kg/día.

Dichas dosis de espironolactona se establecen generalmente como teniendo igualmente un efecto diurético en humanos, y por lo tanto no pueden ser utilizadas en humanos solas o en combinación con IEC, ya que provocan un importante efecto secundario de hipercalemia en los pacientes humanos así tratados, que no es compatible con el tratamiento deseado de la insuficiencia cardíaca.

Se ha constatado de forma sorprendente que dichas dosis elevadas de espironolactona de 1 mg/kg/día e inferiores a 5 mg/kg/día, comprendidas entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendidas entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día y administradas cada 24 horas en una sola toma, no inducen efectos secundarios similares de hipercalemia en los animales mamíferos no humanos, o no inducen más que una hipercalemia pequeña y transitoria. En efecto, cuando los animales mamíferos no humanos son tratados con las composiciones según el presente texto, los índices de potasio circulante permanecen esencialmente constantes o son débil y transitoriamente incrementadas a concentraciones comprendidas entre 5,9 a 6,4 mmol/L o bien comprendidas entre 6,5 y 7,5 mmol/L, y permanecen inferiores a 7,5 mmol/L. No se ha observado ningún efecto secundario importante de hipercalemia durante el tratamiento de los animales mamíferos no humanos como se ha demostrado por otra parte en los ejemplos.

Las dosis de antagonista de la aldosterona, por ejemplo de espironolactona, de eplerenona, de los derivados, o metabolitos de estos compuestos se adaptan a cada mamífero tratado en función del peso de forma que se respete la posología prescrita por el presente texto superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma.

Según la presente descripción, se efectúa una sola administración en 24 horas de antagonista de la aldosterona tal como la espironolactona a dosis elevadas, aún cuando la concentración plasmática de espironolactona disminuye rápidamente 4 horas después de la administración oral (Figura 1). Los antagonistas de la aldosterona tales como la espironolactona, sus derivados, o sus metabolitos, se administran preferentemente a los animales enfermos, en una sola toma una vez por día, por ejemplo durante la toma de alimentos, bien mezclados con la ración de alimentos, bien directamente en la boca después de la comida. Preferentemente, las composiciones se administran en las etapas precoces de la insuficiencia cardíaca y principalmente antes de la aparición de edemas en estos animales enfermos. No se ha observado ningún efecto secundario de hipercalemia en los animales así tratados.

Tal como se ha demostrado principalmente en el Ejemplo 1 siguiente, la dosis diaria óptima de espironolactona se ha determinado en los animales no humanos tales como los perros, por ejemplo. De forma sorprendente esta dosis es bastante superior a la dosis normalmente utilizada para el tratamiento de los pacientes humanos. Esta dosis óptima es superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día, y puede llegar hasta 6 ó 7 mg/kg/día para el tratamiento de los animales no humanos, con un máximo de 8 mg/kg/día.

La utilización de estas nuevas posologías de espironolactona permite restablecer la relación sodio-potasio plasmático, inducido por la hiperaldosteronemia reproduciendo el modelo de la insuficiencia cardíaca. La utilización de estas nuevas posologías de espironolactona permite restablecer concentraciones urinarias de sodio y potasio fisiológicos y obtener una normalización de la relación ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$). Las dosis terapéuticamente eficaces y no tóxicas de espironolactona, sus derivados, o sus metabolitos tales como se han descrito actualmente por los inventores son superiores a 1 mg/kg/día e inferiores a 5 mg/kg/día, comprendidas entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendidas entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día y administradas cada 24 horas en una sola toma a los animales para permitir la normalización de la relación log ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$) y tratar y/o prevenir las patologías mayores de animales no humanos, que son las insuficiencias cardíacas.

Según la presente descripción, las composiciones de espironolactona, sus derivados, o sus metabolitos, administradas en una sola toma y en una dosis superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día son particularmente útiles para tratar los animales no humanos que padecen insuficiencia cardíaca, sin efectos secundarios de hipercalemia. La insuficiencia cardíaca tiene como origen cardiopatías que pueden ser de dos categorías: cardiopatías congénitas o cardiopatías adquiridas. Las primeras son malformaciones cardíacas congénitas. Contrariamente a las afecciones congénitas, las cardiopatías adquiridas aparecen en el transcurso de la vida del animal, generalmente tardíamente (> 6-8 años). Son de orígenes variados, pero predominan dos afecciones de forma muy clara en los perros: la enfermedad valvular degenerativa (MVD) y la cardiomiopatía dilatada (CMD).

La MDV que también se denomina endocardiosis valvular, insuficiencia valvular o valvulopatía, representa 80% de las cardiopatías de los perros. La MVD se caracteriza por una alteración de las válvulas atrioventriculares

(mayoritariamente mitral, a veces mixta) que conduce a una falta de estanqueidad durante la sístole ventricular. Hay entonces una regurgitación de sangre en el atrio que conduce a una bajada del volumen de eyección sistólica y una sobrecarga volumétrica en el atrio. Cuando las lesiones valvulares progresan, también puede haber una afección y una ruptura de las cuerdas tendinosas, que agravan la fuga valvular y el pronóstico vital. El primer medio de detección de la MVD es la auscultación; con la fuga mitral aparece un soplo (sistólico izquierdo de la punta), cuya intensidad está relacionada con la importancia de la regurgitación, también se utiliza ampliamente la ecocardiografía. Con la progresión de la afección, se observa en primer lugar una dilatación atrial y después una dilatación ventricular. En esta etapa, la función sistólica se altera muy precozmente. Cuando la válvula mitral está afectada, la insuficiencia cardíaca resultante es en primer lugar izquierda; en los casos avanzados, puede resultar global, izquierda y derecha. El establecimiento de mecanismos compensadores se hace de forma progresiva, la aparición de una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es relativamente tardía e induce edemas e hipertensión pulmonar durante la ICC izquierda; ascitis durante la insuficiencia cardíaca derecha; La evolución de la MVD se cuenta en meses o en años.

La CMD es una afección primitiva del miocardio de los animales no humanos, perros o gatos. En su forma clásica, se manifiesta por un adelgazamiento de las paredes del miocardio ventricular y una dilatación de las cavidades cardiacas. El alcance de la función sistólica es precoz y profundo. La CMD es una afección de evolución generalmente muy rápida, con instalación de una ICC brutal y descompensada.

Las composiciones de espironolactona, sus derivados, o sus metabolitos tales como se han descrito anteriormente permiten igualmente prevenir y/o tratar las patologías de los gatos que son cardiomiopatías hipertróficas felinas (CMD, o cardiomiopatías dilatadas y/o CMH, o cardiomiopatías hipertróficas). Estas últimas se caracterizan por un espesamiento del miocardio ventricular que reduce poco a poco el volumen de la cavidad ventricular. El volumen de la sangre que puede aceptar la cavidad se reduce de esta manera, lo que induce con el tiempo, como en el caso de la CMD, una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Preferentemente, las composiciones de espironolactona, sus derivados o sus metabolitos, y dosis anteriormente descritos son particularmente útiles para tratar los animales mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca congestiva con regurgitación valvular. Tal como se ha descrito anteriormente, las válvulas cardíacas fallan entonces y el corazón ya no es capaz de asegurar una perfusión suficiente de los diferentes órganos. La sangre se estanca en las venas, y se difunde líquido plasmático en los tejidos, provocando edemas y derrame.

Por animales mamíferos no humanos, se entiende de forma general cualquier especie de mamíferos. Preferentemente, las composiciones según el presente texto están destinadas a animales de compañía, tales como por ejemplo perros, gatos y caballos.

Las composiciones que comprenden dosis elevadas de antagonista de la aldosterona, tal como la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos se utilizan asociados a una terapia estándar para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Preferentemente, las composiciones de espironolactona, sus derivados, o sus metabolitos se utilizan asociados con una terapia estándar para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

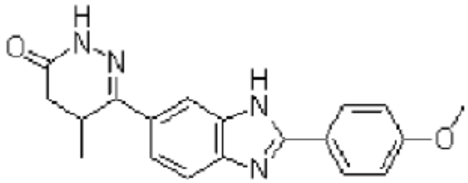
Según la presente descripción, se entiende por terapia estándar de la insuficiencia cardíaca, los IEC, antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II o sartanes), digitálicos, inótropos, inodilatadores, diuréticos, vasodilatadores, beta bloqueadores y/o antagonistas cálcicos.

Según un modo de realización preferido, las composiciones de espironolactona, sus derivados o sus metabolitos tales como se han descrito en el presente texto se utilizan en combinación con un IEC. Entre los IEC, se pueden citar principalmente el benazeprilo, enalaprilo, captoprilo, cilazaprilo, fosinprilo, imidaprilo, lisinoprilo, moexiprilo, perindoprilo, quinaprilo, ramiprilo, espiraprilo, o también el trandolapriol. Preferentemente, el benazeprilo o el enalaprilo se utilizan en las composiciones descritas en la presente memoria en combinación con la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos. Las dosis terapéuticas eficaces de inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina utilizadas en las composiciones son de aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 0,25 mg/kg/día para el benazeprilo y 0,5 mg/kg/día para el enalaprilo.

Alternativamente, las composiciones de espironolactona, sus derivados o sus metabolitos tales como se describen en el presente texto se utilizan combinados con antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II, igualmente denominados ARA-II o sartanes. Estos compuestos actúan como inhibidores competitivos de la angiotensina II a nivel del receptor AT-1, bloqueando así el efecto de la angiotensina II a nivel del receptor AT-1 de la angiotensina. Como ejemplos de estos compuestos, se puede citar el candesartán, el cardesartán cilexetilo, el prosartán, el irbesartán, el losartán, la sal potásica del losartán, el olmesartán, el telmisartán o el valsartán. Éstos se utilizan en las asociaciones según el presente texto en dosis terapéuticas eficaces.

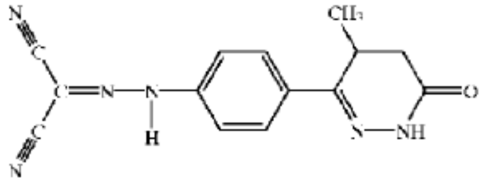
Según otro modo de realización preferido de los inventores, las composiciones comprenden cantidades terapéuticas eficaces de antagonistas de la aldosterona en una sola toma diaria, tales como la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos según las posologías anteriormente prescritas asociadas con una cantidad terapéutica eficaz de inótropo o inodilatador tal como, por ejemplo, el pimobendán o el levosimendán. El pimobendán corresponde a la

4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazona cuya estructura química es la siguiente:



El pimobendán está descrito entre otros en las patentes US 4.361.563 y EP008391 y se comercializa con el nombre Vetmedin® por Boehringer Ingelheim. Por sus mecanismos de acción (sensibilizador cálcico e inhibidor de la fosfodiesterasa III), es inótropo positivo (aumento de la contractibilidad), lusitrópico 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 (ligada a un aumento de la afinidad de la troponina por el calcio) se ejerce 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 pimobendán se administran por vía oral con las composiciones descritas en el presente texto. Por ejemplo, estas dosis pueden ser de aproximadamente 0,25 a 2 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día.

Se puede citar igualmente el levosimendán 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]propano-nitrilo cuya estructura química es la siguiente:



El levosimendán se puede administrar oralmente o por inyección. Las dosis terapéuticas eficaces de levosimendán se utilizan en las composiciones descritas en el presente texto. Estas dosis pueden estar por ejemplo comprendidas entre 0,025 y 0,5 mg/kg/día según la vía de administración elegida. Como ejemplos, cuando se administraban 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).

De forma todavía más preferente, las composiciones comprenden cantidades terapéuticas eficaces de antagonistas de la aldosterona, tales como la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos administradas según las posologías anteriormente descritas asociadas con cantidades terapéuticas eficaces de inótropos o inodilatadores tales como el pimobendán o el levosimendán y un IEC, tal como el benazeprilo o el enalaprilo. Estas composiciones son particularmente eficaces para tratar y/o prevenir las MVD de los perros, las CMD de los perros y gatos así como los CMH de los gatos.

Las composiciones de antagonistas de la aldosterona tales como la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos tales como se han descrito en la presente memoria se pueden administrar con vasodilatadores, tal como el nitroprusiato de sodio, la nitroglicerina, o el nitrato de isosorbida, y/o diuréticos tales como la furosemida, la bumetanida, la torasemida, o los tiazídicos tales como la clorotiazida o la hidroclorotiazida. Los diuréticos se utilizan en caso de signos congestivos marcados (edema pulmonar, ascitis, ...), con la dosis más baja necesaria. Cuando las composiciones aquí descritas se administran asociadas con un diurético, éste es preferentemente la furosemida en una dosis de 4-8 mg/kg/día y es también administrada.

Las composiciones de antagonistas de la aldosterona tales como la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos anteriormente descritos pueden además ser administradas con otros tratamientos usuales de la insuficiencia cardíaca tales como los digitálicos entre los cuales está la digoxina como terapia estándar de la insuficiencia cardíaca principalmente para el tratamiento de las arritmias supraventriculares, en particular de la fibrilación atrial.

Las dosis diarias de estos tratamientos usuales de la insuficiencia cardíaca se adaptan a cada uno de los mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca, y se tratan con las composiciones descritas en la presente memoria proporcionadas por los inventores.

Las composiciones presentes son útiles para tratar y/o prevenir las enfermedades valvulares degenerativas (MVD) en los perros, la cardiomiopatía dilatada (CMD) en perros y gatos y la cardiomiopatía hipertrófica (CMH) en los

gatos. Igualmente, son particularmente apropiadas para el tratamiento de los animales no humanos que padecen insuficiencia cardíaca.

Se entiende por dosis terapéutica eficaz o activa, una cantidad susceptible de restablecer la relación sodio-potasio plasmática y/o inducir un efecto terapéutico suficiente y así permitir una reducción del índice de mortalidad y/o de morbilidad importante. Igualmente, se entiende por dosis terapéutica activa, una cantidad de cada uno de los ingredientes activos susceptibles de producir en combinación un efecto terapéutico suficiente y así permitir una reducción de la mortalidad y/o de la morbilidad.

Según la presente descripción, el riesgo de mortalidad observado se reduce en un porcentaje de al menos 50%. De forma más preferente, el porcentaje de reducción del riesgo de mortalidad está comprendido entre aproximadamente 80% y 50%, 80% y 55%, 80% y 60%, 80% y 65%, 80% y 70%, o entre 80% y 75%, y es por ejemplo de aproximadamente 80%, 73%, 67%, 65% o 59%. El efecto protector es particularmente importante para los animales que padecen insuficiencia cardíaca incluyendo las etapas iniciales. El riesgo de morbi-mortalidad se reduce al menos en 40% o al menos en 46%.

Estas composiciones de espironolactona, sus derivados o sus metabolitos en administración única en 24 h y/o asociadas con cantidades terapéuticas eficaces de IEC, de antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II o sartanes), de digitálicos, de inótropos, de inodilatadores, de diuréticos, de vasodilatadores, de beta bloqueadores y/o de antagonistas cálcicos son eficaces para el tratamiento y/o la prevención de las insuficiencias cardíacas en los animales mamíferos no humanos. Las composiciones descritas en la presente memoria son particularmente eficaces para el tratamiento de las insuficiencias cardíacas congestivas con regurgitación valvular. En efecto, se ha demostrado que los perros que sufren principalmente de insuficiencia cardíaca congestiva debido a una regurgitación valvular a los que se administran las composiciones de espironolactona, sus derivados o sus metabolitos según las posologías anteriormente descritas y en una sola toma asociadas con una terapia estándar, presentan una duración de vida más larga que los perros que han recibido solo una terapia estándar. Esta posología se puede mantener en tratamiento a largo plazo por ejemplo durante 15 meses o 36 meses. En efecto, a largo plazo, se ha demostrado que la insuficiencia cardíaca de los sujetos animales no humanos se agrava menos que las de los perros que han recibido solamente una terapia estándar.

Los animales mamíferos no humanos pueden recibir preferentemente dosis terapéuticamente eficaces de espironolactona y de benazeprilo. Éstos se pueden administrar de forma secuencial o simultánea según cualquier vía de administración bien conocida en la técnica y adaptada al tratamiento de cada uno de los animales, tales como las vías nasal, oral y parenteral. Los métodos proporcionados en la presente memoria por los inventores permiten el tratamiento de sujetos que padecen insuficiencia cardíaca, principalmente los animales de compañía tales como, por ejemplo, los perros, los gatos o los caballos. Cuando los métodos según este modo de realización se destinan al tratamiento de perros que padecen insuficiencia cardíaca, se administra una dosis diaria de antagonista del receptor de la aldosterona comprendida entre 0,88 y 5 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 2 mg/kg/día, y una dosis diaria de inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina comprendida entre 0,1 y 0,6 mg/kg/día y preferentemente de alrededor de 0,25 mg/kg/día. Cuando los métodos según este modo de realización se destinan al tratamiento de los gatos que padecen insuficiencia cardíaca, se administra una dosis diaria de antagonista del receptor de la aldosterona comprendida entre 0,88 y 5 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 2 mg/kg/día, y una dosis diaria de inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina comprendida entre 0,1 y 0,6 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 0,25 mg/kg/día. Finalmente, cuando los métodos según este modo de realización se destinan al tratamiento de los caballos que padecen insuficiencia cardíaca, se administra una dosis diaria de antagonista del receptor de la aldosterona comprendida entre 0,88 y 5 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 2 mg/kg/día, y una dosis diaria de inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina comprendida entre 0,1 y 0,6 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 0,25 mg/kg/día. Tal como se ha indicado anteriormente, las administraciones se pueden efectuar de forma simultánea o secuencial.

Las composiciones o medicamentos veterinarios aquí descritos se pueden presentar en todas las formas apropiadas según los modos de administración deseados por ejemplo por vía nasal, oral, intradérmica, cutánea o parenteral. Pueden estar por lo tanto en forma de una disolución o de una suspensión líquida nasal, oral o inyectable, o en forma sólida o semi-sólida, polvos, comprimidos, cápsulas, gránulos, grageas, cápsulas duras, pulverizaciones, sellos, píldoras, tabletas, pastas, implantes o geles.

Según las formulaciones de las composiciones y medicamentos utilizados, éstas pueden comprender además ingredientes convencionalmente utilizados en farmacia para la preparación de las formulaciones líquidas o sólidas para una administración por vía nasal, oral, intradérmica, cutánea o parenteral. Así las composiciones descritas en la presente memoria pueden comprender según el tipo de formulaciones, un agente de fluidez, un lubrificante y cualquier excipiente de masa conveniente, tal como la lactosa, la celulosa, o los almidones. Como lubricante, se puede utilizar el ácido esteárico, el estearato de magnesio, la L-leucina o, por ejemplo, el tribehenato de glicerol. Como agente de desintegración, se puede utilizar el carboximetilalmidón sódico, la carboximetilcelulosa sódica reticulada o, por ejemplo, la polivinilpirrolidona reticulada. Como agente de fluidez, se puede utilizar la sílice pura o el dióxido de silicio coloidal.

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

Cuando las composiciones se presentan en forma de comprimidos, éstos son por ejemplo comprimidos de espironolactona de 10 mg, 40 mg u 80 mg. Los comprimidos son separables para permitir cortarlos y respetar así la posología según la invención en una sola toma diaria.

Las preparaciones inyectables se preparan por mezcla de cantidades terapéuticamente eficaces de antagonistas de la aldosterona y por ejemplo de IEC y/o un inótropo, incluso un inodilatador, con un regulador de pH, un agente tampón, un agente de puesta en suspensión, un agente de solubilización, un estabilizante, un agente de tonicidad y/o un conservante, y por transformación de la mezcla una inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o perfusión, según un procedimiento clásico. Llegado el caso, las preparaciones inyectables se pueden liofilizar según un procedimiento clásico. Ejemplos de agentes de puesta en suspensión engloban la metilcelulosa, el polisorbato 80, la hidroxietilcelulosa, la goma de xantano, la carboximetilcelulosa sódica y el monolaurato de sorbitán polietoxilado. Ejemplos de agente de solubilización engloban el aceite de ricino solidificado con polioxietileno, el polisorbato 80, la nicotinamida, el monolaurato de sorbitán polietoxilado, el macrogol y el éster etílico y el éster etílico de ácido graso del aceite de ricino. Además, el estabilizante engloba el sulfito de sodio, el metasulfito de sodio y el éter, mientras que el conservante engloba el p-didroxibenzoato de metilo, el p-hidroxibenzoato de etilo, el ácido sórbico, el fenol, el cresol y el clorocresol. Un ejemplo de agente de tonicidad es el manitol. Durante la preparación de las disoluciones o suspensiones inyectables, es deseable estar pendiente de que sean isotónicas con la sangre.

La presente descripción proporciona por otra parte un kit de uso veterinario destinado al tratamiento de sujetos mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca, que tienen al menos un compartimento para un acondicionamiento estéril o no, separado o no, separado para una administración simultánea o secuencial de las dosis diarias de antagonista de la aldosterona sola o asociada con un tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo un IEC, un antagonista del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II o sartanes), digitálico, un inótropo, un inodilatador, un diurético, un vasodilatador, un beta bloqueador y/o un antagonista cálcico. El o los compartimentos pueden comprender así una dosis diaria de antagonista de la aldosterona superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de manera todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día ó 4 mg/kg/día, y/o una dosis diaria de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina de aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 0,25 mg/kg/día para el benazeprilo y 0,5 mg/kg/día para el enalaprilo, y/o aproximadamente 0,25-2 mg/kg/día de pimobendán, y/o aproximadamente 0,025-0,5 mg/kg/día de levosimendán.

El kit según este modo de realización facilita la administración de las posologías prescritas a cada sujeto, de forma simultánea o secuencial, y al menos una vez por día. Igualmente, el kit descrito en la presente memoria comprende un acondicionamiento estéril o no estéril del antagonista de la aldosterona con sin terapia estándar, adaptado para su administración oral, nasal, intradérmica, cutánea o parenteral, así como los medios que permiten la administración de estas formulaciones. Finalmente, los kits proporcionados en la presente memoria por los inventores, comprenden además un emplazamiento para una ficha de instrucciones relativa al modo de operación y el modo de administración de las formulaciones.

Los antagonistas de la aldosterona y los tratamientos estándar de la insuficiencia cardíaca, tales como los IEC, antagonistas del receptor AT-1, de la angiotensina (ARA-II o sartanes), digitálicos, inótropos, inodilatadores, diuréticos, vasodilatadores, beta bloqueadores y/o antagonistas cálcicos son tales como se han descrito anteriormente para las composiciones, y pueden ser administrados ventajosamente de forma simultánea o secuencial, por vía nasal, oral, intradérmica, cutánea o parenteral. Igualmente, las dosis apropiadas para cada uno de los animales mamíferos no humanos a tratar son tales como se han descrito anteriormente por ejemplo para los perros, gatos o caballos.

La utilización de cantidades terapéuticas eficaces de un antagonista de la aldosterona tal como la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos también está descrita con el fin de preparar un medicamento veterinario para la prevención y/o el tratamiento de los animales no humanos que padecen insuficiencia cardíaca no descompensada, sin provocar efectos secundarios de hipercalemia. Dicho antagonista de la aldosterona se administra en una dosis diaria superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma aún más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma.

Preferentemente, las composiciones según la presente descripción se administran en las etapas iniciales de la insuficiencia cardíaca, principalmente antes de la aparición de los edemas en los animales no humanos así tratados.

Se utilizan preferentemente cantidades terapéuticas eficaces de un antagonista de la aldosterona asociadas con una terapia estándar de la insuficiencia cardíaca, tales como IEC, antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II o sartanes), digitálicos, inótropos, inodilatadores, diuréticos, vasodilatadores, beta bloqueadores, y/o

antagonistas cálcicos con el fin de preparar un medicamento veterinario destinado a reducir el índice de mortalidad y/o de morbilidad de los sujetos animales mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca, sin provocar efectos secundarios de hipercalemia. Dicho antagonista de la aldosterona se administra en una dosis diaria superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma.

Los antagonistas de la aldosterona son tales como se han descrito anteriormente y se eligen preferentemente entre la espironolactona o la eplerenona o derivados y metabolitos de estos compuestos. Las terapias estándar de la insuficiencia cardíaca son tal como se han descrito anteriormente y se pueden elegir entre los IEC, los antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II o sartanes), los digitálicos, los inótropos, los inodilatadores, los diuréticos, los vasodilatadores, los beta bloqueadores y/o los antagonistas cálcicos. Los IEC son por ejemplo, el alaceprilo, el benazeprilo, el captoprilo, el cilazaprilo, el delaprilo, el enalaprilo, el enalaprilato, el fosinoprilo, el fosinoprilato, el imidaprilo, el idraprilo, el lisinoprilo, el perindoprilo, el quinaprilo, el ramiprilo, el acetato de saralasina, el perindropilato, el temocaprilo, el trandolaprilo, el ceranaprilo, el moexiprilo, el quinaprilato, el espiraprilo, una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de estos compuestos. Preferentemente se utilizan el benazeprilo, sus derivados tales como el hidrocloruro de benazeprilo, y/o el enalaprilo.

Las utilizaciones según este modo de realización permiten la preparación de medicamento de uso veterinario para el tratamiento de los animales mamíferos no humanos, principalmente los animales de compañía, tales como, por ejemplo, los perros, los gatos o los caballos. Estas utilizaciones permiten principalmente la preparación de medicamentos de uso veterinario para el tratamiento de las MVD de los perros, de las CMD de los perros y gatos, y de las CMH de los gatos.

Cuando los medicamentos veterinarios se utilizan para el tratamiento de los perros, la dosis diaria de antagonista de la aldosterona utilizada es superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma. La dosis diaria de inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina está comprendida entre 0,1 y 0,6 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 0,25 mg/kg/día para el benazeprilo, y 0,5 mg/kg/día para el enalaprilo. Éstos pueden comprender también una dosis terapéutica eficaz de un inótropo tal como el pimobendán o el levosimendán. Por ejemplo, una dosis terapéutica eficaz puede estar comprendida entre 0,25 mg/kg/día para el pimobendán y 0,025-0,5 mg/kg/día para el levosimendán.

Tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones veterinarias y los medicamentos destinados al tratamiento de los animales de compañía se pueden presentar en cualquier forma apropiada según los modos de administración deseados por ejemplo por vía nasal, oral, intradérmica, cutánea o parenteral. Por lo tanto, pueden estar en forma de una disolución líquida oral o inyectable, en forma de una suspensión o en forma sólida o semisólida, polvos, comprimidos, cápsulas, gránulos, grageas, cápsulas duras, pulverizaciones, sellos, píldoras, tabletas, pastas, implantes o geles.

Todavía otro objetivo descrito en el presente texto consiste en un método de tratamiento y/o de prevención de los animales no humanos que padecen insuficiencia cardíaca no descompensada, sin provocar efectos secundarios de hipercalemia no reversible. El método comprende la administración de composiciones de antagonista de la aldosterona, tal como por ejemplo la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos, en una sola toma por día, y según las posologías descritas anteriormente. Los métodos de tratamiento según la presente descripción consisten preferentemente en administrar dichas composiciones en las etapas iniciales de la insuficiencia cardíaca, principalmente antes de la aparición de edemas en los animales no humanos así tratados.

La presente descripción tiene igualmente como objetivo un método de tratamiento de animales no humanos que padecen insuficiencia cardíaca, principalmente el MVD en los perros, la CMD de perros y gatos, y la CMH en los gatos, que comprende la administración de composiciones de antagonista de la aldosterona, tal como por ejemplo la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos, en una sola toma por día, y según las posologías descritas en la presente memoria asociadas a una terapia estándar de la insuficiencia cardíaca.

La presente descripción tiene además como objetivo un método de reducción del índice de mortalidad y/o de morbilidad de los sujetos animales mamíferos no humanos que padecen insuficiencia cardíaca que comprende la administración de cantidades terapéuticas eficaces de un antagonista de la aldosterona sola o en combinación con los IEC, los antagonistas del receptor AT-1 de la angiotensina II (ARA-II o sartanes), los digitálicos, los inótropos, los inodilatadores, los diuréticos, los vasodilatadores, los beta bloqueadores y/o los antagonistas cálcicos. El antagonista de la aldosterona se administra en una dosis diaria superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma, y la reducción del riesgo de mortalidad observada es de al menos 50%. De forma más preferente, la reducción del riesgo de mortalidad está comprendida entre aproximadamente 80% y 50%, 80% y 55%, 80% y 60%, entre 80% y 65%, entre 80% y 70%, o entre 80% y 75%, y es por ejemplo de aproximadamente 80%, 73%, 67%, 65% o 59%. El efecto protector es particularmente importante para animales que padecen insuficiencia

cardíaca que incluye etapas iniciales de la patología. Según este modo de realización, el riesgo de morbi-mortalidad se reduce al menos en un 40% o al menos en un 46%. Por otra parte, los métodos de tratamiento aquí descritos no provocan efectos secundarios de hipercalemia. Según los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria, el antagonista de la aldosterona se puede utilizar solo o asociado con una terapia estándar de la insuficiencia cardíaca, que se administra entonces en una dosis terapéuticamente eficaz de aproximadamente 0,1 a 0,6 mg/kg/día, tal como preferentemente de aproximadamente 0,25 mg/kg/día para el benazeprilo y/o aproximadamente 0,5 mg/kg/día de enalaprilo, y/o una dosis de 0,25-2 mg/kg/día de pimobendán y/o una dosis de 0,025-0,5 mg/kg/día de levosimendán.

Los antagonistas de la aldosterona, así como las terapias estándar de la insuficiencia cardíaca, tales como se han descrito anteriormente se pueden utilizar en el método descrito en la presente memoria. Preferentemente, la espironolactona o la eplerenona, o los derivados y los metabolitos de estos compuestos se administran como antagonista de la aldosterona según los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria. Cuando la espironolactona, sus derivados o sus metabolitos se administran en asociación con una terapia estándar, por ejemplo con un IEC, éstos se pueden elegir entre el alaceprilo, el benazeprilo, el captoprilo, el cilazaprilo, el delaprilo, el enalaprilo, el enalaprilato, el fosinoprilo, el fosinoprilato, el imidaprilo, el idraprilo, el lisinoprilo, el perindoprilo, el quinaprilo, el ramiprilo, el acetato de saralasina, el perindropilato, el temocaprilo, el trandolaprilo, el ceranaprilo, el moexiprilo, el quinaprilato, el espiraprilo, las sales o los ésteres farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Los animales mamíferos no humanos reciben preferentemente dosis terapéuticas eficaces de espironolactona, sus derivados o sus metabolitos y de benazeprilo o del enalaprilo y/o de pimobendán y/o el levosimendán. Éstos se pueden administrar de forma secuencial o simultánea según cualquier vía de administración bien conocida en la técnica y adaptadas al tratamiento de cada uno de los animales, tales como las vías nasal, oral, intradérmica, cutánea y parenteral.

Los métodos descritos en la presente memoria permiten el tratamiento de sujetos que padecen insuficiencia cardíaca, principalmente los animales de compañía tales como por ejemplo, los perros, los gatos o los caballos.

Cuando los métodos según este modo de realización se destinan al tratamiento de perros que padecen MVD o CMD, una dosis diaria de antagonista de la aldosterona comprendida entre 0,88 y 5 mg/kg/día, 1-5 mg/kg/día, 1,5-5 mg/kg/día, 1,8-5 mg/kg/día, o 2-5 mg/kg/día, y preferentemente de aproximadamente 2 mg/kg/día, en una sola toma, asociada con una terapia estándar tal como IEC a razón de 0,1 y 0,6 mg/kg/día y/o un inótropo (incluso un inodilatador), tal como el pimobendán. Una dosis terapéutica eficaz de pimobendán puede ser por ejemplo de 0,25-2 mg/kg/día.

Cuando los métodos según este modo de realización se destinan al tratamiento de gatos que padecen CMD o CMH, una dosis diaria de antagonista de la aldosterona superior a 1 mg/kg/día e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma se puede administrar sola o asociada por ejemplo con una dosis de IEC comprendida entre 0,1 y 0,6 mg/kg/día, y/o una dosis de pimobendán de 0,25-2 mg/kg/día. Los gatos que padecen CMH se tratan en el marco de la presente descripción mediante la administración de una dosis diaria de antagonista de la aldosterona superior a 1 mg/kg/día, e inferior a 5 mg/kg/día, comprendida entre 1,5 y 5 mg/kg/día, 1,8 y 5 mg/kg/día, 1,5 y 4 mg/kg/día, 1,5 y 3 mg/kg/día, preferentemente comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, y de forma todavía más preferente de aproximadamente 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día en una sola toma se puede administrar sola o asociada por ejemplo con una dosis de IEC comprendida entre 0,1 y 0,6 mg/kg/día.

Estas administraciones se pueden efectuar separadamente o asociadas de forma simultánea o secuencial. Igualmente, las composiciones administradas tales como se han descrito anteriormente se pueden presentar en forma de disoluciones líquidas, en forma de suspensiones, sólidas o semisólidas, en forma de polvos, de comprimidos, de cápsulas, de gránulos, de grageas, de cápsulas duras, de pulverizaciones, de sellos, de píldoras, de tabletas, de pastas, de implantes o de geles.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se han realizado estudios farmacocinéticos de la espironolactona en administración oral en diferentes especies, tales como ratas, perros, y monos utilizando espironolactona marcada (22-^{14}Cespironolactona). Los resultados se han presentado en forma de curvas logarítmicas en la Figura 1, y muestran un porcentaje de radiactividad en el plasma elevado en ratas (66%) y perros (76%) y más bajo en monos (33%) después de 4 horas de administración de espironolactona por vía oral.

Se ha descubierto según la presente descripción que contrariamente a las dosis utilizadas para los tratamientos de pacientes humanos, la dosis óptima de espironolactona para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en los animales de compañía tales como perros, gatos y caballos estaba próxima a 2 mg/kg/día. Los cambios de los

valores logarítmicos ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$) inducidos por la aldosterona se han medido después de tratamiento con espironolactona.

Para realizar estos estudios, se han utilizado perros sanos de raza beagle (n = 15) de menos de un año de edad, y que pesaban entre 11,9 y 14,3 kg al comienzo del estudio. Previamente han sido tatuados para poderles identificar fácilmente y se han colocado en cajas individuales de acero inoxidable. La temperatura de la habitación se ha mantenido entre 17-21º, y la humedad entre 45 y 65%. Por otra parte, las habitaciones se han iluminado durante 12 horas y luego se han dejado a oscuras durante 12 horas.

Se ha utilizado el modelo de evaluación de la actividad anti-aldosterona tal como se ha descrito por Hofman L.M. *et al.* (1975, *The Journal of Pharmacology and Expermimental Therapeutics*, **194**, 450-456). Según este modelo experimental, se ha inyectado la aldosterona inmediatamente después de la administración oral de comprimidos de espironolactona (10 mg, 40 mg u 80 mg). Se ha efectuado un estudio preliminar con el fin de determinar el valor de la ED_{80} para el efecto natriurético de la aldosterona sola. Todos los animales habían sido dosificados de forma sucesiva con un vector (grupo testigo) y luego en presencia de aldosterona administrada en dosis crecientes de 0,3 µg/kg; 1 µg/kg y 3 µg/kg. Se ha dejado un periodo de eliminación de al menos 48 horas entre cada administración. La dosis óptima de aldosterona de 3 µg/kg se ha elegido así al final de este estudio preliminar, y constituye una dosis de referencia que permite establecer correlaciones con la aldosteronemia observada en los perros que sufren insuficiencia cardíaca.

Los perros descritos anteriormente se han asignado a diferentes grupos de tratamiento (A, B, C, D y E) y se ha dejado un periodo de reposo entre los tratamientos.

Las dosis de espironolactona ensayadas se han administrado por alimentación forzada durante una sola administración. Los comprimidos de espironolactona se han dividido en dos partes y se ha administrado un máximo de tres comprimidos al perro con el objetivo de alcanzar la dosis. Un grupo A de control negativo no ha recibido más que el excipiente farmacéutico. El grupo B de control positivo no ha recibido más que 3 µg/kg de aldosterona. El grupo C ha recibido 3 µg/kg de aldosterona y 0,88 mg/kg de espironolactona. El grupo D ha recibido 3 µg/kg de aldosterona y 2 mg/kg de espironolactona. El grupo E ha recibido 3 µg/kg de aldosterona y 8 mg/kg de espironolactona. Los animales se mantuvieron en sus cajas individuales en ayunas y sus orinas eran recogidas aproximadamente 16 horas antes del tratamiento. A continuación se dieron 200 g de alimentos inmediatamente después del tratamiento.

Se han tomado muestras de sangre (5 ml) de la vena cefálica inmediatamente después de la administración de espironolactona y luego a 3, 6, 9, 12 y 24 horas después del tratamiento. Los tubos se han centrifugado rápidamente a 1.500 rpm durante 10 minutos a una temperatura de +4ºC ± 2ºC), y el plasma se ha repartido en dos tubos de propileno (1,2 mL). Las muestras se han congelado y se han conservado en la oscuridad a aproximadamente -80ºC. El día del ensayo, las vejigas de los animales fueron vaciadas por cateterización, y luego a las 6 horas y a las 24 horas después del tratamiento. Igualmente, la orina se ha recuperado durante periodos de tiempo que van de T_0-T_{6h}; T_{6h}-T_{12h} y T_{12h}-T_{24h}.

Las concentraciones plasmáticas de aldosterona se han medido a continuación por radioinmunoensayo en fase sólida (Coat-A-Count® Aldosterone) basado en la utilización 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 que circula en la muestra (200 µL) para la fijación en el anticuerpo. Después de calibración y recuento, se ha determinado así la cantidad de aldosterona presente en la muestra después de recuento. El intervalo estaba comprendido entre 25 y 1.200 pg/mL.

Los niveles de sodio y de potasio en la orina se han determinado mediante un osmómetro. Se ha utilizado un método de detección mediante HPLC acoplado a la detección UV para medir los niveles plasmáticos de espironolactona y delos metabolitos (7α-tiometil-espirolactona y canrenona). Según este método, se han mezclado 500 µL de plasma con acetato de etilo (80/20, V/V) como disolventes. Se han extraído la espironolactona, la 7α-tiometil-espirolactona de 1,1,1 tricloroetano y la canrenona mediante extracción líquido-líquido. Los compuestos y el patrón interno (es decir la metil-testosterona) se han separado en columna Kromasil C18. Los niveles de cuantificación eran de 10 µg/L para todos los compuestos con una variación de +/-14%.

Los estudios de farmacocinética de las concentraciones plasmáticas de espironolactona y de los metabolitos se han realizado utilizando un programa de análisis por regresión lineal (Kinetica versión 4.0, THERMO ELECTRON Corporation, USA).

La respuesta Na^+/K^+ a la administración de espironolactona se ha evaluado midiendo la relación logarítmica ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$) de las concentraciones urinarias de Na^+/K^+ recogidas en tiempo 0, es decir justo después de la administración de espironolactona y 6 horas después de la administración de espironolactona. No se ha aportado ninguna concentración para reflejar los niveles de base logarítmicos de ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$) y sólo se ha efectuado el modelo del E_{max} model a partir de la administración de la espironolactona. Se ha analizado la relación entre la razón logarítmica ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$) durante las primeras 6 horas de medida del efecto en función de la dosis de espironolactona según el modelo sigmoidal clásico E_{max} (Ecuación 3):

$$E_{\log Na^{+}*10/K^{+}} = E_0 + \frac{(E_{max} - E_0)\ x\ Dosis_{(espironolactona\ mg/kg)}}{ED_{50}\ x\ Dosis_{(espironolactona\ mg/kg)}} \qquad \text{Ec.3}$$

en la que E_0 es el efecto de base medido como cambio del log ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$) durante el periodo que va de 0 a 6 horas después de la administración de la aldosterona sola (control positivo), E_{max} es el máximo de respuesta de los niveles de Na^+ y K^+ expresado en términos de log ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$) durante el periodo que va de 0 a 6 horas después de la administración de espironolactona, ED_{50} corresponde a la cantidad de espironolactona necesaria para alcanzar 50% de la respuesta máxima (es decir mitad log ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^{+1}]_{max}$), E_{max}-E_0 es la diferencia en el efecto medido del log(Na^+ * $10/K^+$) durante el periodo que va de 0 a 6 horas después de la administración de la espironolactona, $E_{log(Na+\ *\ 10/K+)}$ es el efecto en presencia de espironolactona. $Dosis_{(espironolactona,\ mg/kg}$, E_0, $E_{log\ ([Na+]urinaria\ x\ 10/[K+1])max}$ y ED_{50} se han obtenido por regresión no lineal, y n es el coeficiente de Hill que describe la relación dosis-efecto.

Se ha realizado un análisis estadístico con el programa STATGRAPHICS *Plus* version 4.1. (Manugestics, Inc., Rockville, Maryland, U.S.A). Se han presentado los resultados como medias ± SD. El $p < 0,05$ se considera como significativo.

La Tabla 3 siguiente presenta los parámetros farmacocinéticos de 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 ($Cl_{Canrenona}$) era de 26 ± 8 L/kg/h^{-1}.

Tabla 3

Parámetro	**Dosis (mg/kg)**		
	0,8	2,0	8,0
AUC_{inf} (µg·h·l^{-1})	426,6 ± 306,7	1099,0 ± 358,3	4794,2 ± 1393,4
C_{max} (µg/L)	30,9 ± 18,3	74,7 ± 23,9	261,9 ± 53,8
T_{max} (h)	5,0 ± 2,17	5,6 ± 2,8	6,0 ±1,6
C_{min} (µg/L)	15,926 ± 4,290	16,951 ± 8,380	177, 48 ± 42,495
Aclaramiento (L/kg/h)	26,1 ± 8,36	25,7 ± 8,0	23,0 ± 6,2

AUC_{inf} = es el área total bajo la curva de concentración de canrenona en función del tiempo calculado según la regla trapezoidal. Cmax es la concentración plasmática máxima de canrenona; T_{max} = es el tiempo para el que la concentración plasmática de canrenona es máxima.

La Figura 2 representa un gráfico semi-logarítimico de la concentración plasmática de canrenona a lo largo del tiempo después de la administración oral de canrenona en dosis de 0,8 mg/kg, 2 mg/kg y 8 mg/kg a 15 perros. La concentración de canrenona se ha detectado hasta 5-6 horas después de la administración. Estas tres curvas han revelado un paralelismo de pendientes terminales. Los valores de $AUC_{Canrenona}$ eran de 427 ± 307, 1.009 ± 358 y 4.794 ± 1.393 µg.h.L^{-1}. Para la C_{max}, los valores correspondientes eran de 30,9 ± 18,3, 74,7 ± 23,9 y 261,9 ± 53,8 µg/L.

Se han utilizado las de dosis 0,8 mg/kg, 2 mg/kg y 8 mg/kg de espironolactona en este experimento, y se ha observado la dosis inhibidora del efecto de la aldosterona en el log ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$) para las dosis de 2 mg/kg y 8 mg/kg que han permitido invertir completamente el efecto en las primeras 6 horas y 12 horas después de la dosificación. La aldosterona sola ha reducido la eliminación de Na en aproximadamente 65% y los niveles urinarios de K han aumentado un 25%. La espironolactona ha incrementado las relaciones Na/K después de un tratamiento con aldosterona. Como media, ha habido una reducción del log ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$) de 0,7 ± 0,22 a 1,14 ± 0,18 en las muestras de orina recogidas de 0 a 6 horas después de administración de espironolactona. Las respuestas natriuréticas se han invertido completamente para una dosis de espironolactona de 2 mg/kg, mientras que la dosis de 0,8 mg/kg no tiene ningún efecto en algunos perros. Además se han observado otros incrementos de la eliminación de Na para dosis más elevadas de espironolactona (8 mg(kg).

La Figura 3 representa la relación dosis-efecto entre las dosis de espironolactona y la relación ($[Na^+]_{urinaria}$ x $10/[K^+]_{urinaria}$). La Figura 3 muestra la existencia de una relación dosis-efecto utilizando el modelo (Ecuación 3). El valor de la ED_{50} después de la administración de espironolactona fue de 1,09 mg/kg. El valor de E_{max} (es decir, el efecto máximo posible de la espironolactona) fue de 1,089 y el valor de E_0 (grupo control) fue de 0,257. El valor de $E_{max} - E_0$ fue de 0,5625 y correspondía a una amplitud de 100%. En consecuencia, la dosis de espironolactona necesaria para restaurar la relación Na^+/K^+ en la orina en perros que han recibido aldosterona y, por lo tanto, en una situación similar a la insuficiencia cardíaca era una dosis de aproximadamente 2 mg/kg (es decir, $E_{(2\ mg/kg)} - E_0$ = 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 $E_{(0,8\ mg/kg)} - E_0$ = 0,3233). El valor de ED_{50} de 1,08 ± 0,28 mg/kg ha sido calculado a partir del modelo de E_{max}. La dosis terapéutica eficaz susceptible de restaurar y normalizar las relaciones fue de 1,80 mg/kg por día y

corresponde a una restauración del efecto de 88%. Un máximo de perros ha respondido positivamente a un tratamiento con la espironolactona a razón de aproximadamente 2 mg/kg por día.

Ejemplo 2

Se han realizado estudios clínicos en perros que padecen insuficiencia cardíaca para evaluar los efectos a largo plazo (14-15 meses y 3 años) de tratamientos que comprenden la espironolactona en una dosis de 2 mg/kg/día, así como un IEC (tal como por ejemplo el hidrocloruro de benazeprilo o el enalaprilo, etc..).

Se han llevado a cabo estudios clínicos multicéntricos, aleatorios, de doble ciego contra placebo. Un ejemplo de estudio ha examinado 221 perros, basándose el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en síntomas de cardiomegalia o de cardiomiopatía persistentes después de un primer tratamiento con IEC. De 221 perros, 109 han recibido por vía oral diaria una dosis de 2 mg/kg/día de espironolactona en forma de comprimidos de 10 mg, 40 mg, y/o 80 mg asociados con un IEC (por ejemplo el hidrocloruro de benazeprilo con una dosis de 0,25 mg/kg/día). El grupo placebo de 112 perros ha recibido un placebo asociado con un IEC (por ejemplo el hidrocloruro de benazeprilo con una dosis de 0,25 mg/kg/día).

Para apreciar los efectos del tratamiento, los dos grupos se han examinado en cinco ocasiones, o sea, durante el primer día de tratamiento (11), luego durante el 84º (D84), el 16º día (D162), el día 252 (D252), y el 336º día (D336). Este examen ha consistido en un examen clínico de los perros, análisis de orina y sangre, y una radiografía. Además, se ha realizado una ecocardiografía en los días D1, D168 y D336.

La eficacia y la ausencia de toxicidad de la administración de dosis de 2 mg/kg/día de espironolactona asociada con una terapia estándar en perros que padecen insuficiencia cardíaca se ha demostrado en comparación con los tratamientos estándar solos por los índices de mortalidad y los índices de mortalidad-morbilidad, englobando estos últimos el conjunto de acontecimientos tales como la muerte, la eutanasia, o el deterioro grave de los perros. Igualmente, los efectos del tratamiento se han evaluado en los síntomas tales como la tos y la movilidad, así como en la prevención de síntomas tales como la disnea, el edema pulmonar y la tolerancia al esfuerzo. Los resultados obtenidos en 15 meses se han recogido 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, hidrocloruro de benzaprilo a 0,25 mg/kg/día)	109	84%	91%
Placebo + IEC (por ejemplo, hidrocloruro 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 demostrado igualmente una diferencia significativa de las probabilidades de supervivencia (ausencia de mortalidad y/o de morbilidad) entre estos dos grupos de perros tratados con espironolactona + terapia estándar y del grupo con terapia estándar (grupo de referencia). Los resultados de estos diferentes estudios se han presentado en las Figuras 2 a 6.

La Figura 4 ilustra las probabilidades de supervivencia de perros tratados durante una duración de 14 a 15 meses de 91% frente a 74% para el grupo de referencia (p = 0,011); la Figura 5 muestra los índices de mortalidad obtenidos a 14-15 meses, de 6% frente a 20% para el grupo de referencia (p = 0,0029); la Figura 6 ilustra las probabilidades de supervivencia de los perros tratados durante un tiempo de 3 años de 80% frente a 64% para el grupo de referencia (p = 0,0177); la Figura 7 ilustra las probabilidades de supervivencia de perros tratados desde la etapa 1 de la insuficiencia cardíaca como consecuencia de una insuficiencia valvular en un tiempo de aproximadamente 3,5 años de 100% frente a 53% (p = 0,033); y la Figura 8 muestra los índices de morbilidad-mortalidad obtenidos a 14-15 meses, de 11% frente a 25%.

Además, se ha observado una mejora de los síntomas tales como la tos y la movilidad en el grupo de los perros con espironolactona, así como la prevención de los síntomas de disnea, edema pulmonar, tolerancia al esfuerzo, y un deterioro significativamente menor de la tos y de los síncopes. El grupo de control ha mostrado la presentación de un deterioro más fuerte y más frecuente de todos estos signos clínicos.

Ejemplo 3

Las medidas de concentración plasmática de potasio (mmol/LL) se han efectuado durante la duración de los tratamientos. Se ha demostrado así que la dosis diaria de espironolactona de 2 mg/kg/día que normalmente es una

dosis diurética en humanos y perros, no conlleva ninguna variación de la calemia o solamente pequeñas variaciones transitorias de calemia en los perros. Los resultados de las medidas de calemia realizadas durante los estudios clínicos anteriormente descritos se han recogido en la siguiente Tabla 5. Solamente se han observado casos esporádicos de hipercalemia débil o moderada y estos acontecimientos eran transitorios. En efecto, estos acontecimientos de hipercalemia no se han observado más que en uno o dos casos durante los exámenes, y para algunos estaban presentes en el día D2, antes del comienzo del tratamiento.

Tabla 5

	Hipercalemia débil y transitoria (5,9 a 6,4 mmol/L)	Hipercalemia moderada y transitoria (6,5 a7,5 mmol/L)
	Grupo espironolactona	Grupo placebo
Estudio clínico 3 meses (6 análisis durante la duración del estudio)	5	210
Estudio clínico 2 meses (a análisis durante la duración del estudio)	3	112
Estudio clínico 12 meses (5 análisis durante la duración del estudio)	3	212
	11/109 (10,1%)	5/112 (4,5%) 3/109 (2,8%) 4/112 (3,6%)

Igualmente, la Figura 9 muestra una calemia estable en los dos grupos de perros tratados y placebo, con algunos casos raros de hipercalemia débil o moderada y de naturaleza transitoria.

REIVINDICACIONES

1.- Composición veterinaria para su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en perros y/o gatos que comprende espironolactona o sus metabolitos elegidos entre canrenona, ácido canrenoico, 15β-OH canrenona, 21-OH canrenona, canrenoato de potasio, 7α-tio-espironolactona, 7α-tiometilespironolactona y 6β-hidroxi-7-α-tiometilespironolactona, en asociación con un antagonista del receptor AT-1 de la angiotensina II, un vasodilatador, un digitálico, un beta bloqueador y/o un antagonista cálcico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, caracterizada por que dicha espironolactona o sus metabolitos se administran a una dosis terapéutica comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día, en una sola toma.

2.- Composición veterinaria para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que la espironolactona o sus metabolitos se administran en una dosis terapéutica de 2 mg/kg/día.

3.- Composición veterinaria para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que la espironolactona o sus metabolitos se administran a una dosis terapéutica de 4 mg/kg/día.

4.- Composición veterinaria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con regurgitación valvular como consecuencia de una enfermedad valvular degenerativa en perros y/o una cardiomiopatía dilatada en perros y/o para su utilización en el tratamiento de una cardiomiopatía dilatada en perros y/o gatos y/o para su utilización en el tratamiento de una cardiomiopatía hipertrófica en gatos.

5.- Composición veterinaria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su utilización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca no descompensada, y caracterizada por que se administra antes de la aparición de edemas en perros y/o gatos.

6.- Composición veterinaria para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que se presenta en una forma administrable por vía oral, nasal, intradérmica, cutánea o parenteral.

7.- Composición veterinaria para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que se presenta en forma de una disolución líquida, en forma de una suspensión, en forma sólida o semi-sólida, en forma de polvos, de comprimidos, de cápsulas, de gránulos, de grageas, de cápsulas duras, de pulverizaciones, de sellos, de píldoras, de tabletas, de pastas, de implantes o de geles.

FIGURA 1

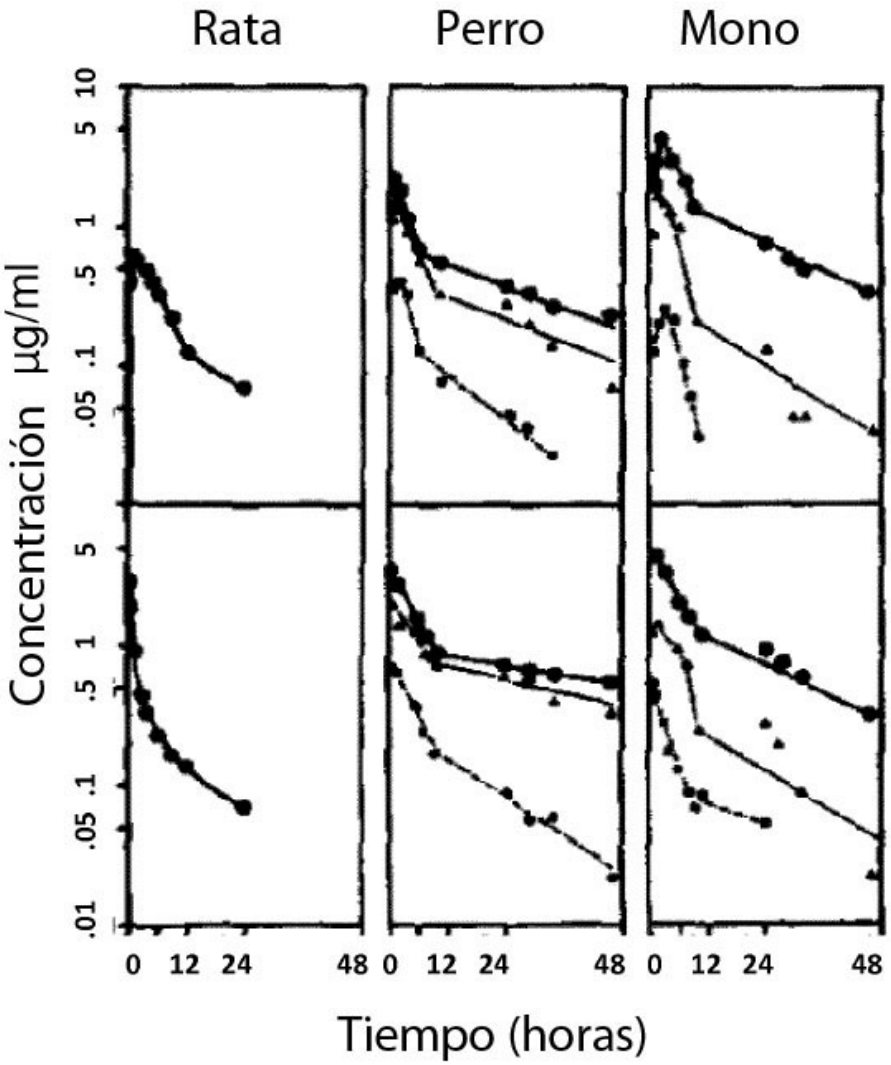

Rata
Perro
Mono
Concentración µg/ml
10
5
1
.5
.1
.05
5
1
.5
.1
.05
.01
0
12
24
48
Tiempo (horas)

FIGURA 2

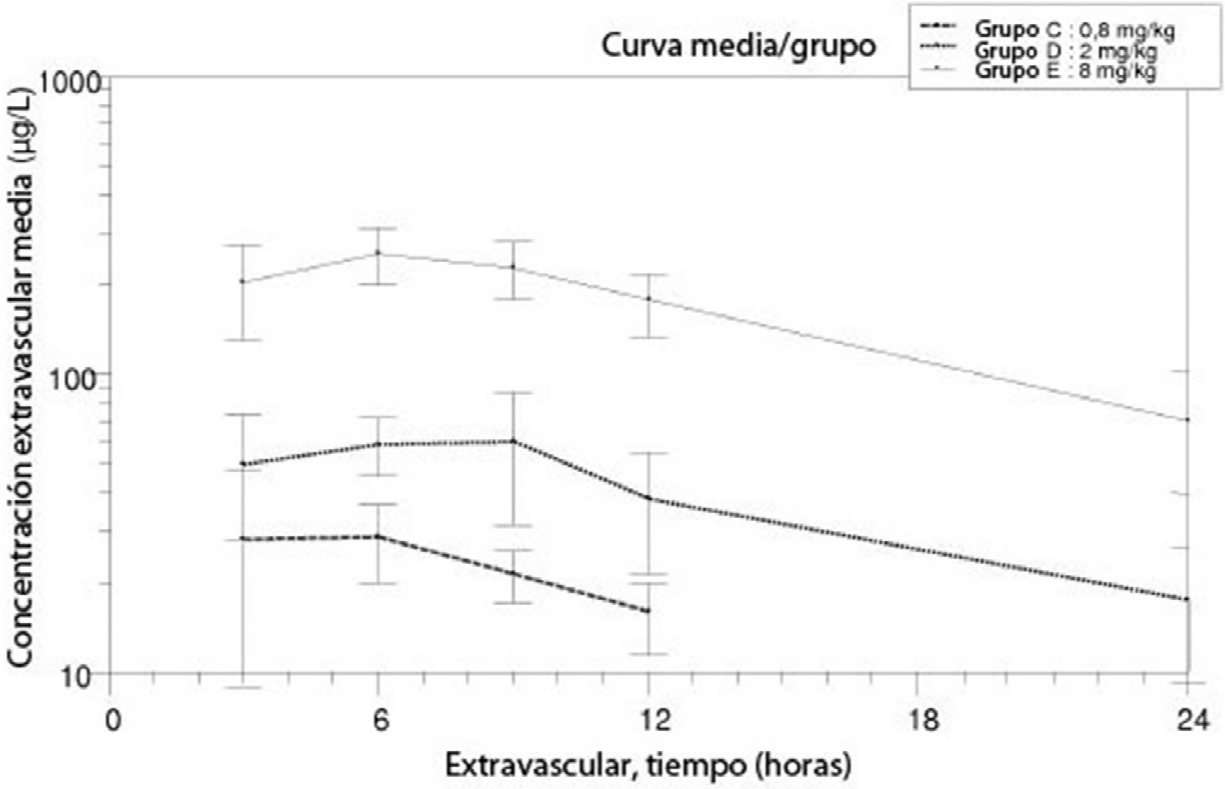
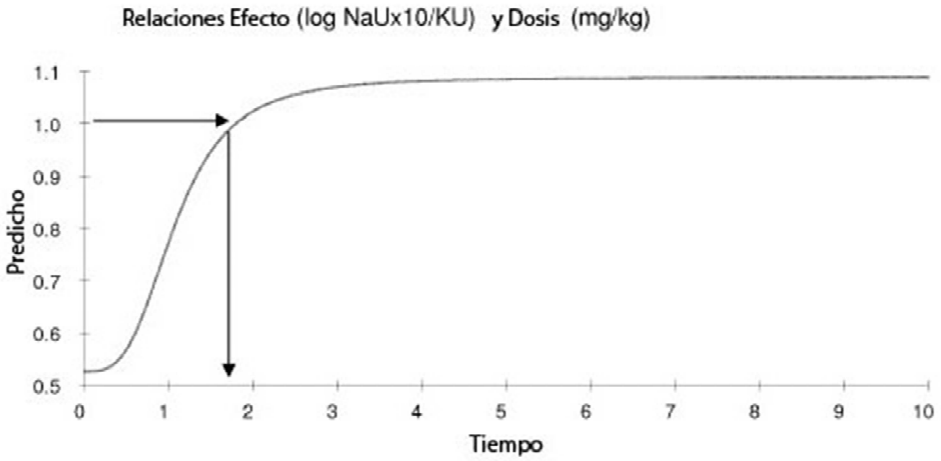

Curva media/grupo
Grupo C : 0,8 mg/kg
Grupo D : 2 mg/kg
Grupo E : 8 mg/kg
Concentración extravascular media (µg/L)
1000
100
10
0
6
12
18
24
Extravascular, tiempo (horas)

FIGURA 3



Parámetros	Valor
Emax	1,089
EC50	1,077
E0	0,5267
Gamma	3,275

FIGURA 4

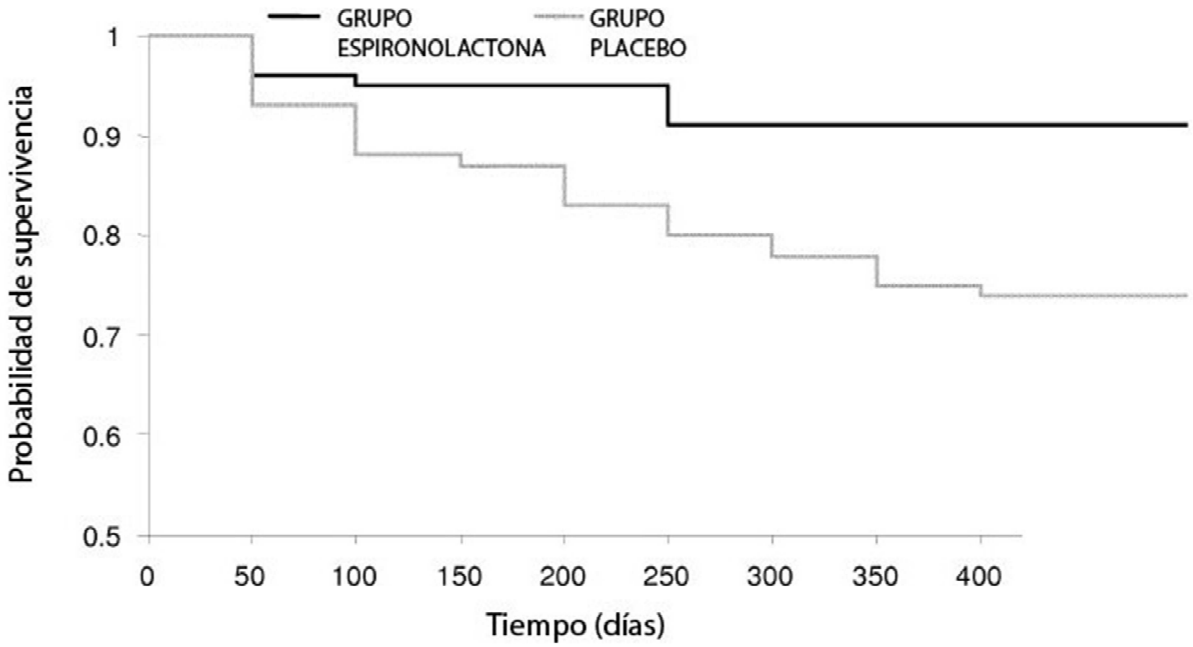

GRUPO ESPIRONOLACTONA
GRUPO PLACEBO
Probabilidad de supervivencia
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0
50
100
150
200
250
300
350
400
Tiempo (días)

FIGURA 5

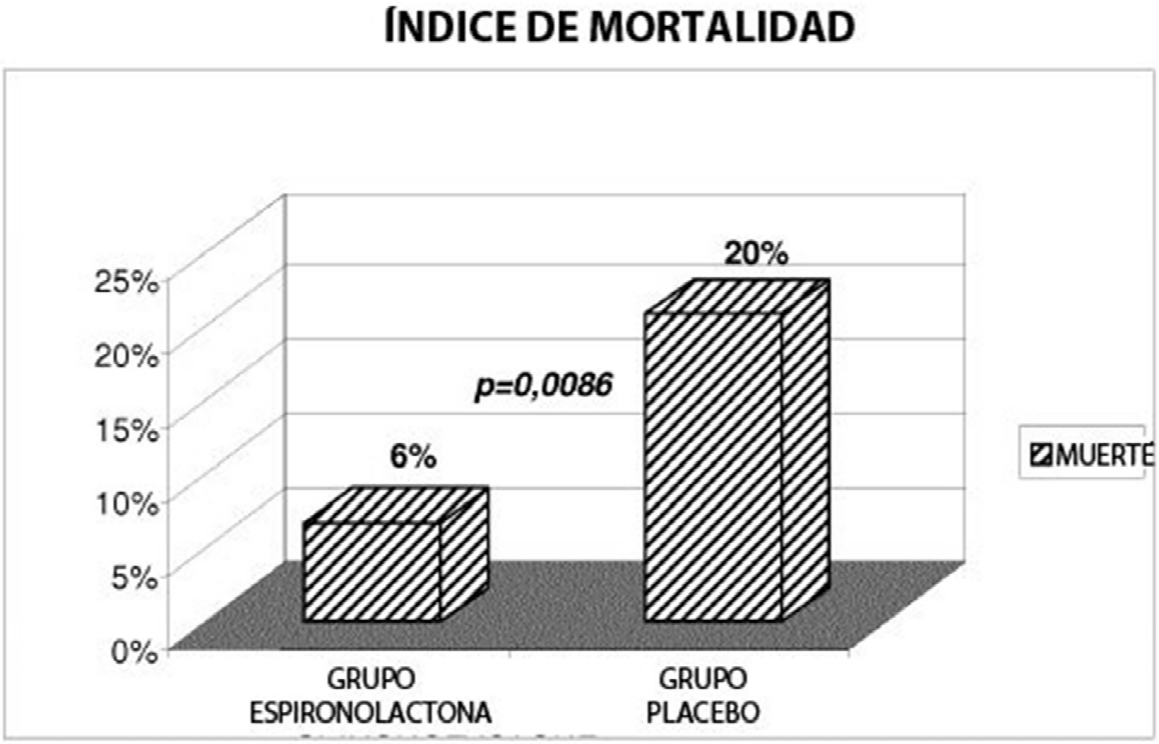

ÍNDICE DE MORTALIDAD
25%
20%
15%
10%
5%
0%
6%
20%
p=0,0086
MUERTE
GRUPO ESPIRONOLACTONA
GRUPO PLACEBO

FIGURA 6

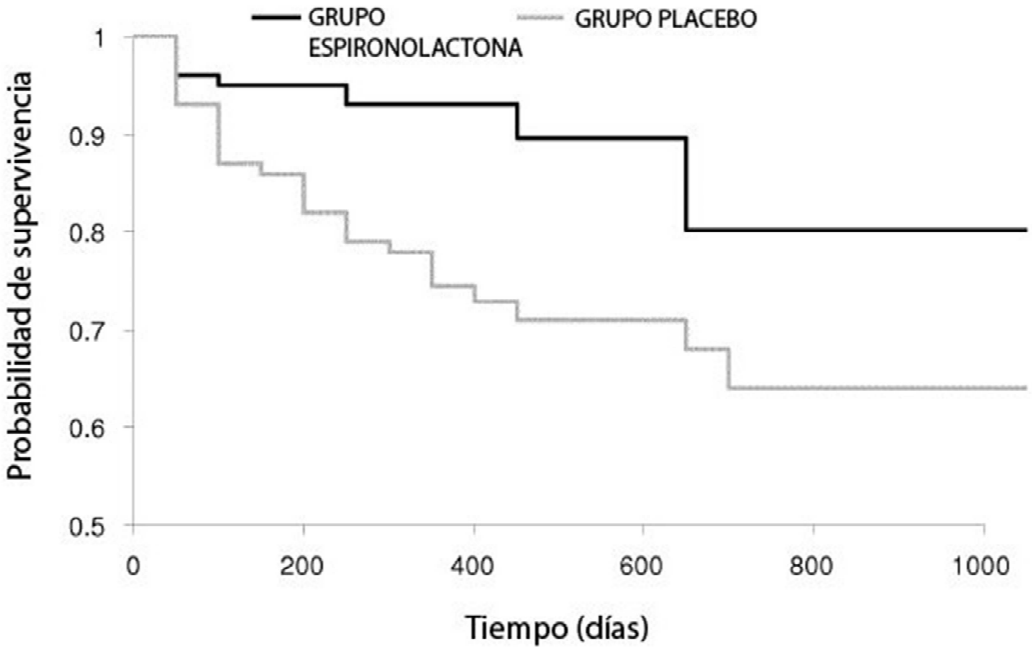

GRUPO ESPIRONOLACTONA
GRUPO PLACEBO
Probabilidad de supervivencia
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0
200
400
600
800
1000
Tiempo (días)

FIGURA 7

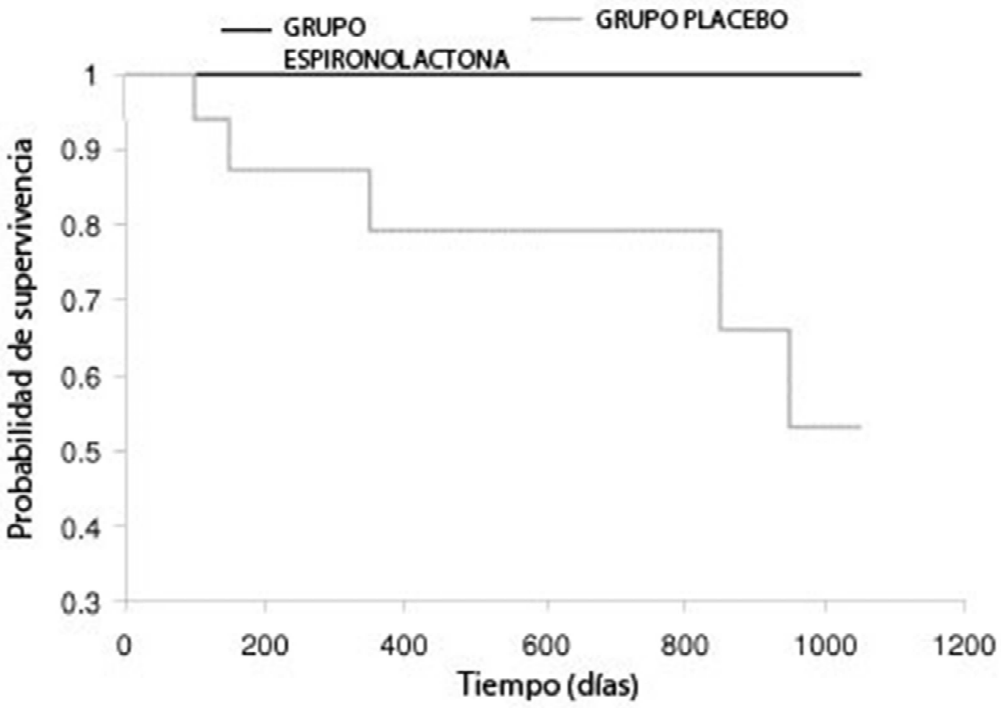

GRUPO ESPIRONOLACTONA
GRUPO PLACEBO
Probabilidad de supervivencia
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0
200
400
600
800
1000
1200
Tiempo (días)

FIGURA 8

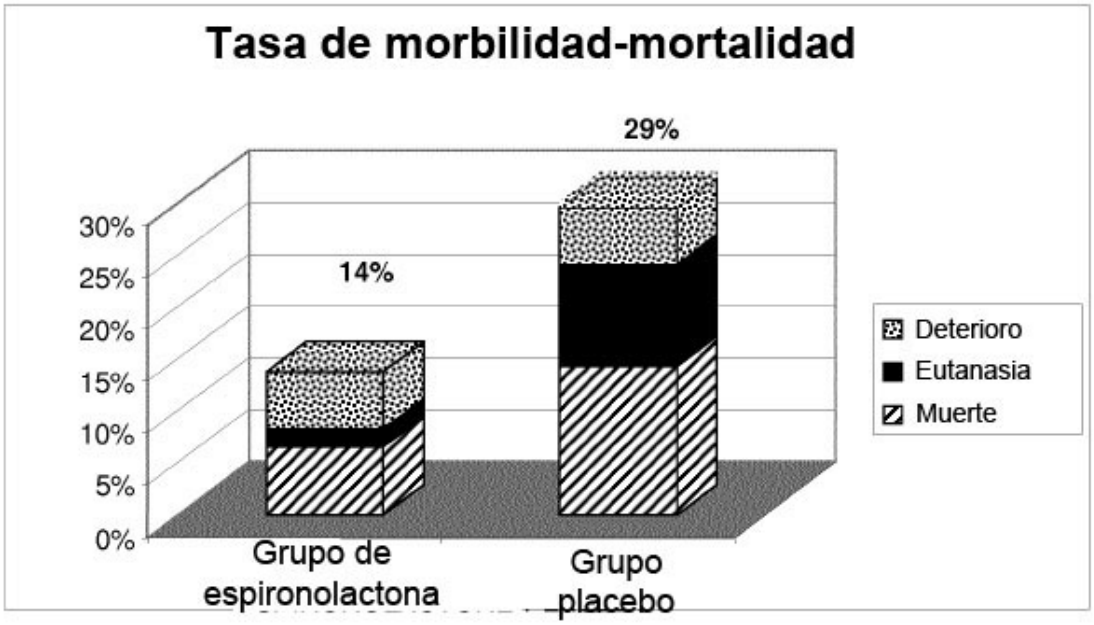
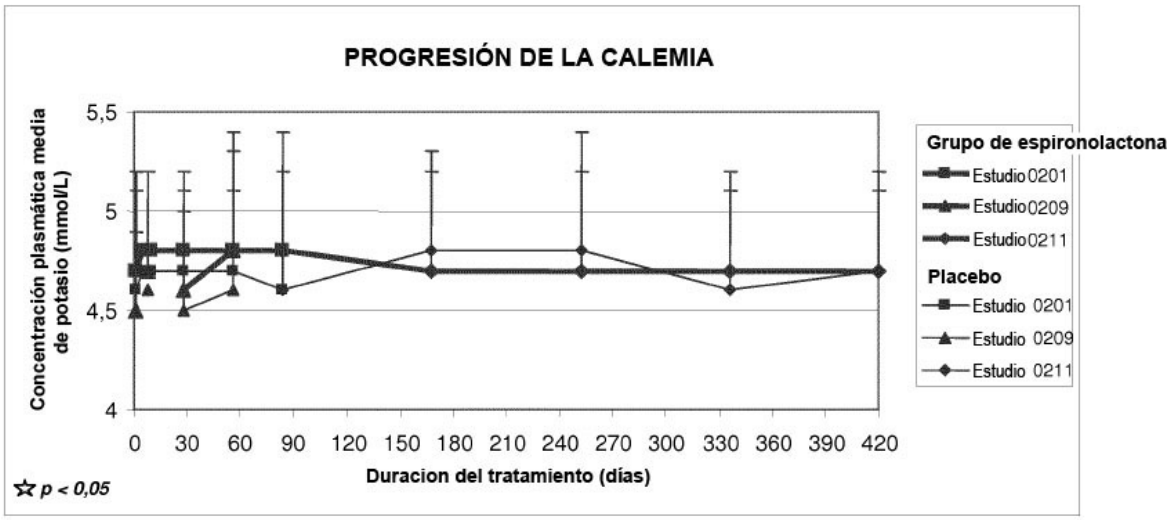

Tasa de morbilidad-mortalidad
29%
14%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
Grupo de espironolactona
Grupo placebo
Deterioro
Eutanasia
Muerte

FIGURA 9


PROGRESIÓN DE LA CALEMIA
Concentración plasmática media de potasio (mmol/L)
5,5
5
4,5
4
0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 300 330 360 390 420
Duracion del tratamiento (días)
☆ p < 0,05
Grupo de espironolactona
Estudio 0201
Estudio 0209
Estudio 0211
Placebo
Estudio 0201
Estudio 0209
Estudio 0211