

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 384**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 31/401** (2006.01)  
**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61K 38/55** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04740073 .4**  
96 Fecha de presentación: **18.06.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1638525**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **Formulaciones inhalables para tratar la hipertensión pulmonar y procedimientos de uso de las mismas**

30 Prioridad:  
**27.06.2003 US 609233**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.07.2012**

73 Titular/es:  
**MERCK PATENT GMBH  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:  
**CHAUDRY, Imtiaz**

74 Agente/Representante:  
**Pons Ariño, Ángel**

ES 2 384 384 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

Formulaciones inhalables para tratar la hipertensión pulmonar y procedimientos de uso de las mismas

### 5 I. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación inhalable para el tratamiento de la hipertensión pulmonar y procedimientos para tratar la misma en mamíferos, incluyendo los seres humanos. La formulación de la presente invención comprende un agente reductor de la hipertensión, en el que el agente reductor de la hipertensión es un  
 10 inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ("IECA"). Preferiblemente, la formulación de la presente invención es adecuada para su administración a través de nebulización.

### II. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La hipertensión pulmonar es un trastorno del pulmón en el que la presión en la arteria pulmonar (el vaso sanguíneo que va del corazón a los pulmones) se eleva por encima de los niveles normales. Si no se trata, la hipertensión pulmonar puede ser potencialmente mortal. Los síntomas de hipertensión pulmonar incluyen dificultad para respirar con un esfuerzo mínimo, fatiga, dolor del pecho, delecteo de desarticulado y otros síntomas. La hipertensión pulmonar con frecuencia es mal diagnosticada y a menudo avanza a una etapa posterior en el momento en que es  
 20 diagnosticada con precisión. Además, la hipertensión pulmonar ha sido históricamente crónica e incurable con una tasa de supervivencia baja.

Cuando se presenta hipertensión pulmonar en ausencia de una causa conocida, se denomina hipertensión pulmonar primaria (HPP). Existen muchas causas desconocidas de HPP.

25 Cuando se conoce la causa de la hipertensión pulmonar, se denomina hipertensión pulmonar secundaria (HPS). Las causas comunes de HPS son trastornos en la respiración, enfisema, bronquitis y trastorno pulmonar obstructivo crónico, entre otros. Otras causas menos frecuentes son las enfermedades inflamatorias o vasculares de colágeno, tales como esclerodermia, síndrome CREST o lupus eritematoso sistémico. Las cardiopatías congénitas que  
 30 provocan desviación de sangre adicional a través de los pulmones como defectos en el tabique ventricular y arterial, tromboembolia pulmonar crónica (coágulos sanguíneos viejos en la arteria pulmonar), infección por VIH, enfermedad hepática y fármacos en la dieta, como fenfluramina y dexfenfluramina, también son causas de la hipertensión pulmonar.

35 Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son fármacos que se usan para tratar la hipertensión (presión sanguínea alta) y el fallo cardíaco congestivo. Estos fármacos también se usan para aliviar la tensión en corazones dañados por ataques cardíacos. Los IECA bloquean la producción de una enzima que ayuda a convertir la proteína angiotensina I en angiotensina II, una proteína que hace que los vasos sanguíneos se  
 40 también relajen los vasos sanguíneos, lo que ayuda a disminuir la presión sanguínea y permite que más sangre con alta concentración de oxígeno llegue al corazón. El captopril (Captoten), Ramipril (Altace), y Enalapril (Vasoted) son los inhibidores de la ECA usados comúnmente.

Lötvall y col., (British Journal of Pharmacology, mayo de 1990, vol. 100, N° 1, páginas 69 - 72) describe la  
 45 administración de un captopril en aerosol con fines de inhalación. Este artículo describe experimentos para evaluar los efectos de la sustancia P en la resistencia pulmonar, en el transcurso de los experimentos descritos el captopril se administra para probar los efectos de la inhibición de la ECA tras la respuesta de las vías respiratorias a la sustancia P. Este documento no describe el tratamiento de la hipertensión pulmonar por inhibidores de la ECA inhalados.

50 Los bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA) (también denominados como agonistas del receptor de la angiotensina II), tales como losartán (Cozaar) y valsartán (Diovan) reducen la hipertensión desplazando la angiotensina II de los receptores en la superficie de las células. Los BRA se usan como alternativas de los inhibidores de IECA menos costosos debido a que tienen menos efectos secundarios.

55 Los agentes bloqueantes adrenérgicos, beta-bloqueantes, se usan en el tratamiento de presión sanguínea alta. Los beta-bloqueantes también se usan para aliviar anginas (dolor en el pecho) y en pacientes con ataque cardíaco para ayudar a prevenir ataques cardíacos adicionales. Los beta-bloqueantes también se usan para corregir latidos cardíacos irregulares, prevenir cefaleas de migraña y para tratar temblores. Los beta-bloqueantes son inhibidores

competitivos e interfieren con la acción de hormonas estimulantes en los receptores beta-adrenérgicos en el sistema nervioso. Los beta-bloqueantes se pueden subdividir en dos grupos distintos, conocidos como beta-1 y beta-2. Los bloqueantes beta-1 afectan principalmente el corazón, y los bloqueantes beta-2 afectan principalmente a receptores del tejido bronquial. La mayor parte de los beta-bloqueantes son no específicos, es decir, tienen tanto efecto beta-1 como beta-2.

Actualmente, los bloqueantes del canal de calcio se usan para controlar la hipertensión, el dolor en el pecho y latidos cardiacos irregulares. Los bloqueantes del canal de calcio disminuyen la velocidad a la que pasa el calcio al músculo cardiaco y al interior de las paredes de los vasos, relajando de esta manera los vasos. Los vasos relajados permiten que fluya sangre con mayor facilidad a través de ellos, reduciendo de esta manera la presión sanguínea.

Los vasodilatadores son medicinas que actúan directamente sobre los músculos en las paredes de los vasos sanguíneos para hacer que se expandan (dilaten) los vasos sanguíneos. Los vasodilatadores se usan para tratar la presión sanguínea alta. Al expandir las arterias, estos fármacos permiten que la sangre fluya con mayor facilidad, reduciendo la presión sanguínea. El control de la presión sanguínea alta es importante ya que la afección establece una carga en el corazón y en las arterias, lo que puede llevar a un daño permanente con el tiempo. Si no se trata, la presión sanguínea alta aumenta el riesgo de ataques cardiacos, insuficiencia cardiaca, ictus o fallo renal. Los ejemplos de vasodilatadores incluyen prostaciclina y sus análogos.

Se ha demostrado que los vasos dilatadores, tales como prostaciclina y análogos de prostaciclina, así como los bloqueantes del canal de calcio, tales como diltiazem (Cardizem) o nifedipina (Procardia), disminuyen la resistencia vascular pulmonar en algunos pacientes cuando se administra por vía sistémica. Por ejemplo, se ha descubierto que la infusión intravenosa continua del vasodilatador epoprostenol (Flolan), o prostaciclina mejora la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, la hemodinámica y la supervivencia a largo plazo en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. El epoprostenol es un vasodilatador potente de acción corta y un inhibidor de la agregación plaquetaria por el endotelio vascular.

La prostaciclina intravenosa continua está lejos de ser un tratamiento ideal para la hipertensión pulmonar, sin embargo, debido a que el agente está disponible únicamente en un suministro limitado, es muy costoso, y una administración óptima requiere que la terapia intravenosa con prostaciclina se inicie en centros especializados familiarizados con la técnica, equipo y el intervalo de dosis. Además, la administración intravenosa continua de prostaciclina da como resultado efectos secundarios significativos en los pacientes, incluyendo dolor de la mandíbula, náuseas y anorexia más la incomodidad y el daño potencial de la cateterización prolongada y fallos del sistema de suministro. Además, debido a que el agente se suministra por vía sistémica con únicamente un pequeño porcentaje del agente absorbido en realidad por el sistema pulmonar, éste debe administrarse en dosificaciones altas.

El epoprostenol o el análogo de prostaciclina, treprostnil de sodio, pueden administrarse por inyección para tratar la hipertensión pulmonar. Sin embargo, el suministro es sistémico y no se localiza en el pulmón. Por lo tanto, el fármaco debe administrarse en dosis altas, llegando en realidad únicamente un pequeño porcentaje a los pulmones.

La Patente Concedida de Estados Unidos 6.521.212 B1 describe el tratamiento de la hipertensión pulmonar mediante la inhalación de prostaglandinas. Este estudio descubrió que una prostaglandina bencindeno, conocida como -15 mostró de manera inesperada resultados superiores cuando se administró mediante inhalación en comparación con UT-15 administrado por vía parenteral en ovejas con hipertensión pulmonar inducida. Esta Patente concluye que, aunque se conoce el tratamiento de la hipertensión pulmonar por la administración parenteral de ciertas prostaglandinas y tiene efectos terapéuticos beneficiosos, la administración de prostaglandinas por inhalación mostró efectos mejores.

También se ha demostrado que los bloqueantes del canal de calcio pueden aliviar la vasoconstricción pulmonar y prolongar la vida en aproximadamente el 20 por ciento de pacientes con HPP. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 76 - 81, que se incorpora en este documento por referencia. En pacientes que presentan pruebas de una respuesta hemodinámica aguda, el tratamiento a largo plazo con bloqueantes del canal de calcio administrados por vía oral puede producir una respuesta hemodinámica sostenida y un aumento de la supervivencia. Sin embargo, la administración oral no produce un efecto localizado en los pulmones y, por lo tanto, deben administrarse dosis altas que produzcan un efecto sistémico, tal vez de manera innecesaria. Además, la administración oral en dosificaciones altas durante un período de tiempo prolongado puede producir efectos secundarios no deseados en algunos pacientes.

Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento mejorado para tratar la hipertensión.

### III. SUMARIO DE LA INVENCION

5

Las formulaciones proporcionadas en este documento se usan para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad médica. Como se usa en este documento, el tratamiento significa cualquier manera en la que uno o más de los síntomas de la afección, trastorno o enfermedad se mejoran o de otro modo se alteran de manera beneficiosa. El tratamiento también incluye cualquier uso farmacéutico o medicinal de las formulaciones en este documento. Como se usa en este documento, la mejora de los síntomas de un trastorno particular por administración de una formulación particular se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria que se pueda atribuir o que se relacione con la administración de la formulación. Como se usa en este documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente de sustancia de fármaco para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad médica. También puede incluir una cantidad segura y tolerable de sustancia de fármaco, como se basa en la industria y/o en los estándares reguladores.

10

En una realización alternativa, las formulaciones que se proporcionan en este documento se usan para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de un trastorno respiratorio en un individuo. En otra realización alternativa, la presente invención proporciona una formulación para el tratamiento, profilaxis y/o mejora de uno o más síntomas de la hipertensión pulmonar u otros trastornos relacionados.

20

En una realización preferida, la presente invención proporciona una formulación para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en un mamífero (por ejemplo, seres humanos), en la que la formulación es adecuada para su administración mediante inhalación. Preferiblemente, la formulación de la presente invención es adecuada para su administración por nebulización. Las formulaciones de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente reductor de la hipertensión. Los agentes reductores de la hipertensión adecuados para su uso en las presentes formulaciones incluyen IECA.

25

Las formulaciones de las presentes invenciones se pueden proporcionar en forma de una solución o en forma de una suspensión acuosa, siempre que la formulación sea adecuada para inhalación. Preferiblemente, la presente formulación es estéril. En otra realización, la formulación de la presente invención es estable. Además, se pueden añadir agentes tamponantes para ajustar el nivel de pH de la formulación. Además, las formulaciones de la presente invención pueden contener un conservante antimicrobiano. Como alternativa, las formulaciones en este documento pueden no tener conservantes. En una realización, las formulaciones de la presente invención son adecuadas para tratar cualquier diagnóstico o nivel de hipertensión pulmonar.

30

### IV. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en este documento, las expresiones "inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina" o "IECA" se refieren a cualquier agente farmacéutico que inhiba la actividad enzimática de la enzima convertidora de angiotensina. Los IECA adecuados para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril y profármacos, sales e isómeros de los mismos.

40

Como se usa en este documento, las expresiones "bloqueante del receptor de angiotensina" o "BRA" o "agonista del receptor de angiotensina II" se refieren a cualquier agente farmacéutico que bloquee de manera selectiva la unión de angiotensina II a receptores encontrados en muchos tejidos. Los BRA adecuados para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, Candesartán, Eprosartán, Irbesartán, Losartán, Olmesartán, Telmisartán, Valsartán y profármacos, sales e isómeros de los mismos.

45

Como se usa en este documento, las expresiones "agente bloqueante beta adrenérgico" o "beta-bloqueante" se refieren a cualquier agente farmacéutico que bloquee las sustancias beta-adrenérgicas en el cuerpo. Por ejemplo, un beta-bloqueante puede bloquear la sustancia beta-adrenérgica adrenalina (epinefrina), un agente clave en la porción "simpática" del sistema nervioso autónomo (involuntario) y la activación del músculo cardíaco. Los beta-bloqueantes adecuados para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Carteolol, Carvedilol, Esmolol, Labetalol, Metoprolol, Nadolol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol y Timolol y profármacos, sales e isómeros de los mismos.

50

Como se usa en este documento, la expresión "bloqueante del canal de calcio" se refiere a cualquier agente farmacéutico que frena o bloquea la entrada de calcio en las células de músculo del corazón y las arterias. Los bloqueantes del canal de calcio adecuados para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, \*Amlodipina, Bepridil, Diltiazem, Felodipina, Flunarizina, Isradipina, Nicardipina, Nifedipina, Nimodipina, Verapamil y 5 precursores, sales e isómeros de los mismos.

Como se usa en este documento, el término "vasodilatador" significa cualquier agente farmacéutico que provoca la dilatación de los vasos sanguíneos. Los vasodilatadores adecuados para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, Adenina, Arginina, Doxazosina, Clorhidrato de hidralazina, Nitrato de isosorbida, Mononitrato de 10 isosorbida, Minoxidilo, Nicotinas, Nitroglicerina, Fentolamina, Prazosina, Terazosina y profármacos, sales e isómeros de los mismos. Los vasodilatadores para su uso en este documento también incluyen prostaglandinas (Eicosanoides), incluyendo prostaciclina (Epoprostenol) y análogos de prostaciclina, que incluyen Iloprost y Treprostinilo, y profármacos, sales e isómeros de los mismos. También se incluyen en este documento diversas prostaglandinas, incluyendo, pero sin limitación, PGE-1; PGE-2; PGF-2,alfa.; PGA-1; PGB-1; PGD-2; PGE-M; PGF- 15 M; PGH-2; PGI-2; 19-hidroxi-PGA-1; 19-hidroxi-PGB-1; PGA-2; PGB-2; 19-hidroxi-PGA-2; 19-hidroxi-PGB-2; PGB-3; PGF-1.alfa.; 15-metil-PGF-2.alfa.; 16,16-dimetil-.DELTA.sup.2-PGE-1 metil éster; 15-desoxi-16-hidroxi-16-metil-PGE-1 metil éster; 16,16-dimetil-PGE-2; 11-desoxi-15-metil-PGE-1; 16-metil-18,18,19,19-tetrahidrocarbociclina; (16RS)-15-desoxi-16-hidroxi-16-metil-PGE-1 metil éster; (+)-4,5-didehidro-16-fenoxi-.alfa.-tetranor-PGE-2 metil éster; 11-desoxi-11a,16,16-trimetil-PGE-2; (+)-11a,16a,b-dihidroxi-1,9-dioxo-1-(hidroximetil)-16-metil-trans-prosteno; 9- 20 cloro-16,16-dimetil-PGE-2; arboprostil; iloprost; CL 15.347; y derivados semisintéticos o sintéticos de estas prostaglandinas naturales, o cualquier derivado o cualquier análogo de prostaglandina capaz de actuar como un vasodilatador, y profármacos, sales e isómeros de los mismos.

Como se usa en este documento, la expresión "agente farmacéutico reductor de hipertensión" se refiere a cualquier 25 IECA, BRA, beta-bloqueante, bloqueante del canal de calcio, vasodilatador o cualquier otro compuesto capaz de tratar la hipertensión pulmonar a través de inhalación oral, tal como nebulización. Se entiende que la lista anterior de agentes reductores de la hipertensión incluye los actualmente no aprobados para su uso en la práctica clínica en Estados Unidos y los que se aprobarán en el futuro.

Como se usa en este documento, la expresión "hipertensión pulmonar" significa cualquier forma, diagnóstico, nivel o 30 etapa de hipertensión pulmonar que incluye, pero sin limitación, hipertensión pulmonar primaria o secundaria, hipertensión pulmonar arterial, hipertensión pulmonar venosa, hipertensión pulmonar asociada con trastornos del sistema respiratorio o hipotermia, hipertensión pulmonar resultante de una enfermedad trombótica o embólica crónica, o hipertensión pulmonar resultante de trastornos que afectan directamente a la vasculatura pulmonar. La 35 expresión "hipertensión pulmonar" también incluye otros trastornos respiratorios caracterizados por vasoconstricción pulmonar aguda, tales como los trastornos resultantes de neumonía, daño traumático, daño por aspiración o inhalación, embolia por grasa en el pulmón, inflamación por acidosis de pulmón, síndrome de malestar respiratorio adulto, edema pulmonar agudo, mal de montaña agudo, cirugía postcardíaca, hipertensión pulmonar aguda, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, síndrome de aspiración perinatal, enfermedad de miembro 40 hialino, tromboembolia pulmonar aguda, reacciones de heparina-protromina, septicemia, estados asmáticos o hipoxia (incluyendo hipoxia iatrogénica) y otras formas de vasoconstricción pulmonar reversible. Dichos trastornos pulmonares también se caracterizan por inflamación del pulmón, incluyendo los asociados con la migración en el pulmón de tipos de células no residentes que incluyen las diversas subclases de leucocitos.

En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención pueden incluir derivados 45 farmacéuticamente aceptables de un agente reductor de la hipertensión. Como se usa en este documento, los derivados farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, sales, ésteres, enol éteres, enol ésteres, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos. Dichos derivados pueden prepararse fácilmente por los expertos en la técnica usando procedimientos conocidos para dicha formación de 50 derivados. Dichos derivados producidos se pueden administrar a animales o seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas incluyen sales no tóxicas usadas de manera convencional, por ejemplo una sal con una base inorgánica, tal como una sal de metal alcalino (tal como, sal sódica o sal potásica), 55 una sal de metal alcalinotérreo (tal como, sal cálcica y sal magnésica) , una sal de amonio; o una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal amina (tal como, sal metilamina, sal dimetilamina, sal ciclohexilamina, sal bencilamina, sal piperidina, sal etilendiamina, sal etanolamina, sal dietanolamina, sal trietanolamina, sal tris(hidroximetilamino)etano, sal monometilmonoetanolamina, sal procaína y sal cafeína), una sal de aminoácido básico (tal como sal arginina y sal lisina) , una sal de tetraalquilamonio y similares, u otras formas que permiten que

el agente reductor de la hipertensión pulmonar permanezca soluble en un medio líquido, o que se prepare y/o que se administre de forma eficaz en un medio líquido, preferiblemente un medio acuoso. Las sales anteriores se pueden preparar mediante un procedimiento convencional, por ejemplo, a partir del ácido o base correspondiente o por intercambio de sal.

5

Por ejemplo, una realización alternativa, el agente reductor de la hipertensión se puede emplear en forma de una base libre o en forma de una sal (por ejemplo, tales como sales farmacéuticamente aceptables). Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácidos orgánicos, tales como acetato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácido ácido, tal como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos, tales como sal sódica y sal potásica; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal cálcica; sal de amonio; sales básicas orgánicas, tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilendiamina; y sales con aminoácidos básicos, tales como sal de lisina y sal de arginina. En algunos casos las sales pueden ser hidratos o solvatos de etanol.

Los ejemplos de los éteres pueden incluir, pero sin limitación, éteres alquílicos, por ejemplo éteres de alquilo inferior, tales como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, terc-butil éter, éter pentílico y 1-ciclopropiletílico; y éteres de alquilo medio o superior, tales como octil éter, dietilhexil éter, lauril éter y cetil éter; éteres insaturados, tales como oleil éter; y linoleniléter; éteres de alqueno inferior tales como éter vinílico, éter alílico; éteres de alqueno inferior, tales como etinil éter y propinil éter; éteres de hidroxialquilo inferior, tales como hidroxietil éter e hidroxipropil éter; éteres de alcoxi inferior-alquilo (inferior), tales como metoximetil éter y 1-metoxietil éter, éteres arílicos opcionalmente sustituidos, tales como fenil éter, tosil éter, terc-butilfenil éter, salicil éter, 3,4-dimetoxifenil éter y benzamidofenil éter; y éteres de arilalquilo inferior, tales como éter bencílico, tritil éter y benzhidril éter; u otras formas de éter que permitan que el agente reductor de hipertensión pulmonar permanezca soluble en un medio líquido, o que se prepare y/o se administre eficazmente en un medio líquido, preferiblemente un medio acuoso.

Los ejemplos de los ésteres pueden incluir, pero sin limitación, ésteres alifáticos, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, tales como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster terc-butílico, éster pentílico y 1-ciclopropiletil éster; ésteres de alqueno inferior, tales como éster vinílico y éster alílico; ésteres de alqueno inferior, tales como etinil éster y propinil éster; hidroxialquil(inferior)éster, tal como hidroxietil éster; ésteres de alcoxi(inferior) alquilo inferior, tales como metoximetil éster y 1-metoxietil éster; y ésteres de arilo opcionalmente sustituidos, tales como, por ejemplo, fenil éster, tosil éster, terc-butilfenil éster, salicil éster, 3,4-dimetoxifenil éster y benzamidofenil éster; y ésteres de arilalquilo inferior tales como éster bencílico, tritil éster y benzhidril éster; u otras formas de éster que permitan que el agente reductor de hipertensión pulmonar permanezca soluble en un medio líquido, o que se prepare y/o se administre eficazmente en un medio líquido, preferiblemente un medio acuoso.

Además, el agente reductor de hipertensión para su uso en las formulaciones y procedimientos que se proporcionan en este documento pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden estar en cualquiera de las configuraciones (R) o (S) o pueden ser una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos para su uso en las formulaciones que se proporcionan en este documento pueden ser enantioméricamente puras, o pueden ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. Debe entenderse que los centros quirales de los compuestos que se proporcionan en este documento pueden experimentar epimerización *in vivo*. Así, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S).

La presente invención proporciona una formulación inhalable para tratar la hipertensión pulmonar, en la que la formulación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente reductor de la hipertensión para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, en la que el agente reductor de la hipertensión es un IECA.

La presente invención se basa en la premisa, en parte, de los efectos reductores de la hipertensión sistémica conocidos de los IECA para tratar la hipertensión pulmonar. Se considera que las formulaciones de la presente invención representan una mejora sobre los medios convencionales para tratar la hipertensión pulmonar debido a que la administración del agente reductor de la hipertensión se puede localizar en el sistema pulmonar del usuario, en oposición a una administración sistémica. Se considera que la terapia localizada puede aumentar la biodisponibilidad, así como aumentar la eficacia y/o prolongar el efecto terapéutico. Debido a un aumento de la biodisponibilidad, las presentes formulaciones pueden contener dosificaciones menores de agentes reductores de la

hipertensión al mismo tiempo que tratan de forma eficaz la hipertensión pulmonar. Adicionalmente, se considera que la terapia localizada puede dar como resultado una disminución de los efectos secundarios debido a dosificaciones menores y una disminución de la incomodidad del paciente y la inconveniencia debido a un procedimiento de administración sistémica menos invasiva o que consume menos tiempo.

5

En una realización de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del agente reductor de hipertensión puede incluir de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml de un IECA. En una realización alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente reductor de hipertensión puede incluir de aproximadamente 0,008 mg/ml a aproximadamente 15,0 mg/ml. También puede incluir los siguientes intervalos intermedios: de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 0,50 mg/ml; de aproximadamente 0,51 mg/ml a aproximadamente 1,00 mg/ml; de aproximadamente 1,01 mg/ml a aproximadamente 1,50 mg/ml; de aproximadamente 1,51 mg/ml a aproximadamente 2,00 mg/ml; de aproximadamente 2,51 mg/ml a aproximadamente 3,00 mg/ml; de aproximadamente 3,01 mg/ml a aproximadamente 3,50 mg/ml; de aproximadamente 3,51 mg/ml a aproximadamente 4,00 mg/ml; de aproximadamente 4,01 mg/ml a aproximadamente 4,50 mg/ml; de aproximadamente 4,51 mg/ml a aproximadamente 5,00 mg/ml; de aproximadamente 5,01 mg/ml a aproximadamente 5,50 mg/ml; de aproximadamente 5,51 mg/ml a aproximadamente 6,00 mg/ml; de aproximadamente 6,01 mg/ml a aproximadamente 6,50 mg/ml; de aproximadamente 6,51 mg/ml a aproximadamente 7,00 mg/ml; de aproximadamente 7,01 mg/ml a aproximadamente 7,50 mg/ml; de aproximadamente 7,51 mg/ml a aproximadamente 8,00 mg/ml; de aproximadamente 8,01 mg/ml a aproximadamente 8,50 mg/ml; de aproximadamente 8,51 mg/ml a aproximadamente 9,00 mg/ml; de aproximadamente 9,01 mg/ml a aproximadamente 9,50 mg/ml; de aproximadamente 9,51 mg/ml a aproximadamente 10,00 mg/ml; de aproximadamente 10,01 mg/ml a aproximadamente 10,50 mg/ml; de aproximadamente 10,51 mg/ml a aproximadamente 11,00 mg/ml; de aproximadamente 11,01 mg/ml a aproximadamente 11,50 mg/ml; de aproximadamente 11,50 mg/ml a aproximadamente 12,00 mg/ml; de aproximadamente 12,00 mg/ml a aproximadamente 12,51 mg/ml; de aproximadamente 12,51 mg/ml a aproximadamente 13,00 mg/ml; de aproximadamente 13,01 mg/ml a aproximadamente 13,50 mg/ml; de aproximadamente 13,51 mg/ml a aproximadamente 14,00 mg/ml; de aproximadamente 14,01 mg/ml a aproximadamente 14,50 mg/ml; de aproximadamente 14,51 mg/ml a aproximadamente 15,00 mg/ml).

En una realización alternativa de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente reductor de hipertensión puede incluir los siguientes intervalos intermedios; de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 1,0 mg/ml; de aproximadamente 0,005 mg/ml a aproximadamente 1,0 mg/ml; de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1,0 mg/ml; de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml; de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0.5 mg/ml.

35

En otra realización alternativa de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente reductor de la hipertensión puede incluir de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/ml de un agente farmacéutico reductor de la hipertensión, incluyendo las siguientes cantidades intermedias: de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 1,25 mg/ml; de aproximadamente 1,25 mg/ml a aproximadamente 1,50 mg/ml; de aproximadamente 1,50 mg/ml a aproximadamente 1,75 mg/ml; de aproximadamente 1,75 mg/ml a aproximadamente 2,00 mg/ml; de aproximadamente 2,0 mg/ml a aproximadamente 2,25 mg/ml; de aproximadamente 2,25 mg/ml a aproximadamente 2,50 mg/ml; de aproximadamente 2,50 mg/ml a aproximadamente 2,75 mg/ml; de aproximadamente 2,75 mg/ml a aproximadamente 3,00 mg/ml; de aproximadamente 3,0 mg/ml a aproximadamente 3,25 mg/ml; de aproximadamente 3,25 mg/ml a aproximadamente 3,50 mg/ml; de aproximadamente 3,50 mg/ml a aproximadamente 3,75 mg/ml; de aproximadamente 3,75 mg/ml a aproximadamente 4,00 mg/ml; de aproximadamente 4,0 mg/ml a aproximadamente 4,25 mg/ml; de aproximadamente 4,25 mg/ml a aproximadamente 4,50 mg/ml; de aproximadamente 4,50 mg/ml a aproximadamente 4,75 mg/ml; de aproximadamente 4,75 mg/ml a aproximadamente 5,00 mg/ml; de aproximadamente 5,0 mg/ml a aproximadamente 5,25 mg/ml; de aproximadamente 5,25 mg/ml a aproximadamente 5,50 mg/ml; de aproximadamente 5,50 mg/ml a aproximadamente 5,75 mg/ml; de aproximadamente 5,75 mg/ml a aproximadamente 6,00 mg/ml; de aproximadamente 6,0 mg/ml a aproximadamente 6,25 mg/ml; de aproximadamente 6,25 mg/ml a aproximadamente 6,50 mg/ml; de aproximadamente 6,50 mg/ml a aproximadamente 6,75 mg/ml; de aproximadamente 6,75 mg/ml a aproximadamente 7,00 mg/ml; de aproximadamente 7,0 mg/ml a aproximadamente 7,25 mg/ml; de aproximadamente 7,25 mg/ml a aproximadamente 7,50 mg/ml; de aproximadamente 7,50 mg/ml a aproximadamente 7,75 mg/ml; de aproximadamente 7,75 mg/ml a aproximadamente 8,00 mg/ml; de aproximadamente 8,0 mg/ml a aproximadamente 8,25 mg/ml; de aproximadamente 8,25 mg/ml a aproximadamente 8,50 mg/ml; de aproximadamente 8,50 mg/ml a aproximadamente 8,75 mg/ml; de aproximadamente 8,75 mg/ml a aproximadamente 9,00 mg/ml; de aproximadamente 9,0 mg/ml a aproximadamente 9,25 mg/ml; de aproximadamente 9,25 mg/ml a aproximadamente 9,50 mg/ml; de aproximadamente 9,50 mg/ml a aproximadamente 9,75 mg/ml; de aproximadamente 9,75 mg/ml a

aproximadamente 10,00 mg/ml.

En una realización, la formulación de la presente invención es una solución inhalable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de hipertensión pulmonar. Preferiblemente, la solución inhalable de la presente invención es adecuada para su administración mediante nebulización. Las formulaciones de la presente invención también pueden proporcionarse en forma de una suspensión acuosa. En una realización, la formulación de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente reductor de hipertensión pulmonar en una suspensión acuosa.

10 Las formulaciones que se proporcionan en este documento pueden comprender cualquier fluido farmacológicamente adecuado que sea fisiológicamente aceptable tras su administración, incluyendo, pero sin limitación, agua, soluciones salinas acuosas con una o más sales farmacéuticamente aceptables, alcoholes, glicoles o cualquier mezcla de los mismos. En una realización, la formulación de la presente invención comprende agua. El agua para su uso en las presentes formulaciones debe satisfacer o sobrepasar los requerimientos reguladores aplicables para su uso en fármacos inhalados. Las especificaciones establecidas por la Farmacopea de Estados Unidos para "Agua estéril para inyección (*Sterile Water for Injection*)" o "Agua estéril para inhalación (*Sterile Water for Inhalation*)" son ejemplos de agua adecuada para su uso en la preparación de formulaciones de la invención.

En una realización alternativa, la formulación de la presente invención puede comprender un conservante, un agente de suspensión, un agente humectante, un agente de tonicidad y/o un diluyente. Las formulaciones que se proporcionan en este documento pueden comprender de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 25 %, o de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % de uno o más fluidos de suspensión farmacológicamente adecuados, que son fisiológicamente aceptables cuando se administran por vía intranasal. Los fluidos farmacológicamente adecuados para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, disolventes polares, incluyendo, pero sin limitación, compuestos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares. Los disolventes incluyen, pero sin limitación, agua o alcoholes, tales como etanol, isopropanol y glicoles que incluyen propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol y alcoholes de polioxietileno. Los disolventes polares también incluyen disolventes próticos, incluyendo, pero sin limitación, agua, soluciones salinas acuosas con una o más sales farmacéuticamente aceptables, alcoholes, glicoles o una mezcla de los mismos. En una realización alternativa, el agua para su uso en las presentes formulaciones debe satisfacer o exceder los requerimientos reguladores aplicables para su uso en fármacos inhalados.

35 La esterilidad o la conservación antimicrobiana adecuada se pueden proporcionar como parte de las presentes formulaciones. Dado que algunas formulaciones de la presente invención están diseñadas para administrarse por vía oral, se prefiere que estén libres de organismos patógenos. Un beneficio de una suspensión líquida estéril es que reduce la posibilidad de introducir contaminantes en el individuo cuando la formulación en suspensión se administra por vía intranasal, por lo que se reduce la probabilidad de una infección oportunista. Los procedimientos que pueden considerarse para obtener esterilidad pueden incluir cualquier etapa de esterilización apropiada conocida en la técnica. En una realización, la sustancia de fármaco (por ejemplo, fluticasona) se produce en condiciones estériles, la micronización se realiza en un ambiente estéril, y la mezcla y el envasado se realizan en condiciones estériles. En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención pueden ser esterilizadas por filtración y rellenadas en viales, incluyendo viales de dosis unitarias que proporcionan formulaciones de dosis unitaria estéril que se usan en un dispositivo de pulverización nasal, por ejemplo. Cada vial de dosis unitaria puede ser estéril y se administra adecuadamente sin contaminar otros viales o la siguiente dosis. En una realización alternativa, uno o más ingredientes en la presente formulación pueden esterilizarse por vapor, radiación gamma o se pueden preparar usando o mezclando polvo esteroideal estéril u otros ingredientes estériles cuando sea apropiado. Además, las formulaciones se pueden preparar y manejar en condiciones estériles, o se pueden esterilizar antes o después del envasado.

Además de o en cuanto a la esterilización, las formulaciones de la presente invención pueden contener un conservante farmacéuticamente aceptable para minimizar la posibilidad de contaminación microbiana. Adicionalmente, se puede usar un conservante farmacéuticamente aceptable en las presentes formulaciones para aumentar la estabilidad de las formulaciones. No obstante, se ha de observar que cualquier conservante debe ser seleccionado para obtener una seguridad de inhalación, ya que los tejidos tratados pueden ser de sensibles a irritantes. Los conservantes adecuados para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, los que protegen a la solución de la contaminación con partículas patógenas, incluyendo alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o benzoatos, tales como benzoato sódico y alcohol feniletílico. Preferiblemente, el



conservante para su uso en las presentes formulaciones es cloruro de benzalconio. En algunas realizaciones, las formulaciones en este documento comprenden de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10,0 % p/p de cloruro de benzalconio o de aproximadamente el 0,01 % v/p de alcohol fenilético. Los agentes conservantes también pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 1 %, preferiblemente de aproximadamente el 0,002 % a aproximadamente el 0,02 %, más preferiblemente al 0,02 % p/p.

Las formulaciones que se proporcionan en este documento también pueden comprender de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 25 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 1 % de uno o más agentes emulsionantes, agentes humectantes o agentes de suspensión. Dichos agentes para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, ésteres grasos de polioxietileno sorbitán o polisorbato, incluyendo, pero sin limitación, monooleato de polietilensorbitán (Polisorbato 80), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilensorbitán (20)), polisorbato 65 (triestearato de polioxietilensorbitán (20)), monooleato de polioxietilensorbitán (20), monopalmitato de polioxietilensorbitán (20), monoestearato de polioxietilensorbitán (20); lecitinas; ácido algínico; alginato de sodio; alginato de potasio, alginato de amonio; alginato de calcio; alginato de propan-1,2-diol; agar; carragenina; goma de algarrobo; goma guar; tragacanto; goma acacia; goma de xantano; goma de carayá; pectina; pectina amidada; fosfátidos de amonio; celulosa microcristalina; metilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; etilmetilcelulosa; carboximetilcelulosa; sales de sodio, potasio y calcio de ácidos grasos; monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido acético de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido láctico de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido tartárico de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido mono- y diacetiltartárico de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres mixtos de ácido acético y tartárico de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de sacarosa de ácidos grasos; sucroglicéridos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos policondensados de aceite de ricino; ésteres de propan-1,2-diol de ácidos grasos; estearoil-2-lactilato sódico; estearoil-2-lactilato cálcico; tartrato de estearoil; monoestearato de sorbitán; triestearato de sorbitán; monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán; monopalmitato de sorbitán; extracto de guillaia; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos dimerizados de aceite de semilla de soja; aceite de semilla de soja polimerizado por oxidación y extracto de pectina.

Las presentes formulaciones pueden comprender además de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 25 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 1 % de uno o más excipientes y aditivos los cuales son farmacológicamente adecuados. Los excipientes y aditivos generalmente no tienen actividad farmacológica o al menos no tienen actividad farmacológica indeseable. La concentración de estos puede variar con el agente seleccionado, aunque la presencia o ausencia de estos agentes o su concentración no es una característica esencial de la invención. Los excipientes y aditivos pueden incluir, pero sin limitación, tensioactivos, humectantes, estabilizantes, agentes formadores de complejo, antioxidantes u otros aditivos conocidos en la técnica. Los agentes formadores de complejo incluyen, pero sin limitación, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) o una sal del mismo, tal como sal disódica, ácido cítrico, ácido nitrilotriacético y las sales de los mismos. En otra realización, particularmente en las formulaciones en suspensión que se proporcionan en este documento, el agente formador de complejos es edetato sódico. En una realización, las composiciones contienen edetato sódico a una concentración de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,5 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 0,2 mg/ml. Además, por ejemplo, las formulaciones de la presente invención pueden comprender de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 5 % en peso de un humectante para inhibir el secado de la membrana mucosa y para prevenir la irritación. Puede usarse cualquiera de una diversidad de humectantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o mezclas de los mismos, por ejemplo.

Las formulaciones que se proporcionan en este documento también pueden comprender de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 90 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 25 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 % de uno o más disolventes o co-disolventes para aumentar la solubilidad de cualquiera de los componentes de la presente formulación. Los disolventes o co-disolventes para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, disolventes hidroxilados u otros disolventes polares farmacéuticamente aceptables, tales como alcoholes que incluyen alcohol isopropílico, glicoles, tales como propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol y alcoholes de polioxietileno. En otra realización, las formulaciones de la presente invención pueden comprender uno o más diluyentes convencionales conocidos en la técnica. El diluyente preferido es agua purificada.

- Se pueden agregar agentes de tonicidad (o agentes de ajuste osmótico) para ajustar la isotonicidad de las presentes formulaciones. Dichos agentes pueden incluir, pero sin limitación, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de cinc, cloruro cálcico o mezclas de los mismos. Otros agentes de ajuste osmótico también pueden incluir, pero sin limitación, manitol, glicerol y dextrosa o mezclas de los mismos. En una realización alternativa, la presente formulación puede comprender de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % p/p, o del 1 % a aproximadamente el 6 %, p/p. En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención son isotónicas.
- 10 En algunas realizaciones en este documento, las formulaciones de la presente invención tienen un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 8,0. Preferiblemente, el pH de las presentes formulaciones es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0, preferiblemente el pH es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,0. Opcionalmente, las formulaciones de la presente invención contienen un tampón de pH para mantener la formulación en el pH deseado. Los tampones adecuados para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, ácido cítrico/fosfato, hidróxido sódico, citrato sódico, acetato, barbital, borato, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formiato, maleato, Mclivaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, citrato-fosfato-borato (Teorell-Stanhagen), acetato de veronal, MES (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico), BIS-TRIS(bis(2-hidroxi-etil)iminotris(hidroxi-metil)metano), ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético), ACES (ácido N-(carbamoilmetil)-2-aminoetanosulfonaico), PIPES (ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico)), MOPSO (ácido 3-(N-morfolino)-2-hidroxi-propanosulfónico), BIS-TRIS-PROPANO (1,3-bis(tris(hidroxi-metil)metil-amino)propano), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxi-etil)-2-aminoetanosulfonaico), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico), TES (ácido N-tris(hidroxi-metil)metil-2-aminoetanosulfónico), HEPES (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N'-(2-etanosulfónico)), DIPSO (ácido 3-(N,N-bis(2-hidroxi-etil)amino)-2-hidroxi-propanosulfónico), MOBS (ácido 4-(N-morfolino)butanosulfónico), TAPSO (ácido 3-(N-tris(hidroxi-metil)metil-amino)-2-hidroxi-propanosulfónico), TRIZMAO (tris(hidroxi-metil)aminometano), HEPPSO (ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N'-(2-hidroxi-propanosulfónico)), POPSO (piperazin-N,N'-bis(ácido 2-hidroxi-propanosulfónico)), TEA (trietanolamina), EPPS (N-(2-hidroxi-etil)-piperazin-N'-(ácido 3-propanosulfónico)), TRICINE (N-tris(hidroxi-metil)metilglicina), GLY-GLY (glicilglicina), BICINE (N,N-bis(2-hidroxi-etil)glicina), HEPBS (N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N'-(ácido 4-butanosulfónico)), TAPS (ácido N-tris(hidroxi-metil)metil-3-aminopropanosulfónico), AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol) y/o cualquier otro tampón conocido por los expertos en la técnica.

En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención son estables. Como se usa en este documento, la estabilidad de las formulaciones que se proporcionan en este documento se refiere a la duración de tiempo a una temperatura determinada mayor del 80 %, 85 %, 90 % o el 95 % de la cantidad inicial de la sustancia de fármaco, por ejemplo, fluticasona, que está presente en la formulación. Por ejemplo, las formulaciones que se proporcionan en este documento se pueden almacenar entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C, y permanecen estables durante al menos 1, 2, 12, 18, 24 ó 36 meses. Además, las formulaciones pueden ser adecuadas para su administración a un sujeto que necesita del mismo después de un almacenamiento durante más de 1, 2, 12, 18, 24 ó 36 meses a 25 °C. Además, en otra realización alternativa, usando la cinética de Arrhenius, más del 80 %, o más del 85 %, o más del 90 %, o más del 95 % de la cantidad inicial de la sustancia de fármaco (por ejemplo, fluticasona) permanece después del almacenamiento de las formulaciones durante más de 1, 12, 18, 24 ó 36 meses entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 30 °C.

Como se usa en este documento, la afirmación de que la composición es estable durante un "almacenamiento a largo plazo" significa que la composición es adecuada para su administración a un sujeto que necesita la misma cuando ha alcanzado una vida media de más de 1, 2 ó 3 meses de uso a 25 °C y mayor que o igual a 1, 2 ó 3 años de tiempo de almacenamiento a 5 °C. En algunas realizaciones en este documento, usando la cinética de Arrhenius, > 80 % o > 85 % o 90 % o > 95 % calculado de agente broncodilatador permanece después de dicho almacenamiento.

Las formulaciones de la presente invención se pueden administrar en una diversidad de formas, preferiblemente por inhalación. Por ejemplo, las presentes formulaciones se pueden administrar a un individuo que necesita las mismas por medio de un inhalador, por ejemplo, un inhalador de dosis medida o un inhalador de polvo seco, un insufador, un nebulizador o cualquier otro método de administración de medicamentos inhalables conocido convencionalmente. Preferiblemente, la formulación de la presente invención se administra por nebulización. En una realización alternativa, las formulaciones de la presente invención se pueden administrar por medio de un aerosol presurizado que comprende, de manera separada, un agente reductor de la hipertensión, o una sal o un éster del mismo con al menos un propulsor adecuado o con un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos. Se puede usar cualquier propulsor conocido convencionalmente.

En algunas realizaciones, las composiciones se administran mediante nebulización. Se prefiere la administración de un aerosol nebulizado al uso de polvos secos para inhalación en ciertas poblaciones de sujetos, que incluyen grupos pediátricos y geriátricos.

5

Como se usa en este documento, una solución nebulizada se refiere a una solución que se dispersa en el aire para formar un aerosol. Por lo tanto, una solución nebulizada es una forma particular de un aerosol. Como se usa en este documento, un nebulizador es un instrumento que es capaz de generar gotas líquidas muy finas para su inhalación al pulmón. Dentro de este instrumento, el líquido o solución nebulizante se pulveriza en una neblina de gotitas con una distribución de tamaño amplia mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, aire comprimido, ondas ultrasónicas o un orificio vibratorio. Los nebulizadores pueden contener además, por ejemplo, un deflector que, junto con el alojamiento del instrumento, separa selectivamente las gotas grandes de la neblina por choque. De esta manera, la neblina que se inhala a los pulmones contiene gotas de aerosol finas.

10

En una realización alternativa, las composiciones que se proporcionan en este documento están diseñadas para su administración a un sujeto que necesita de dicho tratamiento mediante nebulización. Los nebulizadores que nebulizan formulaciones líquidas que no contienen propulsor son adecuados para su uso con las composiciones que se proporcionan en este documento. Los nebulizadores están disponibles, por ejemplo, en Pari GmbH (Starnberg, Alemania), DeVilbiss Healthcare (Heston, Middlesex, Reino Unido), Healthdyne, Vital Signs, Baxter, Allied Health Care, Invacare, Hudson, Omron, Bredem, AirSep, Luminscope, Medisana, Siemens, Aerogen, Mountain Medical, Aerosol Medical Ltd. (Colchester, Essex, Reino Unido), AFP Medical (Rugby, Warwickshire, Reino Unido), Bard Ltd. (Sunderland, Reino Unido), Carri-Med Ltd. (Dorking, Reino Unido), Plaem Nuiva (Brescia, Italia), Henleys Medical Supplies (Londres, Reino Unido); Intersurgical (Berkshire, Reino Unido), Lifecson Hospital Supplies (Leies, Reino Unido), Medic-Aid Ltd. (West Sussex, Reino Unido), Medix Ltd. (Essex, Reino Unido), Sinclair Medical Ltd. (Surrey, Reino Unido), y muchos otros.

Los nebulizadores para su uso en este documento incluyen, pero sin limitación, nebulizadores de chorro (opcionalmente vendidos con compresores), nebulizadores ultrasónicos y otros. Los nebulizadores de chorro ejemplares para su uso en este documento incluyen Pad LC plus/ProNeb, Pad LC plus/ ProNeb Turbo, Pad LC plus/Dura Neb 1000 & 2000, Pad LC plus/Walkhaler, Pad LC plus/Pari Master, Pari LC star, Omron CompAir XL Portable Nebulizer System (NE-C18 y JetAir Disposable nebulizer), Omron CompAir Elite Compressor Nebulizer System (NE-C21 y Elite Air Reusable Nebulizer), Pari LC Plus o Pad LC Star nebulizer con un compresor Proneb Ultra, Pulmo-aide, Pulmo-aide LT, Pulmo-aide traveler, Invacare Passport, Inspiration Healthdyne 626, Pulmo-Neb Traverier, DeVilbiss 646, Whisper Jet, Acorn 11, Misty-Neb, Allied aerosol, Schuco Home Care, Lexan Plasic Pocet Neb, SideStream Hand Held Neb, Mobil Mist, Up-Draft, Up-Draft 11, T Up-Draft, ISO-NEB, AVA-NEB, Micro Mist y PulmoMate. Los nebulizadores ultrasónicos ejemplares para su uso en este documento incluyen MicroAir, UltraAir, Siemens Ultra Nebulizer 145, CompAir, Pulmosonic, Scout, 5003 Ultrasonic Neb, 51 10 Ultrasonic Neb, 5004 Desk Ultrasonic Nebulizer, Mystique Ultrasonic, Luminscope's Ultrasonic Nebulizer, Medisana Ultrasonic Nebulizer, Microstat Ultrasonic Nebulizer y MA-BISMist Hand Held Ultrasonic Nebulizer. Otros nebulizadores para su uso en este documento incluyen 5000 Electromagnetic Neb, 5001 Electromagnetic Neb 5002 Rotary Piston Neb, Lumineb I Piston Nebulizer 5500, Aeroneb' Portable Nebulizer System, Aerodose" Inhaler y AeroEclipse Breath Actuated Nebulizer.

Se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un agente reductor de la hipertensión pulmonar para su administración mediante nebulización. Las composiciones pueden ser esterilizadas por filtración y llenadas en viales que incluyen viales de dosis unitaria que proporcionan formulaciones de dosis unitaria estéril que se usan en un nebulizador y se nebulizan adecuadamente. Cada vial de dosis unitaria puede ser estéril y se nebuliza adecuadamente sin contaminar otros viales o la siguiente dosis.

50

Los viales de dosis unitaria se pueden formar en una máquina de formación-llenado-sellado o por cualquier otro procedimiento adecuado conocido por los expertos en la técnica. Los viales se pueden elaborar de materiales plásticos que se usan adecuadamente en estos procedimientos. Por ejemplo, los materiales plásticos para preparar los viales de dosis unitaria incluyen, pero sin limitación, polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polipropileno y poliéster. En una realización el material plástico es polietileno de baja densidad.

55

En otra realización alternativa, el sistema de la presente invención contiene uno o más recipientes de suministro llenados previamente con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 ml, o de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 5,0 ml, o de aproximadamente 1,0 ml a aproximadamente 5,0 ml; o de aproximadamente 0,1 ml a

- aproximadamente 3,0 ml, o de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 2,0 ml, o de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 2,0 ml, o de aproximadamente 1 ml, o de aproximadamente 1,5 ml, o de aproximadamente 2,0 ml, o de aproximadamente 2,5 ml, o de aproximadamente 3,0 ml, o de aproximadamente 3,5 ml, o de aproximadamente 4,0 ml, o de aproximadamente 4,5 ml, o de aproximadamente 5,0 ml, o de aproximadamente 0,1 ml a 5 aproximadamente 2,25 ml, o de aproximadamente 1,0 ml a aproximadamente 2,0 ml, o de aproximadamente 2,0 ml a aproximadamente 2,4 ml de una solución de inhalación acuosa previamente mezclada y medida que comprende una dosis unitaria única de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes reductores de la hipertensión pulmonar.
- 10 Los fármacos administrados por nebulización pueden tener una función principal en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. No obstante, un posible inconveniente de la terapia por nebulización es el número de veces que debe realizarse cada día, y la cantidad de tiempo que requiere cada tratamiento. Por ejemplo, un individuo puede requerir recibir 4 dosis de solución de inhalación al día mediante nebulización. En algunos casos, cada tratamiento con nebulizador requiere aproximadamente 15 minutos, o más para administrar un volumen de llenado de 2,5 ml de un 15 broncodilatador, aunque la cantidad de tiempo puede variar en base al modelo del nebulizador usado. Los requerimientos de tiempo para la terapia por nebulización pueden ser problemáticos y hacer que los individuos omitan las dosificaciones requeridas durante el día. El impacto de no seguir el régimen de dosificación prescrito puede perjudicar la afección del individuo.
- 20 En una realización alternativa, el volumen de una o más soluciones de inhalación de agentes reductores de la hipertensión pulmonar de la presente invención es de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 2,25 ml, o de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 2 ml, o de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 2 ml, o de aproximadamente 1,5 ml a aproximadamente 2 ml, preferiblemente aproximadamente 1 ml, aproximadamente 1,5 ml, aproximadamente 2,0 ml, o aproximadamente 2,25 ml, mientras que no se realicen ensayos clínicos u otros 25 experimentos sobre estos volúmenes de llenado, se considera que dichos volúmenes son los más beneficiosos con respecto a las soluciones de volúmenes de llenado de nebulizador convencional (por ejemplo, 2,5 ml o 3,0 ml de volumen de llenado) debido a que permitirán que el individuo reciba más medicación (por ejemplo, uno o más agentes reductores de la hipertensión pulmonar), en menos tiempo durante cada tratamiento de nebulización. Además, se considera que los volúmenes de llenado de la presente invención minimizarán las complicaciones 30 comunes del manejo con la terapia por nebulizador y pueden prolongar la vida del nebulizador.
- En una realización alternativa, los volúmenes de llenado anteriores de la presente invención pueden reducir el tiempo de cada tratamiento por nebulización en al menos el 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % u 80 % o más con respecto a los tratamientos con nebulizadores convencionales (por ejemplo, 2,5 ml ó 3 ml de volumen de llenado).
- 35 En otra realización alternativa, los volúmenes de llenado de la presente invención pueden reducir cada tratamiento de nebulización en aproximadamente 12, 10, 9, 8, 6, 5, 4, 3 minutos o menos con respecto a los tratamientos de nebulizador convencional (por ejemplo, 2,5 ml o 3,0 ml de volumen de llenado). La reducción de la cantidad de tiempo para completar el tratamiento significa que es más probable que los individuos cumplan con el régimen de dosificación prescrito y obtengan un beneficio óptimo de la medicación prescrita.
- 40 Otro posible inconveniente de los tratamientos de nebulizador convencional es la pérdida de medicación durante la administración. Las soluciones de nebulizadores convencionales comprenden aproximadamente 2,5 ml de volumen de llenado de solución de inhalación o más. Por ejemplo, cuando se nebuliza una solución de inhalación que comprende 2,5 ml o más, aproximadamente 0,7 ml de la solución permanecen en el sistema del nebulizador 45 después del tratamiento, aunque la cantidad puede variar en base al modelo de nebulizador usado. En estos casos, el individuo no está recibiendo la dosificación prescrita o la dosificación óptima de medicación por inhalación. Por ejemplo, en un día, debido a la medicación residual que permanece en el sistema nebulizador después de cada tratamiento, un individuo no recibe aproximadamente 2,1 ml o más de la cantidad diaria prescrita de medicación.
- 50 Se considera que los volúmenes de llenado de una o más soluciones de inhalación de agentes reductores de la hipertensión pulmonar de la presente invención darán como resultado cantidades menores de solución que permanezcan en el sistema nebulizador después del tratamiento, cuando se comparan con las soluciones de inhalación convencionales (por ejemplo, 2,5 ml o 3 ml de volumen de llenado). Cuanto menor sea la solución que permanece en el sistema nebulizador más medicación (por ejemplo, uno o más agentes reductores de la 55 hipertensión pulmonar) se administrará al individuo durante cada tratamiento. En una realización alternativa, la cantidad de solución que permanece en el sistema nebulizador después de cada tratamiento puede ser menor de 0,50 ml o menor de 0,30 ml, o menor de 0,20 ml o menor de 0,10 ml o menor de 0,05 ml de una o más soluciones de inhalación de agentes reductores de la hipertensión pulmonar de la presente invención, por ejemplo, una solución de inhalación que comprende 2,5 mg de albuterol y 0,5 mg de bromuro de ipratropio.

Los factores importantes para un tratamiento de nebulizador eficaz son la inspiración profunda para asegurar una penetración profunda del medicamento en los pulmones y la retención del aliento estable para asegurar una buena retención del medicamento en los pulmones. Se considera que la administración de aproximadamente 0,1 ml a 5 aproximadamente 2,0 ml de volumen de llenado de una solución de inhalación en un nebulizador, por ejemplo, optimizarán el efecto terapéutico de los esfuerzos de aspiración profunda del individuo durante el tratamiento, y también optimizarán el efecto terapéutico de los esfuerzos de retención del aliento del individuo. Esto se debe a un tiempo de tratamiento más corto y un aumento de la concentración de uno o más agentes reductores de la hipertensión pulmonar en la solución.

10

Por consiguiente, en una realización alternativa, la presente invención es un procedimiento para facilitar el cuidado de un paciente, reducir el error en la medicación, reducir el tiempo de tratamiento de nebulizador, mejorar la eficiencia y eficacia del tratamiento por nebulización o mejorar el cumplimiento terapéutico de un individuo que padece hipertensión pulmonar. En una realización alternativa, dicho procedimiento puede comprender la etapa de 15 colocar de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 2,0 ml de las soluciones de inhalación de la presente invención en una cámara de un nebulizador. El nebulizador tiene una boquilla o una mascarilla asociada con la cámara del nebulizador. La boquilla o la mascarilla se colocan en cercanías a la boca o la cara del individuo. La solución de inhalación puede pasar en una neblina que se forma desde la cámara del nebulizador a través de la boquilla o la mascarilla hacia el individuo mientras que el individuo inhala dentro de la boquilla o la mascarilla. El 20 individuo continúa respirando en la boquilla o la mascarilla hasta que finaliza el tratamiento de nebulización. Esto puede requerir aproximadamente 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 ó 3 minutos. En una realización alternativa, el tratamiento por nebulización termina cuando se ha retirado al menos sustancialmente la totalidad de la neblina de la cámara del nebulizador. Esto puede requerir aproximadamente 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 ó 3 minutos. En una realización alternativa de la presente invención, las dosis de la solución de inhalación en cada uno de uno o más recipientes 25 pueden administrarse 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces al día por nebulización.

Los datos de dosificación y administración también pueden comprender datos que indiquen que la dosis recomendada de la solución de inhalación en cada uno de uno o más de los recipientes se puede administrar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces al día, por nebulización.

30

Las formulaciones de inhalación de la presente invención se pueden usar para tratar la "hipertensión pulmonar" (como se define la expresión en este documento) incluyendo, pero sin limitación, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión secundaria, y las clases I-IV como se muestran en la Tabla 1, entre otras. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención se pueden usar para tratar o mejorar uno o más de los siguientes síntomas 35 de hipertensión pulmonar relacionados con trastornos del sistema respiratorio y/o hipoxemia: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de pulmón intersticial, respiración desordenada al dormir; trastornos de hipoventilación alveolar; exposición crónica a altas altitudes; enfermedad pulmonar neonatal y displasia alveolar-capilar. La información de la Tabla 1 se presenta únicamente con fines ilustrativos. No pretende limitar el alcance de la invención.

Tabla 1

Clase	Descripción
I	Pacientes con hipertensión pulmonar pero sin limitación resultante de la actividad física. La actividad física habitual no provoca disnea o fatiga indebidas, dolor en el pecho o casi síncope.
II	Pacientes con hipertensión pulmonar que da como resultado una ligera limitación de la actividad física. Estos pacientes se sienten cómodos en reposo pero habitualmente la actividad física provoca disnea o fatiga indebidas, dolor en el pecho o casi síncope.
III	Pacientes con hipertensión pulmonar que da como resultado una limitación notable de la actividad física. Estos pacientes están cómodos en reposo, pero una actividad física menor de la habitual provoca disnea o fatiga indebidas, dolor en el pecho o casi síncope.
IV	Los pacientes con hipertensión pulmonar que da como resultado la incapacidad de realizar actividad física alguna sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de fallo cardiaco derecho. La disnea y/o fatiga puede estar presente en reposo y la incomodidad se incrementa con cualquier actividad física.

Las formulaciones de la presente invención pueden comprender uno o más agentes reductores de la hipertensión pulmonar. En una realización, la formulación de la presente invención IECA.

5

Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención se pueden administrar junto con uno o más fármacos o terapias diferentes. Por ejemplo, las presentes formulaciones se pueden administrar con un anticoagulante, tal como warfarina (Coumadin), cual se recomienda para evitar trombosis y se ha demostrado que prolonga la vida en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Los pacientes con hipertensión pulmonar son propensos a tromboembolia debido a un flujo sanguíneo pulmonar lento, cámaras cardiacas derechas dilatadas, insuficiencia venosa e inactividad física relativa.

10

Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención se pueden administrar junto con o en combinación con agentes inotrópicos, tales como digloxina (Lanoxin), que ha demostrado producir efectos hemodinámicos agudos favorables en pacientes con fallo ventricular derecho e hipertensión pulmonar primaria. Los fármacos inotrópicos administrados por vía parenteral a corto plazo se pueden administrar con las formulaciones de la presente invención. Además, debido a que la hipoxia es un vasoconstrictor pulmonar potente, las formulaciones de la presente invención se pueden administrar en combinación con una oxigenoterapia suplementaria a flujo bajo, que se sabe prolonga la supervivencia de pacientes hipoxémicos.

15

Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención se pueden administrar en combinación con una dieta baja en sal y/o diuréticos, que son útiles para reducir la sobrecarga en volumen en pacientes con hipertensión pulmonar y fallo ventricular derecho. Sin embargo, se debe evitar una diuresis excesiva y una reducción adicional del gasto cardíaco.

20

La no adherencia de la terapia de medicación para hipertensión pulmonar y el error de medicación pueden ser problemas considerables. Estos problemas pueden reducirse de manera significativa proporcionando a pacientes con hipertensión pulmonar una cantidad previamente envasada, mezclada y medida de una formulación inhalable que comprende uno o más reactivos reductores de la hipertensión pulmonar. Proporcionar estos compuestos de esta manera hace que la terapia de hipertensión pulmonar sea sencilla debido a que aumenta la conveniencia y elimina la confusión en la preparación de las dosificaciones apropiadas.

25

En una realización alternativa, la presente invención puede superar los problemas que se han mencionado anteriormente proporcionando cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más agentes reductores de la hipertensión en cantidades previamente envasadas, mezcladas, medidas y/o en dosis unitarias. En una realización alternativa, la presente invención comprende uno o más recipientes previamente llenados. Uno o más recipientes comprenden cada uno una dosis unitaria única de una solución acuosa que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes reductores de la hipertensión pulmonar. Proporcionar la solución de

30

35

inhalación de tal manera elimina la necesidad de diluir o mezclar dichas medicaciones para obtener las dosificaciones apropiadas para tratamiento. Además, no se requiere una elaboración de compuestos farmacéuticos especiales, reduciendo de este modo la probabilidad de errores de medicación. Adicionalmente, existe un riesgo menor de contaminación cruzada y menos desperdicio de medicamento cuando se proporciona una solución de inhalación en una forma previamente mezclada, lista para usar.

Otras características de la presente invención incluyen un cumplimiento mejorado del usuario y una mejor calidad de vida en comparación con los tratamientos convencionales para hipertensión pulmonar. Aunque el nivel de cumplimiento de cualquier tratamiento de hipertensión pulmonar depende en parte de la motivación del usuario y la habilidad del individuo para suministrar el tratamiento, el cumplimiento no obstante se puede mejorar controlando factores tales como la facilidad con que el tratamiento se puede administrar, así como la deseabilidad de recibir el tratamiento.

La presente invención proporciona un tratamiento conveniente, rápido y fiable para hipertensión pulmonar y representa claramente una mejora con respecto a los tratamientos tradicionales de hipertensión pulmonar. Además, la presente invención se diseña para facilitar el cumplimiento del usuario proporcionando uno o más recipientes de suministro que comprenden una solución de inhalación previamente mezclada y medida que comprende una dosis unitaria única de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes reductores de la hipertensión pulmonar para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Dichos recipientes se pueden utilizar en un procedimiento para tratar hipertensión pulmonar, o los recipientes se pueden incorporar en un sistema y/o kit para tratar la misma.

#### V. EJEMPLO

El ejemplo 1 es un ejemplo profético que se proporciona para ilustrar, pero no limitar, las formulaciones y procedimientos de la presente invención. Se representa con el entendimiento de que los cambios pueden ser y pueden necesitar hacerse para una composición específica con el fin de obtener u optimizar la formulación. Dichas modificaciones para el siguiente ejemplo profético, si son necesarias, son normales y entendibles por los expertos en la técnica, y no se usaran para limitar la invención.

Se considera que el ejemplo profético 1 será adecuado para su administración mediante nebulización a un individuo que padece hipertensión pulmonar. La formulación puede ser estéril. El objetivo de esta formulación es proporcionar un suministro localizado de un agente reductor de hipertensión pulmonar a un mamífero (por ejemplo, seres humanos) que necesite del mismo.

#### 35 Ejemplo 1

Enalaprilato (s-1-[N-(1-carboxi-3-fenilpropil)-L-alanil]-L-pralina dehidrato	0,2-10,0 mg/ml
Cloruro sódico	0,2-10,0 mg/ml
Hidróxido sódico	q.s.
Agua	q.s.

El Ejemplo 1 es un ejemplo profético de una formulación que comprende el IECA enalapril. A la solución se le puede añadir cloruro sódico para ajustar la tonicidad, y puede añadirse hidróxido sódico para ajustar el pH de la solución. La solución del Ejemplo 1 puede elaborarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

## REIVINDICACIONES

1.            Uso de un inhibidor de la ECA en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, **caracterizado porque** el medicamento se administra por inhalación.  
5
2.            Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el medicamento se administra por nebulización.
3.            Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el medicamento comprende de  
10 aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml de un inhibidor de la ECA.
4.            Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el medicamento comprende de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml de un inhibidor de la ECA.
- 15 5.           Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el medicamento comprende de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml de un inhibidor de la ECA.
6.            Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el medicamento es una solución.
- 20 7.           Uso de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** la solución es estéril.
8.            Uso de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, **caracterizado porque** la solución es isotónica.
9.            Uso de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado porque** la solución tiene un pH de  
25 aproximadamente 3 a aproximadamente 8.
10.           Uso de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado porque** la solución comprende un tampón.
- 30 11.           Uso de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** el tampón comprende al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en hidróxido sódico, citrato sódico y ácido cítrico.
12.           Uso de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 11, **caracterizado porque** el medicamento es una suspensión acuosa.  
35
13.           Uso de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** la suspensión es estéril.
14.           Uso de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** la suspensión comprende un emulsionante.  
40
15.           Uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 a 14, **caracterizado porque** la suspensión es isotónica.
16.           Uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 a 15, **caracterizado porque** la suspensión comprende un conservante.  
45
17.           Uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 a 16, **caracterizado porque** la suspensión no tiene conservantes.
18.           Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el inhibidor de la ECA es al menos uno  
50 del grupo que consiste en benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, trandolapril.
19.           Uso de un inhibidor de la ECA para la preparación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria.  
55
20.           Uso de un inhibidor de la ECA para la preparación de un medicamento de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria.
21.           Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el medicamento se administra por



nebulización a través de un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico o un nebulizador activado por la respiración.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el medicamento está previamente medido, mezclado y envasado.

23. Un kit para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en un mamífero, comprendiendo dicho kit un medicamento previamente envasado que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la ECA, y en el que el medicamento se administra por nebulización.

10

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la administración comprende adicionalmente un anticoagulante.

25. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la administración comprende adicionalmente un agente inotrópico.

26. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la administración comprende adicionalmente oxígeno suplementario a bajo flujo.

20 27. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la administración comprende adicionalmente un diurético.