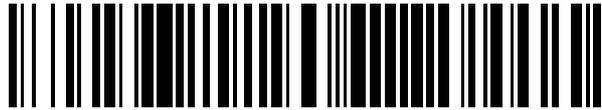


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 627**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5578 (2006.01)

A61K 31/5585 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

C07D 307/93 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2006 E 06767982 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1913946**

54 Título: **Agente terapéutico y método de tratamiento para mejorar uremia**

30 Prioridad:

08.07.2005 JP 2005200888

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

28.03.2014

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**TAKENAKA, MASAHIKO;
YAMANE, YOSHIHISA;
IDA, NOBUTAKA y
KURUMATANI, HAJIMU**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 451 627 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

Agente terapéutico y método de tratamiento para mejorar uremia

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a una sustancia para su utilización en el tratamiento de uremia en un paciente que padece insuficiencia renal crónica.

10 Antecedentes de la invención

La uremia es un síndrome que muestra diversos síntomas clínicos originados de disfunciones de diversos órganos y tejidos, causadas por los componentes tóxicos de la orina que acumulan en la sangre. La uremia se produce cuando la orina no puede ser excretada del cuerpo debido a insuficiencia de la función renal independientemente de la enfermedad primaria. La uremia presenta síntomas clínicos muy diversos incluyendo anomalías gastrointestinales tales como anorexia, náuseas, vómitos, estomatitis y enteritis; anomalías del sistema nervioso tales como apatía, despreocupación, deterioro de la memoria, estado de ánimo deprimido y coma; anomalías circulatorias tales como anemia, trastornos eritropoyéticos, hipertensión, cardiopatías isquémicas, pericarditis y miocarditis; pigmentación; picores; anomalías cutáneas tales como hemorragia subcutánea y demás. La uremia es causada por sustancias urémicas acumuladas en la sangre. Se cree que hay varias decenas o más de sustancias urémicas actualmente, incluyendo, por ejemplo, metilguanidina, compuestos de indol, malondialdehído, creatinina, ácido β -aminoisobutírico, inhibidores de transcetolasa, poliaminas, inhibidores lipolíticos, urea, y fenoles (véase, por ejemplo, bibliografía no de patentes 1).

25 Sin embargo, aún no se ha aclarado qué sustancia, entre estas sustancias urémicas, participa esencialmente en la aparición de síntomas urémicos. Además, aunque no se ha aclarado si la uremia es causada por una única sustancia o por el efecto combinado de una pluralidad de estas sustancias, se cree que la probabilidad de esto último es mayor. Estos hechos indican claramente la dificultad en la terapia de uremia mediante fármacos. De todos modos, a menos que las sustancias urémicas sean excretadas del cuerpo o a menos que los niveles en sangre de las sustancias urémicas se rebajen mediante un medio apropiado, el paciente con uremia morirá. Los métodos terapéuticos que se dice que son eficaces para el tratamiento de uremia son trasplante de riñón, diálisis y tratamiento con preparación de carbón activado. La ventaja de los métodos terapéuticos común a los dos últimos métodos es que una pluralidad de sustancias urémicas incluyendo sustancias desconocidas pueden eliminarse o diluirse de forma no específica mediante un medio físico. Sin embargo, los métodos presentan desventajas descritas a continuación.

40 La preparación de carbón activado se administra por vía oral. El mecanismo de acción de la preparación de carbón activado se basa en la adsorción de diversas sustancias urémicas generadas en órganos digestivos y la excreción de las mismas del cuerpo. Por lo tanto, aunque la preparación de carbón activado se denomina un fármaco oral, la terapia puede considerarse como un método terapéutico físico de forma similar al tratamiento con diálisis descrito más adelante. Dado que la preparación de carbón activado presenta desventajas en que la toma no es fácil, presenta una fuerte tendencia a inducir estreñimiento y demás, además del limitado efecto terapéutico, el método terapéutico no es satisfactorio en absoluto.

45 Se dice que la diálisis es el método terapéutico más eficaz para uremia. De hecho, al excretar sustancias urémicas mediante tratamiento con diálisis, la muerte del paciente debido a las sustancias urémicas puede evitarse incluso aunque la función renal haya sido suprimida. Sin embargo, las complicaciones mediante tratamiento con diálisis han sido reconocidas como nuevos problemas. Por ejemplo, las complicaciones de diálisis a largo plazo incluyen anemia, osteodistrofia renal, cáncer de estómago, pericarditis, osteodistrofia por aluminio, amiloidosis, artritis cristalina, riñón poliquístico múltiple y demás. También existen problemas de mala calidad de vida de los pacientes en la vida social debido a la necesidad de acudir frecuentemente a instalaciones de diálisis, y el elevado coste que es un problema en la economía médica.

55 Se ha descrito un método llamado "diálisis interna", en el que nitrógeno no proteico es transferido medicinalmente al tracto intestinal sin un medio físico (bibliografía de patentes 1). Éste es un fenómeno que, en el momento de la administración de una 15-ceto-16-halogen-prostaglandina E_2 , creatinina sérica (Cre) y nitrógeno ureico en sangre (BUN) en la sangre son transferidas al tracto intestinal junto con agua mediante acción de acumulación de fluidos en el intestino delgado y el colon (una acción para acumular agua en el tracto intestinal). Sin embargo, dado que la acumulación de fluidos en el intestino delgado y el colon es una acción para acumular agua en el tracto intestinal, se acompaña necesariamente de diarrea, y el informante también se refiere a este punto. No importa cuánto disminuyan el valor de Cre sérica y el valor de BUN en la sangre, realizar esta terapia que está acompañada por agotamiento físico y el riesgo de deshidratación debido a la diarrea impone una carga muy pesada a los pacientes con insuficiencia renal crónica, de modo que no es aceptable en absoluto.

65 Por consiguiente, se demanda la creación de un método terapéutico y un agente terapéutico para uremia, libre de los problemas descritos anteriormente.

Aunque la uremia se produce con el avance de insuficiencia renal, ambos dos son síndromes que se definen por separado tal como se describe más adelante. La bibliografía no de patentes 3 afirma que “se utiliza una amplia diversidad de términos, y algunas veces confusos, para expresar la función renal y su deterioro”, y define términos relacionados para distinguir claramente entre ambos. Más particularmente, llama la atención sobre la diferencia entre ambas afirmando que “la insuficiencia renal es el estado en el que la función renal disminuye y las anomalías (azotemia y disminución de la capacidad de concentrar la orina) se mantienen, y significa el nivel de función del órgano en lugar de una enfermedad específica”, y “uremia indica el hecho de que existe orina en la sangre” (véase bibliografía no de patentes 2). Otros libros técnicos de nefrología también definen y describen uremia e insuficiencia renal como diferentes “síndromes” y no “nombres de enfermedades”.

La insuficiencia renal se clasifica en dos síndromes diferentes, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica. La insuficiencia renal aguda se produce súbitamente, pero en la mayoría de los casos, su alteración de la función renal es reversible. De hecho, ya han existido fármacos y métodos terapéuticos eficaces y, en muchos casos, la función renal de los pacientes puede restaurarse al estado normal simplemente eliminando la causa. Por otro lado, en cuanto a insuficiencia renal crónica, es difícil determinar claramente el momento de aparición de la misma, y se produce lentamente durante de varios meses a varios años. Además, el daño renal producido es irreversible (véase, por ejemplo, bibliografía no de patentes 4), y resistente a diversos fármacos y métodos terapéuticos. Por lo tanto, la terapia de uremia que se produce con el avance de insuficiencia renal crónica es especialmente importante.

Como resultado de los estudios hasta ahora utilizando animales modelo de nefritis o animales modelo de insuficiencia renal, se han descubierto diversos fármacos profilácticos y terapéuticos para insuficiencia renal crónica o su enfermedad primaria. Actualmente se utilizan clínicamente diversos fármacos, por ejemplo, fármacos antiplaquetarios tales como dipiridamol, clorhidrato de dilazep, trapidilo y aspirina; y anticoagulantes tales como heparina y warfarina se utilizan para glomerulonefritis; y diuréticos de tiazida, diuréticos de asa, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), y antagonistas de calcio tales como diltiazem y verapamilo se utilizan para casos en los que la enfermedad primaria es hipertensión esencial. Sin embargo, ninguno de estos es nada más que una contramedida que retrasa el avance del estado de insuficiencia renal tal como deterioro de la función renal y similares, y no se ha descrito la mejoría o la desaparición de uremia mediante estos fármacos en absoluto.

Entre los compuestos de fórmula general (I) en la presente solicitud, se ha descrito que el beraprost sódico, que se da a conocer en la bibliografía de patentes 2, es eficaz para enfermedades primarias de insuficiencia renal crónica. Por ejemplo, en un sistema modelo de glomerulonefritis, Utsunomiya y otros demostraron que la aparición de glomerulonefritis puede inhibirse administrando beraprost sódico, antes de la aparición, al ratón con glomerulonefritis inducida por el complejo inmunitario NZB/WF 1 que desarrolla espontáneamente glomerulonefritis inducida por el complejo inmunitario, utilizando como un índice el efecto para reducir la excreción urinaria de albúmina (bibliografía no de patentes 5). Análogamente, Kushiro y otros demostraron, utilizando modelos de glomerulonefritis en rata, que la aparición de nefritis se evitó administrando de forma profiláctica beraprost sódico a las ratas antes de administrar la sustancia inductora de nefritis, en términos del efecto para reducir la excreción urinaria de albúmina (bibliografía no de patentes 6). Stier y otros demostraron que, administrando beraprost sódico junto con el suministro de solución salina utilizada como la estimulación que induce hipertensión y con alimentación de una dieta especial a las ratas que desarrollan espontáneamente hipertensión, la aparición de glomerulonefritis se impidió, en base a la excreción urinaria de proteínas y una imagen del tejido de los glomerulos (bibliografía no de patentes 7). Además, se ha descrito que la microalbúmina urinaria en pacientes con nefropatía diabética se redujo mediante la administración de beraprost sódico (bibliografía no de patentes 8).

Además, existen informes sobre derivados de prostaglandina I_2 (en lo sucesivo también denominados como “derivados de PGI_2 ” para abreviar) diferentes de los compuestos representados mediante la fórmula general (I). Por ejemplo, se sabe que cicaprost tiene una actividad para reducir la alteración de la función renal en ratas con nefropatía diabética inducida por estreptozotocina (bibliografía no de patentes 9) o la alteración de la función renal inducida por uninefrectomía, elevada carga de sodio y carga de proteínas (bibliografía no de patentes 10). Análogamente, en modelos de nefritis inducida por Thy-1, la proteína urinaria se reduce administrando de forma profiláctica iloprost que es un derivado de PGI_2 antes de la inducción de nefritis (bibliografía no de patentes 11). La proteinuria es causada por el deterioro de la función barrera a macromoléculas en el riñón. Por lo tanto, aunque la proteinuria es un buen índice para examinar la función del glomérulo que es un aspecto de la función renal, la proteinuria no determina directamente la gravedad de la uremia. Además, aunque la proteinuria es un buen índice en fase temprana de glomerulonefritis, nefropatía diabética y similares, ya no es un buen índice en insuficiencia renal crónica dado que la función de filtración para sustancias de bajo peso molecular disminuye en insuficiencia renal crónica. Además, todos los informes descritos anteriormente muestran los efectos profilácticos de derivados de PGI_2 dado que los derivados de PGI_2 se administraron antes de la aparición de nefritis, y no muestran el efecto terapéutico. Además, aunque los informes se refieren a la función renal, no se refieren a uremia o sugieren mejoría de la misma en absoluto.

En cuanto a los efectos de los compuestos representados por la fórmula general (I), existe un informe en el que se utilizaron modelos de insuficiencia renal en rata cuya enfermedad primaria era la nefritis, preparados administrando un anticuerpo a la membrana basal glomerular (bibliografía de patentes 3). En el informe, se demostró que

administrando un compuesto de fórmula general (I) citado en la presente solicitud después de observar insuficiencia renal definida por una mayor creatinina y BUN, incremento de los marcadores de insuficiencia renal, tales como cantidad de excreción de proteína urinaria, el valor de Cre sérica y el valor de BUN se redujeron en comparación con un grupo de control. Además, se ha descrito que la administración clínica de beraprost sódico redujo la disminución de la función renal en la insuficiencia renal en la fase conservativa, lo que se indica mediante la disminución del aclaramiento de creatinina o el recíproco de creatinina sérica en pacientes con insuficiencia renal (bibliografía no de patentes 12). Sin embargo, estos informes no contienen ninguna referencia o sugerencia sobre uremia o síntomas urémicos.

Las enfermedades renales incluyen síndrome urémico hemolítico (HUS) causado por microangiopatía trombótica. El HUS literalmente muestra uremia como su síntoma clínico. Series y otros describieron que, en un caso de HUS, la administración de iloprost que es uno de los derivados de PGI₂ era eficaz para la mejora del valor de Cre sérica que es un marcador de insuficiencia renal (bibliografía no de patentes 13). Sin embargo, el HUS es un síndrome originado a partir de la insuficiencia renal aguda fácilmente recuperable descrita anteriormente que es una afección patológica totalmente diferente de la uremia en los pacientes con insuficiencia renal crónica cuya homeostasis corporal es drásticamente alterada, en la resistencia a fármacos y métodos terapéuticos. Por lo tanto, este informe es también totalmente silencioso sobre la aplicabilidad a la terapia de uremia en pacientes con insuficiencia renal crónica, que es un síndrome más grave.

Por otro lado, Siegler y otros describieron que PGI₂ no tiene una actividad para inhibir el avance de HUS (bibliografía no de patentes 14). Incluso sobre estudios *in vitro*, existe un informe que describe que la capacidad de células endoteliales vasculares para producir PGI₂ que se dice que está relacionada con la aparición de HUS está reducida (bibliografía no de patentes 15), y un informe que describe que no se observó ningún cambio en la capacidad de producir PGI₂ (bibliografía no de patentes 16). Es decir, el efecto farmacológico de derivados de PGI₂ para HUS sigue siendo muy confuso, y el documento de Series y otros mencionado anteriormente, describió que el caso mencionado anteriormente era un caso muy raro, la relación entre HUS y PGI₂ seguía siendo contradictoria, y francamente se llegó a la conclusión de que era necesario un estudio adicional. De todos modos, incluso en HUS que tiene una mejor capacidad para recuperar la homeostasis corporal, la implicación de PGI₂ sigue siendo confusa, y la eficacia de PGI₂ para la uremia de pacientes con insuficiencia renal crónica, cuya capacidad de recuperar la homeostasis corporal es mucho peor o que no tienen dicha capacidad, no se espera en absoluto.

Tal como se ha descrito anteriormente, el deterioro o la mejoría de síntomas urémicos en los pacientes con insuficiencia renal crónica mediante los compuestos representados por la fórmula general (I), o incluso mediante derivados de PGI₂ incluyendo aquellos diferentes de los compuestos representados por la fórmula general (I), no se ha descrito en absoluto.

Por otro lado, en los últimos años, el incremento del número de pacientes con insuficiencia renal crónica se ha convertido en un gran problema no solamente en la medicina humana sino también en la medicina veterinaria. Los animales de compañía, tales como perros y gatos, pueden recibir ahora dietas altamente nutritivas y servicios veterinarios de calidad. Como resultado, los animales de compañía han llegado a tener una vida larga de forma similar a los seres humanos, y el número de pacientes que padecen una enfermedad asociada al envejecimiento o enfermedad crónica que es difícil de curar está incrementándose drásticamente en la actualidad. La insuficiencia renal crónica se observa en muchos tipos de animales de compañía. Tomando el gato como ejemplo, las comparaciones entre la insuficiencia renal crónica de gatos y seres humanos son las siguientes.

En gatos, la insuficiencia renal crónica se produce a una tasa especialmente alta (véase, por ejemplo, bibliografía no de patentes 17). En gatos de no menos de 15 años de edad, la insuficiencia renal crónica supone hasta el 30% de las enfermedades totales, y es una causa principal de muerte de gatos (véase, por ejemplo, bibliografía no de patentes 18). Además, en muchísimos casos, cuando un paciente felino es llevado a un hospital veterinario, el gato está en un estado considerablemente avanzado de insuficiencia renal crónica, y se acompaña de uremia.

En general, la insuficiencia renal crónica de gatos se diagnostica detectando elevados valores de creatinina (Cre) sérica y valor de nitrógeno ureico en sangre (BUN) que son marcadores clínicos de la función renal, además del historial pasado obtenido escuchando y las observaciones clínicas. Valores de Cre y BUN anormales no se detectan a menos que el 75% de las nefronas en ambos riñones hayan perdido su función, y existe una correlación entre la magnitud de los valores anormales de los marcadores de la función renal y la relación función renal restante, como en el caso de los seres humanos.

Los síntomas urémicos de gatos se expresan mediante náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso, disminución de la actividad, polidipsia y diuresis, úlcera intraoral y demás. La anorexia y la escasez de ingesta de agua debido a la úlcera intraoral también causan deshidratación y estreñimiento. Después del avance adicional del estado de la enfermedad, además de anemia, se observan trastornos eritropoyéticos, pérdida del apetito y estado de ánimo deprimido, encefalopatía y neuropatía debido a la toxina de la orina. Tal como se ha descrito anteriormente, el avance del estado de enfermedad de la insuficiencia renal crónica y la diversidad de los síntomas urémicos concomitantes son iguales a en seres humanos.

Dado que los gatos que tienen uremia avanzada tienden a desarrollar deshidratación, como tratamientos sintomáticos, también se realizan hidratación, y sustitución de fluidos mediante infusión por goteo intravenosa o subcutánea con el fin de dilución de las sustancias urémicas (véase, por ejemplo, bibliografía no de patentes 3). Para anemia en gatos con uremia, también se administra eritropoyetina que tiene actividad hematopoyética. Dado que el apetito a menudo se reduce también por la anemia, un tratamiento estimulador del apetito también se realiza en paralelo. Para la mejoría de síntomas tales como vómitos, diarrea y estomatitis, a menudo también se utilizan fármacos de tratamiento sintomático correspondientes a los síntomas. Los tratamientos sintomáticos individuales seleccionados para estos síntomas urémicos también son iguales que en el caso de pacientes humanos con uremia. Existe una diferencia en el metabolismo de fármacos entre gatos y seres humanos. Por ejemplo, el acetoaminofeno que puede utilizarse de forma segura en seres humanos induce un grave efecto secundario (envenenamiento por acetoaminofeno) en gatos. Además de esto, una serie de antibióticos y agentes antiinflamatorios están enumerados como fármacos que requieren atención. Además, dado que las funciones homeostáticas en los gatos que muestran síntomas urémicos se deterioran, se necesita mucha atención y cuidado para la utilización y dosificación de los fármacos.

De forma similar a los seres humanos, se utiliza una preparación de carbón activado para la terapia de uremia en gatos y perros. El nombre del fármaco para seres humanos es Kremezin y el nombre del fármaco animal es Covalzin. En esta terapia, la preparación se administra por vía oral diariamente, y se hace que las sustancias que causan uremia se adsorban a ella en el tracto digestivo, y son excretadas junto con las heces. Sin embargo, de forma similar a los seres humanos, la toma no es fácil y también se inducen la reducción del apetito y el estreñimiento. Además, existe una preocupación de que sustancias útiles puedan ser eliminadas por la adsorción inespecífica de sustancias.

De forma similar a los seres humanos, la diálisis es una terapia muy eficaz para uremia en gatos. Sin embargo, dado que es cara, la terapia no prevaleció como terapia general. Aunque el trasplante de riñón también puede realizarse en gatos como un tratamiento curativo para insuficiencia renal crónica y uremia, esto también apenas se ha extendido porque es caro.

Tal como se ha descrito anteriormente, la uremia de animales y seres humanos son similares en diversos aspectos incluyendo el estado de enfermedad de insuficiencia renal crónica, síntomas clínicos de uremia concomitante, métodos terapéuticos, tratamientos sintomáticos y demás. Además, dado que existen problemas en métodos terapéuticos como en el ser humano, la creación de un excelente método terapéutico y un fármaco terapéutico para uremia son demandadas por los clientes (dueños) de los pacientes animales y los veterinarios.

- Bibliografía no de patentes 1: Vanholder, R. y otros, *Kidney International*, 63, 1934-1943, 2003
 Bibliografía no de patentes 2: Grauer, G. F., PARTE 5, Capítulo 44, *Urologic Diseases*, pag. 622 en: *Small Animal Internal Medicine* (versión japonesa), R. W. Nelson, C. G. Couto editores traducción supervisada por Atsuhiko HSEGAWA y Hajimu TSUJIMOTO, Inter Zoo Tokio, 2002.
 Bibliografía no de patentes 3: Yasushi ASANO, VII *Chronic Renal Failure, Nephrology* (Kiyoshi KUROKAWA eds.), pág. 345, Nankodo, Tokio, 2001
 Bibliografía no de patentes 4: Keizo KOIDE, 1: *What is Chronic Renal Failure, Chemotherapies of Chronic Renal Failure* (Keizo KOIDE y Susumu TAKAHASHI eds.), p1, TOKYOIGAKUSHA, Tokio, 2000
 Bibliografía no de patentes 5: Utsunomiya, Y. y otros, *Clin. Exp. Immunol.*, 99, 454-460, 1995
 Bibliografía no de patentes 6: Kushihiro, M. y otros, *Kidney International*, 53, 1314-1320, 1998
 Bibliografía no de patentes 7: Stier, C. T. y otros, *J. Cardiovascular Pharmacology*, 30, 285-293, 1997
 Bibliografía no de patentes 8: Owada, A. y otros, *Nephron*, 92(4): 788-796, 2002
 Bibliografía no de patentes 9: Robles, R. G. y otros, *J. Hypertens. Suppl.*, 11, Supl. 5: S208-S209, 1993
 Bibliografía no de patentes 10: Villa, E. y otros, *Am. J. Hypertens.*, 6, 253-257, 1993
 Bibliografía no de patentes 11: Poelstra, K. y otros, *Am. J. Pathol.*, 142, 441-450, 1993
 Bibliografía no de patentes 12: Fujita, T. y otros, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, Oct; 65(4): 223-227. 2001
 Bibliografía no de patentes 13: Series, C. y otros, *Rev. Med. Interne.*, 17, 76-78, 1996
 Bibliografía no de patentes 14: Siegler, R. L. y otros, *Nephron*, 92, 363-368, 2002
 Bibliografía no de patentes 15: Mitra, D. y otros, *Blood*, 89, 1224-1234, 1997
 Bibliografía no de patentes 16: Adler, S. y Bollu, R. *Kidney & Blood Pressure Research*, 21, 13-21, 1998
 Bibliografía no de patentes 17: Dibartola, S. P. y otros, *J. Am. Vet. Assoc.*, 190, 1196-1202, 1987
 Bibliografía no de patentes 18: Lulich, J. y otros, *The Compendium Continuing Education*, 14, 127-152, 1992
 Bibliografía de patentes 1: JP 3-163023 B
 Bibliografía de patentes 2: JP 1-053672 B
 Bibliografía de patentes 3: WO 00/067748

Problemas que intenta resolver la invención

El problema que la presente invención intenta resolver es dar a conocer una sustancia para su utilización en el tratamiento de uremia de ser humano y animales, sustancia que pueda tomarse fácilmente, tenga pocos efectos secundarios, y que no sea cara en vista de la economía médica, mediante el cual los problemas descritos

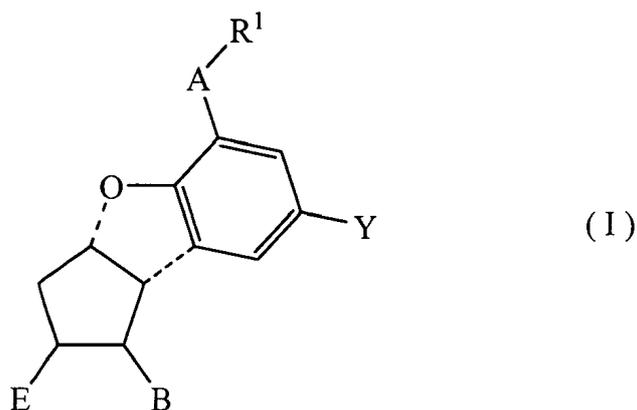
anteriormente en la técnica anterior se resuelvan, diferente de la adsorción física de sustancias urémicas y la excreción de las mismas.

Medio para resolver los problemas

5 Una de las razones por las que la creación de un agente terapéutico y un método terapéutico de uremia no se ha conseguido a pesar de la fuerte demanda es que no se ha establecido un modelo experimental apropiado de uremia. Después de una serie de investigaciones y estudios, los inventores de la presente invención centraron su atención en el hecho de que los pacientes felinos que padecen insuficiencia renal crónica concomitante a uremia con una tasa elevada acuden a hospitales veterinarios, y una serie de pacientes felinos mueren debido a que no pueden recibir tratamiento con diálisis por razones económicas o técnicas. En vista de esto, después de estudios intensivos en pacientes felinos, los inventores de la presente invención descubrieron que la mejora de la función renal no está vinculada directamente con la mejoría de la uremia, y los fármacos que comprenden como ingrediente eficaz un compuesto representado por la fórmula general (I) descrita más adelante son eficaces para la terapia de uremia, en base al descubrimiento de que la uremia puede mejorarse o desaparecer incluso en el estado en que los marcadores de insuficiencia renal se incrementan de forma continua, completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención da a conocer:

1. Una sustancia para su utilización en el tratamiento de uremia en pacientes que padecen insuficiencia renal crónica, en la que la sustancia comprende, como ingrediente eficaz, un compuesto de fórmula general (I):



[en la que R¹ es

(A) COOR², en la que R² es

1) hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,

2) alquilo lineal C₁-C₁₂ o alquilo ramificado C₃-C₁₄,

3) -Z-R³, en la que Z es un enlace covalente, o alquileno lineal o ramificado representado por C_tH_{2t} en la que t es un número entero de 1 a 6, R³ es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con 1 a 3 R⁴(s) en la que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₅,

4) -(CH₂CH₂O)_nCH₃, en la que n es un número entero de 1 a 5,

5) -Z-Ar¹, en la que Z representa los mismos significados que se han descrito anteriormente, Ar¹ es fenilo, α-naftilo, β-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, α-furilo, β-furilo, α-tienilo, β-tienilo o fenilo sustituido (en la que el sustituyente o los sustituyentes son, como mínimo, uno de cloro, bromo, flúor, yodo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, nitro, ciano, metoxi, fenilo, fenoxi, p-acetamidabenzamida, -CH=N-NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-Ph, -NH-C(=O)-CH₃ y -NH-C(=O)-NH₂),

6) -C_tH_{2t}COOR⁴, en la que C_tH_{2t} y R⁴ representan los mismos significados que se han descrito anteriormente,

7) -C_tH_{2t}N(R⁴)₂, en la que C_tH_{2t} y R⁴ representan los mismos significados que se han descrito anteriormente,

8) -CH(R⁵)-C(=O)-R⁶, en la que R⁵ es hidrógeno o benzoilo, y R⁶ es fenilo, p-bromofenilo, p-clorofenilo, p-bifenilo, p-nitrofenilo, p-benzamidafenilo o 2-naftilo,

9) -C_pH_{2p}-W-R⁷, en la que W es -CH=CH-, -CH=CR⁷- o -C≡C-, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃₀ lineal o ramificado o aralquilo C₇-C₃₀, p es un número entero de 1 a 5, o

10) -CH(CH₂OR⁸)₂, en la que R⁸ es alquilo o acilo C₁-C₃₀,

(B) -CH₂OH,

(C) -C(=O)N(R⁹)₂,

en la que R⁹ es hidrógeno, alquilo lineal C₁-C₁₂, alquilo ramificado C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquileno C₄-C₁₃, fenilo, fenilo sustituido (en el que la definición o las definiciones del sustituyente o los sustituyentes son las mismas que las descritas en (A) 5) mencionadas anteriormente), aralquilo C₇-C₁₂ o -SO₂R¹⁰ en la que R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, fenilo, fenilo sustituido (en el que la definición o las definiciones del sustituyente o los

sustituyentes son las mismas que las descritas en (A) 5) mencionadas anteriormente), o aralquilo C₇-C₁₂, en la que los dos R⁹ pueden ser iguales o diferentes, con la salvedad de que cuando uno de ellos es -SO₂R¹⁰, el otro R⁹ no es -SO₂R¹⁰, o
(D) -CH₂OTHP (en la que THP es tetrahidropiraniolo),

- 5 A es
1) -(CH₂)_m-,
2) -CH=CH-CH₂-,
3) -CH₂-CH=CH-,
10 4) -CH₂-O-CH₂-,
5) -CH=CH-,
6) -O-CH₂- o
7) -C≡C-, en la que m es un número entero de 1 a 3,
Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cloro, bromo, flúor, formilo, metoxi o nitro, B es -X-C(R¹¹)(R¹²)OR¹³, en la que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, R¹³ es hidrógeno, acilo C₁-C₁₄, aroílo C₆-C₁₅, tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, 1-etoxietilo o t-butilo,
15 X es
1) -CH₂-CH₂-
2) -CH=CH- o
20 3) -C≡C-,
R¹² es
1) alquilo lineal C₁-C₁₂, alquilo ramificado C₃-C₁₄,
2) -Z-Ar², en la que Z representa los mismos significados que se han descrito anteriormente, Ar² es fenilo, α-naftilo, β-naftilo, o fenilo sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que comprende cloro,
25 bromo, flúor, yodo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, nitro, ciano, metoxi, fenilo y fenoxi,
3) -C_tH_{2t}OR¹⁴, en la que C_tH_{2t} representa los mismos significados que se han descrito anteriormente, R¹⁴ es alquilo lineal C₁-C₆, alquilo ramificado C₃-C₆, fenilo, fenilo sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que comprende cloro, bromo, flúor, yodo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, nitro, ciano, metoxi, fenilo y fenoxi,
30 alquilo lineal C₁-C₄,
4) -Z-R³, en la que Z y R³ representan los mismos significados que se han mencionado anteriormente,
5) -C_tH_{2t}-CH=C(R¹⁵)R¹⁶, en la que C_tH_{2t} representa los mismos significados que se han mencionado anteriormente, R¹⁵ y R¹⁶ representan hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo, o
6) -C_uH_{2u}-C≡C-R¹⁷, en la que u es un número entero de 1 a 7, C_uH_{2u} es alquileo lineal o ramificado, y R¹⁷ es alquilo
35 lineal C₁-C₆,
E es hidrógeno o -OR¹⁸, en la que R¹⁸ es acilo C₁-C₁₂, aroílo C₇-C₁₅ o R² (en la que R² representa los mismos significados que se han descrito anteriormente),
la fórmula incluye isómeros d, isómeros l y compuestos racémicos].
- 40 2. La sustancia, según el punto 1, en la que en la fórmula general (I),
R¹ es COOR², en la que R² es hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,
A es -(CH₂)_m-, en la que m es un número entero de 1 a 3,
Y es hidrógeno,
B es -X-C(R¹¹)(R¹²)OR¹³, en la que R¹¹ y R¹³ son hidrógeno,
45 X es -CH=CH-,
R¹² es -C_uH_{2u}-C≡C-R¹⁷ en la que u es un número entero de 1 a 7, C_uH_{2u} es alquileo lineal o ramificado, y R¹⁷ es alquilo lineal C₁-C₆, y
E es hidrógeno o -OR² (en la que R² representa los mismos significados que se han descrito anteriormente).
- 50 3. La sustancia, según el punto 1, en la que en la fórmula general (I),
R¹ es COOR², en la que R² es hidrógeno o ión sodio,
A es -(CH₂)_m-, en la que m es 3,
Y es hidrógeno,
B es -X-C(R¹¹)(R¹²)OR¹³, en la que R¹¹ y R¹³ son hidrógeno,
55 X es -CH=CH-,
R¹² es -C_uH_{2u}-C≡C-R¹⁷ en la que u es 3, C_uH_{2u} es alquileo ramificado, y R¹⁷ es metilo, y
E es -OH.

60 La sustancia para su utilización en el tratamiento de uremia en pacientes con insuficiencia renal crónica, que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I), según la presente invención, mejora la uremia concurrencia en pacientes con insuficiencia renal crónica sin un efecto secundario, y se consigue la recuperación del apetito reducido, la mejora de la actividad, aumento de peso, y demás. Además, dado que la terapia no es por medio de adsorción física de sustancias urémicas y excreción de las mismas, la presente invención da a conocer una sustancia y un método de tratamiento, que puede tomarse fácilmente, y que no son caros en vista de economía médica. El efecto de la presente invención es un claro alivio o la desaparición de los síntomas de uremia
65 considerados como síntomas clínicos, observados en el estado de insuficiencia renal, especialmente a pesar del

estado en el que la disminución de la función renal ha avanzado. Los efectos prominentes observados en gatos que son un modelo adecuado para evaluación de uremia son comparables a los efectos terapéuticos obtenidos mediante tratamiento con diálisis en pacientes humanos con uremia.

5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la acción de beraprost sódico sobre la frecuencia cardiaca de gatos sanos. El beraprost sódico se administró por vía oral a la dosis indicada en la figura. Una prueba significativa se llevó a cabo mediante la prueba t (emparejada). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. (a) La ordenada en la figura indica la frecuencia cardiaca medida. La abscisa en la figura indica el tiempo después de la administración de beraprost sódico. (b) La ordenada en la figura indica el valor relativo tomando la frecuencia cardiaca antes de la administración de beraprost sódico como el 100% después de añadirle el % de cambio después de la administración de beraprost sódico. La abscisa en la figura indica el tiempo después de la administración de beraprost sódico.

15 La figura 2 muestra la acción de beraprost sódico sobre la presión sanguínea (valor medido) de gatos sanos. El beraprost sódico se administró por vía oral a la dosis indicada en la figura. (a) Se muestra la acción de beraprost sódico sobre la presión sistólica. (b) Se muestra la acción de beraprost sódico sobre la presión diastólica. (c) Se muestra la acción de beraprost sódico sobre la presión diferencial.

20 La figura 3 muestra los resultados de la administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso A, administración de beraprost sódico solo). En (a), la barra despejada indica el periodo de dosificación en el que se administró beraprost sódico solo. Una vez finalizada la administración, no se realizó ningún tratamiento. En el 6º mes después de la finalización de la administración de beraprost sódico también, se llevaron a cabo pruebas. Como resultado, no se observaron síntomas urémicos en absoluto, y los marcadores de la función renal permanecían dentro de los intervalos normales, de modo que la insuficiencia renal crónica se curó mediante la administración de beraprost sódico solo. (a) Se muestran los efectos de mejoría de síntomas urémicos (síntomas clínicos) mediante la administración de beraprost sódico solo al gato (Caso A) con insuficiencia renal crónica. La abscisa indica el número de meses después de la administración de beraprost sódico. (b) Se muestra el cambio de valor de BUN que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico. (c) Se muestra el cambio de valor de Cre sérica que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico.

35 La figura 4 muestra los resultados de la administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso B, administración de beraprost sódico solo). (a) Se muestran los efectos de mejoría de síntomas urémicos (síntomas clínicos) mediante la administración de beraprost sódico solo al gato (Caso B) con insuficiencia renal crónica. La abscisa indica el número de meses después de la administración de beraprost sódico. En (a), la barra despejada indica el periodo de dosificación en el que se administró beraprost sódico solo. (b) Se muestra el cambio de valor de BUN que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico. (c) Se muestra el cambio de valor de Cre sérica que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico.

45 La figura 5 muestra los resultados de la administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso C, administración de beraprost sódico solo). (a) Se muestran los efectos de mejoría de síntomas urémicos (síntomas clínicos) mediante la administración de beraprost sódico solo al gato (Caso C) con insuficiencia renal crónica. La abscisa indica el número de meses después de la administración de beraprost sódico. (b) Se muestra el cambio de valor de BUN que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico. (c) Se muestra el cambio de valor de Cre sérica que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico.

50 La figura 6 muestra los resultados de la administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso D, administración de beraprost sódico solo). En (a), la barra despejada indica el periodo de dosificación en el que se administró beraprost sódico solo. (a) Se muestran los efectos de mejoría de síntomas urémicos (síntomas clínicos) mediante la administración de beraprost sódico solo al gato (Caso D) con insuficiencia renal crónica. La abscisa indica el número de meses después de la administración de beraprost sódico. (b) Se muestra el cambio de valor de BUN que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico. (c) Se muestra el cambio de valor de Cre sérica que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico.

60 La figura 7 muestra los resultados de la administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso E, terapia de combinación). En (a), la barra coloreada indica el periodo en el que tratamientos con una preparación de carbón activado, preparación de carbonato cálcico y comida dietética para insuficiencia renal se combinaron con el tratamiento de beraprost sódico. La barra despejada indica el periodo en el que la administración de la preparación de carbón activado no se realizaba porque el estreñimiento se agravó. (a) Se muestran los efectos de mejoría de síntomas urémicos (síntomas clínicos) mediante la administración de beraprost sódico solo al gato (Caso E) con insuficiencia renal crónica. La abscisa indica el número de meses después de la administración de beraprost sódico. En este caso, además de la alimentación de la comida formulada, tratamientos con la preparación

de carbón activado y la preparación de carbonato cálcico se combinaron hasta un momento intermedio, y seguidamente (a partir del 4º mes), solamente la administración de la preparación de carbón activado se interrumpió debido a estreñimiento grave. (b) Se muestra el cambio de valor de BUN que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico. (c) Se muestra el cambio de valor de Cre sérica que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico.

La figura 8 muestra los resultados de la administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso F, terapia de combinación). En (a), la barra punteada indica el periodo en el que se combinaron tratamientos con insulina, una preparación de carbón activado y una preparación de carbonato cálcico, y la barra coloreada indica el periodo en el que el tratamiento con beraprost sódico se combinó adicionalmente. Durante los dos meses antes del comienzo de la administración de beraprost sódico, no se observó la mejoría de los síntomas urémicos, pero después del comienzo de la administración de beraprost sódico, la uremia mejoró rápidamente y la afección mejorada continuó. Durante este periodo, la Cre que es un marcador de insuficiencia renal se incrementaba de forma continua. (a) Se muestran los efectos de mejoría de síntomas urémicos (síntomas clínicos) mediante la administración de beraprost sódico solo al gato (Caso F) con insuficiencia renal crónica. La abscisa indica el número de meses después de la administración de beraprost sódico. (b) Se muestra el cambio de valor de BUN que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico. (c) Se muestra el cambio de valor de Cre sérica que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico.

La figura 9 muestra los resultados de la administración de beraprost sódico a un perro con insuficiencia renal crónica (Caso H, administración de beraprost sódico solo). En la figura, la barra punteada indica el periodo de tratamiento en el que se administró una preparación de carbón activado (Covalzin) sola, y la barra despejada indica el periodo de tratamiento después de cambiar a la administración de beraprost sódico solo. La mejoría de síntomas urémicos durante los dos meses en los que se administró Covalzin solo apenas se observó, pero después del comienzo de la administración de beraprost sódico, los síntomas urémicos remitieron y mejoraron rápidamente, y el índice clínico alcanzó la máxima puntuación. Sin embargo, durante este periodo, la Cre que es un marcador de insuficiencia renal se incrementó de forma continua. Durante el periodo de la administración de beraprost sódico, no se observó en absoluto ninguna acción adversa que causa diarrea, vómitos o similares. (a) Se muestran los efectos de mejoría de síntomas urémicos (síntomas clínicos) mediante la administración de beraprost sódico solo al perro (Caso H) con insuficiencia renal crónica. La abscisa indica el periodo de observación (número de meses). (b) Se muestra el cambio de valor de BUN que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico. (c) Se muestra el cambio de valor de Cre sérica que es un marcador de la función renal, mediante la administración de beraprost sódico.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En la fórmula general (I) que representa los compuestos utilizados como un ingrediente eficaz del agente terapéutico según la presente invención,

R^1 es preferentemente COOH, COONa o COOMe, de forma especialmente preferente COONa;

A es preferentemente $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CH-$ o $-O-CH_2-$, de forma especialmente preferente $-(CH_2)_3-$;

Y es de forma especialmente preferente hidrógeno;

B se representa mediante $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$, en la que R^{11} y R^{13} son de forma especialmente preferente hidrógeno,

X es preferentemente $-CH=CH-$, de forma especialmente preferente $-CH=CH-$ *trans*, R^{12} es preferentemente hexilo, pentilo, 1-metilpropilo, 2-clorofenilo, propiloximetilo, ciclohexilo, 4-hexin-2-ilo, 2-metil-4-hexin-2-ilo, y de forma especialmente preferente 4-hexin-2-ilo; y

E es de forma especialmente preferente $-OH$.

Entre los ejemplos específicos de los compuestos preferentes representados por la fórmula general (I) se incluyen 16-metil-18,18,19,19-tetrahidro-5,6,7-trinor-4,8-inter-m-fenileno PGI₂ (nombre general: beraprost), sal sódica de 16-metil-18,18,19,19-tetrahidro-5,6,7-trinor-4,8-inter-m-fenileno PGI₂ (rac-(1R,2R,3aS,8bS)-2,3,3a,8b-tetrahidro-2-hidroxi-1-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-inil]-1H-ciclopenta[b][1]benzofuran-5-butanoato sódico: nombre general: beraprost sódico) y similares, y entre estos, el beraprost sódico es preferente. Sin embargo, estos no son más que ejemplos específicos, y los compuestos no están restringidos a ellos.

En la presente invención, los compuestos representados por la fórmula general (I), especialmente beraprost sódico, son estables durante un largo periodo, y su biodisponibilidad cuando se administran por vía oral es alta. Por lo tanto, pueden utilizarse de forma especialmente preferente porque se requiere una toma de larga duración para los pacientes con enfermedad renal, especialmente pacientes con insuficiencia renal crónica.

Los compuestos *per se* representados mediante la fórmula general descrita anteriormente (I) utilizada en la presente invención son conocidos, y pueden producirse mediante métodos conocidos descritos, por ejemplo, en los documentos JP 1-53672 B, JP 7-5582 B, JP 3-7275 A, JP 6-62599 B y demás.

Los compuestos representados mediante la fórmula general (I) según la presente invención pueden utilizarse individualmente o dos o más de estos pueden utilizarse en combinación.

La expresión "insuficiencia renal crónica" en la presente invención significa que el estado anormal de la función renal en el que el número de nefronas funcionales ha disminuido de modo que la excreción de metabolitos de nitrógeno es insuficiente y la homeostasis del entorno interno del cuerpo no puede mantenerse, continúa durante un largo periodo de tiempo. Específicamente, puede definirse como el estado o síndrome en el que el valor de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y/o creatinina sérica (Cre) se elevan de forma continua. Esta definición es esencialmente la misma que la definición descrita en los libros de texto mencionados en la sección de antecedentes técnicos. Más específicamente, si el valor de creatinina sérica medido mediante el método enzimático (Tomoko OHARA, Tadashi KAWAI, *Kidney and Dialysis*, Vol. 39, 1995, 10) no es inferior a 1,4 mg/dl, el caso puede considerarse como insuficiencia renal crónica. Sin embargo, en casos en los que el, una vez elevado, valor de Cre es rebajado mediante una terapia existente tal como tratamiento con diálisis o similares, el caso puede considerarse como insuficiencia renal crónica incluso aunque el valor de Cre sea inferior al valor mencionado anteriormente.

Entre los ejemplos de las enfermedades primarias de la insuficiencia renal crónica se incluyen cálculo renal, obstrucción urinaria, nefropatía diabética, glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis crónica, síndrome nefrótico, riñón poliquistico, nefropatía debida a infección, nefritis lúpica, nefritis intersticial, nefritis tubulointersticial aguda, nefritis tubulointersticial crónica, cirrosis hepática, edema hepático e insuficiencia cardiaca congestiva. La presente invención también es eficaz para uremia cuya enfermedad primaria ser nefritis de alteración glomerular secundaria, glomerulonefritis focal y segmental, glomerulonefritis difusa, glomerulonefritis proliferativa mesangial, nefritis productiva intracanalicular difusa, nefritis semilunar, glomerulonefritis esclerótica difusa o nefropatía por IgA.

El término "uremia" en la presente invención significa el estado o síndrome que muestra, como mínimo, uno de náuseas, vómitos, anorexia, pérdida del apetito, pérdida de peso, actividad reducida, diarrea, polidipsia y diuresis, úlcera intraoral, trastorno gastrointestinal, retención urinaria, neuropatía craneal, anomalías circulatorias, anemia, trastornos eritropoyéticos, manifestaciones cutáneas y manifestaciones oculares, causadas por el hecho de que los residuos no pueden ser eliminados de la sangre debido al avance de la insuficiencia renal. Algunos libros de texto definen de forma más sencilla la uremia como "la afección en la que la orina sale a la sangre", y un nombre diferente "síndromes urémicos" se aplica a los diversos síntomas mencionados anteriormente, y el término "uremia" en la presente invención incluye los diversos síntomas definidos por los síndromes urémicos. Entre los ejemplos de los síndromes específicos de uremia se incluyen encefalopatía y neuropatía debido a la toxina de la orina, además de náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, actividad reducida, polidipsia y diuresis, úlcera intraoral, anemia, trastornos eritropoyéticos, pérdida del apetito y estado de ánimo deprimido, y la uremia puede detectarse mediante uno o más de estos síntomas. Por lo tanto, el agente terapéutico según la presente invención da a conocer un agente terapéutico para uremia en los pacientes con insuficiencia renal crónica, tal como se ha definido anteriormente.

En la evaluación del efecto del agente terapéutico según la presente invención, el punto al que se le debe prestar la mayor atención es no aferrarse al cambio de valor de Cre sérica y valor de BUN. Estos valores no son más que marcadores de insuficiencia renal, especialmente los marcadores de la función de filtración del riñón para sustancias de bajo peso molecular, y no reflejan la gravedad de la uremia. De hecho, según la presente invención, administrando un compuesto de fórmula general (I), los síntomas urémicos *per se* desaparecen o mejoran incluso en las condiciones en las que la función renal disminuye de forma continua. Esta respuesta se observa de forma especialmente clara en los individuos que tienen un valor de Cre sérica de no menos de 2 mg/dl en la primera visita. Por otro lado, mediante la detoxificación o la eliminación de las sustancias urémicas mediante el compuesto de fórmula general (I), aunque el mecanismo es confuso, la regeneración orgánica del riñón se produce y el paciente puede verse libre de insuficiencia renal *per se*. Por lo tanto, la supervisión del valor de Cre sérica y el valor de BUN durante el periodo de tratamiento es significativa desde este punto de vista.

El paciente para el que el agente terapéutico, según la presente invención, es eficaz no está restringido, y cualquier sujeto puede ser tratado siempre que se considere que el paciente padece uremia debido a insuficiencia renal crónica. El paciente es, preferentemente, un mamífero, más preferentemente un gato, perro o ser humano. Entre estos, el agente terapéutico de la presente invención muestra efectos prominentes en gatos en vista del hecho de que, cuando se administró beraprost sódico incluido en la fórmula general (I) de la presente invención como agente terapéutico, la uremia mejoró y no se observaron en absoluto efectos secundarios tales como diarrea y vómitos durante el largo periodo de dosificación, y que para un gato con insuficiencia renal crónica ligera en un grado de uremia, huelga decir la mejoría de los síntomas clínicos de uremia, el valor de Cre sérica y el valor de BUN que son marcadores de insuficiencia renal disminuyeron drásticamente y se normalizaron, y el estado normalizado continuó durante un largo periodo, de modo que se observó el efecto de restitución de la insuficiencia renal crónica *per se*. Este descubrimiento es muy sorprendente en vista de que la insuficiencia renal crónica es un síndrome irreversible y los efectos de los fármacos terapéuticos existentes no están más que retardando el avance de insuficiencia renal crónica. De hecho, en este caso particular según la presente invención, incluso después de un largo periodo desde el final del periodo de 6 meses en el que se administró el compuesto de ensayo, la función renal recuperada seguía manteniendo los valores normales, y el gato también estaba muy sano cuando se consideraba en condiciones generales. La importancia de que estos descubrimientos se obtuvieron no en animales modelo de insuficiencia renal, sino en casos reales de uremia en pacientes felinos que desarrollaron espontáneamente insuficiencia renal crónica es muy grande.

La dosis por administración del compuesto representado por la fórmula general (I), que es un ingrediente eficaz del agente terapéutico según la presente invención es habitualmente de 0,01 µg/kg a 600 mg/kg, preferentemente de 0,01 µg/kg a 60 mg/kg, aún más preferentemente de 0,01 µg/kg a 10 mg/kg, aún más preferentemente de 0,03 µg/kg a 3 mg/kg, de la forma más preferente de 0,1 µg/kg a 1 mg/kg. Esta dosis es administrada preferentemente de una a cuatro veces al día de forma crónica durante no más de 7 días, preferentemente no menos de 30 días, pero la vía de administración no está restringida a esto.

La composición farmacéutica según la presente invención puede tener diversas formas de dosificación. Más específicamente, en caso de administración oral, la composición puede estar en forma de comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, líquidos, jarabes, cápsulas, bolas y pulverizados. Además, productos conformados pueden estar recubiertos con una película, recubiertos con azúcar o cargados en cápsulas. Entre los ejemplos preferentes se incluyen comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, líquidos, jarabes y cápsulas. La composición puede estar en forma de solución esterilizada o similares y pueden administrarse por vía parenteral. También pueden utilizarse otro u otros solutos, tales como cloruro sódico y glucosa en una cantidad suficiente para hacer isotónico al líquido.

Además de las preparaciones orales mencionadas anteriormente, el agente terapéutico y profiláctico, según la presente invención, puede utilizarse en forma de diversas soluciones para inyección y supositorios. Dependiendo de las características de los respectivos fármacos, pueden aplicarse controles de liberación tales como aquellos que consiguen liberación sostenida o liberación retardada. Por ejemplo, la función de liberación sostenida se le puede dar al fármaco mediante un método conocido, y también puede emplearse una bomba para liberación sostenida (por ejemplo, minibomba Alzet), de modo que también pueden emplearse diversos métodos de administración para administración parenteral. Además, dado que las enfermedades renales son enfermedades crónicas que requieren una terapia de larga duración, el agente terapéutico, según la presente invención, puede añadirse de forma preliminar a las comidas formuladas para los pacientes con una enfermedad renal bajo la orientación de un facultativo o un veterinario. El agente terapéutico puede administrarse por vía oral posteriormente, o simultáneamente, o después de un intervalo desde la administración de una preparación de carbón activado que es un agente terapéutico existente para uremia. En casos en los que la preparación de carbón activado se administra posteriormente al agente terapéutico, según la presente invención, y en los que el agente terapéutico, según la presente invención, se administra durante un periodo prescrito antes de la administración de la preparación de carbón activado, el cambio del agente terapéutico de la presente invención a la preparación de carbón activado puede conseguirse de forma casi instantánea. Por otro lado, en casos en los que la preparación de carbón activado cambia al agente terapéutico de la presente invención, se da preferentemente un periodo de lavado apropiado de la preparación de carbón activado dado que existe una posibilidad de que el compuesto representado por la fórmula general (I) pueda adsorberse al carbón activado y su efecto farmacológico puede resultar influido.

El fármaco de la presente invención que tiene el efecto de mejorar la uremia puede administrarse junto con los diversos fármacos descritos anteriormente utilizados para mejorar la insuficiencia renal, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor de ATII, así como fármacos antihipertensores tales como bloqueantes de calcio y β-bloqueantes, o una mezcla del agente terapéutico con este o estos fármacos puede prepararse y administrarse.

La presente invención también da a conocer un método de tratamiento para uremia en los pacientes con insuficiencia renal crónica. En seres humanos, lo que puede tratarse mediante el método de la presente invención son pacientes con insuficiencia renal crónica en los que la uremia se ha complicado. El método puede aplicarse no solamente a, huelga decirlo, los pacientes con uremia antes de recibir tratamiento con diálisis, sino también a los pacientes con uremia que están recibiendo tratamiento con diálisis. Además, el método puede aplicarse a los pacientes que desarrollaron una complicación debido al tratamiento con diálisis, y a los pacientes que desarrollaron efectos secundarios por la preparación de carbón activado. Además, el método puede emplearse junto un fármaco o fármacos para el tratamiento sintomático para complicaciones debidas a la diálisis, tales como eritropoyetina para anemia o trastornos eritropoyéticos. Análogamente, la presente invención puede aplicarse a los pacientes con uremia causada por insuficiencia renal crónica, que están recibiendo terapia con preparación de carbón activado. Debe entenderse, sin embargo, que el carbón activado tiene capacidad de adsorber de forma no específica sustancias, y el tratamiento se realiza preferentemente teniendo en consideración la temporización de administración de ambos fármacos. En casos en los que los efectos secundarios por la preparación de carbón activado se han desarrollado, la terapia con preparación de carbón activado puede interrumpirse y la terapia puede cambiarse al método de la presente invención. La uremia de animales de compañía diferentes de gatos y perros también puede tratarse mediante la presente invención de la misma manera. Los animales de compañía no están restringidos, pueden tratarse cualesquiera de los animales que son los sujetos de medicina veterinaria, para los cuales el diagnóstico y la terapia son demandados por los clientes (dueños), y que se consideran como uremia causada por insuficiencia renal crónica por veterinarios, y se emplean preferentemente mamíferos. Los animales se clasifican en familias, géneros y especies en taxonomía, y la presente invención también puede aplicarse a cualquiera de ellos. Por ejemplo, en cuando a gatos, aunque los gatos domésticos (*Felis catus*) son habituales, otros animales que pertenecen a la familia *Felidae*, género *Felis* también pueden emplearse preferentemente. Además, los animales que pertenecen a otros géneros en la familia *Felidae*, tales como los géneros *Panthera*, *Acinonyx*, *Neofelis* y *Lynx* también pueden emplearse. Huelga decir que, el método de la presente invención también puede aplicarse

preferentemente a los animales que pertenecen a la familia *Canidae*, que son animales de compañía diferentes de gatos y que desarrollan uremia causada por insuficiencia renal crónica. Además, huelga decir que, la uremia causada por insuficiencia renal crónica de todos los mamíferos diferentes de aquellos que pertenecen a las familias *Felidae* y *Canidae* también pueden tratarse mediante el método de la presente invención. Huelga decir que, entre los animales de compañía, el método puede aplicarse no solamente a los pacientes con uremia antes de recibir tratamiento con diálisis, sino también a los pacientes con uremia que ya han recibido tratamiento con diálisis. Además, el método de la presente invención puede aplicarse a los pacientes que ya han desarrollado una complicación debida al tratamiento con diálisis. Aún adicionalmente, el método de la presente invención puede aplicarse a los pacientes que ya han desarrollado los efectos secundarios por la preparación de carbón activado. Debe entenderse, sin embargo, que el carbón activado tiene una capacidad de adsorber de forma inespecífica sustancias, y el tratamiento se realiza preferentemente teniendo en consideración la temporización y la vía de administración de ambos fármacos.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación de forma más concreta por medio de ejemplos de la misma. Sin embargo, la presente invención no está restringida a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de comprimidos que contienen beraprost sódico

Influencia del volumen y la viscosidad de la solución de granulación sobre la uniformidad del contenido en gránulos y comprimidos

Como fármaco a administrar, se utilizó beraprost sódico (rac-(1R, 2R, 3aS,8bS)-2,3,3a,8b-tetrahidro-2-hidroxi-1-[(E)-(3S,4RS)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-inoil]-1H-ciclopenta[b][1]benzofuran-5-butanoato sódico) (BPS). Se introdujeron beraprost sódico, 77,5 partes de polvo de base (lactosa (Pharmatose 200M, OMV Japón)) y celulosa cristalina (Avicel PH-101, Asahi Chemicals) 20,0 partes) en una máquina de granulación de mezclado a alta velocidad, y la mezcla se agitó durante 1 minuto. A continuación, se añadió una solución acuosa preparada de forma preliminar para granulación que contenía beraprost sódico e hidroxipropilcelulosa (HPC-M, Shin-Etsu Chemical) como aglutinante a un contenido final de 2 partes en una cantidad prescrita, y se llevó a cabo la granulación de mezclado. Los gránulos obtenidos se suministraron a un pulverizador y el resultante se secó a 60°C durante 10 horas en aire caliente. El tamaño de partícula del resultante se reguló con un granulador de malla 20 para obtener gránulos secos. Se añadió estearato de magnesio en una cantidad del 0,5% en base al peso seco de los gránulos, y el resultante se mezcló en un mezclador en V, seguido por la formación de comprimidos con una máquina de formación de comprimidos continua giratoria utilizando un punzón y un mortero de 6 mm, 8R para obtener comprimidos no recubiertos con un peso de 80 mg/comprimido. Los comprimidos no recubiertos obtenidos se colocaron en una máquina de recubrimiento, y el recubrimiento se llevó a cabo pulverizando una solución de recubrimiento (Opadry™ (Opadry OYS-9607, Japan Colorcon) a 80°C para obtener comprimidos recubiertos con una película. La cantidad de recubrimiento era de 3 mg/comprimido, y el contenido de beraprost sódico era de 40 µg/comprimido o 150 µg/comprimido.

Ejemplo 2 Cápsulas que contienen beraprost sódico

Los gránulos secos obtenidos mediante el método descrito en el ejemplo 1 se cargaron en cápsulas Qualicaps, Tamaño 5, LOK-CAPS, SHIONOGI) para preparar cápsulas que contenían gránulos. Se prepararon cápsulas que contenían líquido diluyendo beraprost sódico en polietilenglicol (Wako Pure Chemicals) hasta alcanzar una dosis de 10, 30, 70 ó 100 µg/28 µl/kg, y cargando la solución en cápsulas Qualicaps. Se prepararon cápsulas que contenían beraprost sódico utilizando una micropipeta. Análogamente, como placebo, se prepararon cápsulas llenas de polietilenglicol solo en una cantidad de 28 µl/kg.

Ejemplo 3: Estudio sobre la dosis de Beraprost sódico en gatos sanos

En este estudio, se utilizaron 3 gatos macho y 2 gatos hembra, en total 5 gatos japoneses, con de 3 a 6 años de edad, que se criaron en un hospital veterinario y para los que no se observaron anomalías clínicamente y mediante análisis de sangre. Los sujetos felinos se introdujeron individualmente en cada jaula en la que a cada gato se le permitió beber agua *ad libitum*, y cada gato fue alimentado dos veces al día después de medir los parámetros necesarios. Para fines de aclimatación, a los gatos se les midió de forma no invasiva la presión sanguínea dos veces al día durante 2 semanas.

Las observaciones de síntomas clínicos generales causadas por la administración de beraprost sódico a gatos sanos se realizaron de la siguiente manera: se observó si reacciones adversas tales como ataxia, sedación, recostamiento, sufusión de la mucosa visible, lagrimeo, hipersalivación, vómitos, diarrea, incontinencia y cambio de las condiciones respiratorias se expresaron o no. La observación se realizó antes de la administración, y 30 minutos, 1 hora, 2 horas y 3 horas después de cada administración durante los 7 días consecutivos en los el fármaco se administró todos los días. Cada evaluación se realizó clasificando en 4 rangos de la siguiente manera: las condiciones respiratorias se clasificaron en: no se observó ninguna anomalía (Grado 0); respiración acelerada

(Grado 1); hipopnea (Grado 2); y disnea (Grado 3). La ataxia se clasificó en: no se observó ninguna anomalía (Grado 0); ligera (Grado 1); moderada (Grado 2); y abasia (Grado 3). La sedación (respuesta al contacto verbal) y recostamiento (respuesta al contacto verbal) se clasificaron en: no se observó ninguna anomalía (Grado 0); ligera (Grado 1); moderada (Grado 2); y sin respuesta (Grado 3). Las evaluaciones de lagrimeo, hipersalivación, vómitos, diarrea e incontinencia se clasificaron en: no se observó ninguna anomalía (Grado 0); ligera (Grado 1); moderada (Grado 2); y grave (Grado 3).

La presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se midieron de la siguiente manera: se midieron de forma no invasiva mediante oscilometría utilizando Life Scope 9 producido por NIHON KOHDEN. La presión sistólica, la presión diastólica y la frecuencia cardíaca se midieron 5 veces cada una antes de la administración de beraprost sódico y 30 minutos, 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la administración de beraprost sódico en la pata delantera derecha de cada gato. De los 5 valores medidos, los valores máximo y mínimo se excluyeron, y el promedio de los 3 valores medidos restantes se adoptó como el valor medido del individuo en el momento. Las mediciones se llevaron a cabo cada vez durante 7 días, y las respuestas mediante las administraciones respectivas tenían aproximadamente el mismo patrón. En el ejemplo, los resultados (figuras 1 y 2) en la primera administración de beraprost sódico se muestran como indicador.

El análisis de sangre y el análisis químico de sangre se llevaron a cabo de la siguiente manera: la sangre se recogió antes de la administración de beraprost sódico y al día siguiente a la finalización de la administración continua durante 7 días en cada dosis (la administración continua de un compuesto de ensayo durante 7 días se denomina en lo sucesivo como "1 serie") en ayunas, y se analizó. Los parámetros de inspección en el análisis de sangre fueron eritrocitos, leucocitos, hematocrito, Hb y plaquetas, y los del análisis químico de sangre fueron aspartato-aminotransferasa, alanina-aminotransferasa, fosfatasa alcalina, BUN, Cre, Na, K y Cl.

El método de administración era el siguiente: a cada uno de los 5 gatos sanos, se le administraron secuencialmente 4 series de administración de beraprost sódico a dosis de 10, 30, 70 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (administración continua durante 1 semana a cada dosis), respectivamente, y 1 serie de placebo que no contenía beraprost sódico. En cada serie de administración, se utilizó el mismo gato en cada serie de administración como sujeto felino para la exactitud de la evaluación del fármaco de ensayo. Para eliminar la influencia del fármaco de ensayo de la serie anterior, se proporcionaron periodos de lavado de 2 semanas después de la finalización de la serie respectiva. En las series de administración de beraprost sódico y las series de administración de placebo, se utilizaron las cápsulas que contenían solución preparadas en el ejemplo 2. La administración se realizó por vía oral en ayunas dos veces al día a intervalos de 12 horas durante 7 días consecutivos.

Se llevó a cabo el análisis estadístico utilizando un software estadístico Stat View J-4.5 (Abacus Concepts). Dado que los valores de los parámetros antes y después de la administración al mismo individuo se comparan, se llevó a cabo un test significativo mediante la prueba t emparejada. En cualquiera de los casos, cuando el nivel de significación era inferior al 5%, se consideró como significativo. Los resultados son los siguientes.

Como resultado de la observación de síntomas clínicos, no se observaron en absoluto reacciones adversas en las series de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{BID}$ y 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{BID}$. Por otro lado, 2/5 casos en 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{BID}$, reacciones adversas tales como diarrea, vómitos y sedación de Grado 1 se observaron esporádicamente durante de 2 a 6 días después de la administración. Más particularmente, se observó diarrea de Grado 1 en el gato No. 1 el día 6 de la administración continua y en el gato No. 2 los días 2 y 5 de la administración continua. En la serie de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{BID}$, en todos los gatos, del día 2 desde el comienzo de la administración, se producían frecuentemente vómitos, diarrea y sedación de Grado 2. Más particularmente, el gato No. 1 mostró diarrea los días 2 y 3 de administración continua; el gato No. 2 mostró diarrea los días 2 y 3 y mostró diarrea y vómitos el día 5; el gato No. 3 mostró diarrea y vómitos el día 2, y diarrea los días 3, 4 y 5; el gato No. 4 mostró diarrea y vómitos el día 2, diarrea el día 3, vómitos y heces sueltas el día 5 y diarrea el día 6; y el gato No. 5 mostró diarrea y sedación el día 2, diarrea y vómitos el día 3, y diarrea el día 4; en el plazo de 2 horas desde la administración de los días respectivos en cada caso. En cuanto a otros síntomas clínicos adversos, el gato No. 5 en la serie de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{BID}$ mostró sedación el día 2 de administración. Sin embargo, estas reacciones adversas desaparecieron al día siguiente a la administración final.

Excepto por la serie de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{BID}$, se observó un incremento dependiente de la dosis significativo ($p < 0,05$) de la frecuencia cardíaca debido a beraprost sódico a partir de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{BID}$, durante de 30 minutos a 1 hora después de la administración de beraprost sódico (la figura 1 (a) muestra los valores medidos reales, la figura 1(b) muestra la tasa de cambio tomando el valor antes de la administración como el 100%). El cambio máximo era de aproximadamente el 25% de incremento 30 minutos después de la administración de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Sin embargo, con cualquier dosis, la frecuencia cardíaca recuperaba el nivel anterior a la administración en el plazo de 2 horas desde la administración. Este patrón transitorio y de corta duración de incremento de la frecuencia cardíaca era el mismo, después de la primera administración o después de administración diaria continua de beraprost sódico.

La influencia sobre la presión sanguínea mediante la primera administración en la serie de administración a dosis respectivas se muestra en la figura 2. No se observó ningún cambio significativo en ninguna de presión sistólica,

presión diastólica y presión diferencial. En cuanto al recuento de hematíes, electrolitos, función renal y función hepática, no se observó ningún cambio adverso.

A continuación, se describirán los métodos de ensayo para los pacientes que mostraban uremia causada por insuficiencia renal crónica, empleados en el ejemplo 4 o más adelante. Los criterios y los parámetros de evaluación para los gatos y perros con insuficiencia renal crónica son los siguientes: el diagnóstico de uremia e insuficiencia renal crónica se realizaron en total teniendo en consideración descubrimientos clínicos (incluyendo descubrimientos de uremia) y los resultados del análisis de sangre, el análisis bioquímico de sangre y el análisis de orina. Como descubrimientos clínicos de uremia, se observaron la existencia y el grado de polidipsia y diuresis, deshidratación, anorexia, pérdida de peso, síntoma de vómitos y estado de deshidratación. La existencia de insuficiencia renal crónica se valoró en base al valor de Cre sérica tal como se empleaba generalmente. Como datos de referencia para detectar el grado de avance de insuficiencia renal crónica, también se supervisó el valor de BUN.

En el análisis de sangre, se midieron eritrocitos, leucocitos, hematocrito, Hb y plaquetas. En el análisis bioquímico de sangre, se midieron TP, Tcho, aspartato-aminotransferasa, alanina-aminotransferasa, fosfatasa alcalina, Tbil, BUN, creatinina, calcio, fósforo inorgánico, glucosa, ión sodio, ión potasio e ión cloruro. En el análisis de orina, se midieron la cantidad de proteínas, pH, sangre oculta, bilirrubina y glucosa. Para eliminar el ritmo circadiano y la influencia de las comidas sobre los valores de marcadores bioquímicos sanguíneos, cada extracción de sangre se llevó a cabo por la mañana antes de la alimentación (en ayunas).

Como un criterio más específico para insuficiencia renal crónica en gatos y perros en los presentes ejemplos, se empleó un valor de Cre sérica de 1,4 mg/dl en el análisis de sangre. El valor de Cre sérica se midió mediante el método de creatinina desaminasa-amidohidrolasa, y el valor de BUN como datos de referencia para detectar el grado de avance de insuficiencia renal crónica se midió mediante el método de ureasa-GLDH.

Este ensayo clínico piloto se realizó después de obtener el consentimiento informado de los dueños de los gatos (clientes) antes del comienzo del ensayo, en el que los clientes recibieron explicaciones sobre el hecho de que beraprost sódico ya había sido aprobado como fármaco para obstrucción arterial crónica en ser humano y ya se había comercializado, y sobre su seguridad. Además, dando la máxima prioridad al beneficio de los pacientes y los clientes, métodos terapéuticos convencionales también se combinaron apropiadamente para los individuos con insuficiencia renal avanzada. Los ejemplos de los fármacos concomitantes empleados incluyen carbones activados sintéticos tales como Covalzin, Kremezín y Nefguard; preparaciones de calcio tales como carbonato cálcico; comidas formuladas tales como dietéticas para insuficiencia renal o dietas bajas en proteínas; y soluciones de infusión. Sin embargo, en casos en los que había una razón adicional y se obtuvo el consentimiento del dueño, se administró beraprost sódico solo incluso al individuo con insuficiencia renal avanzada. Por otro lado, no se utilizaron fármacos que se creen que influyen sobre la acción de beraprost sódico, tales como vasodilatadores (por ejemplo, enalapril), diuréticos (por ejemplo, furosemida), fármacos que influyen sobre el flujo sanguíneo renal (por ejemplo, dopamina) y esteroides (por ejemplo, prednisolona).

La administración de beraprost sódico se realizó administrando por vía oral el comprimido con un contenido de 150 µg/comprimido (ejemplo 1) dos veces al día (300 µg/cabeza/día). La administración se realizó todos los días y continuó básicamente durante 6 meses, y en casos en los que el propietario lo deseaba, la administración continuó incluso después del periodo de ensayo. Entre los ejemplos de la presente invención se incluyen tanto casos en los que el periodo de dosificación era menor de 6 meses como mayor de 6 meses.

La evaluación del grado de mejoría de los síntomas urémicos se llevó a cabo de la siguiente manera: de los síntomas clínicos relacionados con uremia, se seleccionaron la actividad y el apetito, que es improbable que se pasen por alto y que pueden observarse de forma universal desde antes hasta después del periodo de ensayo. La actividad se clasificó en: desaparecida (índice 0); disminuida (índice 1) y normal (índice 2), y el apetito se clasificó en: perdido (índice 0); disminuido (índice 1); ligeramente disminuido (índice 2); y normal (índice 3). La evaluación se llevó a cabo en base a los puntos totales (la máxima puntuación era de 5 puntos). Por lo tanto, una puntuación más alta indica más mejorías en los síntomas clínicos.

Ejemplo 4: Administración de Beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso A, Administración de beraprost sódico solo, figura 3)

El Caso A era un gato macho de 5 años de edad, al que se le diagnosticó insuficiencia renal crónica como resultado de una valoración global. Después de obtener el consentimiento del dueño (cliente), se inició la terapia mediante administración de beraprost sódico solo. Como resultado, el índice alcanzaba 4 en el primer mes de la administración de beraprost sódico, y alcanzaba 5, la máxima puntuación, el segundo mes, y este índice se mantuvo durante 6 meses, que era el periodo de dosificación de beraprost sódico. Por otro lado, tanto BUN como Cre disminuyeron simultáneamente con el comienzo de la administración de beraprost sódico, y BUN alcanzaba el valor mínimo en el segundo mes desde el comienzo, y Cre sérica alcanzaba el valor mínimo el quinto mes desde el comienzo. Al final del periodo de dosificación de 6 meses, no existían diferencias entre el sujeto y gatos normales en términos de observaciones clínicas y marcadores bioquímicos. Sorprendentemente, el seguimiento a los 6 meses después de la finalización de la administración de beraprost sódico, es decir, a los 12 meses después del comienzo

de la administración, reveló que no solamente las condiciones clínicas eran muy buenas, sino también que el valor de BUN y de Cre sérica se mantuvieron en niveles normales. Por lo tanto, en este caso, no solamente la uremia, sino también la propia insuficiencia renal se curaron completamente. Aunque el hecho de que beraprost sódico restaura la una vez disminuida función renal durante su administración, de este modo permite "aliviar" o "restituir" al sujeto de insuficiencia renal es también un descubrimiento novedoso, el hecho de que el estado recuperado se mantiene durante un largo periodo incluso después de la finalización de la administración de beraprost sódico, es decir, "el efecto de insuficiencia renal *per se* está completamente curado y el estado se mantiene" fue descubierto de forma totalmente nueva por los inventores de la presente invención en base a este caso. Durante la administración de beraprost sódico, no se observó ninguna reacción adversa en absoluto tal como diarrea, vómitos o similares.

Ejemplo 5: Administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso B, administración de beraprost sódico solo, figura 4)

El sujeto paciente al que se le iba a administrar beraprost sódico era un gato japonés macho de 4 años de edad con un peso corporal de 4,0 kg. El descubrimiento en la primera visita fue retención urinaria debido a síndromes del tracto urinario inferior felino (FUS). A pesar de los tratamientos con un diurético y antibióticos, solamente se obtuvo una tregua temporal y el índice clínico seguía siendo de aproximadamente 3 puntos durante aproximadamente 1 año. Seguidamente, como resultado de análisis globales, al gato se le diagnosticó insuficiencia renal crónica. Como resultado de la administración de beraprost sódico, el índice total de los síntomas clínicos a 1 mes después del comienzo de la administración se incrementó de 3 puntos antes de la administración a 5 puntos, la máxima puntuación, de modo que se observó una mejoría. En el presente caso, durante del primer al segundo mes desde el comienzo de la administración de beraprost sódico, se observó una ligera mejoría de los síntomas clínicos, pero había una tendencia a que el valor de BUN y el valor de Cre sérica se incrementaran. Sin embargo, sorprendentemente, a partir del cuarto mes desde el comienzo de la administración de beraprost sódico, el valor de BUN y el valor de Cre sérica disminuyeron bruscamente a los valores normales, y el índice clínico alcanzó los 5 puntos, la máxima puntuación. En el presente caso, se observó una aparente correlación entre la mejoría de los síntomas clínicos y la disminución de los valores de los marcadores de la función renal. Con la mejoría de los síntomas urémicos, el peso corporal se incrementó. En respuesta a la fuerte demanda por parte del dueño (cliente), la administración diaria de beraprost sódico ha continuado durante 1 año y medio, pero no reobservó ninguna reacción adversa en absoluto, y Cre y BUN se mantienen en los niveles normales. Por lo tanto, se demostró que beraprost sódico puede administrarse de forma segura durante un largo periodo. Además, el beraprost sódico no solamente tiene un efecto excelente para mejorar la uremia, sino que también tiene un efecto que es claramente diferente del concepto convencional para la mejoría de insuficiencia renal crónica, concepto convencional que es suprimir o detener el avance del agravamiento de la función renal. Es decir, el efecto totalmente nuevo de beraprost sódico que restaura la una vez disminuida función renal durante la administración del mismo, de modo que permite "aliviar" o "restituir" al sujeto de insuficiencia renal también se descubrió en este caso. En este caso también, durante la administración de beraprost sódico, no se observó ninguna reacción adversa en absoluto tal como diarrea, vómitos o similares.

Ejemplo 6: Administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso C, administración de beraprost sódico solo, figura 5)

Este caso era un gato hembra de 16 años de edad al que se le diagnosticó insuficiencia renal crónica. Una uremia avanzada concurría de modo que era un caso para el que otros fármacos debían utilizarse de forma concomitante si se iba a aplicar una terapia convencional. Sin embargo, después de una explicación exhaustiva al dueño y el consentimiento informado por parte del mismo (cliente), se administró beraprost sódico solo. En la segunda semana desde el comienzo de la administración de beraprost sódico, el índice clínico había mejorado ampliamente de 2 puntos a 4 puntos. Aunque el índice clínico disminuyó de nuevo a 2 puntos en la sexta semana, seguidamente, el índice clínico era de 4 puntos, y después de 2,5 meses, el índice clínico alcanzaba los 5 puntos, la máxima puntuación. Durante este periodo, el valor de Cre sérica no cambiaba o se incrementaba ligeramente, pero el valor de BUN se incrementaba de forma continua. Mediante este ejemplo, se demostró que beraprost sódico tiene un efecto para mejorar la uremia incluso en las condiciones en que la insuficiencia renal no mejoraba en términos de valores. En este caso también, durante la administración de beraprost sódico, no se observaron reacciones adversas en absoluto tales como diarrea, vómitos o similares.

Ejemplo 7: Administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal crónica (Caso D, administración de beraprost sódico solo, figura 6)

El sujeto paciente al que se le iba a administrar beraprost sódico era un gato siamés macho de 17 años de edad con un peso corporal de 4,5 kg. Aunque era un caso avanzado, en base a la valoración global, se administró beraprost sódico solo sin ninguna terapia convencional tal como utilizando un fármaco concomitante o solución de infusión. Un mes antes del comienzo de la administración de beraprost sódico, tanto el apetito como el vigor eran inestables y el índice era de 2 puntos. Sin embargo, como resultado de la administración de beraprost sódico, el índice clínico total después de un mes mejoró drásticamente de 2 puntos antes de la administración a 5 puntos, y el peso corporal también se incrementó. En este caso también, durante la administración de beraprost sódico, no se observó ninguna acción adversa en absoluto que causara como diarrea, vómitos o similares. Por otro lado, el valor de BUN que refleja

la función renal se incrementaba de forma continua incluso después de la administración de beraprost sódico. El valor de Cre sérica también mantuvo un valor alto. En este caso también, el efecto de beraprost sódico para mejorar uremia mediante beraprost sódico *per se*, se observaba claramente incluso aunque los marcadores de la función renal no mejoraran. En este caso también, durante la administración de beraprost sódico, no se observó ninguna reacción adversa en absoluto tal como diarrea, vómitos o similares.

Ejemplo 8: Administración de beraprost sódico a un gato con Insuficiencia renal crónica (Caso E, terapia de combinación, figura 7)

El sujeto paciente al que se le iba a administrar beraprost sódico era un gato japonés macho de 14 años de edad con un peso corporal de 3,5 kg. Desde hacía aproximadamente 10 años, la retención urinaria y cistitis debido a síndromes del tracto urinario inferior (FUS) se producían repetidamente. Desde hacía varios meses, la anorexia y la emaciación se volvieron prominentes, y al gato se le diagnosticó insuficiencia renal complicada con uremia grave. Desde hacía varios meses, el gato era tratado con 200 mg/BID de Kremezín, diurético, solución de infusión, preparación de carbonato cálcico y comida formulada (comida dietética para insuficiencia renal), pero la uremia manifestada mediante vómitos, anorexia y pérdida de actividad no mejoraba en absoluto, y también se indujo estreñimiento debido a la preparación de carbón activado. En respuesta a esto, se administró jarabe Primperan Syrup (Fujisawa Pharmaceutical, nombre general: metoclopramida), pero el índice clínico se volvió 0. En vista de esto, después de obtener el consentimiento por parte del dueño, la administración de beraprost sódico se inició además de las terapias convencionales que eran tratamientos con 200 mg/BID de Covalzín, 200 mg/BID de una preparación de calcio, comida formulada y solución de infusión. El índice clínico total después de un mes desde el comienzo de la administración de beraprost sódico se incrementaba ampliamente hasta 4 puntos desde 0 puntos antes de la administración. Seguidamente, aunque se producía una disminución temporal del índice, el índice era de 5 puntos, la máxima puntuación, durante aproximadamente 3 meses, y los síntomas urémicos mejoraban ampliamente. Sin embargo, según la evaluación de la función renal durante este periodo, el valor de Cre sérica se mantuvo alto, y el valor de BUN incluso se incrementaba de forma continua, de modo que se observaron condiciones opuestas a la drástica mejoría en los síntomas urémicos. Dado que la deshidratación desaparecía completamente, la infusión no se volvió necesaria durante este periodo. Dado que el estreñimiento que es un efecto secundario de Covalzín se volvió grave de nuevo 3 meses después del comienzo del tratamiento, solamente la administración de Covalzín se eliminó en el cuarto mes de la terapia de combinación. A partir de este momento, un bajo índice clínico de 3 puntos continuaba durante aproximadamente 2 meses, pero mediante la terapia de combinación que incluía beraprost sódico, el índice clínico fue restaurado a 5 puntos que era la máxima puntuación a partir del 7º mes al 8º mes, de modo que los síntomas urémicos mejoraban drásticamente. Sorprendentemente, en este momento en el que los síntomas urémicos habían mejorado, el valor de Cre se mantuvo alto, y el valor de BUN incluso se incrementaba ampliamente. Después de detener la administración de Covalzín, el estreñimiento desaparecía completamente. Por otro lado, aunque la administración de beraprost sódico continuó, seguidamente no se observaron reacciones adversas en absoluto tales como diarrea, vómitos o similares. Mediante esto, el excelente efecto de beraprost sódico para mejorar síntomas urémicos se confirmó adicionalmente de forma clara a pesar de que Cre y BUN, que son los marcadores de la función renal que muestran insuficiencia renal, seguían incrementándose de forma continua. En este caso también, durante la administración de beraprost sódico, no se observó ninguna reacción adversa en absoluto tal como diarrea, vómitos o similares.

Ejemplo 9: Administración de beraprost sódico a un gato con insuficiencia renal (Caso F, nefropatía diabética, figura 8)

El paciente era un gato macho de 11 años de edad, se le diagnosticó insuficiencia renal crónica derivada de nefropatía diabética a partir del historial pasado y los valores obtenidos mediante análisis bioquímico de sangre, y mostraba síntomas urémicos. En primer lugar, durante 2 meses, se administraron insulina (insulina protamina zinc, 2 unidades/BID) para tratar la diabetes, y una preparación de carbonato cálcico y una preparación de carbón activado para uremia. Como resultado, en cuanto a diabetes, la glucemia en ayunas se convirtió en 100 mg/dl, y el azúcar en la orina se estabilizó en \pm . Sin embargo, en cuanto a la afección de insuficiencia renal, el valor de BUN era invariablemente alto, y los síntomas urémicos no mejoraban y el índice clínico seguía siendo de 2 a 3 puntos. En vista de esto, la administración diaria de beraprost sódico se inició además de la terapia con insulina y la terapia de combinación con otros fármacos. Ya en el primer mes después del comienzo de la administración de beraprost sódico, los síntomas clínicos mejoraron drásticamente al índice de 5 puntos que era la máxima puntuación, y los síntomas urémicos desaparecieron. Durante 10 meses en adelante, estas condiciones continuaron. Por otro lado, el valor de BUN que es un marcador de insuficiencia renal se mantuvo alto incluso después del comienzo de la administración de beraprost sódico, y el valor de Cre sérica se incrementaba de forma continua durante todo el periodo. Mediante este caso, se demostró que beraprost sódico puede utilizarse de forma segura y eficaz para terapia de uremia en pacientes con insuficiencia renal crónica cuya enfermedad primaria es diabetes. Además, se confirmó realmente, además, que el beraprost sódico tiene un efecto de mejorar los síntomas urémicos incluso aunque la propia insuficiencia renal no mejore. En este caso también, durante la administración de beraprost sódico, no se observó ninguna reacción adversa en absoluto tal como diarrea, vómitos o similares.

Ejemplo 10: Mejoría de síntomas urémicos mediante comprimidos con bajo contenido de beraprost sódico (Caso G, administración de comprimidos de beraprost sódico solo)

5 El gato con insuficiencia renal crónica utilizado en este ejemplo era un gato conservado y criado como donante de transfusiones para intervenciones quirúrgicas. Gracias a la vacunación en los momentos apropiados, el gato estaba libre de un historial pasado de enfermedades infecciosas, y se había realizado un seguimiento periódico del estado de salud mediante diversos análisis de sangre. Sin embargo, mediante valoración global, al gato se le diagnosticó que había desarrollado insuficiencia renal crónica, y se inició la administración de beraprost sódico. Dado que la eficacia (efecto anti-uremia) de la administración de beraprost sódico a una dosis de 150 µg/cabeza/BID había sido confirmada mediante la información en los casos clínicos estudiados previamente, una dosis inferior de 40 µg/cabeza/BID (ejemplo 1) se administró a este caso (caso G), y los análisis se llevaron a cabo cada 2 semanas. Antes de la administración de beraprost sódico, el valor de BUN era de 52,2 mg/dl, y el valor de Cre sérica era de 2,56 mg/dl. Después de comenzar la administración de beraprost sódico a una dosis de 40 µg/cabeza/BID, el valor de BUN se mantuvo casi constante, y la Cre se incrementaba de forma continua hasta 2,79 mg/dl el día 28, y hasta 3,02 mg/dl el día 56. Por otro lado, el incremento del peso corporal se observó desde una fase temprana después del comienzo de la administración de beraprost sódico, y el peso corporal se incrementó desde 3,2 kg antes de la administración de beraprost sódico hasta 3,83 kg el día 14 y hasta 3,95 kg el día 56. La restitución desde los síntomas urémicos también se observó desde una fase temprana, y el índice alcanzaba los 5 puntos que era la máxima puntuación ya el día 14 desde 3 puntos antes de la administración de beraprost sódico, y la máxima puntuación se mantuvo seguidamente hasta el día 56. Por lo tanto, mediante este ejemplo también, el efecto de mejorar los síntomas urémicos *per se* acompañados por insuficiencia renal crónica mediante la administración de beraprost sódico a una dosis inferior también se confirmó en la condición de que el valor de Cre sérica empeoraba de forma continua. En este caso también, durante la administración de beraprost sódico, no se observó ninguna reacción adversa en absoluto tal como diarrea, vómitos o similares.

25 Ejemplo 11: Incremento del peso corporal mediante administración de beraprost sódico

30 La administración de beraprost sódico mejoraba claramente el apetito y el deseo de agua, e incrementaba el peso corporal. Sus casos se muestran en la figura 2. Tal como es evidente a partir de la tabla, mediante la administración de beraprost sódico, la mejoría y la desaparición de los síntomas urémicos mostrada mediante la restauración del peso corporal expresado mediante un valor objetivo, además de los resultados de las observaciones visuales tales como mejora de la actividad e incremento del apetito, fueron muy satisfactorios para el dueño por no mencionar al paciente felino.

35 Tabla 1 Cambios de peso corporal de gatos con insuficiencia renal durante la administración de beraprost sódico

Caso	Edad	Cambios de peso corporal durante la administración de beraprost sódico (kg, mes)								
		-2	-1	0	1	2	3	4	5	6
Caso-A	5			5,2	5,5	5,5	5,5	5,7	5,7	6,0
Caso-B	4			3,5	3,6	3,6	3,7	3,9	4,0	4,0
Caso-C	16		2,8	2,7	2,8	2,9	2,9	2,9	3,0	3,0
Caso-D	17		4,5	4,5	4,5	4,9	4,9	4,9	4,9	
Caso-E	14			3,5	3,8	3,7	3,6	3,7	3,7	3,6
Caso-F	11			4,7	5,0	5,0	5,5	5,5	5,7	5,8

Ejemplo 12: Administración de beraprost sódico a un perro con insuficiencia renal (Caso H, figura 9)

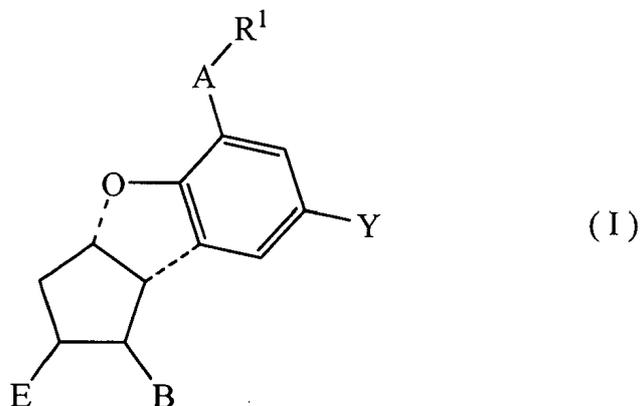
40 El sujeto paciente al que se le iba a administrar beraprost sódico era un perro hembra (híbrido) de 14 años de edad con un peso corporal de 6,4 kg. El paciente visitó el hospital con quejas principales de anorexia y drástica disminución de la actividad. En base al historial pasado, observaciones clínicas y resultados de ensayo clínico, al perro se le diagnosticó insuficiencia renal crónica. El índice clínico en la primera vista era de sólo 2 puntos, y se inició el tratamiento con Covalzin a una dosis de 200 mg/BID. Como resultado, aunque el índice clínico mejoró un poquito hasta 3 puntos en 2 semanas, seguidamente, el bajo valor de 3 puntos continuó durante 2 meses, y no se observó ninguna mejoría más. En vista de esto, después de obtener el consentimiento por parte del cliente, el tratamiento con Covalzin se interrumpió, y se cambió a la administración de beraprost sódico solo. El beraprost sódico se diluyó con polietilenglicol (Wako) hasta alcanzar una dosis de 150 µg/cápsula, y se dividió en cápsulas (tamaño 5 Shionogi Qualicaps). El beraprost sódico se administró por vía oral dos veces al día en ayunas. Como resultado, tal como se muestra en la figura 9, el índice clínico se incrementó a 4 puntos en el primer mes desde el comienzo de la administración, y alcanzó los 5 puntos que era la máxima puntuación en el segundo mes. Por otro lado, el BUN que es un marcador de insuficiencia renal casi no cambió, y el valor de Cre sérica se incrementó a pesar de que las mejorías de los síntomas clínicos eran drásticas después del comienzo de la administración de beraprost sódico. Este fenómeno de las mejorías de los síntomas clínicos y los valores de los marcadores de insuficiencia renal no necesariamente están correlacionadas es el mismo que en gatos con insuficiencia renal. En las series descritas anteriormente de terapia, la alimentación de una comida formulada y la infusión no se realizaron en absoluto. En este caso también, durante la administración de beraprost sódico, no se observó ninguna reacción

adversa en absoluto tal como diarrea, vómitos o similares. En base a lo anterior, se descubrió en primer lugar que, en insuficiencia renal crónica de perros, además de gatos, el efecto de beraprost sódico para mejorar los síntomas urémicos se muestra claramente a pesar de que el valor de Cre sérica y el valor de BUN que son marcadores de la función renal indicativos de insuficiencia renal empeoran de forma continua.

5

REIVINDICACIONES

1. Sustancia para su utilización en el tratamiento de uremia en pacientes que padecen insuficiencia renal crónica, en la que dicha sustancia comprende, como ingrediente eficaz, un compuesto de fórmula general (I):



en la que R¹ es

(A) COOR², en la que R² es

- 10 1) hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,
 2) alquilo lineal C₁-C₁₂ o alquilo ramificado C₃-C₁₄,
 3) -Z-R³, en la que Z es un enlace covalente, o alquileo lineal o ramificado representado por C_tH_{2t} en la que t es un número entero de 1 a 6, R³ es cicloalquilo C₃-C₁₂ o cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido con de 1 a 3 R⁴ en la que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₅,
 15 4) -(CH₂CH₂O)_nCH₃, en la que n es un número entero de 1 a 5,
 5) -Z-Ar¹, en la que Z representa los mismos significados que se han descrito anteriormente, Ar¹ es fenilo, α-naftilo, β-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, α-furilo, β-furilo, α-tienilo, β-tienilo o fenilo sustituido (en la que el sustituyente o los sustituyentes son, como mínimo, uno de cloro, bromo, flúor, yodo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, nitro, ciano, metoxi, fenilo, fenoxi, p-acetamidabenzamida, -CH=N-NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-Ph, -NH-C(=O)-CH₃ y -NH-C(=O)-NH₂),
 20 6) -C_tH_{2t}COOR⁴, en la que C_tH_{2t} y R⁴ representan los mismos significados que se han descrito anteriormente,
 7) -C_tH_{2t}N(R⁴)₂, en la que C_tH_{2t} y R⁴ representan los mismos significados que se han descrito anteriormente,
 8) -CH(R⁵)-C(=O)-R⁶, en la que R⁵ es hidrógeno o benzoilo, y R⁶ es fenilo, p-bromofenilo, p-clorofenilo, p-bifenilo, p-nitrofenilo, p-benzamidafenilo o 2-naftilo,
 25 9) -C_pH_{2p}-W-R⁷, en la que W es -CH=CH-, -CH=CR⁷- o -C≡C-, en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃₀ lineal o ramificado o aralquilo C₇-C₃₀, p es un número entero de 1 a 5, o
 10) -CH(CH₂OR⁸)₂, en la que R⁸ es alquilo o acilo C₁-C₃₀,

(B) -CH₂OH,

(C) -C(=O)N(R⁹)₂,

- 30 en la que R⁹ es hidrógeno, alquilo lineal C₁-C₁₂, alquilo ramificado C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilalquileo C₄-C₁₃, fenilo, fenilo sustituido (en el que la definición o las definiciones del sustituyente o los sustituyentes son las mismas que las descritas en (A) 5) mencionadas anteriormente), aralquilo C₇-C₁₂ o -SO₂R¹⁰ en la que R¹⁰ es alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₂, fenilo, fenilo sustituido (en el que la definición o las definiciones del sustituyente o los sustituyentes son las mismas que las descritas en (A) 5) mencionadas anteriormente), o aralquilo C₇-C₁₂, en la que los dos R⁹ pueden ser iguales o diferentes, con la salvedad de que cuando uno de ellos es -SO₂R¹⁰, el otro R⁹ no es -SO₂R¹⁰, o

(D) -CH₂OTHP (en la que THP es tetrahidropiraniolo),

A es

- 40 1) -(CH₂)_m-,
 2) -CH=CH-CH₂-,
 3) -CH₂-CH=CH-,
 4) -CH₂-O-CH₂-,
 5) -CH=CH-,
 6) -O-CH₂- o
 45 7) -C≡C-, en la que m es un número entero de 1 a 3,

Y es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cloro, bromo, flúor, formilo, metoxi o nitro, B es -X-C(R¹¹)(R¹²)OR¹³, en la que R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, R¹³ es hidrógeno, acilo C₁-C₁₄, aroilo C₆-C₁₅, tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, 1-etoxietilo o t-butilo,

X es

- 50 1) -CH₂-CH₂-
 2) -CH=CH- o
 3) -C≡C-,

R¹² es

- 1) alquilo lineal C₁-C₁₂, alquilo ramificado C₃-C₁₄,
 - 2) -Z-Ar², en la que Z representa los mismos significados que se han descrito anteriormente, Ar² es fenilo, α-naftilo, β-naftilo, o fenilo sustituido con, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que comprende cloro, bromo, flúor, yodo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, nitro, ciano, metoxi, fenilo y fenoxi,
 - 3) -C_tH_{2t}OR¹⁴, en la que C_tH_{2t} representa los mismos significados que se han descrito anteriormente, R¹⁴ es alquilo lineal C₁-C₆, alquilo ramificado C₃-C₆, fenilo, fenilo sustituido, como mínimo, con un sustituyente seleccionado entre el grupo que comprende cloro, bromo, flúor, yodo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, nitro, ciano, metoxi, fenilo y fenoxi, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo sustituido con de 1 a 4 alquilo lineal C₁-C₄ o ciclohexilo sustituido con de 1 a 4 alquilo lineal C₁-C₄,
 - 4) -Z-R³, en la que Z y R³ representan los mismos significados que se han mencionado anteriormente,
 - 5) -C_tH_{2t}-CH=C(R¹⁵)R¹⁶, en la que C_tH_{2t} representa los mismos significados que se han mencionado anteriormente, R¹⁵ y R¹⁶ representan hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo, o
 - 6) -C_uH_{2u}-C≡C-R¹⁷, en la que u es un número entero de 1 a 7, C_uH_{2u} es alquileo lineal o ramificado, y R¹⁷ es alquilo lineal C₁-C₆,
- E es hidrógeno o -OR¹⁸, en la que R¹⁸ es acilo C₁-C₁₂, aroilo C₇-C₁₅ o R² (en la que R² representa los mismos significados que se han descrito anteriormente), dicha fórmula incluye isómeros d, isómeros l y compuestos racémicos].
2. Sustancia, según la reivindicación 1, en la que en dicha fórmula general (I), R¹ es COOR², en la que R² es hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable, A es -(CH₂)_m-, en la que m es un número entero de 1 a 3, Y es hidrógeno, B es -X-C(R¹¹)(R¹²)OR¹³, en la que R¹¹ y R¹³ son hidrógeno, X es -CH=CH-, R¹² es -C_uH_{2u}-C≡C-R¹⁷ en la que u es un número entero de 1 a 7, C_uH_{2u} es alquileo lineal o ramificado, y R¹⁷ es alquilo lineal C₁-C₆, y E es hidrógeno o -OR² (en la que R² representa los mismos significados que se han descrito anteriormente).
 3. Sustancia, según la reivindicación 1, en la que en dicha fórmula general (I), R¹ es COOR², en la que R² es hidrógeno o ión sodio, A es -(CH₂)_m-, en la que m es 3, Y es hidrógeno, B es -X-C(R¹¹)(R¹²)OR¹³, en la que R¹¹ y R¹³ son hidrógeno, X es -CH=CH-, R¹² es -C_uH_{2u}-C≡C-R¹⁷ en la que u es 3, C_uH_{2u} es alquileo ramificado, y R¹⁷ es metilo, y E es -OH.

40

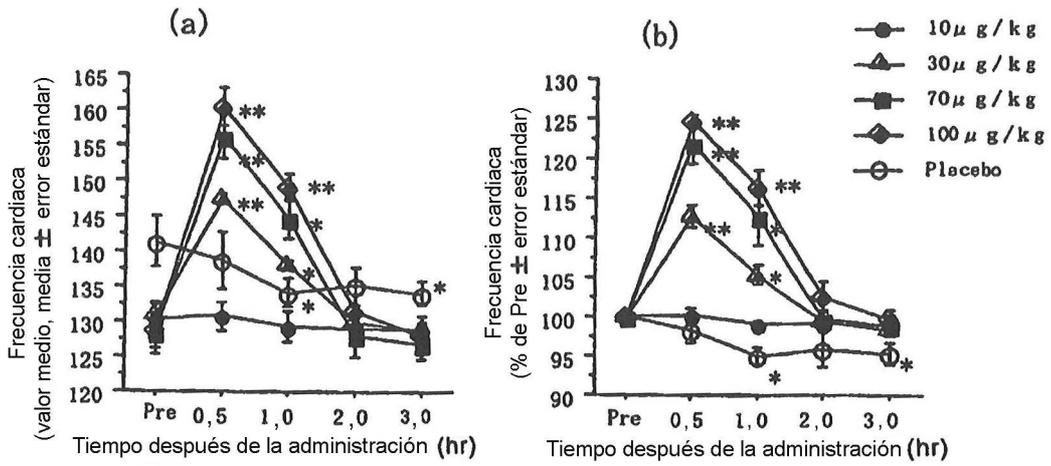


Fig.1

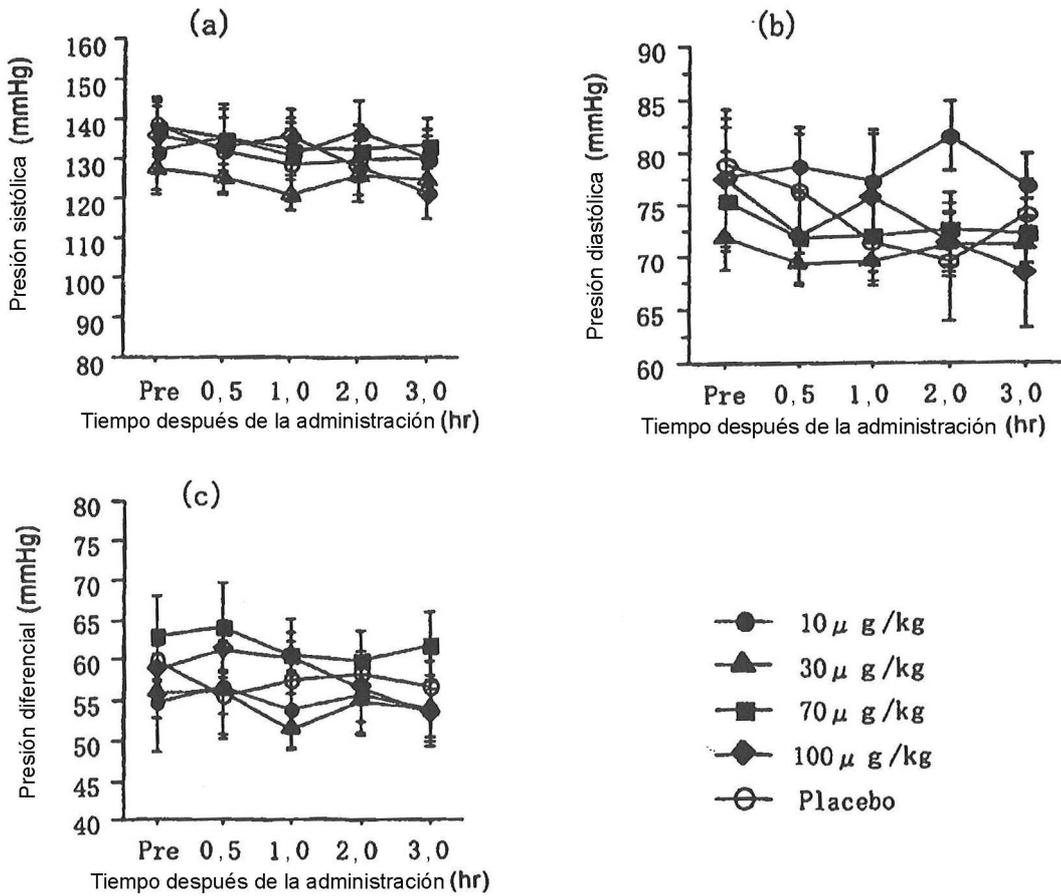


Fig.2

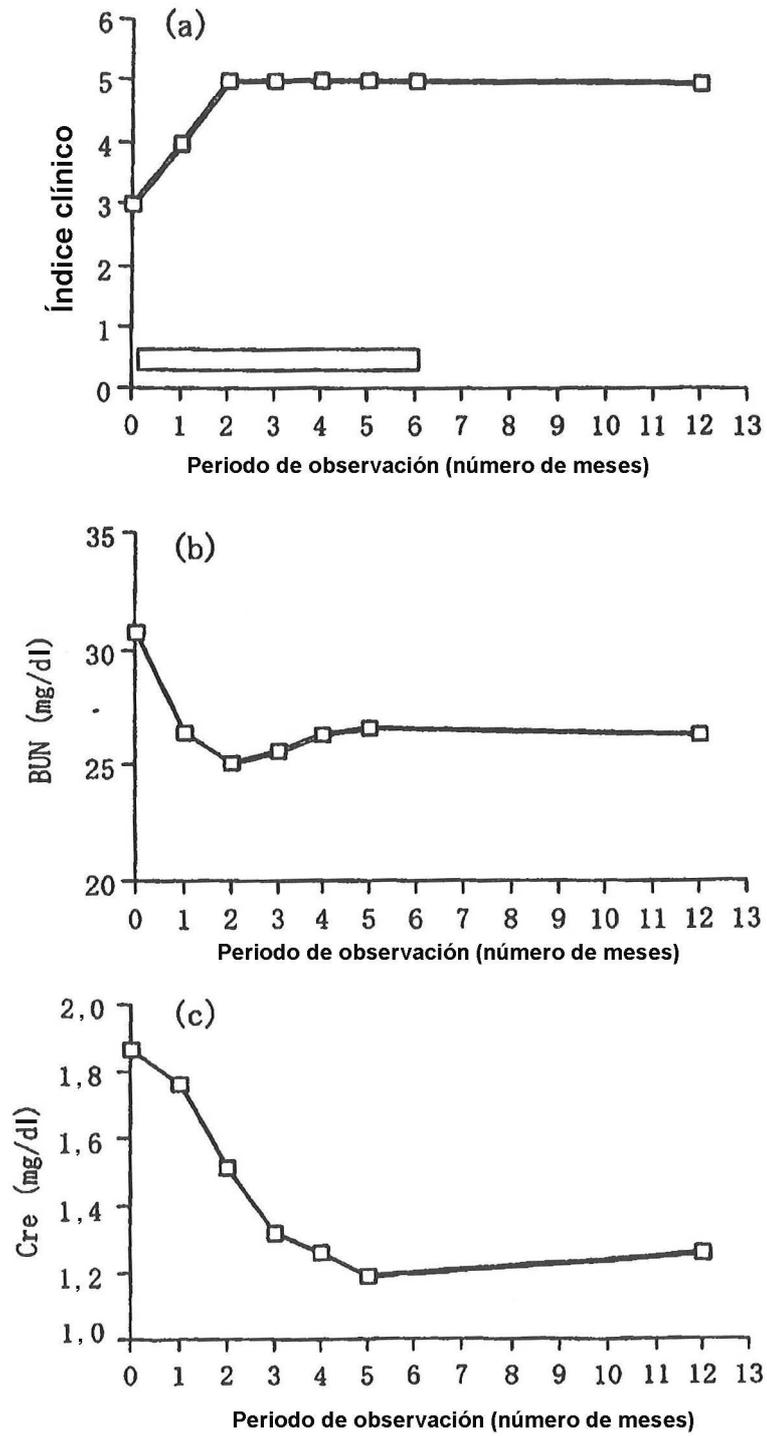


Fig.3

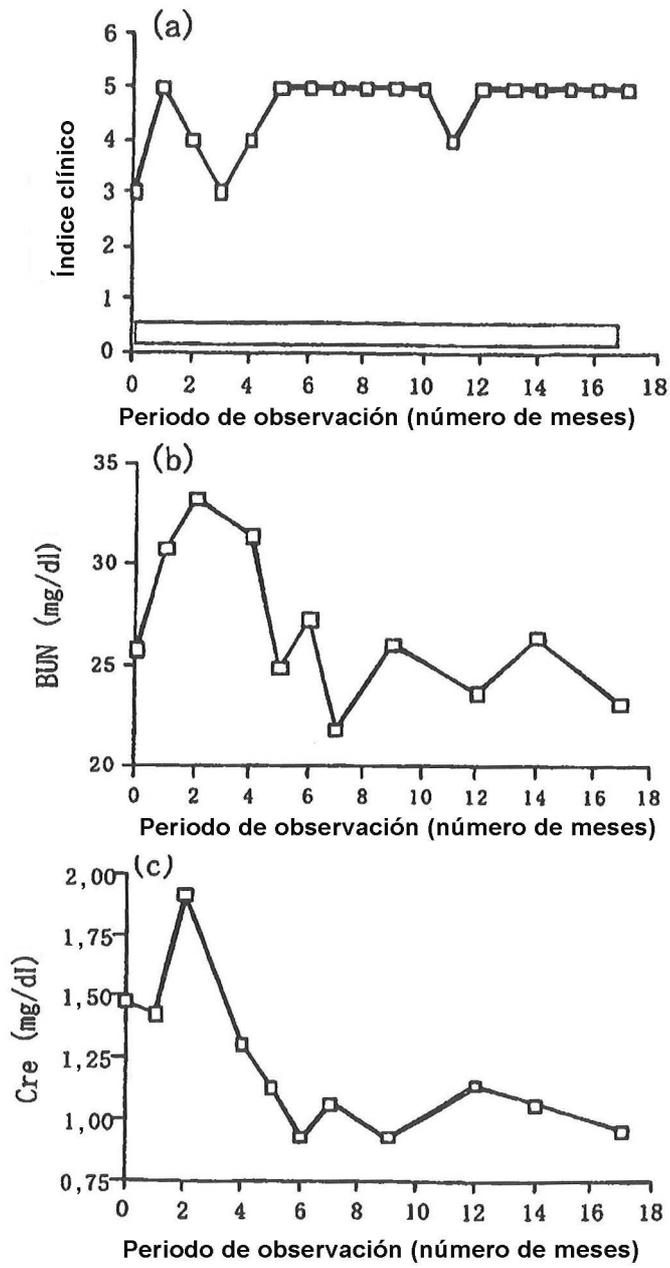


Fig.4

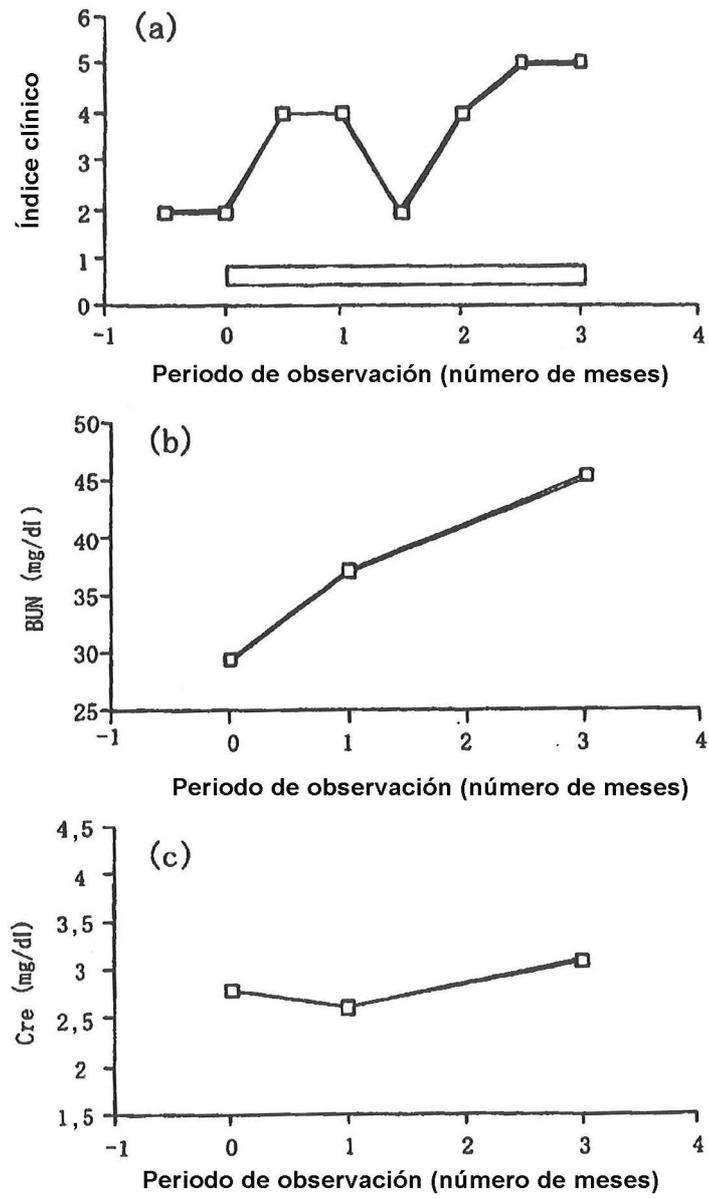


Fig.5

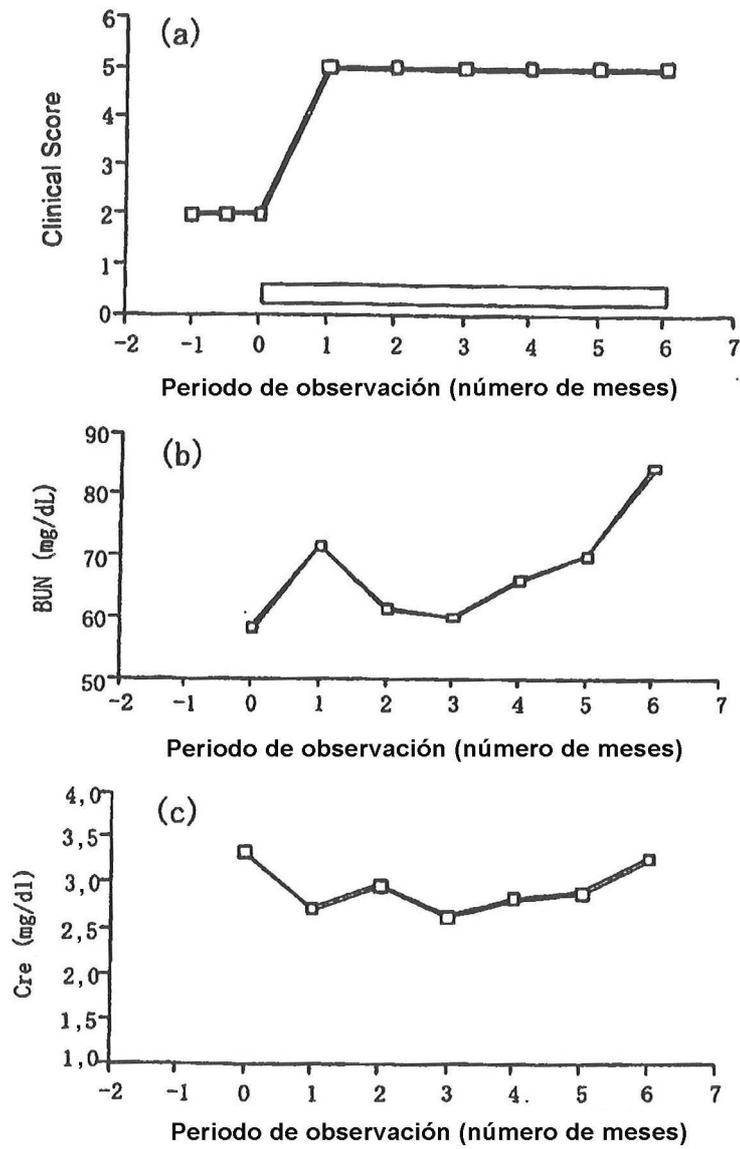


Fig.6

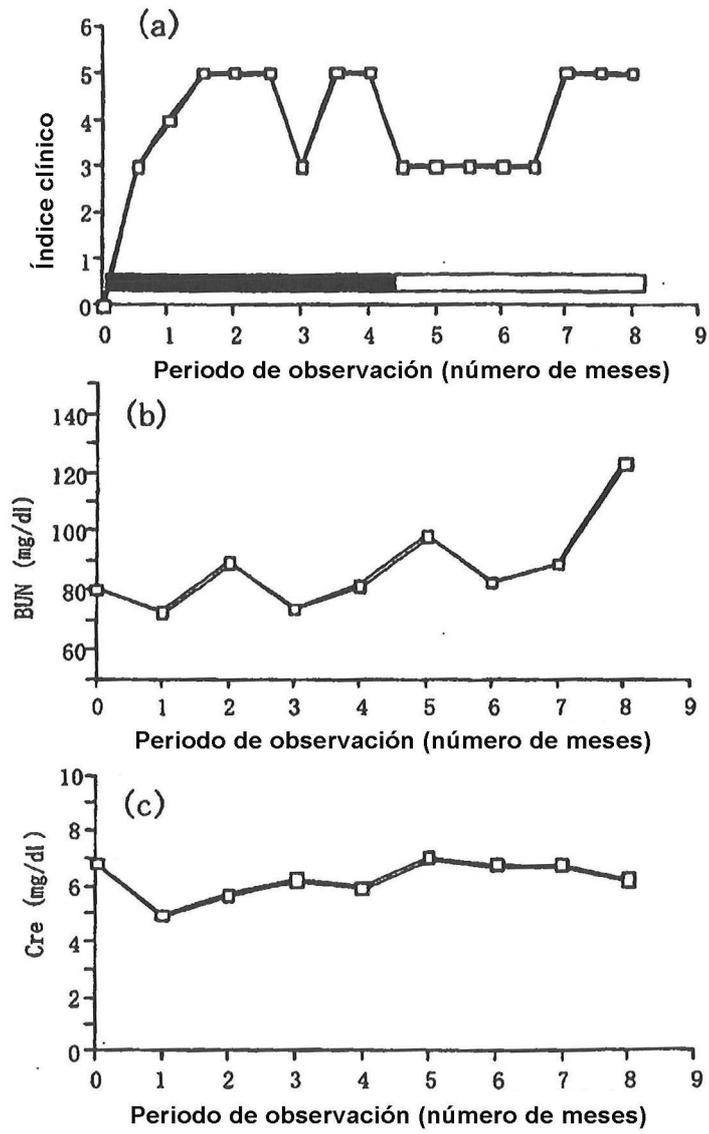


Fig.7

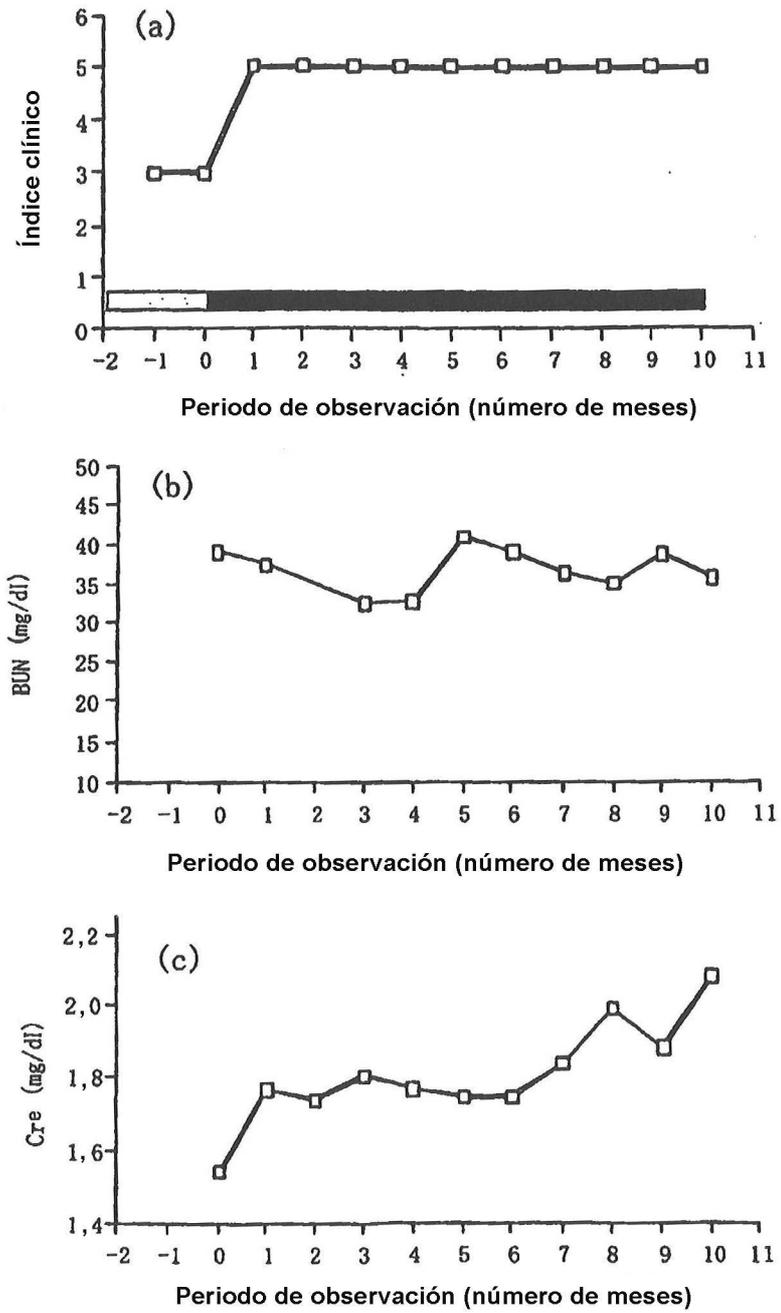


Fig.8

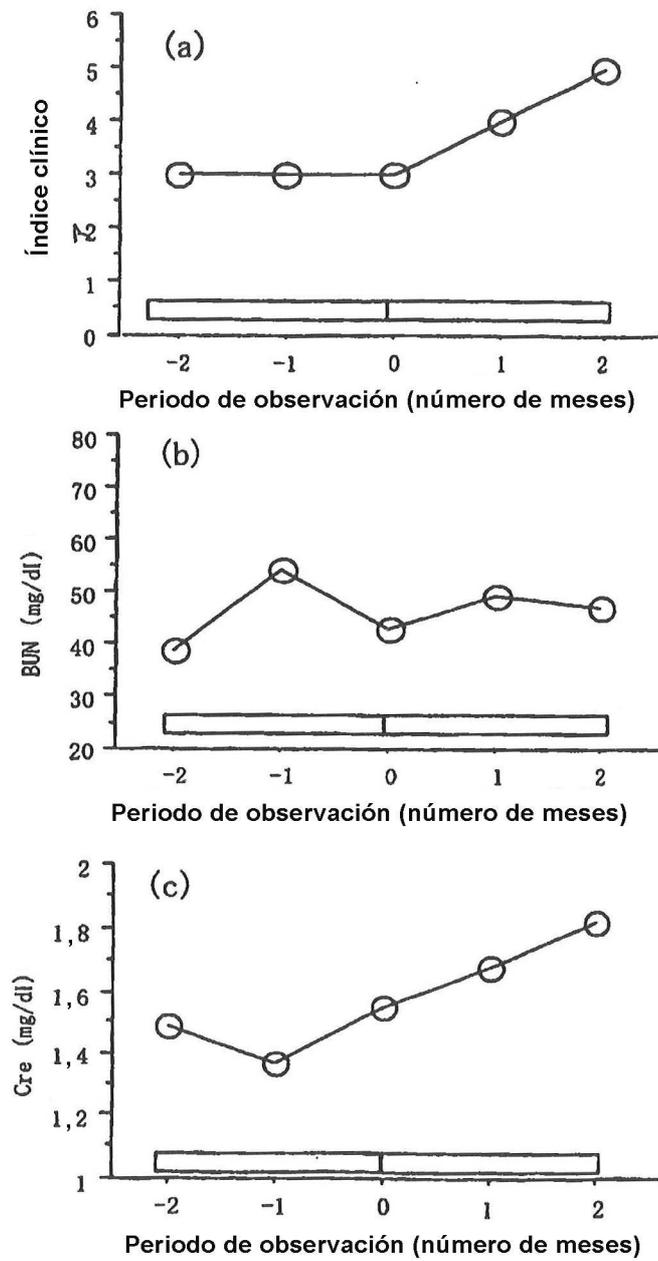


Fig.9