

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 471**

51 Int. Cl.:

**C07C 59/70** (2006.01)  
**C07C 69/712** (2006.01)  
**C07C 229/08** (2006.01)  
**C07C 235/06** (2006.01)  
**C07C 235/08** (2006.01)  
**C07C 259/06** (2006.01)  
**A61K 31/215** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2004 PCT/US2004/016401**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2005 WO05007081**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2004 E 04776104 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 1628654**

54 Título: **Compuestos y procedimientos para la administración de análogos de prostaciclina**

30 Prioridad:

**22.05.2003 US 472407 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.07.2017**

73 Titular/es:

**UNITED THERAPEUTICS CORPORATION  
 (100.0%)  
 1735 CONNECTICUT AVENUE, N.W. THIRD  
 FLOOR  
 WASHINGTON, DC 20009, US**

72 Inventor/es:

**PHARES, KEN y  
 MOTTOLA, DAVID**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 622 471 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**

Compuestos y procedimientos para la administración de análogos de prostaciclina.

**5 Referencia cruzada a solicitudes de patente relacionadas**

La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud provisional de patente US nº de serie 60/472.407, presentada el 22 de mayo de 2003.

**10 Campo de la invención**

La presente invención se refiere de manera general a análogos de prostaciclina y procedimientos para la utilización de los mismos en el fomento de la vasodilatación, la inhibición de la agregación plaquetaria y la formación de trombos, la estimulación de la trombolisis, la inhibición de la proliferación celular (incluyendo el remodelado vascular), la provisión de citoprotección, la prevención de la aterogénesis y la inducción de angiogénesis. Mediante dichos mecanismos miméticos de las prostaciclinas, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de/para: la hipertensión pulmonar, las enfermedades isquémicas (por ejemplo la enfermedad vascular periférica, el fenómeno de Raynaud, la esclerodermia, la isquemia miocárdica, el ictus isquémico y la insuficiencia renal), la insuficiencia cardíaca (incluyendo la insuficiencia cardíaca congestiva), condiciones que requieren anticoagulación (por ejemplo post-IM y la cirugía poscardiaca), la microangiopatía trombótica, la circulación extracorpórea, la oclusión de la vena retiniana central, la aterosclerosis, las enfermedades inflamatorias (por ejemplo la EPOC y la soriasis), la hipertensión (por ejemplo la preeclampsia), la reproducción y el parto, el cáncer u otras condiciones del crecimiento celular no regulado, la conservación de células/tejidos y otras áreas terapéuticas emergentes en las que el tratamiento con prostaciclina aparentemente presenta un papel beneficioso. Estos compuestos también han demostrado un beneficio aditivo o sinérgico en combinación con otros agentes cardiovasculares (por ejemplo bloqueantes del canal del calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas endoteliales y agentes antiplaquetarios).

**30 Antecedentes de la invención**

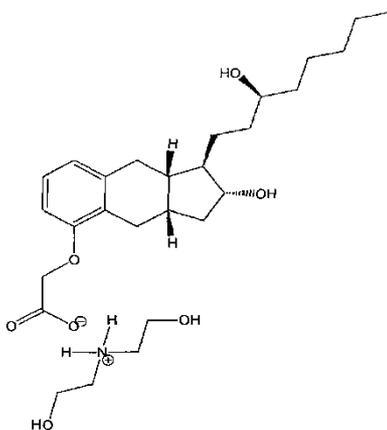
Muchos valiosos compuestos farmacológicamente activos no pueden administrarse eficazmente por vía oral debido a muchos motivos y generalmente se administran por las vías intravenosa o intramuscular. Estas vías de administración generalmente requieren la intervención de un médico u otro profesional del cuidado sanitario y pueden conllevar molestias considerables, así como potencialmente un traumatismo local en el paciente.

Un ejemplo de dicho compuesto es el treprostinil, un análogo químicamente estable de la prostaciclina. Aunque el treprostinil sodio (Remodulin®) ha sido autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) para la administración subcutánea, el treprostinil como ácido libre presenta una biodisponibilidad oral absoluta inferior a 10%. De acuerdo con lo anterior, existe un interés clínico en la provisión de treprostinil por vía oral.

De esta manera, existe un procedimiento seguro y eficaz para incrementar la disponibilidad sistémica del treprostinil mediante la administración de treprostinil o análogos del treprostinil.

**45 Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un compuesto que presenta la estructura I:



En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de estructura I y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 En todavía otra forma de realización, la presente invención se refiere a la utilización de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que presenta la estructura I para la preparación de un medicamento oral destinado al tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre hipertensión pulmonar, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal, fenómeno de Raynaud o escleroderma.

10 La presente invención proporciona además compuestos para la utilización en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, las enfermedades isquémicas, la insuficiencia cardiaca, las condiciones que requieren anticoagulación, la microangiopatía trombótica, la circulación extracorpórea, la oclusión de la vena retiniana central, la aterosclerosis, las enfermedades inflamatorias, la hipertensión, la reproducción y el parto, el cáncer u otras condiciones de crecimiento celular no regulado, conservación de las células/tejidos y otras áreas terapéuticas emergentes en las que el tratamiento con prostaciclina aparentemente presenta un papel beneficioso.

15 La biodisponibilidad oral del compuesto es superior a la biodisponibilidad oral del treprostínil, tal como por lo menos 50% o 100% superior a la biodisponibilidad oral del treprostínil. Los presentes procedimientos pueden comprender además la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de glucoproteína P, simultáneamente, secuencialmente o antes de la administración del compuesto de estructura I. En algunas formas de realización, el inhibidor de glucoproteína P se administra por vía oral o intravenosa. Los procedimientos dados a conocer pueden utilizarse para tratar la hipertensión pulmonar.

20 La presente invención proporciona además un procedimiento para incrementar la biodisponibilidad oral del treprostínil o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de glucoproteína P y administrar por vía oral una cantidad farmacéuticamente eficaz de treprostínil en un sujeto. En algunas determinadas de entre dichas formas de realización, el inhibidor de glucoproteína P se administra antes o simultáneamente al treprostínil. La vía de administración del inhibidor de glucoproteína P puede variar, tal como la vía oral o la vía intravenosa. La presente invención proporciona además una composición que comprende treprostínil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de glucoproteína P.

25 El presente compuesto puede administrarse además por vía tópica o transdérmica.

35 Se proporcionan unas formulaciones farmacéuticas según la presente invención que incluyen cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos mencionados anteriormente también pueden utilizarse para tratar el cáncer.

40 Resultarán evidentes objetos, características y ventajas adicionales de la invención a partir de la descripción detallada, a continuación.

### Breve descripción de los dibujos

45 las figuras 1A y 1B muestran las curvas de concentración plasmática frente al tiempo para la administración intravenosa e intraportal, respectivamente, de sal dietanolamina de treprostínil en ratas, tal como se indica en el ejemplo de referencia 1.

50 las figuras 2A, 2B y 2C muestran las curvas de concentración plasmática frente al tiempo para la administración intraduodenal, intracolónica y oral, respectivamente, de sal dietanolamina de treprostínil en ratas tal como se indica en el ejemplo de referencia 1.

la figura 3 muestra en una escala logarítmica las curvas de concentración plasmática promedio frente al tiempo para las vías de administración indicadas en el ejemplo de referencia 1.

55 la figura 4 es una representación gráfica de la curva de concentración plasmática frente al tiempo para el treprostínil en ratas tras la administración oral en ratas de metil-éster de treprostínil tal como se indica en el ejemplo de referencia 2.

60 la figura 5 es una representación gráfica de la curva de concentración plasmática frente al tiempo para el treprostínil en ratas tras la administración oral en ratas de bencil-éster de treprostínil tal como se indica en el ejemplo de referencia 2.

65 la figura 6 es una representación gráfica de la curva de concentración plasmática frente al tiempo para el treprostínil en ratas tras la administración oral en ratas de treprostínil diglicina tal como se indica en el ejemplo de referencia 2.

la figura 7 es una representación gráfica de la curva de concentración plasmática frente al tiempo en ratas tras la administración oral en ratas de bencil-éster de treprostínil (0,5 mg/kg) y treprostínil diglicina (0,5 mg/kg) tal como se indica en el ejemplo de referencia 2 en comparación con treprostínil (1 mg/por cada kg).

5 la figura 8 es una representación gráfica de la curva de concentración plasmática frente al tiempo para treprostínil en ratas tras la administración intraduodenal de monofosfato de treprostínil (anillo) tal como se indica en el ejemplo de referencia 3.

10 la figura 9 es una representación gráfica de la curva de concentración plasmática frente al tiempo para treprostínil en ratas tras la administración intraduodenal de treprostínil monoalánina (anillo) tal como se indica en el ejemplo de referencia 3.

15 la figura 10 es una representación gráfica de la curva de concentración plasmática frente al tiempo para treprostínil en ratas tras la administración intraduodenal de treprostínil monoalánina (anillo) tal como se indica en el ejemplo de referencia 3.

20 la figura 11 es una representación gráfica de la curva de concentración plasmática frente al tiempo para treprostínil en ratas tras la administración intraduodenal de treprostínil monoalánina (cadena) tal como se indica en el ejemplo de referencia 3, y

25 la figura 12 es una representación gráfica de la curva de concentración plasmática frente al tiempo para cada profármaco en comparación con treprostínil solo del ejemplo de referencia 1, tal como se indica en el ejemplo de referencia 3. Se administró treprostínil a una dosis de 1 mg/kg, mientras que los profármacos se administraron a una dosis de 0,5 mg/kg.

las figuras 13A-13D muestran las dosis, administradas cada dos horas en cuatro dosis, para 0,05 mg por dosis (total=0,2 mg), 0,125 mg por dosis (total=0,5 mg), 0,25 mg por dosis (total=1,0 mg) o 0,5 mg por dosis (total=2,0 mg), respectivamente.

30 la figura 14 muestra los perfiles farmacocinéticos de los comprimidos de liberación sostenida UT-15C y de las cápsulas de liberación sostenida, en estado de ayuno y en el estado alimentado.

la figura 15 muestra un espectro de difracción de rayos X de los polvos del polimorfo Forma A.

35 la figura 16 muestra un espectro de IR del polimorfo Forma A.

la figura 17 muestra un espectro de Raman del polimorfo Forma A.

40 la figura 18 muestra los datos térmicos del polimorfo Forma A.

la figura 19 muestra los datos de sorción de humedad del polimorfo Forma A.

la figura 20 muestra el espectro de difracción de rayos X de los polvos del polimorfo Forma B.

45 la figura 21 muestra los datos térmicos del polimorfo Forma B.

la figura 22 muestra los datos de sorción de humedad del polimorfo Forma B.

### Descripción detallada de la invención

50 A menos que se indique lo contrario, "un" o "una" se refiere a "uno o más". La presente invención proporciona compuestos y procedimientos para inducir efectos de tipo prostaciclina en un sujeto o paciente. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden formularse en formulaciones farmacéuticas y medicamentos que resultan útiles en los procedimientos de la invención. La invención proporciona además la utilización de los compuestos en la preparación de medicamentos y formulaciones farmacéuticas y para la utilización de los compuestos en el tratamiento de condiciones biológicas relacionadas con una actividad insuficiente de las prostaciclinas tal como se describe de manera general en la sección de campo de la invención. La presente invención proporciona además compuestos y procedimientos para el tratamiento del cáncer y trastornos relacionados con el cáncer.

60 El treprostínil es un análogo químicamente estable de prostaciclina y, como tal, es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. La sal sódica del treprostínil, sal monosódica del ácido (1R,2R,3aS,9aS)-[[2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3S)-3-hidroxiocetil]-1H-benz[f]indén-5-il]oxi]acético, se comercializa en forma de una solución para inyección con la denominación Remodulin®, que ha sido autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. La presente invención es la sal dietanolamina de treprostínil. La presente invención incluye además polimorfos de los compuestos anteriormente indicados,

describiéndose dos formas, A y B, en los ejemplos, a continuación. De las dos formas, B resulta preferida. Una forma de realización particularmente preferida de la presente invención es la forma B de treprostínil dietanolamina.

5 El compuesto de la presente invención también puede proporcionarse mediante la modificación de los compuestos proporcionados en las patentes US nº 4.306.075 y nº 5.153.222 o la patente nº GB2070597.

10 Generalmente, los compuestos indicados en la presente memoria presentan una biodisponibilidad oral mejorada en comparación con la biodisponibilidad oral del treprostínil, en forma de ácido libre o de sal. Los compuestos indicados pueden presentar una biodisponibilidad oral que es por lo menos 25%, 50%, 100%, 200%, 400% o más de la biodisponibilidad oral del treprostínil. La biodisponibilidad oral absoluta de dichos compuestos puede estar comprendida entre 10%, 15%, 20%, 25%, 30% y 40%, 45%, 50%, 55%, 60% o superior al administrarlos por vía oral. En comparación, la biodisponibilidad oral absoluta del treprostínil es del orden de 10%, aunque el treprostínil sodio presenta una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 100% al administrarlo mediante infusión subcutánea.

15 Tal como entenderá el experto en la materia, para cualquier y todo propósito, en particular en términos de proporcionar una descripción escrita, todos los intervalos dados a conocer en la presente memoria, y en particular los intervalos de biodisponibilidad indicados en la presente memoria también comprenden cualquiera y todos los subintervalos posibles y combinaciones de subintervalos de los mismos. A modo de mero ejemplo, un intervalo de 20% a 40% puede descomponerse en los intervalos de 20% a 32,5% y 32,5% a 40%, 20% a 27,5% y 27,5% a 40%, etc. Puede reconocerse fácilmente que un intervalo listado describe suficientemente y permite que el mismo intervalo se descomponga en por lo menos mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos iguales, etc. A título de ejemplo no limitativo, cada intervalo comentado en la presente memoria puede descomponerse fácilmente en un tercio inferior, tercio medio y tercio superior, etc. Tal como también entenderá el experto en la materia, toda expresión tal como "hasta", "por lo menos", "superior a", "inferior a", "más de" y similares incluye el número indicado y se refiere a intervalos que seguidamente pueden descomponerse en subintervalos tal como se ha comentado anteriormente. De la misma manera, todas las proporciones dadas a conocer en la presente memoria incluyen además todos los subintervalos comprendidos dentro de la proporción más amplia.

20 La administración de dichos compuestos puede realizarse mediante cualquier vía por la que el compuesto se encuentre biodisponible en cantidades eficaces, incluyendo las vías oral y parenteral. Los compuestos pueden administrarse por vía intravenosa, tópica, subcutánea, intranasal, rectal, intramuscular, transdérmica o mediante otras vías parenterales. Al administrarlos por vía oral, los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, incluyendo, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, líquidos, suspensiones y similares.

25 Los ensayos han demostrado que el treprostínil puede resultar irritante al contacto con la piel. En contraste, algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria, generalmente como profármacos del treprostínil, no son irritantes para la piel. De acuerdo con lo anterior, los presentes compuestos resultan muy adecuados para la administración tópica o transdérmica.

30 Al administrarlos en un sujeto, los compuestos anteriormente indicados y en particular los compuestos de estructura I, son miméticos de la prostaciclina y resultan útiles en el tratamiento de condiciones y trastornos con vasodilatación y/o inhibición de la agregación plaquetaria u otros trastornos en los que la prostaciclina ha demostrado ser beneficiosa, tal como en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención proporciona procedimientos para inducir efectos de tipo prostaciclina en un sujeto, comprendiendo la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos indicados en la presente memoria de estructura I, anteriormente, preferentemente por vía oral, en un paciente que requiere de dicho tratamiento. A título de ejemplo, los efectos vasodilatadores de los presentes compuestos pueden utilizarse para tratar la hipertensión pulmonar, que resulta de diversas formas de enfermedad de los tejidos conectivos, tales como el lupus, la esclerodermia o la enfermedad mixta del tejido conectivo. De esta manera, estos compuestos resultan útiles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

35 El compuesto administrado puede presentar una biodisponibilidad oral que es por lo menos 25%, 50%, 100%, 200% o 400% de la biodisponibilidad oral del treprostínil. Resulta generalmente preferido administrar compuestos que presentan biodisponibilidades orales absolutas más elevadas, tales como 15%, 20%, 25%, 30% y 40%, 45%, 50%, 55%, 60% o superiores al administrarlos por vía oral.

40 Se ha descubierto que el treprostínil inhibe la metástasis de las células de cáncer, tal como se da a conocer en la solicitud de patente US nº de serie 10/006.197, presentada el 10 de diciembre de 2001 y el nº de serie 10/047.802, presentada el 16 de enero de 2002.

45 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los compuestos indicados anteriormente de estructura I también pueden utilizarse en el tratamiento del cáncer y trastornos relacionados con el cáncer, y de esta manera la presente invención proporciona composiciones y procedimientos farmacéuticos para el tratamiento del cáncer. Pueden conseguirse formulaciones y procedimientos adecuados de utilización de los presentes compuestos mediante la

50

sustitución de los compuestos de la presente invención de estructura I por los compuestos activos dados a conocer en las solicitudes de patente US nº de serie 10/006.197 y nº 10/047.802, presentadas el 16 de enero de 2002.

La síntesis del compuesto de estructura I puede llevarse a cabo de la manera siguiente:

#### Síntesis de tritreprostinil dietanolamina (UT-15C)

Se disolvió ácido treprostínico en una mezcla de proporción molar 1:1 de etanol: agua y se añadió y disolvió dietanolamina. Se calentó la solución y se añadió acetona como antisolvente bajo enfriamiento.

Existen dos barreras principales a la administración del treprostínico en el sistema circulatorio. Una de estas barreras es que el treprostínico experimenta un efecto de primer paso elevado. Tras la primera circulación por el hígado, aproximadamente el 60% de los niveles plasmáticos de treprostínico han sido metabolizados, dejando sólo aproximadamente 40% de la dosis absorbida. Además, una barrera importante a la administración oral del treprostínico es que el compuesto es susceptible de un mecanismo de flujo de salida en el tracto gastrointestinal. La permeabilidad del treprostínico se ha medido a través de monocapas de células Caco-2. Se midió la tasa de transporte apical a basal en  $1,39 \times 10^6$  cm/s, que es indicativa de un compuesto altamente permeable. Sin embargo, la tasa de transporte basal a apical era de  $12,3 \times 10^6$  cm/s, lo que sugiere que el treprostínico es expulsado eficientemente del lado seroso al lado luminal de las células epiteliales. Estos datos sugieren que el treprostínico es susceptible a la glucoproteína P, un transportador multifármaco unido a la membrana. Se cree que la bomba de flujo de salida de glucoproteína P evita que determinados compuestos farmacéuticos atraviesen las células mucosales del intestino delgado y, por lo tanto, resulten absorbidos a la circulación sistémica.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de estructura I en combinación con uno o más inhibidores de glucoproteína P. Se ha demostrado que varios agentes farmacológicos no citotóxicos conocidos inhiben la glucoproteína P, dados a conocer en las patentes US nº 6.451.815, nº 6.469.022 y nº 6.171.786.

Entre los inhibidores de glucoproteína P se incluyen formas solubles en agua de vitamina E, polietilenglicol, poloxámeros, incluyendo Pluronic F-68, óxido de polietileno, derivados de aceite de ricino polioxietileno, incluyendo Cremophor EL y Cremophor RH 40, crisina, (+)-taxifolina, naringenina, diosmina, quercetina, ciclosporina A (también conocida como ciclosporina), verapamilo, tamoxifeno, quinidina, fenotiazinas y 9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-N-[4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-isoquinolinil)etil]fenil]-4-acridín-carboxamida o una sal de la misma.

Los polietilenglicoles (PEG) son polímeros líquidos y sólidos de fórmula general  $H(OCH_2CH_2)_nOH$ , en la que n es superior o igual a 4, que presentan diversos pesos moleculares medios comprendidos entre aproximadamente 200 y aproximadamente 20.000. Los PEG también son conocidos como alfa-hidro-omega-hidroxipoli-(oxi-1,2-etanodiol)polietilenglicoles. Por ejemplo, PEG 200 es un polietilenglicol en el que el valor medio de n es 4 y el peso molecular medio de entre aproximadamente 190 y aproximadamente 210. PEG 400 es un polietilenglicol en el que el valor medio de n está comprendido entre 8,2 y 9,1 y el peso molecular medio es de entre aproximadamente 380 y aproximadamente 420. De manera similar, PEG 600, PEG 1500 y PEG 4000 presentan valores medios de n de entre 12,5 y 13,9, de entre 29 y 36 y de entre 68 y 84, respectivamente, y pesos moleculares medios de entre 570 y 630, de entre 1.300 y 1.600 y de entre 3.000 y 3.700, respectivamente, y PEG 1000, PEG 6000 y PEG 8000 presentan pesos moleculares medios de entre 950 y 1.050, de entre 5.400 y 6.600 y de entre 7.000 y 9.000, respectivamente. Los polietilenglicoles de peso molecular medio variable de entre 200 y 20.000 son bien conocidos y apreciados en la técnica farmacéutica y se encuentran fácilmente disponibles.

Los polietilenglicoles preferidos para la utilización en la presente invención son polietilenglicoles que presentan un peso molecular medio de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 20.000. Los polietilenglicoles más preferidos presentan un peso molecular medio de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 8.000. Más específicamente, los polietilenglicoles más preferidos para la utilización en la presente invención son PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 1000, PEG 1450, PEG 1500, PEG 4000, PEG 4600 y PEG 8000. Los polietilenglicoles más preferidos para la utilización en la presente invención son PEG 400, PEG 1000, PEG 1450, PEG 4600 y PEG 8000.

El polisorbato 80 es un éster de oleato de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y anhídridos de sorbitol. El polisorbato 80 está constituido de derivados de sorbitán mono-9-octadecanoato poli(oxi-1,2-etandiol). El polisorbato 80, también conocido como Tween 80, es bien conocido y apreciado en la técnica farmacéutica y se encuentra fácilmente disponible.

La vitamina E soluble en agua, también conocida como succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 [TPGS], es un derivado soluble en agua de vitamina E de origen natural. El TPGS puede prepararse mediante la esterificación del grupo ácido del succinato cristalino del ácido d-alfa-tocoferílico con polietilenglicol 1000. Este producto es bien conocido y apreciado en la técnica farmacéutica y se encuentra fácilmente disponible. Por ejemplo, un producto de vitamina E soluble en agua se encuentra disponible comercialmente de Eastman Corporation como vitamina E TPGS.

La naringenina es el compuesto bioflavonoide 2,3-dihidro-5,7-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4H-1-benzopirán-4-ona y también es conocido como 4',5,7-trihidroxi-flavanona. La naringenina es la aglucona de la naringina, que es un producto natural que se encuentra en la fruta y corteza del pomelo. La naringina se encuentra fácilmente disponible para el público a partir de proveedores comerciales.

La quercetina es el compuesto bioflavonoide 2-(3,4-dihidroxiifenil)-3,5,7-trihidroxi-4H-1-benzopirán-4-ona y también es conocido como 3,3',4',5,7-pentahidroxi-flavona. La quercetina es la aglucona de la quercitrina, de la rutina y de otros glucósidos. La quercetina se encuentra fácilmente disponible para el público a partir de proveedores comerciales.

La diosmina es el compuesto glucósido flavónico natural 7-[[6-O-6-desoxi-alfa-L-manopiranosil]-beta-D-glucopiranosil]oxi]-5-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4H-1-benzopirán-4-ona. La diosmina puede aislarse a partir de diversas fuentes vegetales, incluyendo frutas de cítricos. La diosmina se encuentra fácilmente disponible para el público a partir de proveedores comerciales.

La crisina es el compuesto natural 5,7-dihidroxi-2-fenil-4H-1-benzopirán-4-ona, que puede aislarse a partir de diversas fuentes vegetales. La crisina se encuentra fácilmente disponible para el público a partir de proveedores comerciales.

Los poloxámeros son copolímeros en bloque de alfa-hidro-omega-hidroxipoli(oxietilén)poli(oxipropilén)poli(oxietileno). Los poloxámeros son una serie de copolímeros en bloque estrechamente relacionados de óxido de etileno y óxido de propileno que se ajustan a la fórmula general  $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$ . Por ejemplo, el poloxámero 124 es un líquido en el que "a" es 12 y "b" es 20, y que presenta un peso molecular medio de entre aproximadamente 2.090 y aproximadamente 2.360; el poloxámero 188 es un sólido en el que "a" es 80 y "b" es 27, y que presenta un peso molecular medio de entre aproximadamente 7.680 y aproximadamente 9.510; el poloxámero 237 es un sólido en el que "a" es 64 y "b" es 37, y que presenta un peso molecular medio de entre aproximadamente 6.840 y aproximadamente 8.830; el poloxámero 338 es un sólido en el que "a" es 141 y "b" es 44, y que presenta un peso molecular medio de entre aproximadamente 12.700 y aproximadamente 17.400, y el poloxámero 407 es un sólido en el que "a" es 101 y "b" es 56, y que presenta un peso molecular medio de entre aproximadamente 9.840 y aproximadamente 14.600. Los poloxámeros son bien conocidos y apreciados en la técnica farmacéutica y se encuentran fácilmente disponibles comercialmente. Por ejemplo, Pluronic F-68 es un poloxámero disponible comercialmente de BASF Corp. Los poloxámeros preferidos para la utilización en la presente invención son poloxámeros tales como poloxámero 188, Pluronic F-68 y similares.

Los derivados de aceite de ricino polioxietileno son una serie de materiales obtenidos haciendo reaccionar cantidades variables de óxido de etileno con aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado. Estos derivados de aceite de ricino polioxietileno son bien conocidos y apreciados en la técnica farmacéutica y se encuentran disponibles comercialmente varios tipos diferentes de material, incluyendo los Cremophors disponibles de BASF Corporation. Los derivados de aceite de ricino polioxietileno son mezclas complejas de diversos componentes hidrófobos e hidrofílicos. Por ejemplo, en el aceite de ricino de polioxilo 35 (también conocido como Cremophor EL), los constituyentes hidrófobos comprenden aproximadamente 83% de la mezcla total, siendo el componente principal, ricinoleato de glicerol polietilenglicol. Entre otros constituyentes hidrófobos se incluyen ésteres de ácido graso de polietilenglicol conjuntamente con cierta cantidad de aceite de ricino no modificado. La parte hidrófila del aceite de ricino de polioxilo 35 (17%) consiste de polietilenglicoles y etoxilatos de glicerilo.

En el aceite de ricino hidrogenado de polioxilo 40 (Cremophor RH 40), aproximadamente 75% de los componentes de la mezcla son hidrófobos. Dichos componentes comprenden principalmente ésteres de ácido graso de glicerol polietilenglicol y ésteres de ácido graso de polietilenglicol. La parte hidrófila consiste de polietilenglicoles y etoxilatos de glicerol. Los derivados de aceite de ricino polioxietileno preferidos para la utilización en la presente invención con aceite de ricino de polioxilo 35, tal como Cremophor EL, y aceite de ricino hidrogenado de polioxilo 40, tal como Cremophor RH 40. Cremophor EL y Cremophor RH 40 se encuentran disponibles comercialmente de BASF Corporation.

El óxido de polietileno es un homopolímero no iónico de óxido de etileno que se ajusta a la fórmula general  $(OCH_2CH_2)_n$  en la que n representa el número medio de grupos de oxietileno. Los óxidos de polietileno se encuentran disponibles en diversos grados que son bien conocidos y apreciados por la técnica farmacéutica y se encuentran disponibles comercialmente varios tipos diferentes de material. El grado preferido de óxido de polietileno es NF y similares, los cuales se encuentran disponibles comercialmente.

La (+)-taxifolina es (2R-trans)-2-(3,4-dihidroxiifenil)-2,3-dihidro-3,5,7-trihidroxi-4H-1-benzopirán-4-ona. Otros nombres comunes para (+)-taxifolina son (+)-dihidroquercetina, 3,3',4',5,7-pentahidroxi-flavanona, diquertina, taxifoliol y distilina. La (+)-taxifolina es bien conocida y apreciada en la técnica farmacéutica y comercialmente se encuentra fácilmente disponible.

El inhibidor de glucoproteína P referente para la utilización en la presente invención es la vitamina E soluble en

agua, tal como la vitamina E TPGS y los polietilenglicoles. De los polietilenglicoles, los inhibidores de glucoproteína P más preferidos son PEG 400, PEG 1000, PEG 1450, PEG 4600 y PEG 8000.

La administración de un inhibidor de glucoproteína P puede ser mediante cualquier vía por la que el inhibidor de glucoproteína P se encontrará biodisponible en cantidades eficaces, incluyendo las vías oral y parenteral. Aunque la administración oral resulta preferida, los inhibidores de glucoproteína P también pueden administrarse por vía intravenosa, tópica, subcutánea, intranasal, rectal, intramuscular o por otras vías parenterales. En el caso de que se administre por vía oral, el inhibidor de glucoproteína P puede administrarse en cualquier forma de administración conveniente, incluyendo, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, líquidos, suspensiones y similares.

Generalmente, una cantidad inhibidora eficaz de glucoproteína P de un inhibidor de glucoproteína P es aquella cantidad que resulta eficaz para proporcionar la inhibición de la actividad del sistema de transporte activo mediado por glucoproteína P presente en el intestino. Una cantidad de inhibición de la glucoproteína P eficaz puede variar entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 1.000 mg de inhibidor de glucoproteína P como dosis diaria dependiendo del inhibidor de glucoproteína P particular seleccionado, la especie de paciente que debe tratarse, el régimen de administración y otros factores que se encuentran perfectamente comprendidos dentro de las capacidades que posee el experto ordinario en las técnicas médicas para la evaluación y valoración. Sin embargo, una cantidad preferida típicamente es de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg, y una cantidad más preferida típicamente es de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg. Las cantidades anteriormente indicadas de un inhibidor de glucoproteína P pueden administrarse entre una y múltiples veces al día. Típicamente en la administración oral, las dosis se administran en un régimen que requiere una, dos o tres dosis al día.

En el caso de que se seleccione vitamina E soluble en agua o un polietilenglicol como inhibidor de glucoproteína P, una cantidad preferida típicamente será de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 1.000 mg; una cantidad más preferida típicamente será de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg y una cantidad preferida adicional típicamente será de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg. La cantidad más preferida de vitamina E soluble en agua o un polietilenglicol será de entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 500 mg. Las cantidades anteriormente indicadas de vitamina E soluble en agua o polietilenglicol pueden administrarse entre una y múltiples veces cada día. Típicamente, las dosis se administran en un régimen que requiere una, dos o tres dosis al día, resultando preferidas una y dos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "coadministración" se refiere a la administración en un paciente de tanto un compuesto que presenta propiedades vasodilatadoras y/o inhibidoras de la agregación plaquetaria, incluyendo los compuestos indicados en las patentes US nº 4.306.075 y nº 5.153.222 que incluyen la estructura I indicada en la presente memoria, como un inhibidor de glucoproteína P de manera que el efecto farmacológico del inhibidor de glucoproteína P en la inhibición del transporte mediado por la glucoproteína P en el intestino es manifiesto en el momento en que está absorbiendo el compuesto por el mismo. Evidentemente el compuesto y el inhibidor de glucoproteína P pueden administrarse en tiempos diferentes o concurrentemente. Por ejemplo, el inhibidor de glucoproteína P puede administrarse en el paciente en un tiempo anterior a la administración del compuesto terapéutico, de manera que se pretrate el paciente en preparación de la administración del compuesto vasodilatador. Además, puede resultar conveniente que el paciente resulte pretratado con el inhibidor de glucoproteína P de manera que se alcancen niveles de equilibrio del inhibidor de glucoproteína P antes de la administración de la primera dosis del compuesto terapéutico. También se encuentra contemplado que los compuestos vasodilatadores y/o inhibidores de la agregación plaquetaria y el inhibidor de glucoproteína P se administran esencialmente de manera concurrente en formas de administración separadas o en la misma forma de administración oral.

La presente invención proporciona además que el compuesto vasodilatador y/o inhibidor de la agregación plaquetaria y el inhibidor de glucoproteína P puedan administrarse en formas de administración separadas o en la misma forma de administración oral combinada. La coadministración del compuesto y el inhibidor de glucoproteína P puede llevarse a cabo convenientemente mediante la administración oral de una forma de administración combinada que contenga tanto el compuesto como el inhibidor de glucoproteína P.

De esta manera, una forma de realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica de combinación para la administración oral que comprende una cantidad eficaz vasodilatadora y de inhibición de la agregación plaquetaria de un compuesto indicado en la presente memoria y una cantidad eficaz de inhibición de la glucoproteína P de un inhibidor de glucoproteína P. Dicha forma de administración oral de combinación puede proporcionar la liberación inmediata de tanto el compuesto vasodilatador y/o inhibidor de la agregación plaquetaria como de inhibidor de la glucoproteína P o puede proporcionar la liberación sostenida de compuesto vasodilatador y/o compuesto inhibidor de la agregación plaquetaria, de inhibidor de glucoproteína P o de ambos. El experto en la materia podrá determinar fácilmente las propiedades apropiadas de la forma de administración de combinación de manera que se consiga el efecto deseado de coadministración del compuesto vasodilatador y/o inhibidor de la agregación plaquetaria y del inhibidor de la glucoproteína P.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona una mejora de la biodisponibilidad de un fármaco de estructura I mediante la coadministración de un inhibidor de la glucoproteína P. Mediante la coadministración de dichos compuestos y un inhibidor de glucoproteína P, puede incrementarse la cantidad total del compuesto respecto a la que circularía de otro modo en la sangre en ausencia del inhibidor de glucoproteína P. De esta manera, la coadministración según la presente invención puede provocar un incremento del área bajo la curva (ABC) de los presentes compuestos respecto al observado al administrar los compuestos separadamente.

Típicamente, la biodisponibilidad se evalúa midiendo la concentración de fármaco en la sangre en diversos puntos del tiempo después de la administración del fármaco, seguido de la integración de los valores obtenidos durante el tiempo, rindiendo la cantidad total de fármaco circulante en la sangre. Esta medición, denominada "área bajo la curva" (ABC), es una medida directa de la biodisponibilidad del fármaco.

En algunas formas de realización del procedimiento de tratamiento de la hipertensión en un sujeto, el sujeto es un mamífero y en algunas formas de realización es un ser humano.

Las formulaciones farmacéuticas pueden incluir cualquiera de los compuestos de cualquiera de las formas de realización indicadas anteriormente, solas o en combinación, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable tal como los indicados en la presente memoria.

La presente invención proporciona además composiciones que pueden prepararse con los compuestos de la presente invención con portadores, excipientes, ligantes diluyentes o similares farmacéuticamente aceptables, para tratar o mejorar una diversidad de trastornos relacionados con la vasoconstricción y/o la agregación plaquetaria. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere además a la cantidad de uno o más compuestos de la presente invención suficiente para resultar en la mejora de síntomas del trastorno. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como los procedimientos convencionales de granulado, mezcla, disolución, encapsulado, liofilización, emulsificación o levigación, entre otros. Las composiciones pueden encontrarse en forma de, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las presentes composiciones pueden formularse para diversas vías de administración, por ejemplo mediante la administración oral, mediante la administración transmucosal, mediante administración rectal, mediante administración transdérmica o subcutánea, así como inyección intratecal, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intraocular o intraventricular. El compuesto de la presente invención también puede administrarse mediante cualquiera de las vías anteriormente indicadas, por ejemplo de manera local y no sistémica, tal como inyección en forma de una formulación de liberación sostenida. Las formas de administración siguientes se proporcionan a título de ejemplo y no deben interpretarse como limitativas de la presente invención.

Para la administración oral, bucal y sublingual, resultan aceptables como formas sólidas de administración, polvos, suspensiones, gránulos, comprimidos, píldoras, cápsulas, perlas de gel y pastillas. Éstas pueden prepararse, por ejemplo, mediante la mezcla del compuesto de la presente invención con por lo menos un aditivo o excipiente, tal como un almidón u otro aditivo. Los aditivos o excipientes adecuados son sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, manitol, maltitol, dextrano, sorbitol, almidón, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábica, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros o glicéridos sintéticos o semisintéticos, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa y/o polivinilpirrolidona. Opcionalmente, las formas de administración oral pueden contener otros ingredientes para ayudar en la administración, tal como un diluyente inactivo, o lubricantes tales como el estearato de magnesio, o conservantes tal como parabeno o ácido sórbico, o antioxidantes tales como ácido ascórbico, tocoferol o cisteína, un agente desintegrante, ligantes, espesantes, tampones, edulcorantes, agentes saborizantes o agentes perfumantes. Adicionalmente, pueden añadirse para la identificación tintes o pigmentos. Los comprimidos pueden tratarse adicionalmente con materiales de recubrimiento adecuados conocidos en la técnica.

Una forma de realización de la presente invención implica la administración preferida del compuesto deseado en el duodeno, así como formulaciones farmacéuticas que consiguen la administración duodenal. La administración duodenal puede llevarse a cabo mediante cualesquiera medios conocidos en la técnica. En una de dichas formas de realización, los presentes compuestos pueden formularse en una forma de administración de recubrimiento entérico. Generalmente, las formas de administración de recubrimiento entérico habitualmente se recubren con un polímero que no es soluble a pH bajo, pero se disuelven rápidamente al exponerlas a condiciones de pH de 3 o superior. Dicha forma de administración aprovecha la diferencia de pH entre el estómago, que es de aproximadamente 1 a 2, y el duodeno, en donde el pH tiende a ser superior a 4.

Las formas de administración líquidas para la administración oral pueden encontrarse en forma de emulsiones, jarabes, elixires, suspensiones, mezclas en suspensión y soluciones farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden contener un diluyente inactivo, tal como agua. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse en forma de suspensiones o soluciones líquidas utilizando un líquido estéril, tal como, aunque sin limitación, un aceite, agua, un alcohol y combinaciones de los mismos. Pueden añadirse surfactantes, agentes de suspensión y agentes emulsionantes farmacéuticamente adecuados para la administración oral o parenteral.

Tal como se ha indicado anteriormente, entre las suspensiones pueden incluirse aceites. Entre dichos aceites se

incluyen, aunque sin limitación, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación en suspensión puede contener además ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Entre las formulaciones en suspensión pueden incluirse alcoholes, tales como, aunque sin limitación, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. En formulaciones en suspensión también pueden utilizarse éteres, tales como, aunque sin limitación, poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo, tales como aceite mineral y petrolato, y agua.

Entre las formas de administración inyectables se incluyen generalmente suspensiones acuosas o suspensiones aceitosas, las cuales pueden prepararse utilizando un dispersante o agente humectante adecuado y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden presentarse en fase solución o en forma de una suspensión, que se prepara con un solvente o diluyente. Entre los solventes o vehículos aceptables se incluyen agua esterilizada, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Alternativamente, pueden utilizarse aceites estériles como solventes o agentes de suspensión. Preferentemente, el aceite o ácido graso es no volátil, incluyendo aceites naturales o sintéticos, ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos.

Para la inyección, la formulación farmacéutica pueden ser unos polvos adecuados para la reconstitución con una solución apropiada, tal como se ha indicado anteriormente. Entre los ejemplos de ellos se incluyen de manera no limitativa, la liofilización, los polvos secados mediante centrifugación o pulverización, los polvos amorfos, los gránulos, los precipitados o las partículas. Para la inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores del pH, surfactantes, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de los mismos. Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, tal como la inyección de bolo o la infusión continua. Una forma de administración unitaria para la inyección puede ser en ampollas o en recipientes multidosis.

Además de dichas formas de administración representativas que se han indicado anteriormente, los excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables son generalmente conocidos por el experto en la materia y, de esta manera, se encuentran incluidos en la presente invención. Dichos excipientes y portadores se describen en, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey, 1991.

Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para que sean de acción corta, de liberación rápida, de acción prolongada y se liberación sostenida, tal como se ha indicado anteriormente. De esta manera, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para la liberación controlada o para la liberación lenta.

Las composiciones de la invención pueden comprender además, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación prolongada con el fin de proporcionar un almacenamiento y/o efecto de administración prolongado. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas pueden comprimirse formando pellets o cilindros e implantarse intramuscularmente o subcutáneamente en forma de inyecciones de depósito o como implantes, tal como estents. Dichos implantes pueden utilizar materiales inertes conocidos, tales como siliconas y polímeros biodegradables.

Las dosis específicas pueden ajustarse según las condiciones de la enfermedad, la edad, el peso corporal, las condiciones de salud generales, el sexo y la dieta del sujeto, los intervalos de dosis, las vías de administración, la tasa de excreción y las combinaciones de fármacos.

La dosis terapéuticamente eficaz puede variar según la vía y la forma de administración. El compuesto o compuestos preferidos de la presente invención es una formulación que muestra un índice terapéutico elevado. El índice terapéutico es la proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos que pueden expresarse como la proporción entre la LD<sub>50</sub> y la ED<sub>50</sub>. La LD<sub>50</sub> es la dosis letal para el 50% de la población y la ED<sub>50</sub> es la dosis terapéuticamente eficaz para el 50% de la población. La LD<sub>50</sub> y la ED<sub>50</sub> se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos de células animales o animales experimentales.

Un procedimiento de preparación de formulaciones farmacéuticas incluye la mezcla de cualquiera de los compuestos anteriormente indicados con un portador farmacéuticamente aceptable y agua o una solución acuosa.

Entre las formulaciones farmacéuticas y medicamentos según la invención se incluye el compuesto de estructura I indicado anteriormente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. De esta manera, el compuesto de la invención puede utilizarse para preparar medicamentos y formulaciones farmacéuticas. En algunas de dichas formas de realización, los medicamentos y formulaciones farmacéuticas comprenden el compuesto de estructura I. La invención proporciona además para la utilización del compuesto de estructura I por sus efectos de tipo prostaciclina. La invención proporciona además la utilización del compuesto de estructura I para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

La invención se refiere además a kits que comprenden el compuesto de estructura I conjuntamente con instrucciones para la utilización de los compuestos. En otra forma de realización, se proporcionan kits que

comprenden el compuesto con efectos de tipo prostaciclina indicados en la presente memoria en combinación con uno o más inhibidores de la glucoproteína P, conjuntamente con instrucciones para la utilización de los kits.

5 A título ilustrativo, un kit de la invención puede incluir uno o más comprimidos, cápsulas, pastillas, perlas de gel o formulaciones líquidas que contienen el biointensificador de la presente invención, y uno o más comprimidos, cápsulas, pastillas, perlas de gel o formulaciones líquidas que contienen un compuesto de efecto de tipo prostaciclina indicado en la presente memoria en cantidades de dosis comprendidas dentro de los intervalos indicados anteriormente. Dichos kits pueden utilizarse en hospitales, clínicas, consultas médicas o en los hogares de los pacientes, para facilitar la coadministración de los agentes potenciadores y los agentes diana. Los kits también deberían incluir como inserto, información de administración impresa para la coadministración de los agentes potenciador y diana.

Las abreviaturas y definiciones siguientes se utilizan a lo largo de toda la presente solicitud:

15 generalmente la referencia a un determinado elemento, tal como hidrógeno o H, pretende incluir todos los isótopos de dicho elemento. Por ejemplo en el caso de que un grupo R se defina que incluye hidrógeno o H, también incluye deuterio y tritio.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "inhibidor de la glucoproteína P" se refiere a compuestos orgánicos que inhiben la actividad del sistema de transporte activo mediado por la glucoproteína P presente en el intestino. El sistema de transporte activamente transporta fármacos que han sido absorbidos a través de la luz intestinal y hacia el interior del epitelio intestinal de salida nuevamente a la luz. La inhibición de este sistema de transporte activo mediado por la glucoproteína P provocará que se transporte menos fármaco de nuevo hacia la luz y, de esta manera, incrementará el transporte neto de fármaco a través del epitelio intestinal e incrementará la cantidad de fármaco finalmente disponible en la sangre.

30 Las expresiones "biodisponibilidad oral" y "biodisponibilidad con la administración oral" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a la disponibilidad sistémica (es decir, niveles sanguíneos/plasmáticos) de una cantidad dada de fármaco administrar por vía oral en un paciente.

La expresión "alquilo no sustituido" se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. De esta manera, la expresión incluye grupos alquilo de cadena lineal, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La expresión incluye además isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal, incluyendo, aunque sin limitación, los siguientes, que se proporcionan a título de ejemplo: -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), y otros. La expresión incluye además grupos de alquilo cíclico, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo y dichos anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se ha definido anteriormente. La expresión incluye además grupos de alquilo policíclico, tales como, aunque sin limitación, adamantilo, norbornilo y biciclo[2.2.2]octilo y dichos anillos sustituidos con grupos de alquilo lineal y ramificada tal como se ha definido anteriormente. De esta manera, la expresión grupos alquilo no sustituido incluye grupos de alquilo primario, grupos de alquilo secundario y grupos de alquilo terciario. Los grupos alquilo no sustituidos pueden unirse a uno o más átomos de carbono, uno o más átomos de oxígeno, uno o más átomos de nitrógeno y/o uno o más átomos de azufre en el compuesto parental. Entre los grupos alquilo no sustituidos preferidos se incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificada y grupos de alquilo cíclico que presentan entre 1 y 20 átomos de carbono. Los grupos alquilo no sustituidos más preferidos de entre dichos grupos presentan entre 1 y 10 átomos de carbono, mientras que resultan todavía más preferidos de entre dichos grupos los que presentan entre 1 y 5 átomos de carbono. Entre los grupos alquilo no sustituidos más preferidos se incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que presentan entre 1 y 3 átomos de carbono y entre ellos se incluyen metilo, etilo, propilo y -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido tal como se ha definido anteriormente en el que uno o más enlaces con uno o más carbonos o uno o más hidrógenos son sustituidos por un enlace con átomos no de hidrógeno y no de carbono, tal como, aunque sin limitación, un átomo de halógeno en haluros tales como F, Cl, Br e I, y un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos alquil- y aril-sulfuro, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como en grupos triarilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo, y otros heteroátomos en otros grupos diversos. Entre los grupos alquilo sustituidos se incluyen además grupos en los que uno o más enlaces a uno o más átomos de carbono o de hidrógeno se sustituyen por un enlace a un heteroátomo, tal como oxígeno en los grupos carbonilo, carboxilo y éster; nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Entre los grupos alquilo sustituidos preferidos se incluyen, entre otros, grupos alquilo en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno se sustituyen por uno o más enlaces a átomos de flúor. Un ejemplo de un grupo alquilo sustituido es el grupo trifluorometilo y otros grupos alquilos que contienen el grupo trifluorometilo. Entre otros

grupos alquilo se incluyen aquellos en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno se sustituyen por un enlace a un átomo de oxígeno de manera que el grupo alquilo sustituido contenga un grupo hidroxilo, alcoxi, ariloxi o hetrociclioxi. Entre todavía otros grupos alquilo se incluyen grupos alquilo que presentan un grupo amina, alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquil)(aril)amina, diarilamina, heterocicilamina, (alquil)(heterocicil)amina, (aril)(heterocicil)amina o diheterocicilamina.

La expresión "arilalquilo no sustituido" se refiere a grupos alquilo no sustituidos tal como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o de carbono del grupo alquilo no sustituido se sustituye por un enlace a un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, metilo (-CH<sub>3</sub>) es un grupo alquilo no sustituido. En el caso de que un átomo de hidrógeno del grupo metilo se sustituya por un enlace a un grupo fenilo, tal como en el caso de que el carbono del metilo se una a un carbono de benceno, el compuesto es un grupo arilalquilo no sustituido (es decir, un grupo bencilo). De esta manera, la expresión incluye, aunque sin limitación, grupos tales como bencilo, difenilmetilo y 1-fenilmetilo (-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)(CH<sub>3</sub>)), entre otros.

La expresión "arilalquilo sustituido" presenta el mismo significado con respecto a los grupos arilalquilo no sustituidos que los grupos arilo sustituidos con respecto a los grupos arilo no sustituidos. Sin embargo, un grupo arilalquilo sustituido incluye además grupos en los que un enlace de carbono o de hidrógeno de la parte alquilo del grupo se sustituye por un enlace a un átomo no de carbono o no de hidrógeno. Entre los ejemplos de grupos de arilalquilo sustituido se incluyen de manera no limitativa -CH<sub>2</sub>C(=O)(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) y -CH<sub>2</sub>(2-metilfenilo), entre otros.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico o aminoácido básico o ácido. Como sales de bases inorgánicas, la invención incluye, por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio o potasio; metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio o aluminio, y amonio. Como sales de bases orgánicas, la invención incluye, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina. Como sales de ácidos inorgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido borhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Como sales de ácidos orgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Como sales de aminoácidos básicos, la presente invención incluye, por ejemplo, arginina, lisina y ornitina. Entre los aminoácidos ácidos se incluyen, por ejemplo, ácido aspártico y ácido glutámico.

El término "tratamiento" en el contexto de la presente invención se refiere a un alivio de los síntomas asociados a una condición, trastorno o enfermedad biológica, o detienen la progresión o agravamiento adicional de dichos síntomas, o la prevención o la profilaxis de la enfermedad o el trastorno. Por ejemplo, en el contexto del tratamiento de los pacientes que presentan hipertensión pulmonar, el tratamiento con éxito puede incluir una reducción, la vasodilatación directa de lechos vasculares arteriales pulmonares y/o sistémicas y la inhibición de la agregación plaquetaria. El resultado de dicha vasodilatación generalmente reduce la poscarga del ventrículo derecho e izquierdo y una salida cardíaca incrementada y el volumen sistólico. También pueden resultar efectos inotrópicos y lusitrópicos negativos relacionados con la dosis. La manifestación externa de dichos efectos físicos puede incluir una reducción de los síntomas de la hipertensión, tal como la falta de aliento y un incremento de la capacidad de ejercicio.

La presente invención descrita de manera general de esta manera, se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los ejemplos siguientes, que se proporcionan a título ilustrativo y no limitativos de la presente invención.

## Ejemplos

### Ejemplo de referencia 1

En el presente ejemplo, se comparó la biodisponibilidad del treprostnil en ratas tras la administración oral, intraduodenal, intracolónica y por la vena portal con el fin de determinar las posibles barreras para la biodisponibilidad. Además de la biodisponibilidad, se determinaron varios parámetros farmacocinéticos.

#### Administración en animales

Se evaluó la biodisponibilidad del treprostnil en ratas Sprague-Dawley macho. Se obtuvieron quince ratas modificadas quirúrgicamente de Hilltop Lab Animals (Scottsdale, PA). Los animales fueron enviados de Hilltop a Absorption Systems' West Chester University Facility (West Chester, PA), en donde fueron alojados durante por lo menos veinticuatro horas antes de ser utilizados en el estudio. Los animales fueron sometidos a ayuno durante aproximadamente 16 horas antes de la administración. Las quince ratas utilizadas en el presente estudio se dividieron en cinco grupos (I, II, III, IV y V).

En la tabla 1 se presenta el peso de los animales y el régimen de administración.

Tabla 1

Grupo	Nº de rata	Peso (g)	Vía de administración	Día de estudio	Volumen de dosis (ml/kg)	Dosis (mg/kg)
I	118	327	Intravenosa	0	2	1
	119	329	Intravenosa	0	2	1
	120	320	Intravenosa	0	2	1
II	121	337	Vena intraportal	0	2	1
	122	319	Vena intraportal	0	2	1
	123	330	Vena intraportal	0	2	1
III	124	329	Intraduodenal	0	2	1
	125	331	Intraduodenal	0	2	1
	126	324	Intraduodenal	0	2	1
IV	127	339	Intracolónica	0	2	1
	128	333	Intracolónica	0	2	1
	129	320	Intracolónica	0	2	1
V	130	293	Oral	0	2	1
	131	323	Oral	0	2	1
	132	332	Oral	0	2	1

Las muestras se extrajeron en los puntos temporales siguientes.

- 5 IV e IPV: 0 (predosis) 2, 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 minutos
- ID, IC y Oral: 0 (predosis) 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360 y 480 minutos

- 10 Se recogieron aproximadamente 0,50 a 0,75 ml de sangre completa de la vena yugular de una rata canulada. La sangre se transfirió a tubos heparinizados y se dejó sobre hielo hasta la centrifugación. Tras la centrifugación, se depositó el plasma sobre hielo hasta congelarla a -70°C antes de transportarla a Absorption Systems.

Análisis de muestras de plasma

- 15 Las muestras se analizaron utilizando los procedimientos siguientes:

Preparación de solución de administración

- 20 Se preparó la solución de administración mediante la combinación de 15,2 mg de treprostnil dietanolamina (12,0 mg de la forma ácida libre) con 24 ml de dextrosa al 5%. A continuación, se sonicó la solución hasta la disolución, obteniendo una concentración final de 0,5 mg/ml. El pH final de la solución de administración era de 4,6. En el momento de la administración la solución de administración era transparente y homogénea.

- 25 Patrones y preparación de las muestras

- 30 Para determinar la concentración del treprostnil en las muestras de plasma de rata, se prepararon patrones con plasma de rata recolectado en heparina obtenido de Lampire Biological Laboratories (lote nº 021335263) que manera que contuviesen 1.000, 300, 100, 30, 10, 3, 1 y 0,3 ng/ml de treprostnil. Los patrones plasmáticos se trataron de manera idéntica a las muestras de plasma.

- 35 Se prepararon muestras de plasma mediante extracción en fase sólida. Tras equilibrar una placa de extracción, se introdujeron 150 µl de una muestra de plasma en el pocillo y se aplicó vacío. A continuación, se lavó el lecho de extracción con 600 µl de acetonitrilo: agua desionizada (25:75) con ácido fórmico al 0,2%. El compuesto se eluyó con 600 µl de 90% acetonitrilo y 10% acetato amónico. Se recolectaron los eluidos y se evaporaron a sequedad. El residuo se reconstituyó con 150 µl de acetonitrilo: agua desionizada (50:50) con 0,5 µg/ml de tolbutamida (a modo de patrón interno).

- 40 Condiciones de HPLC

Columna:	Keystone Hypersil BDS C18 30 x 2 mm de d.i., 3 µm.
Tampón fase móvil:	NH <sub>4</sub> OH 25 mM hasta pH 3,5 con ácido fórmico al 85%.
Depósito A:	10% tampón y 90% agua.
Depósito B:	10% tampón y 90% acetonitrilo.

Composición de la fase móvil:

Programa de gradiente:

tiempo	Duración	Curva de grad,	% de A	% de B
-0,1	0,10	0	80	20
0	3,00	1,0	10	90
3,00	1,00	1,0	0	100
4,00	2,00	0	80	20

Caudal:	300 µl/min.
Vol. iny.:	10 µl
Tiempo de operación:	6,0 min.
Tiempo de retención:	2,6 min.
Espectrómetro de masas	
Aparato:	PE SCIEX API 2000
Interfaz:	Electropulverización ("Turbopulverización iónica"):
Modo:	Monitorización de múltiples reacciones (MMR)

	ión precursor	ión producto
Treprostnil	389,2	331,2
IS	269,0	170,0

Gas nebulizador: 25	Gas de secado: 60, 350°C	Cortina de gas: 25	Pulverización iónica: -5.000V
Orificio: -80 V	Anillo: -350V	Q0: 10V	IQ1: 11V
	ST: 15V		
R01: 11V	IQ2: 35V	R02: 40V	IQ3: 55V
CAD Gas: 4			R03: 45V

5

Validación del procedimiento

10 La tabla 2 lista las recuperaciones medias (n=6) y el coeficiente de variación (c.v.) para plasma de rata con adición de treprostnil. Se compararon todas las muestras con una curva patrón preparada en dH<sub>2</sub>O:acetronitrilo 50:50 con 0,5-5 µg/ml de tolbutamida para determinar el porcentaje de treprostnil recuperado del plasma.

Tabla 2: exactitud y precisión del procedimiento

Concentración de adición	Porcentaje recuperado	Coeficiente de variación
1000 ng/ml	85,6	5,2
100 ng/ml	89,6	11,6
10 ng/ml	98,8	7,0

15 Análisis farmacocinético

Se llevó a cabo el análisis farmacocinético en la concentración plasmática media para cada punto temporal.

20 Los datos se sometieron a análisis no compartimental utilizando el programa farmacocinético WinNonlin v. 3.1 (2).

Resultados:

Observaciones clínicas

25 Antes de iniciar los experimentos se observó que se requerirían dosis suprafarmacológicas de treprostnil para alcanzar concentraciones plasmáticas que pudiesen analizarse con una sensibilidad adecuada. Utilizando la dosis de 1 mg/kg se observaron algunos efectos adversos en animales que recibieron la administración por vía intravenosa y a través de la vena intraportal.

30 Todas las ratas en las que realizó la administración por vía intravenosa mostraron signos de letargia extrema cinco minutos después de la administración pero recuperaron por completo la actividad normal treinta minutos después de la administración. Además, quince minutos después de la administración los tres animales que recibieron la administración a través de la vena portal mostraron signos de letargia. Una rata (nº 123) murió antes de extraer la muestra de los treinta minutos. Las otras ratas se recuperaron por completo. Las ratas restantes no mostraron  
35 ninguna reacción adversa tras la administración del compuesto.

Análisis de las muestras

Las concentraciones plasmáticas medias para cada vía de administración se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Concentraciones plasmáticas medias (n=3) (ng/ml)										
Tiempo (min.)	Predosis	2	5	15	30	60	120	240	360	480
Intravenosa	0	1.047,96	364,28	130,91	55,56	14,45	4,45	1,09	0,50	0,30
Vena intraportal*	0	302,28	97,39	47,98	21,94	11,06	3,87	2,51	4,95	5,14
Intraduodenal	0	----	61,76	31,67	18,57	13,55	5,91	1,11	0,89	0,90
Intracolónica	0	----	7,46	3,43	3,52	1,48	0,64	0,36	0,06 <sup>^</sup>	0,20 <sup>^</sup>
Oral	0	----	4,52	2,90	3,67	2,06	4,52	1,82	0,90	0,96

\*n=2,  
<sup>^</sup> la concentración se encuentra bajo el límite de cuantificación (LDC) del procedimiento analítico

5 Las curvas de concentración plasmática frente al tiempo para la administración intravenosa, intraportal, intraduodenal, intracolónica y oral se muestran en las figuras 1 y 2. La figura 3 muestra las curvas de concentración plasmática media frente al tiempo para las cinco vías de administración. En los experimentos mostrados en dichas figuras se utilizó la sal dietanolamina. La tabla 4 muestra los parámetros farmacocinéticos determinados para el treprostínil. En la tabla 5 se muestran las biodisponibilidades individuales de cada rata.

10

Tabla 4

Biodisponibilidad media y parámetros farmacocinéticos del treprostínil en ratas							
Vía de administración	ABC <sub>480 min</sub> media (min.·ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	T <sub>1/2</sub> (min)	Biodisponibilidad media (%) ± SD	Volumen de distribución* (L·kg <sup>-1</sup> )	CLs (ml·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )*
Intravenosa	11.253,49	2120 <sup>ψ</sup>	0	94	NA	1,98	88,54
Vena intraportal	4.531,74	302	2	ND	40,3 ± 5,5	ND	ND
Intraduodenal	2.712,55	62	5	ND	24,1 ± 0,5	ND	ND
Intracolónica	364,63	8	5	ND	3,2 ± 2,5	ND	ND
Oral	1.036,23	5	5	ND	9,2 ± 1,4	ND	ND

\*Normalizado respecto al peso medio de las ratas  
 ND: no determinado  
<sup>ψ</sup> Valor extrapolado

15

Tabla 5

Biodisponibilidades individuales del treprostínil en ratas			
Vía de administración	Nº de rata	ABC <sub>480 min</sub> media (min.·ng/ml)	Biodisponibilidad media (%)
Intravenosa	118	10302,85	NA
	119	9981,52	NA
	120	13510,65	NA
Vena intraportal	121	4970,67	44,2
	122	4093,21	36,4
	123	ND	ND
Intraduodenal	124	2725,68	24,2
	125	2763,60	24,6
	126	2646,05	23,5
Intracolónica	127	72,63	0,7
	128	395,08	3,5
	129	625,20	5,6
Oral	130	998,70	8,9
	131	907,60	8,1
	132	1203,73	10,7

NA: no aplicable  
 ND: no determinado

### Conclusiones

20

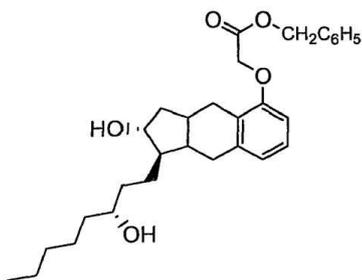
El treprostínil presenta una semivida de eliminación en plasma de 94 minutos. La fase de distribución del treprostínil presenta una semivida de 10,3 minutos y más de 90% de la distribución y eliminación del compuesto se ha producido tras 60 minutos de la administración. El volumen de distribución (Vd=1,98 l/kg) es superior al agua corporal total de la rata (0,67 l/kg), indicando una amplia partición en los tejidos. La eliminación sistémica del

treprostínil (88,54 ml/min/kg) es superior al flujo sanguíneo hepático, lo que significa que intervienen mecanismos extrahepáticos de lavado en la eliminación del compuesto.

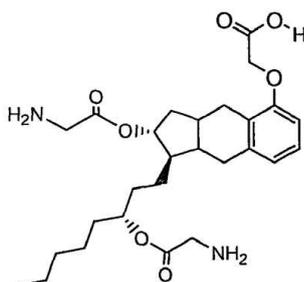
5 La eliminación hepática de primer paso del treprostínil resulta en una biodisponibilidad media en la vena intraportal de 40,3%. Se observó una absorción rápida aunque incompleta tras la administración intraduodenal, intracolónica y oral ( $T_{max} \leq 5$  min.). A partir de la comparación de la biodisponibilidad en la vena intraportal (40,3%) e intraduodenal (24,1%) se infirió que aparentemente se absorbía en el intestino aproximadamente 60% del compuesto. La biodisponibilidad intraduodenal media era prácticamente tres veces superior que la biodisponibilidad oral, sugiriendo que la degradación del treprostínil en el estómago o el vaciado gástrico podrían influir sobre el grado de absorción sistémica.

### Ejemplo de referencia 2

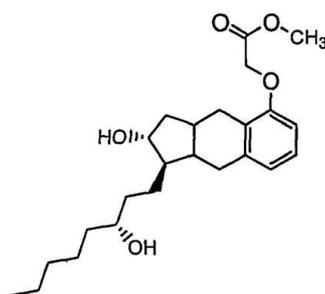
15 En el presente ejemplo se determinan las concentraciones del treprostínil en ratas Sprague-Dawley macho tras una única dosis oral de los compuestos siguientes:



bencil-éster de treprostínil



treprostínil diglicina



metil-éster de treprostínil

20 Parte experimental

Preparación de solución de administración

Todos los vehículos de administración se prepararon menos de 2 horas antes de la administración.

25

1. Metil-éster de treprostínil

Se preparó una solución de metil-éster de treprostínil mediante la disolución de 2,21 mg de metil-éster de treprostínil con 0,85 ml de dimetilacetamida (DMA). A continuación, dicha solución se diluyó con 7,65 ml de PEG400:polisorbato

80:agua, 40:1:49. La concentración final del vehículo de administración era de 0,26 mg/ml de metil-éster de treprostnil, equivalente a 0,25 mg/ml de treprostnil. El vehículo de administración era una solución transparente en el momento de la administración.

5 2. Bencil-éster de treprostnil

Se preparó una solución de bencil-éster de treprostnil mediante la disolución de 2,58 mg de bencil-éster de treprostnil con 0,84 ml de dimetilacetamida (DMA). A continuación, dicha solución se diluyó con 7,54 ml de PEG400:polisorbato 80:agua, 40:1:49. La concentración final del vehículo de administración era de 0,268 mg/ml de bencil-éster de treprostnil, equivalente a 0,25 mg/ml de treprostnil. El vehículo de administración era una solución transparente en el momento de la administración.

3. Treprostnil diglicina

15 Se preparó una solución de treprostnil diglicina mediante la disolución de 1,86 mg de compuesto con 0,58 ml de dimetilacetamida (DMA). A continuación, dicha solución se diluyó con 5,18 ml de PEG 400:polisorbato 80:agua, 40:1:49. La concentración final del vehículo de administración era de 0,323 mg/ml de treprostnil diglicina, equivalente a 0,25 mg/ml de treprostnil. El vehículo de administración era una solución transparente en el momento de la administración.

20 Administración en animales

Se evaluaron las concentraciones plasmáticas de treprostnil tras la administración de cada profármaco en ratas Sprague-Dawley macho. Se obtuvieron las ratas de Hilltop Lab Animals (Scottsdale, PA). Los animales se trasladaron de Hilltop a las instalaciones de West Chester University de Absorption Systems (West Chester, PA). Se aclimataron durante como mínimo veinticuatro horas antes de utilizarse en el estudio. Los animales fueron sometidos a ayuno durante aproximadamente 16 horas antes de la administración. Las ratas utilizadas en el presente estudio se dividieron en tres grupos (I, II y III). Los grupos I a III recibieron las administraciones el mismo día.

30 En la tabla 6 se proporciona el peso de los animales y el régimen de administración.

Tabla 6. Diseño del estudio

Grupo	Nº de rata	Peso (kg)	Vía de administración	Compuesto administrado	Volumen de dosis (ml/kg)	Dosis* (mg/kg)
I	638	306	Oral	Metil-éster de treprostnil	2	0,520
	639	310	Oral			
	640	319	Oral			
II	641	319	Oral	Bencil-éster de treprostnil	2	0,616
	642	309	Oral			
	643	320	Oral			
III	644	318	Oral	Treprostnil diglicina	2	0,646
	645	313	Oral			
	646	322	Oral			

\*Esta dosis de profármaco=0,500 mg/kg del compuesto activo, treprostnil

35 Los animales recibieron las dosis mediante administración oral. Las muestras de sangre se obtuvieron con una cánula en la vena yugular en los puntos temporales siguientes:

0 (predosis) 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360 y 480 minutos

40 Se extrajeron las muestras de sangre y se introdujeron en tubos que contenían 30 µl de una solución de 500 unidades por ml de heparina en solución salina, y se centrifugaron a 13.000 rpm durante 10 minutos. A continuación, se extrajeron aproximadamente 200 µl de plasma y se dispensaron en tubos de polipropileno apropiadamente etiquetados que contenían 4 µl de ácido acético con el fin de estabilizar el profármaco remanente en las muestras. Las muestras de plasma se congelaron a -20°C y se transportaron sobre hielo a las instalaciones de Exton de Absorption Systems. Se almacenaron en un congelador a -80°C hasta el análisis.

45 Análisis de muestras de plasma

50 Se analizaron las muestras de plasma tal como se indica en el ejemplo 1. Brevemente, se extrajo el treprostnil del plasma mediante extracción líquido-líquido y después se analizó mediante CL/EM/EM. Los resultados de validación analítica se han proporcionado anteriormente, en el ejemplo 1. El límite inferior de cuantificación (LIDC) del procedimiento analítico era 0,01 ng/ml. Las muestras no se sometieron a ensayo para detectar el profármaco no modificado.

Criterios de aceptación para las tandas analíticas

5 En cada tanda se utilizaron dos curvas patrón, con un mínimo de cinco puntos en cada curva, y un mínimo de dos muestras de control de calidad (CC). Cada vía de administración vino precedida y seguida de una curva patrón que se utilizó para el recálculo. Los patrones y muestras de CC debían presentar una exactitud y precisión igual o mejor que  $\pm 15\%$  (20% para el LIDC) para aceptar la tanda. Por lo menos el 75% de todos los patrones y las muestras de CC debían pasar los criterios de aceptación.

10 Análisis farmacocinético

15 Se llevó a cabo un análisis farmacocinético de la concentración plasmática de treprostínil para cada rata individual en cada punto temporal y de la concentración plasmática media para las tres ratas en el grupo para cada punto temporal. Los datos se sometieron a análisis no compartimental utilizando el programa farmacocinético WinNonlin v. 3.1 (2).

Resultados:

20 Observaciones del estudio

No se observaron reacciones adversas tras la administración oral de metil-éster de treprostínil, bencil-éster de treprostínil o treprostínil diglicina.

25 Estabilidad en plasma de los profármacos en plasma de rata acidificado

30 Con el fin de detener cualquier conversión de profármaco en compuesto activo tras extraer las muestras, se acidificó el plasma. Se añadió ácido acético (v/v) a cada muestra de plasma inmediatamente después de la centrifugación de los glóbulos rojos a una concentración de 2%. Se estimó la estabilidad en plasma *in vitro* de cada profármaco para garantizar que el compuesto era estable en plasma acidificado. Para llevar a cabo dicho ensayo, se añadió ácido acético al 2% a plasma de rata de blanco obtenido de Lampire Biological. El plasma de rata acidificado se equilibró a 37°C durante tres minutos antes de la adición de profármaco. La concentración inicial de cada profármaco era de 1.000 ng/ml. Se extrajo una alícuota de 100  $\mu$ l de plasma (n=3 por cada punto temporal) a los 0, 60 y 120 minutos. Se agrupó cada alícuota con 20  $\mu$ l de HCl y se agitó con vórtex. A continuación, se llevó a cabo una extracción líquido-líquido y se determinó la concentración de treprostínil en cada muestra. En la tabla 7 se proporciona la concentración de treprostínil en cada punto temporal en plasma de rata acidificado. aparentemente se encuentran presentes cantidades pequeñas de treprostínil en la muestra de compuesto purificado de metil-éster de treprostínil y treprostínil diglicina. La concentración de treprostínil se mantuvo constante durante todo el curso del experimento, indicando que no se producía conversión de profármaco en compuesto activo en el plasma acidificado.

40 Tabla 7 - Estabilidad en plasma de los profármacos en plasma de perro acidificado

Tiempo (min.)	Concentración de treprostínil (ng/ml) $\pm$ SD (n=3)		
	Metil-éster de treprostínil	Bencil-éster de treprostínil	Treprostínil diglicina
0	56,8 $\pm$ 9,3	< 0,01	54,9 $\pm$ 4,3
60	55,1 $\pm$ 5,0	< 0,01	51,8 $\pm$ 5,9
120	53,8 $\pm$ 1,3	< 0,01	54,5 $\pm$ 0,8
% de treprostínil del total	5,7	< 0,01	5,5

45 En la tabla 8 se muestran las concentraciones plasmáticas medias de treprostínil tras la administración oral de metil-éster de treprostínil, bencil-éster de treprostínil o treprostínil diglicina.

Tabla 8 - Concentraciones de treprostínil (media  $\pm$  SD) (n=3) Concentraciones en plasma (ng/ml)

Solución de administración oral	Predosis	5 (min)	15 (min)	30 (min)	60 (min)	120 (min)	240 (min)	360 (min)	480 (min)
Metil-éster de treprostínil	0	< 0,01	0,2 $\pm$ 0,0	0,3 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,8	0,2 $\pm$ 0,7	< 0,01	0,1 $\pm$ 0,1
Bencil-éster de treprostínil	0	3,1 $\pm$ 2,8	1,9 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 1,5	3,2 $\pm$ 1,9	7,3 $\pm$ 4,9	1,6 $\pm$ 1,2	0,4 $\pm$ 0,40	0,6 $\pm$ 0,9
Treprostínil diglicina	0	< 0,01	1,1 $\pm$ 1,9	6,6 $\pm$ 10,7	0,5 $\pm$ 0,3*	40, $\pm$ 5,8	9,0 $\pm$ 13,5	2,1 $\pm$ 2,9	1,3 $\pm$ 0,8

\* Debido a la cantidad insuficiente de muestra recolectada en este punto temporal es la media de n=2 ratas.

Las figuras 4 a 7 contienen representaciones gráficas de las curvas de concentración plasmática frente al tiempo para el treprostínil en la rata tras la administración de cada profármaco. La tabla 9 lista cada figura y la información mostrada.

5

Tabla 9 - Listado de figuras

Figura	Descripción
4	Dosis oral de metil-éster de treprostínil
5	Dosis oral de bencil-éster de treprostínil
6	Dosis oral de treprostínil diglicina
7	Dosis oral de bencil-éster de treprostínil y treprostínil diglicina en comparación con treprostínil solo del ejemplo 1

## Análisis farmacocinético

10 Se determinó la biodisponibilidad del profármaco respecto a la del compuesto activo basándose en el ejemplo 1 en el que se administró treprostínil en ratas. Se utilizó la fórmula a continuación para determinar la biodisponibilidad relativa (F):

$$F \text{ relativa} = (ABC_{(\text{Dosis profármaco})} / \text{Dosis}) / (ABC_{(\text{Dosis treprostínil})} / \text{Dosis}) * 100$$

15

En el ejemplo 1 también se determinó la biodisponibilidad respecto a una dosis intravenosa de treprostínil en ratas. Se presentan los resultados en la tabla 10.

Tabla 10 - Biodisponibilidad relativa media y parámetros farmacocinéticos del treprostínil en ratas

20

Compuesto de ensayo administrado	Dosis (mg/kg)	ABC <sub>0-t</sub> media (min.·ng/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (min.)	Biodisponibilidad relativa (%) ± SD (n=3)	Biodisponibilidad (%) ± SD (n=3)
Metil-éster de treprostínil	0,5	212	1,50	120	41,0 ± 16	3,8 ± 2
Bencil-éster de treprostínil	0,5	1.171	7,20	120	226 ± 155	20,8 ± 14
Treprostínil diglicina	0,5	2.242	9,04	240	433 ± 631	3,2 ± 58

## Conclusiones

25 En el presente estudio, se determinaron en ratas las biodisponibilidades orales relativas de profármacos del treprostínil. El metil-éster de treprostínil resultó en un área de treprostínil bajo las curvas de concentración plasmática frente al tiempo (ABC) inferior a la de después de la administración del compuesto activo. Los profármacos bencil-éster de treprostínil y treprostínil diglicina presentaron ambos ABC medias del treprostínil superiores a la de después de la administración del compuesto activo. La treprostínil diglicina presentó la biodisponibilidad relativa más alta, de 433%, alcanzando la circulación sistémica 4 veces más treprostínil. La C<sub>max</sub> de 9 ng/ml del treprostínil tras la administración de treprostínil diglicina se observó 240 minutos después de la administración. La C<sub>max</sub> tras la administración de treprostínil era de 5 ng/ml y se observó tan sólo 5 minutos después de la administración. El bencil-éster de treprostínil presentó una biodisponibilidad relativa de 226 ± 155 %, estimándose una C<sub>max</sub> de 7,2 ng/ml 120 minutos después de la administración. También debe indicarse que las ABC no se extrapolaron a infinito.

## 35 Referencias

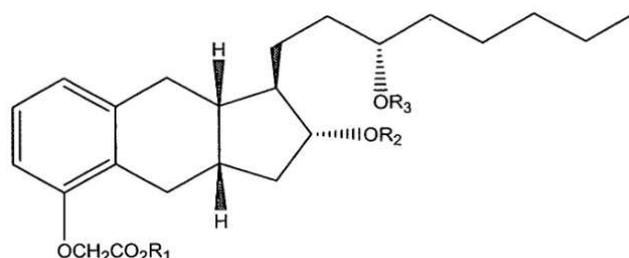
1. Guía de usuario de WinNonlin, versión 3.1, 1998-1999, Pharsight Co., Mountain View, CA 94040.

## Ejemplo de referencia 3

40

El presente ejemplo ilustra un estudio farmacocinético del treprostínil tras la administración de una única dosis duodenal de treprostínil y diversos profármacos de la presente invención.

45 En el presente estudio, se comparó el área bajo la curva del treprostínil en ratas Sprague-Dawley macho tras una única dosis intraduodenal de los profármacos del treprostínil monofosfato de treprostínil (anillo), treprostínil monovalina (anillo), treprostínil monoalanina (anillo) y treprostínil monoalanina (cadena). Los compuestos eran los siguientes:



que presentaban los sustituyentes siguientes:

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Monofosfato de treprostinil (anillo)	H	-PO <sub>3</sub> H <sub>3</sub>	H
Treprostinil monoalana (anillo)	H	-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
treprostinil monoalanina (anillo)	H	-COCH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	H
treprostinil monoalanina (cadena)	H	H	-COCH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>

5

#### Parte experimental

#### Preparación de solución de administración

10 Todos los vehículos de administración se prepararon menos de 2 horas antes de la administración.

#### 1. Monofosfato de treprostinil (anillo)

15 Se preparó una solución de administración de monofosfato de treprostinil (anillo) mediante la disolución de 1,01 mg de monofosfato de treprostinil (anillo) en 0,167 ml de dimetilacetamida (DMA) hasta su disolución. Dicha solución se diluyó adicionalmente con 1,50 ml de PEG 400: polisorbato 80: agua, 40: 1: 49. La concentración final del vehículo de administración era de 0,603 mg/ml de profármaco, equivalente a 0,5 mg/ml de treprostinil. El vehículo de administración era una solución transparente en el momento de la administración.

#### 20 2. Treprostinil monoalana (anillo)

25 Se preparó una solución 50 mg/ml de treprostinil monoalana (anillo) en dimetilacetamida (DMA). A continuación, se diluyó una alícuota de 25 µl de la solución madre de 50 mg/ml, con 175 µl de DMA y 1,8 ml de PEG 400: polisorbato 80: agua, 40: 1: 49. La concentración final del vehículo de administración era de 0,625 mg/ml de profármaco, equivalente a 0,5 mg/ml de treprostinil. El vehículo de administración era una solución transparente en el momento de la administración.

#### 3. Treprostinil monoalanina (anillo)

30 Se preparó una solución de treprostinil monoalanina (anillo) mediante la disolución de 1,05 mg de treprostinil monoalanina (anillo) en 0,178 ml de dimetilacetamida (DMA) hasta su disolución. Dicha solución se diluyó adicionalmente con 1,60 ml de PEG 400: polisorbato 80: agua, 40: 1: 49. La concentración final del vehículo de administración era de 0,590 mg/ml de treprostinil monoalanina (anillo), equivalente a 0,5 mg/ml de treprostinil. El vehículo de administración era una solución transparente en el momento de la administración.

35

#### 4. Treprostinil monoalanina (cadena)

40 Se preparó una solución de treprostinil monoalanina (cadena) mediante la disolución de 0,83 mg de treprostinil monoalanina (anillo) en 0,14 ml de dimetilacetamida (DMA) hasta su disolución. Dicha solución se diluyó adicionalmente con 1,26 ml de PEG 400: polisorbato 80: agua, 40: 1: 49. La concentración final del vehículo de administración era de 0,591 mg/ml de treprostinil monoalanina (cadena), equivalente a 0,5 mg/ml de treprostinil. El vehículo de administración era una solución transparente en el momento de la administración.

#### Administración en animales

45

50 Se evaluaron las concentraciones plasmáticas de treprostinil tras la administración oral de cada profármaco en ratas Sprague-Dawley macho. Se obtuvieron doce ratas de Hilltop Lab Animals (Scottdale, PA). Los animales se trasladaron de Hilltop a las instalaciones de West Chester University de Absorption Systems (West Chester, PA). Se aclimataron durante como mínimo veinticuatro horas antes de utilizarse en el estudio. Los animales fueron sometidos a ayuno durante aproximadamente 16 horas antes de la administración. Las doce ratas utilizadas en el

presente estudio se dividieron en cuatro grupos. Todos los grupos recibieron una administración el día 1 del estudio. En peso de los animales y el régimen de administración se proporcionan en la tabla 11.

Tabla 11

5

Nº de rata	Peso (g)	Compuesto	Volumen de dosis (ml/kg)	Dosis* (mg/kg)
130	327	Monofosfato de treprostínil (anillo)	1	0,603
131	321	Monofosfato de treprostínil (anillo)	1	0,603
132	310	Monofosfato de treprostínil (anillo)	1	0,603
133	328	Treprostínil monoalánina (anillo)	1	0,625
134	326	Treprostínil monoalánina (anillo)	1	0,625
135	346	Treprostínil monoalánina (anillo)	1	0,625
136	321	treprostínil monoalánina (cadena)	1	0,591
137	319	treprostínil monoalánina (cadena)	1	0,591
138	330	treprostínil monoalánina (cadena)	1	0,591
139	316	treprostínil monoalánina (anillo)	1	0,590
140	330	treprostínil monoalánina (anillo)	1	0,590
141	339	treprostínil monoalánina (anillo)	1	0,590

\* Esta dosis de profármaco = 0,500 mg/kg de treprostínil

La administración en los animales se lleva a cabo mediante una cánula duodenal permanente. Se extrajeron muestras de sangre de una cánula en la vena yugular en los puntos temporales siguientes: 0 (predosis) 5, 15, 30, 60, 120, 240, 360 y 480 minutos

10

Se extrajeron las muestras de sangre y se introdujeron en tubos que contenían 30 µl de una solución de 500 unidades por ml de heparina en solución salina, y se centrifugaron a 13.000 rpm durante 10 minutos. A continuación, se extrajeron aproximadamente 200 µl de plasma y se dispensaron en tubos de polipropileno apropiadamente etiquetados que contenían 4 µl de ácido acético con el fin de estabilizar el profármaco remanente en las muestras. Las muestras de plasma se congelaron a -20°C y se transportaron sobre hielo a las instalaciones de Exton de Absorption Systems. Se almacenaron en un congelador a -80°C hasta el análisis.

15

#### Análisis de muestras de plasma

20

Se analizaron muestras de plasma utilizando los procedimientos indicados anteriormente. Brevemente, se extrajo treprostínil del plasma mediante extracción en fase sólida y después se analizó mediante CL/EM/EM. El límite inferior de cuantificación (LIDC) del procedimiento analítico era de 0,03 ng/ml.

25

#### Criterios de aceptación para las tandas analíticas

30

Durante cada tanda se dispersaron cuatro curvas estándares, con un mínimo de cinco puntos en cada curva, y un mínimo de dos muestras de control de calidad (CC) a las 3 concentraciones. Cada grupo de profármacos vino precedido y seguido de una curva patrón que se utilizó para el recálculo. Los patrones y muestras de CC debían encontrarse dentro de una exactitud y precisión de  $\pm 15\%$  (20% para el LIDC) para aceptar la tanda. Por lo menos el 75% de todos los patrones y las muestras de CC debían pasar los criterios de aceptación.

#### Análisis farmacocinético

35

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético de la concentración plasmática de treprostínil para cada rata individual en cada punto temporal y de la concentración plasmática media para las tres ratas en el grupo para cada punto temporal.

Los datos se sometieron a análisis no compartimental utilizando el programa farmacocinético WinNonlin v. 3.1 (2).

40

#### Resultados:

##### Observaciones del estudio

45

No se observaron reacciones adversas tras la administración intraduodenal de monofosfato de treprostínil (anillo), treprostínil monoalánina (anillo), treprostínil monoalánina (anillo) o treprostínil monoalánina (cadena).

##### Estabilidad en plasma *ex vivo* de los profármacos en plasma de rata acidificado

50

Con el fin de detener cualquier conversión de profármaco en compuesto activo tras la extracción de las muestras, se acidificó el plasma. Se añadió ácido acético (v/v) a cada muestra de plasma inmediatamente después de la

separación de los glóbulos rojos a una concentración de 2%. Se estimó la estabilidad en plasma *in vitro* de cada profármaco para garantizar que el compuesto era estable en plasma acidificado. Para llevar a cabo dicho ensayo, se añadió ácido acético al 2% a plasma de rata de blanco obtenido de Lampire Biological. El plasma de rata acidificado se llevó a la temperatura ambiente durante tres minutos antes de la adición de profármaco. La concentración inicial de cada profármaco era de 1.000 ng/ml. Se extrajo una alícuota de 100 µl de plasma (n=3 por cada punto temporal) a los 0, 60 y 120 minutos. Se preparó cada muestra de plasma tal como se ha indicado anteriormente y se realizó un seguimiento de la concentración de treprostínil.

No se incrementaron las concentraciones de treprostínil en ninguna de las muestras de plasma acidificado con adición de profármaco durante el periodo de dos horas del experimento.

Análisis de las muestras

En la tabla 12 se muestran las concentraciones plasmáticas medias de treprostínil tras la administración de monofosfato de treprostínil (anillo), treprostínil monoalánina (anillo), treprostínil monoalánina (anillo) o treprostínil monoalánina (cadena).

Tabla 12: MEDIA ± SD (N=3)

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE TREPSTINIL (ng/ml)									
Solución de administración oral	Predosis	5 (min.)	15 (min.)	30 (min.)	60 (min.)	120 (min.)	240 (min.)	360 (min.)	480 (min.)
Monofosfato de treprostínil (anillo)	0	8,62± 3,0	6,57± 1,7	3,31± 1,2	4,31± 0,8	2,07± 0,4	0,91± 0,5	0,26± 0,08	0,3± 0,08
Treprostínil monoalánina (anillo)	0	0,76± 0,2	0,91± 0,7	1,52± 0,6	1,53± 0,6	1,65± 0,7	0,66± 0,1	0,15± 0,03	0,05± 0,02
treprostínil monoalánina (anillo)	0	2,42± 0,6	2,52± 0,4	2,91± 0,6	3,25± 1,5	1,69± 0,4	0,55± 0,2	0,20± 0,1	0,22± 0,2
treprostínil monoalánina (cadena)	0	9,53± 2,6	3,92± 0,6	3,83± 0,7	2,74± 0,9	0,86± 0,4	0,29± 0,2	0,08± 0,04	0,19± 0,3

Las figuras 8 a 12 contienen representaciones gráficas de las curvas de concentración plasmática frente al tiempo para el treprostínil en ratas tras la administración de cada profármaco. La tabla 13 lista cada figura y la información mostrada.

Tabla 13

Figura	Descripción
8	Dosis intraduodenal de monofosfato de treprostínil (anillo)
9	Dosis intraduodenal de treprostínil monoalánina (anillo)
10	Dosis intraduodenal de treprostínil monoalánina (anillo)
11	Dosis intraduodenal de treprostínil monoalánina (cadena)
12	Dosis intraduodenal de cada profármaco en comparación con treprostínil solo del ejemplo 1

Análisis farmacocinético

Se determinó la biodisponibilidad del profármaco respecto a la del compuesto activo basándose en un estudio anterior en el que se había administrado treprostínil en ratas. Se utilizó la fórmula a continuación para determinar la biodisponibilidad relativa (F):

$$F \text{ relativa} = \frac{(ABC_{(Dosis \text{ profármaco})} / Dosis)}{(ABC_{(Dosis \text{ treprostínil})} / Dosis)} * 100$$

También se estimó la biodisponibilidad absoluta utilizando datos de una dosis intravenosa de treprostínil en ratas determinada en el ejemplo 1. Se presentan los resultados en la tabla 14.

Tabla 14

Listado de figuras	
Figura	Descripción
8	Dosis intraduodenal de monofosfato de treprostínil (anillo)
9	Dosis intraduodenal de treprostínil monoalánina (anillo)
10	Dosis intraduodenal de treprostínil monoalánina (anillo)
11	Dosis intraduodenal de treprostínil monoalánina (cadena)

12	Dosis intraduodenal de cada profármaco en comparación con treprostínil solo del ejemplo 1
----	---

### Conclusiones

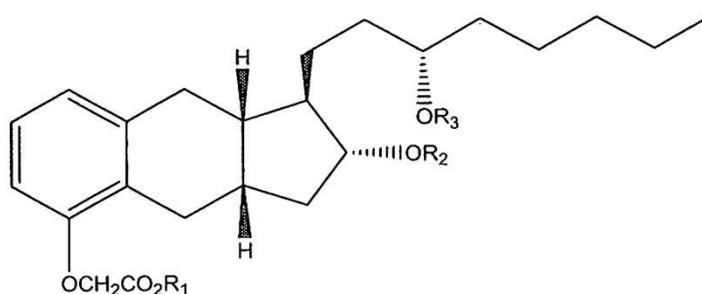
Se determinaron en las ratas las biodisponibilidades intraduodenales relativas de cuatro profármacos del treprostínil. Todos los compuestos presentaban biodisponibilidades intraduodenales relativas inferiores a las del compuesto activo. El monofosfato de treprostínil (anillo) y la treprostínil monoalanina (anillo) presentaron la biodisponibilidad intraduodenal relativa más elevada, de 56% y 38%, respectivamente. La T<sub>max</sub> del monofosfato de treprostínil (anillo) y la treprostínil monoalanina (cadena) se produjo 5 minutos después de la administración. La treprostínil monoalana (anillo) y la treprostínil monoalanina (anillo) presentaron tiempos de absorción más prolongados, con valores de T<sub>max</sub> de 120 y 60 minutos, respectivamente. Las concentraciones de treprostínil máximas fueron más elevadas tras la administración de monofosfato de treprostínil (anillo) y de treprostínil monoalanina (cadena). Alcanzaron aproximadamente 9 ng/ml 5 minutos después de la administración. Las biodisponibilidades fueron mucho más elevadas al administrarse por vía intraduodenal que al administrarse por vía oral, según mediciones de los niveles plasmáticos de treprostínil.

### Referencias

1. Guía de usuario de WinNonlin, versión 3.1, 1998-1999, Pharsight Co., Mountain View, CA 94040.

### 20 Ejemplo de referencia 4

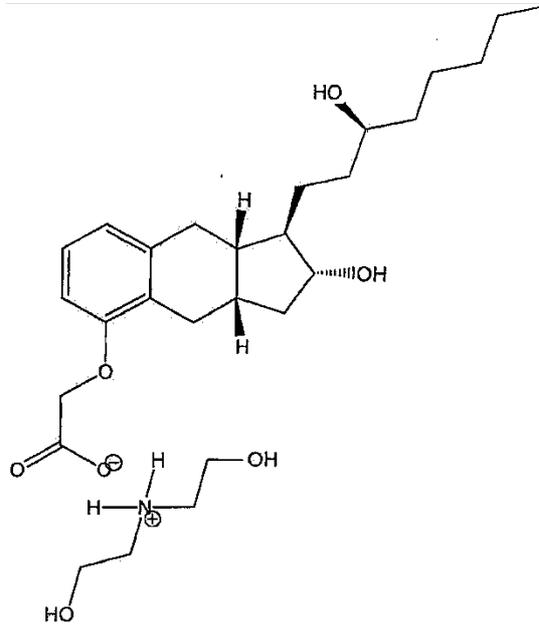
En el presente ejemplo, se determinaron las concentraciones de treprostínil en ratas Sprague-Dawley macho tras una única dosis oral o intraduodenal de los compuestos de estructura II a continuación:



25

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto que presenta la estructura siguiente:



5

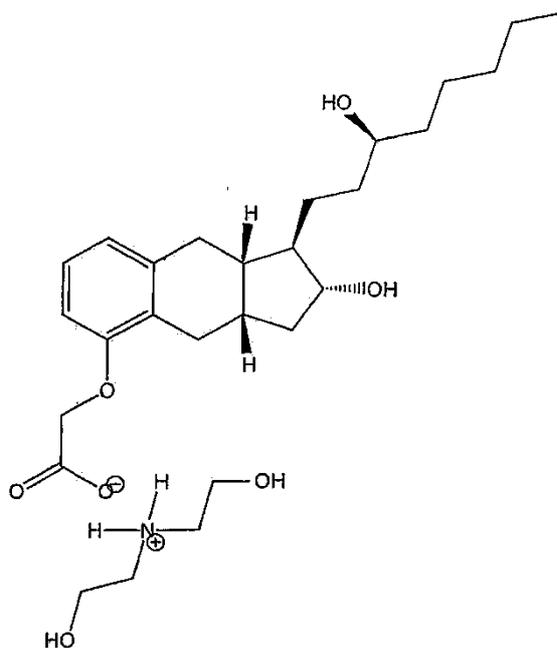
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto funde a 107°C.

10 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que el compuesto presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta un pico de patrón en 17,2 grados 2-theta.

4. Formulación farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 5. Formulación farmacéutica según la reivindicación 4, en la que la formulación existe en una forma de dosificación seleccionada de entre una cápsula, un comprimido, un líquido o una suspensión.

6. Utilización de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que presenta la estructura siguiente:



20

para la preparación de un medicamento oral para tratar una enfermedad seleccionada de entre hipertensión pulmonar, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal, fenómeno de Raynaud o esclerodermia.

- 5 7. Utilización según la reivindicación 6, en la que el compuesto funde a 107°C.
8. Utilización según la reivindicación 6, en la que el compuesto presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que presenta un pico de patrón en 17,2 grados 2-theta.
- 10 9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la enfermedad es la enfermedad vascular periférica.
10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la enfermedad es la esclerodermia.
- 15 11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la enfermedad es el fenómeno de Raynaud.
12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la enfermedad es la insuficiencia renal.

FIGURA 1A

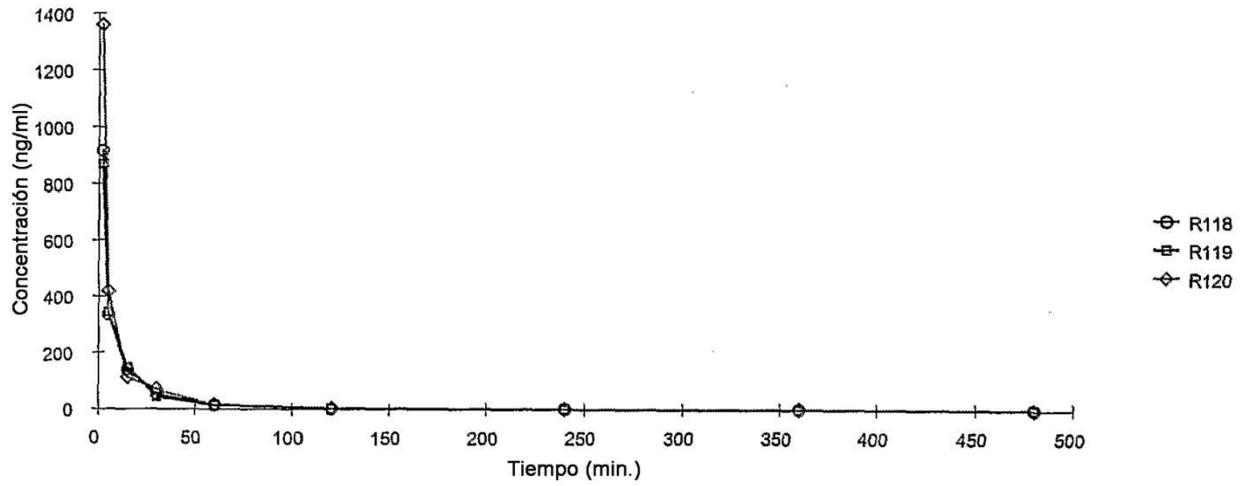


FIGURA 1B

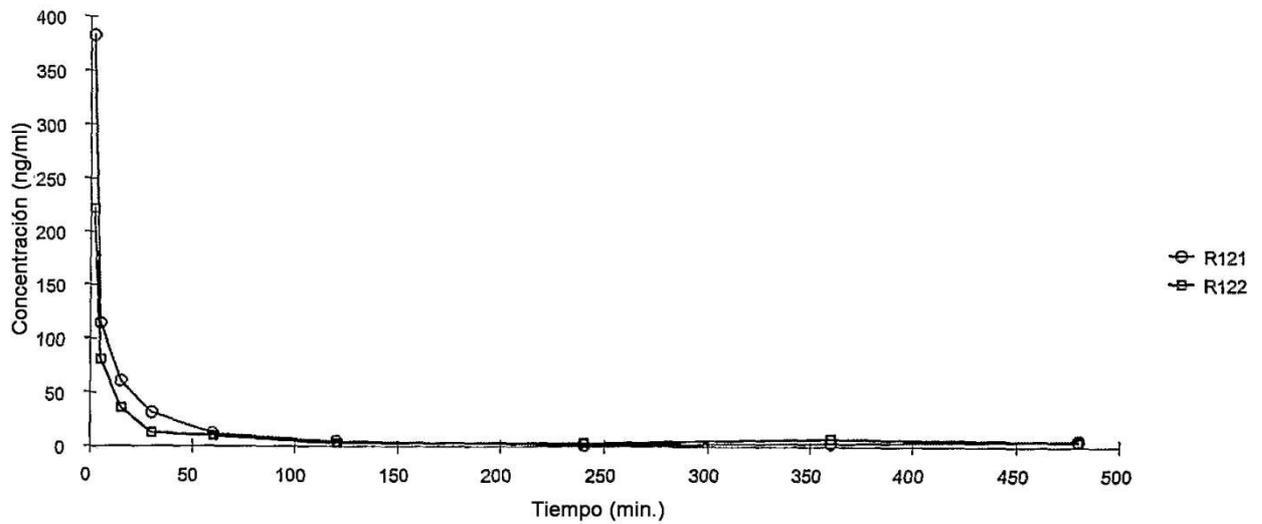


FIGURA 2A

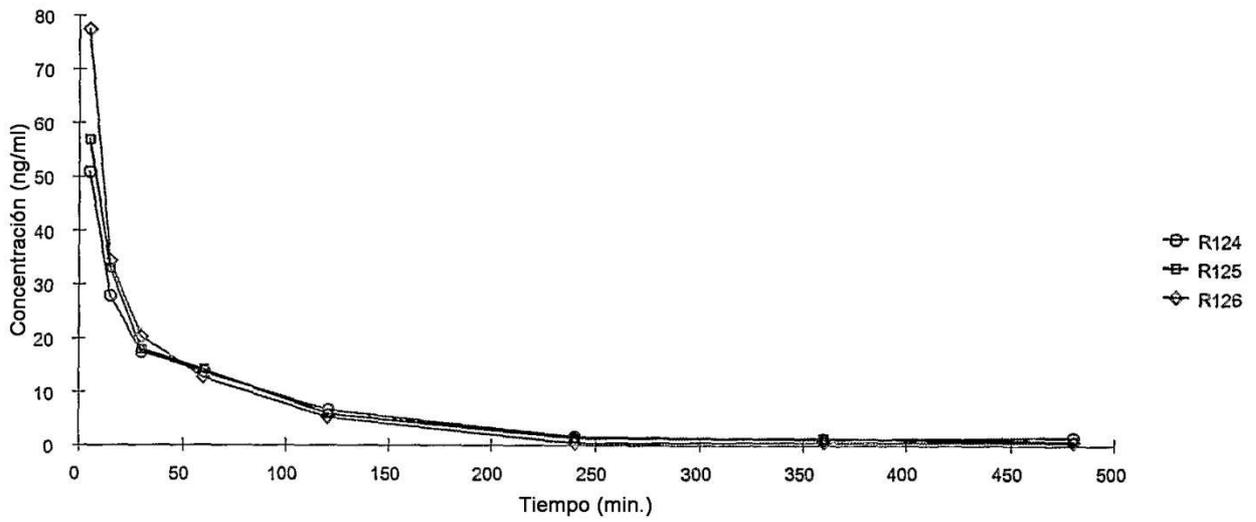


FIGURA 2B

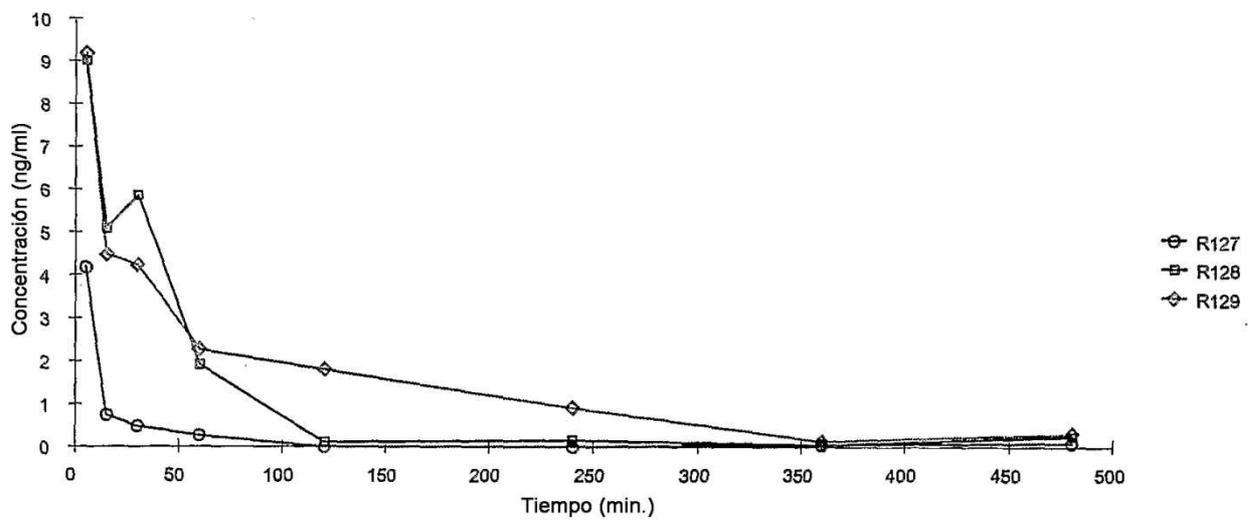


FIGURA 2C

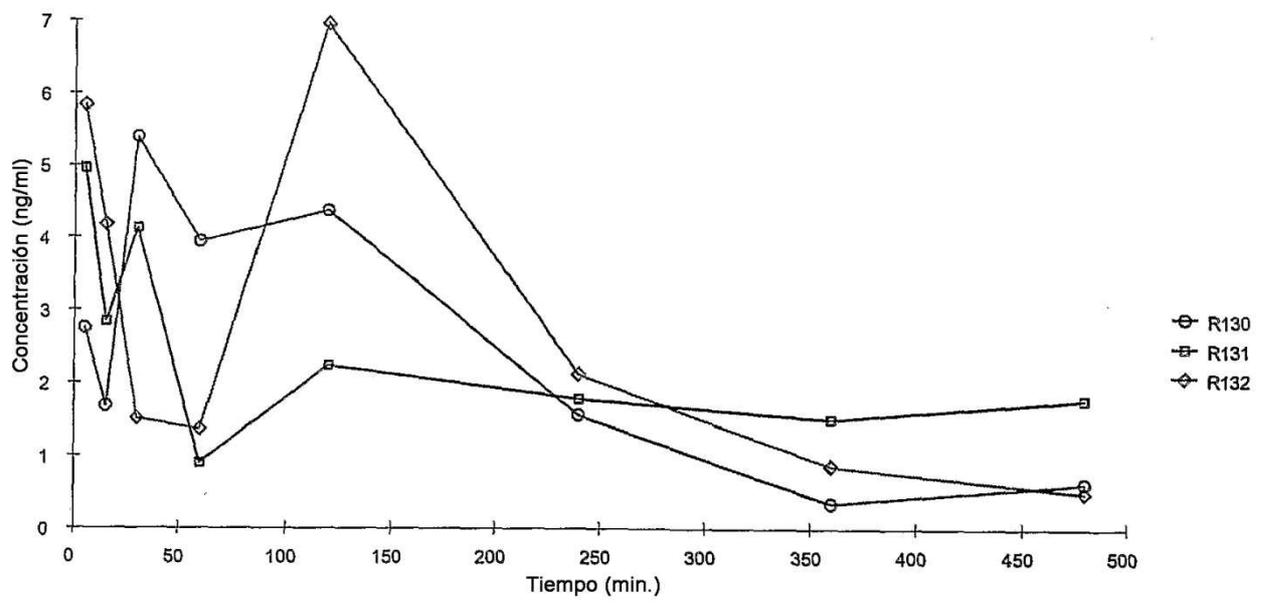


FIGURA 3

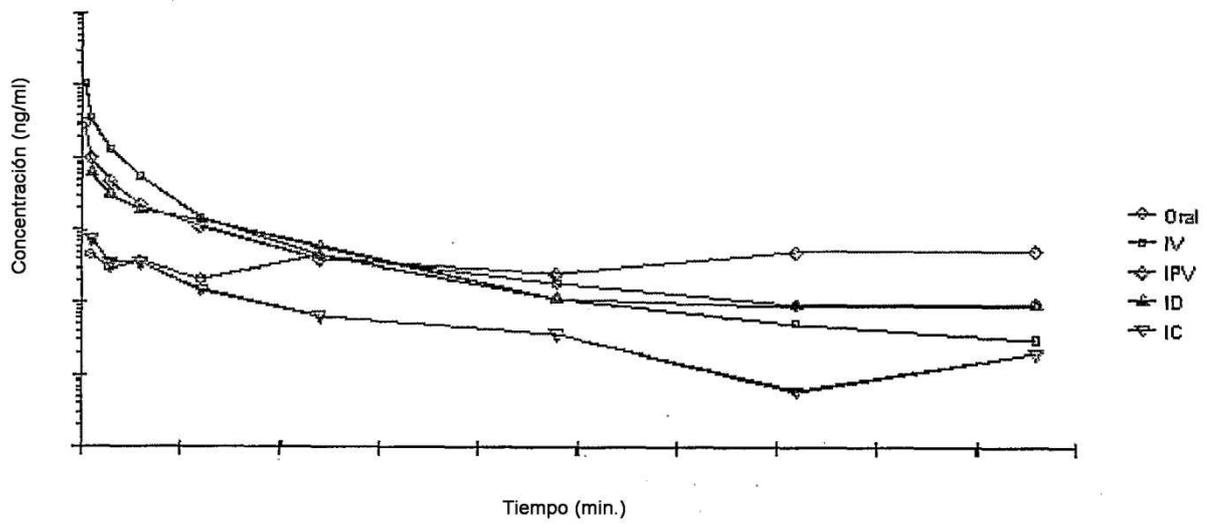


FIGURA 4

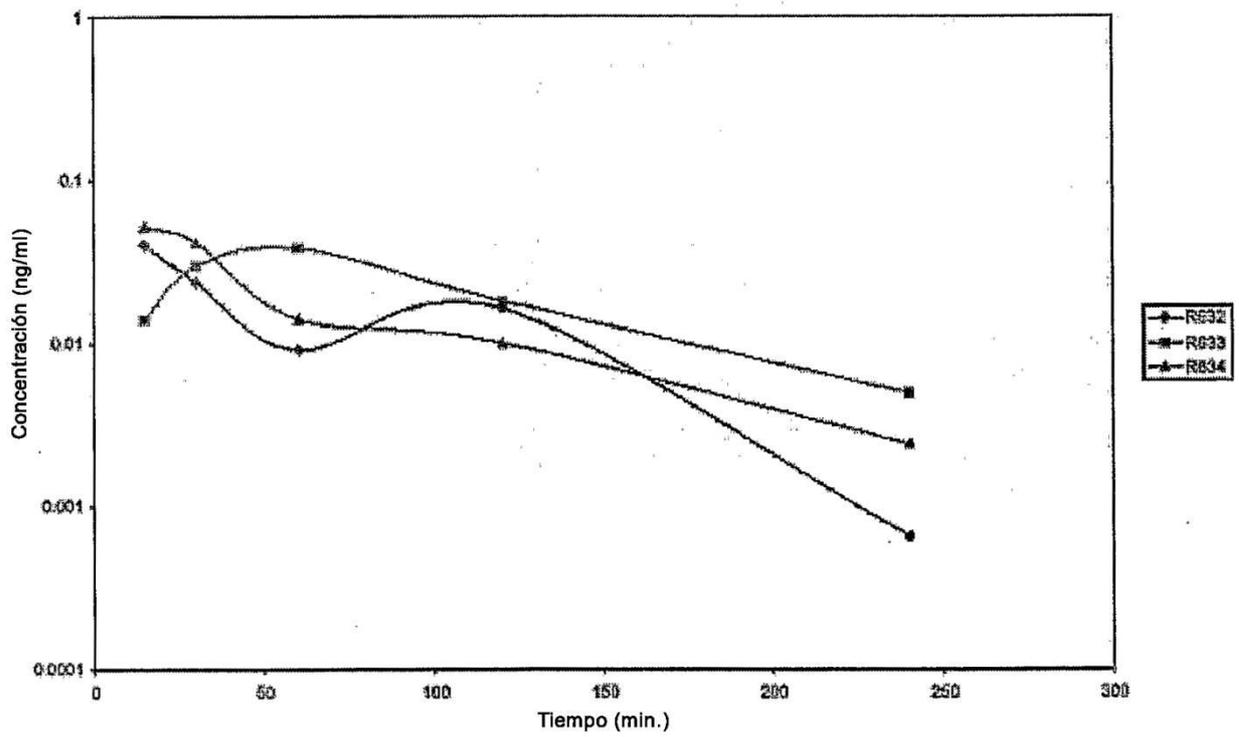


FIGURA 5

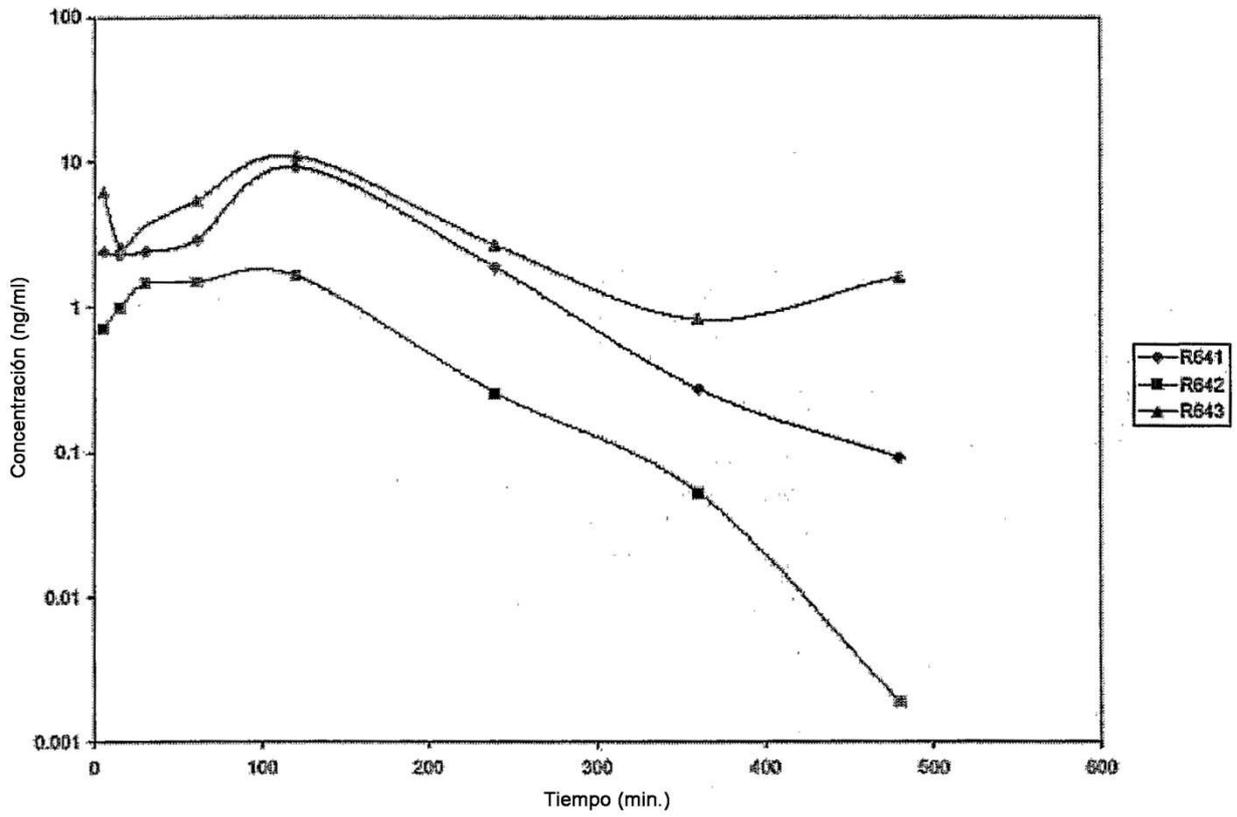


FIGURA 6

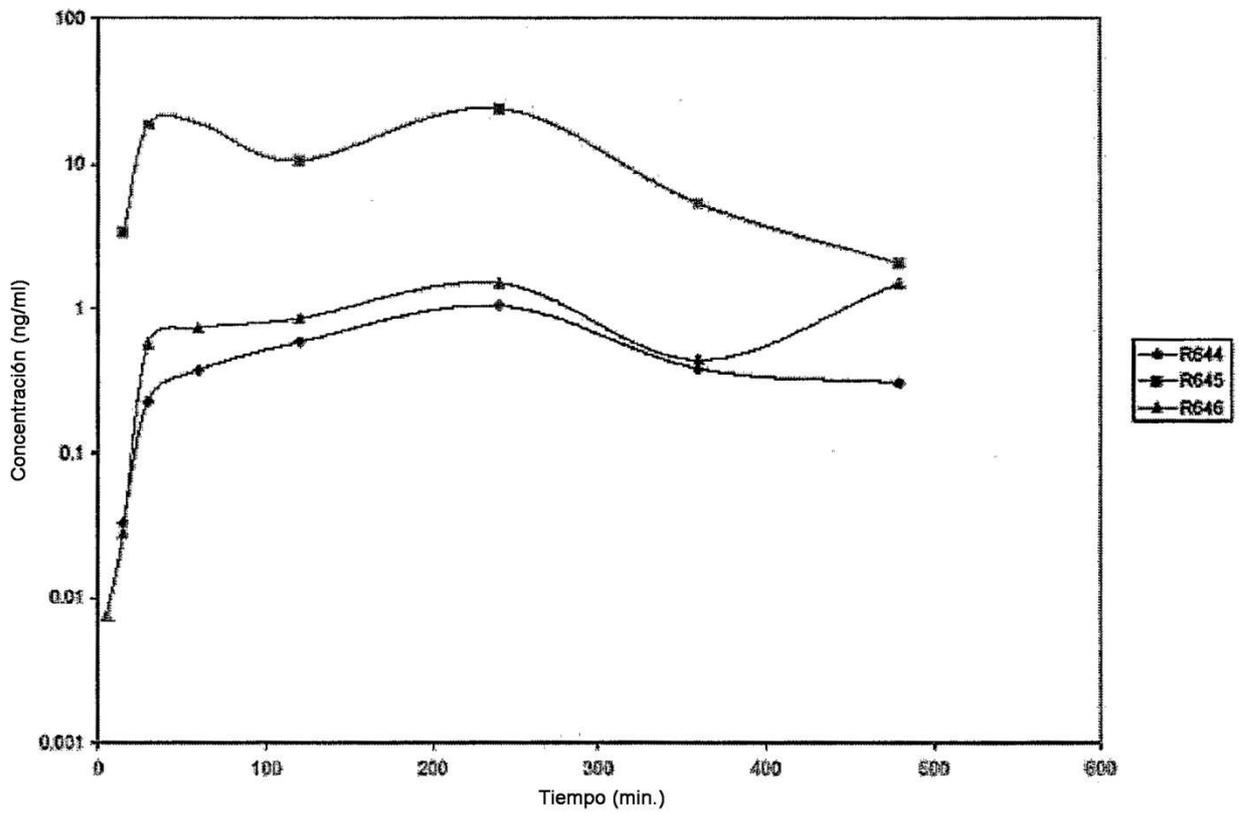


FIGURA 7

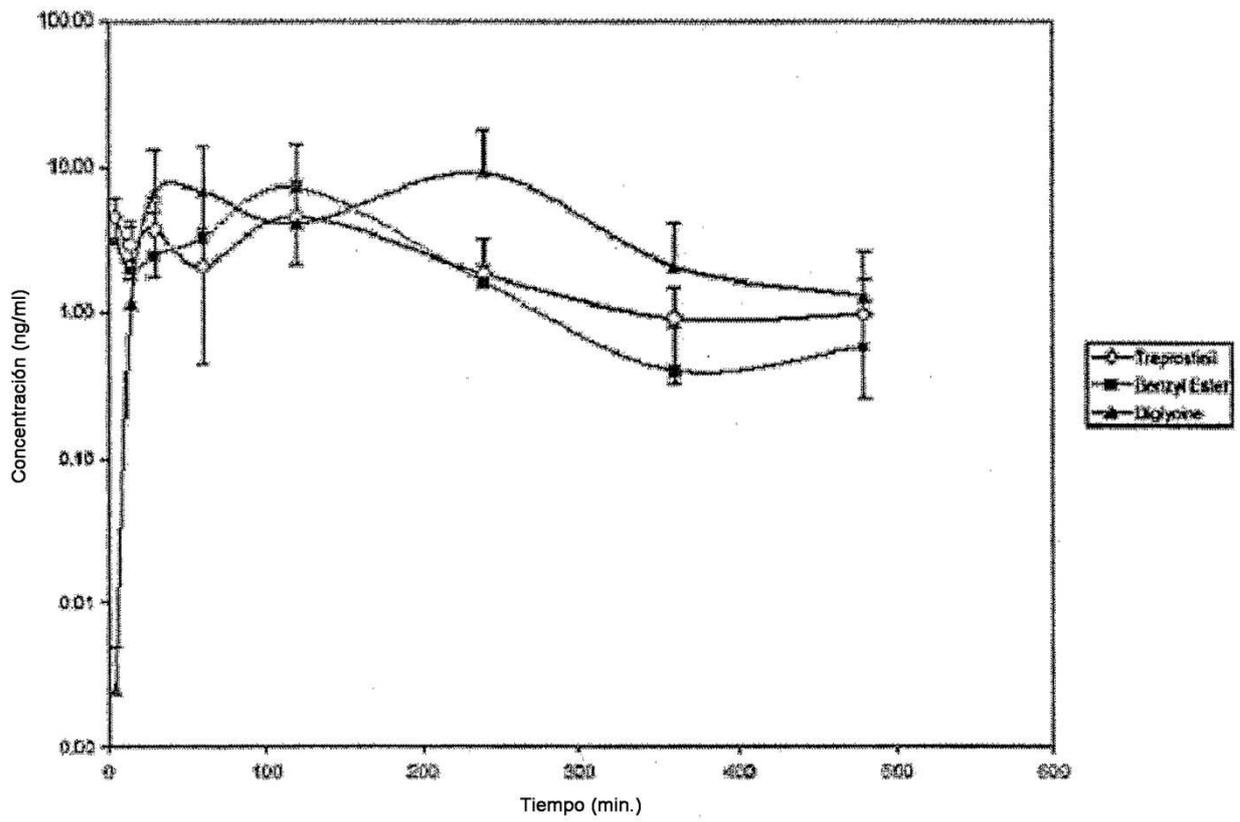


FIG. 8

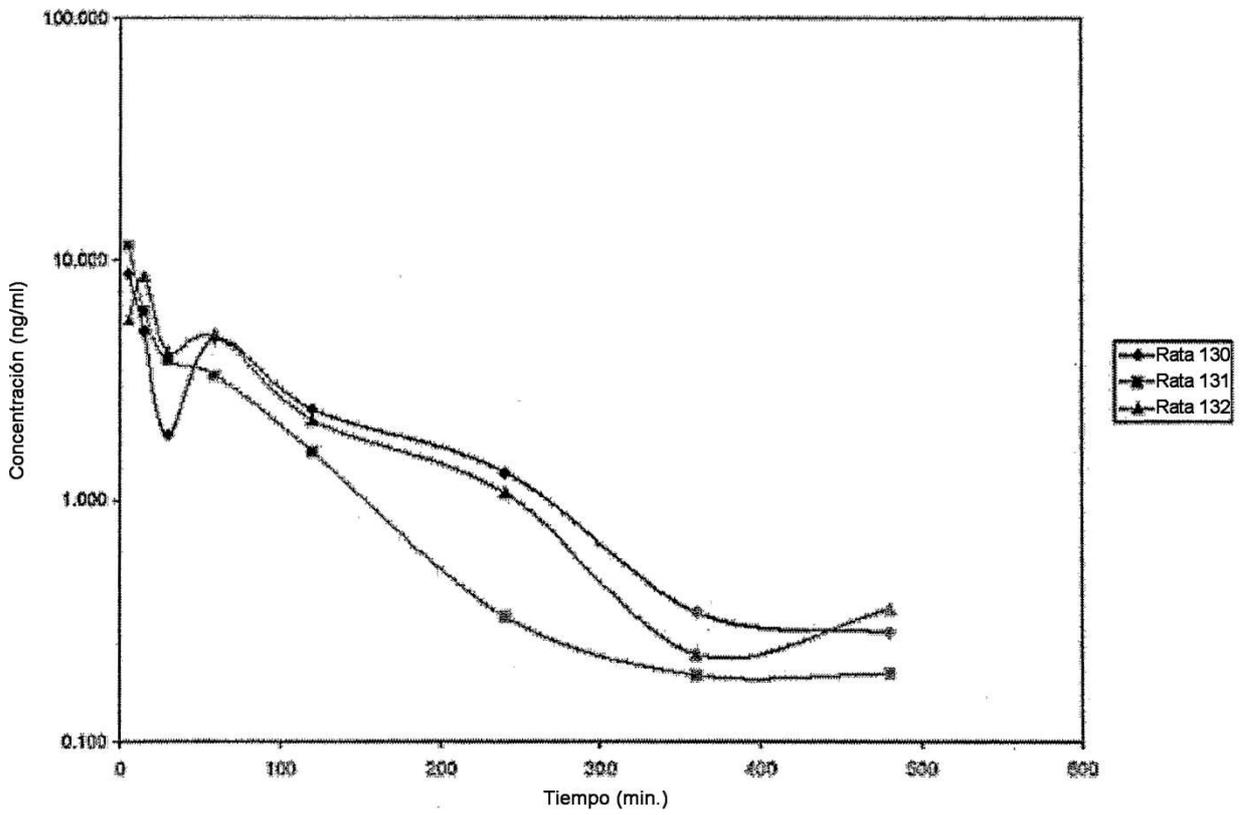


FIGURA 9

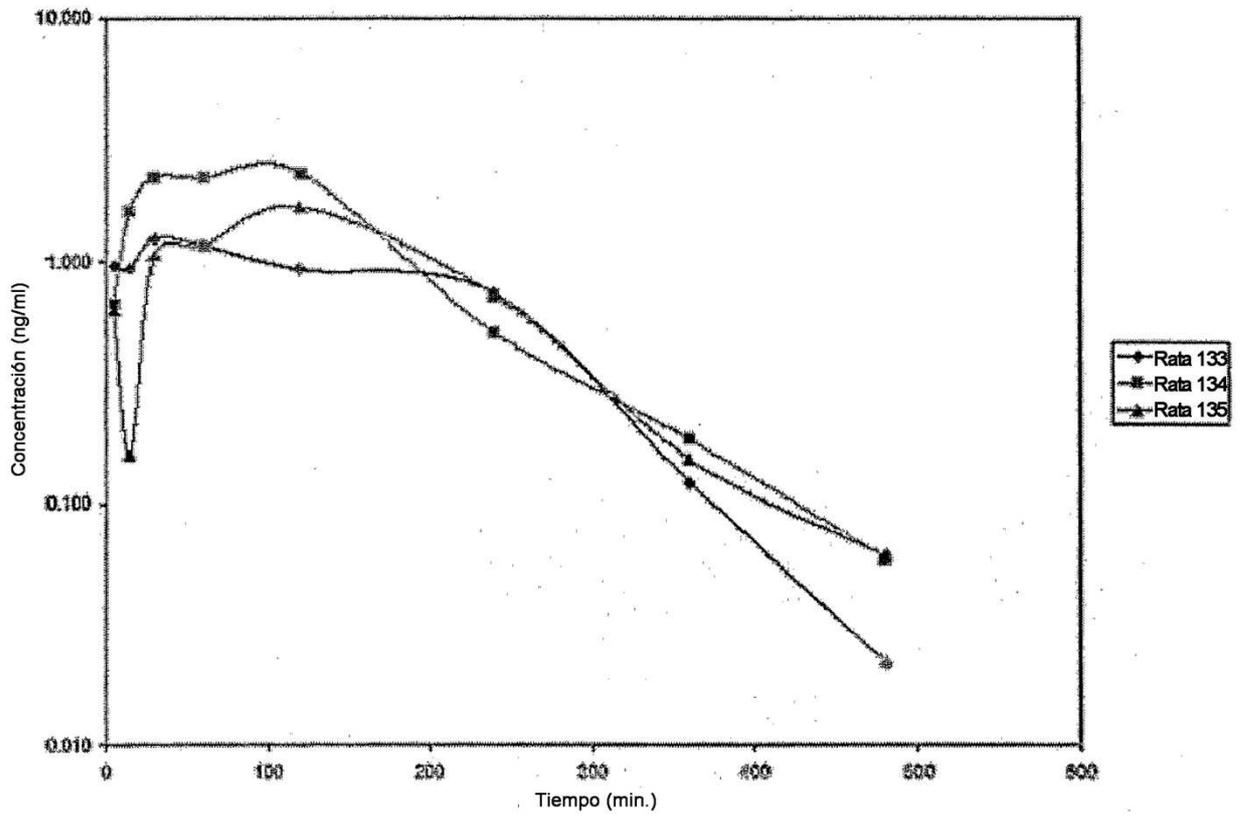


FIGURA 10

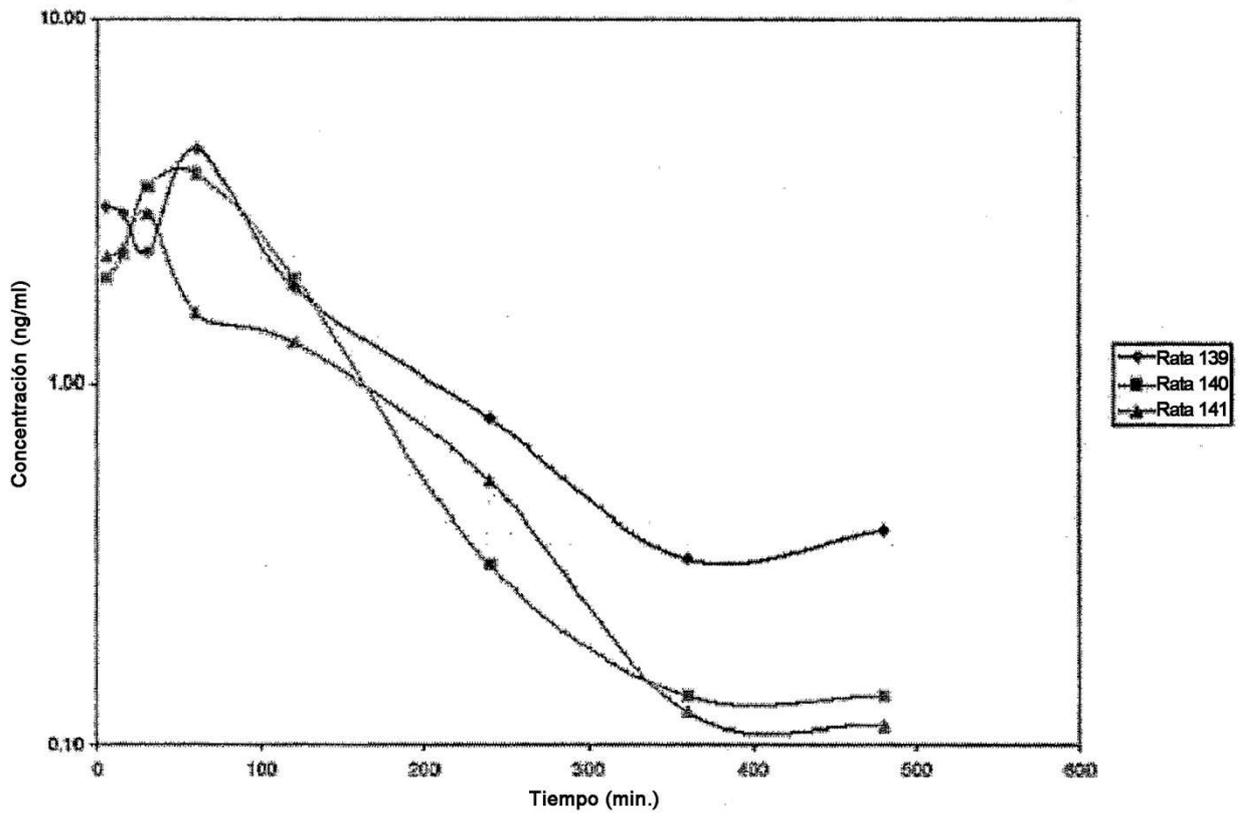


FIGURA 11

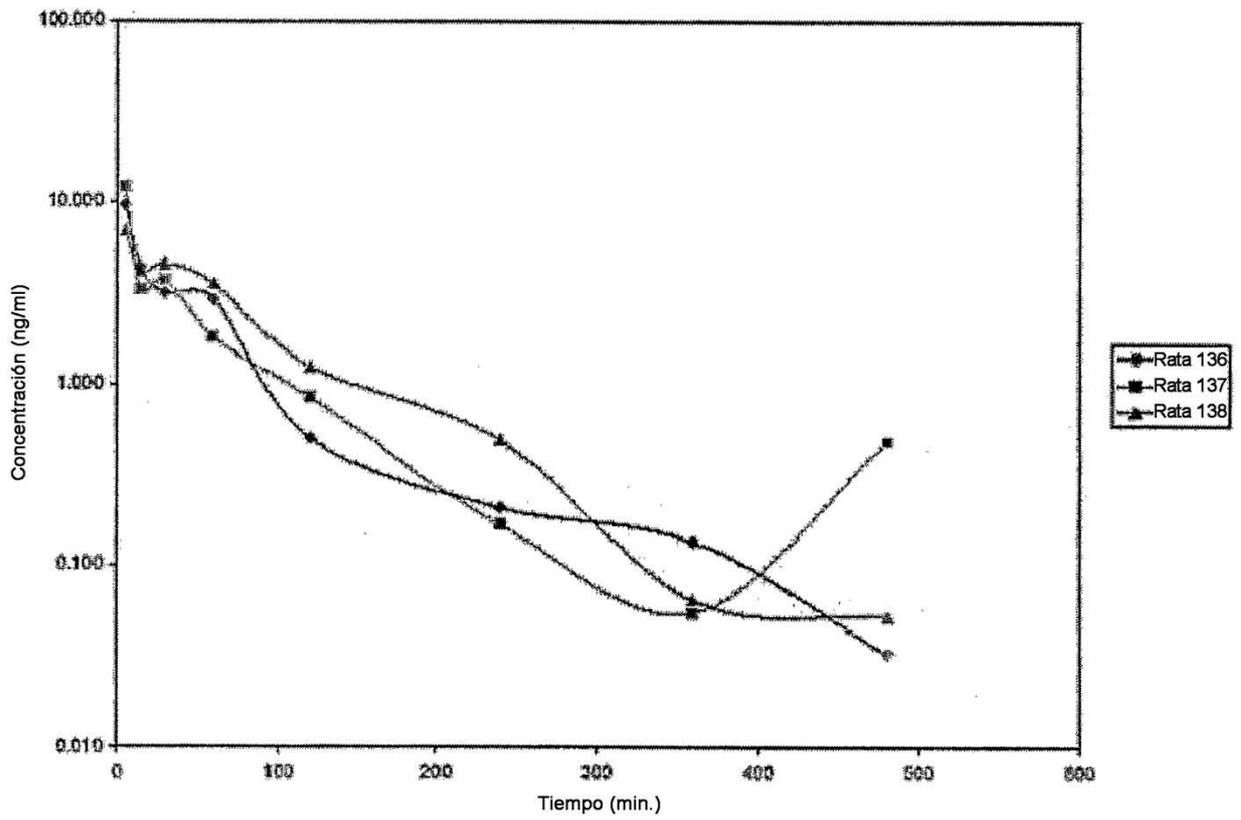
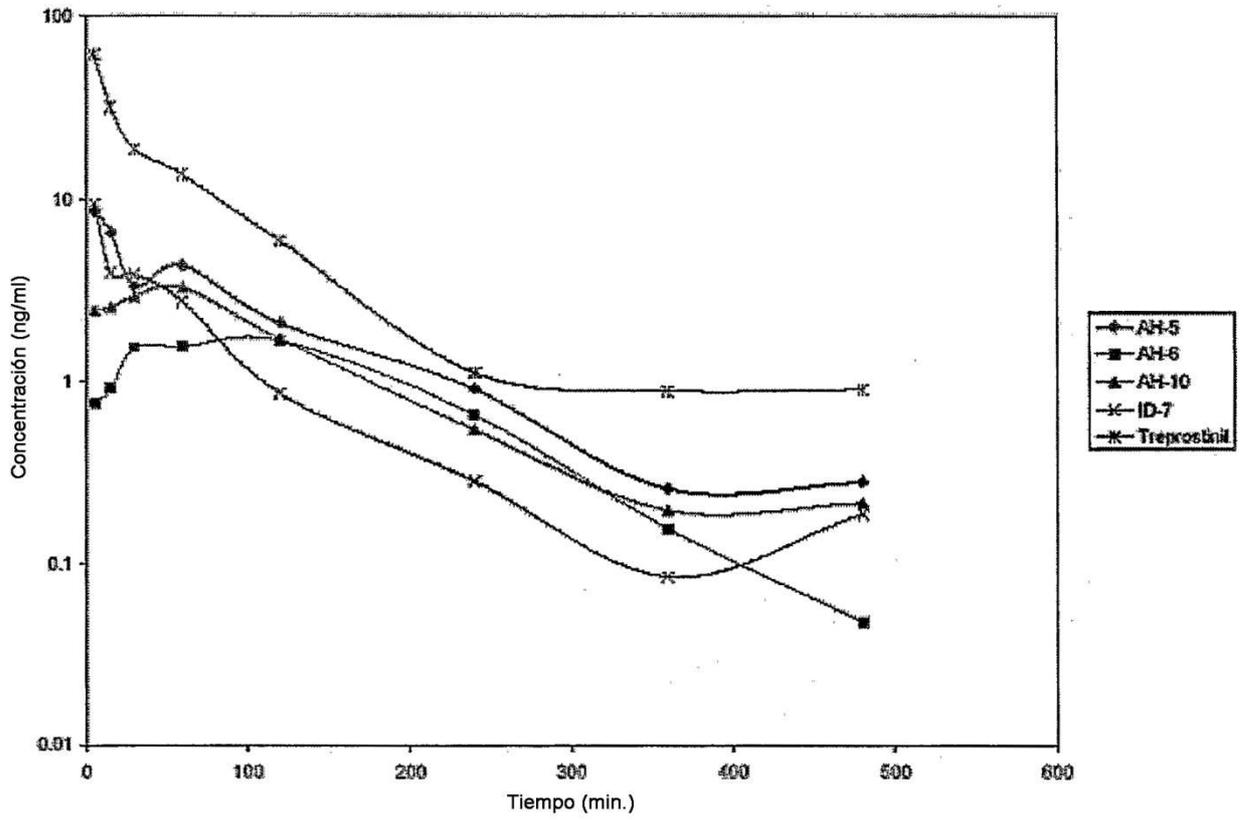


FIGURA 12



Figuras 13A - 13D

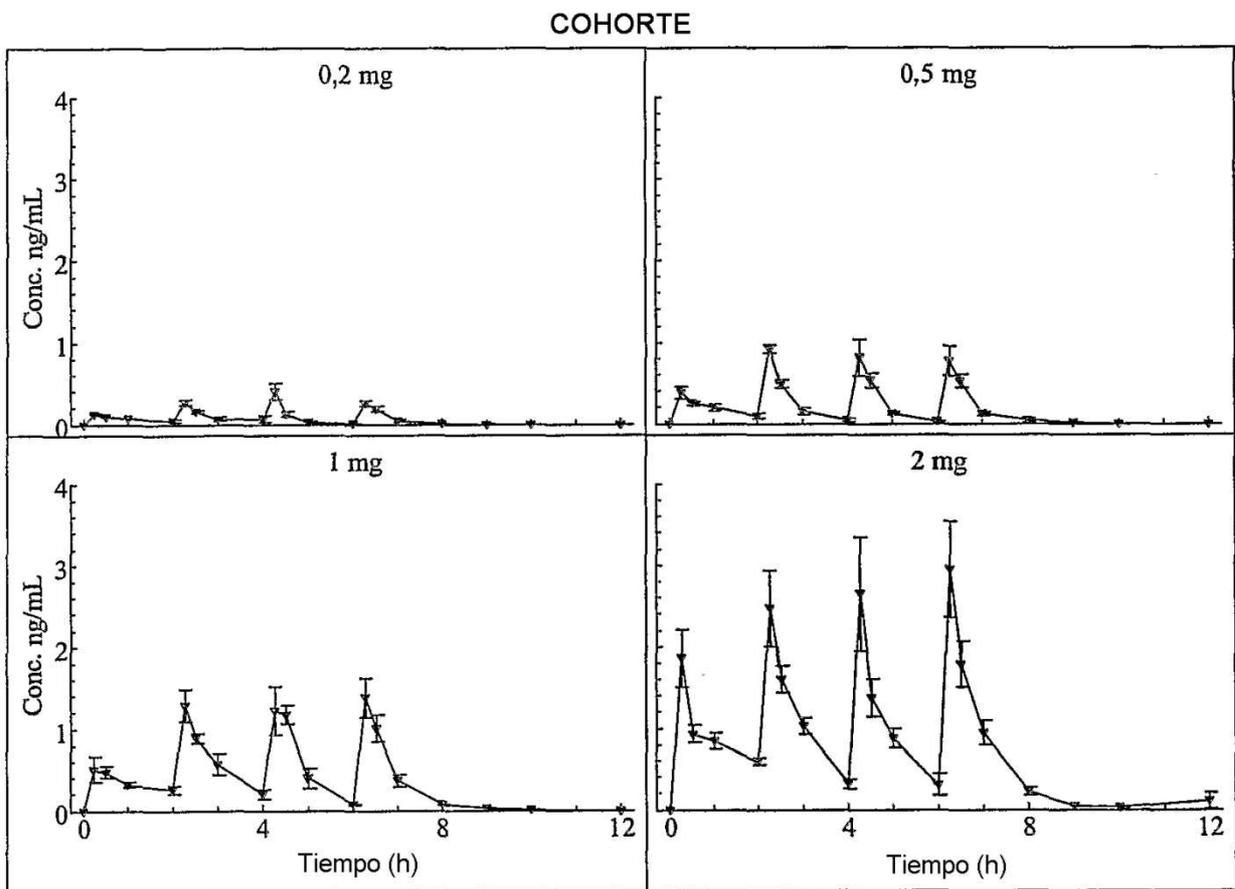


Figura 14

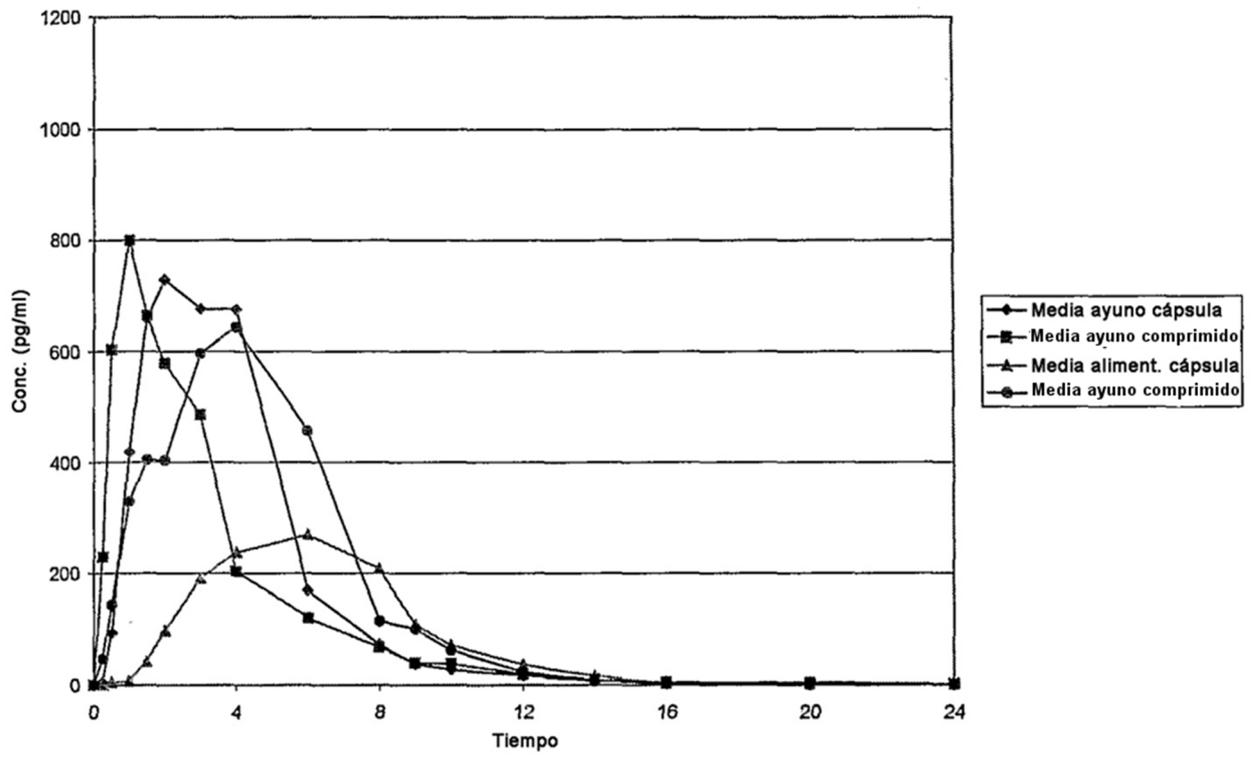


FIGURA 15

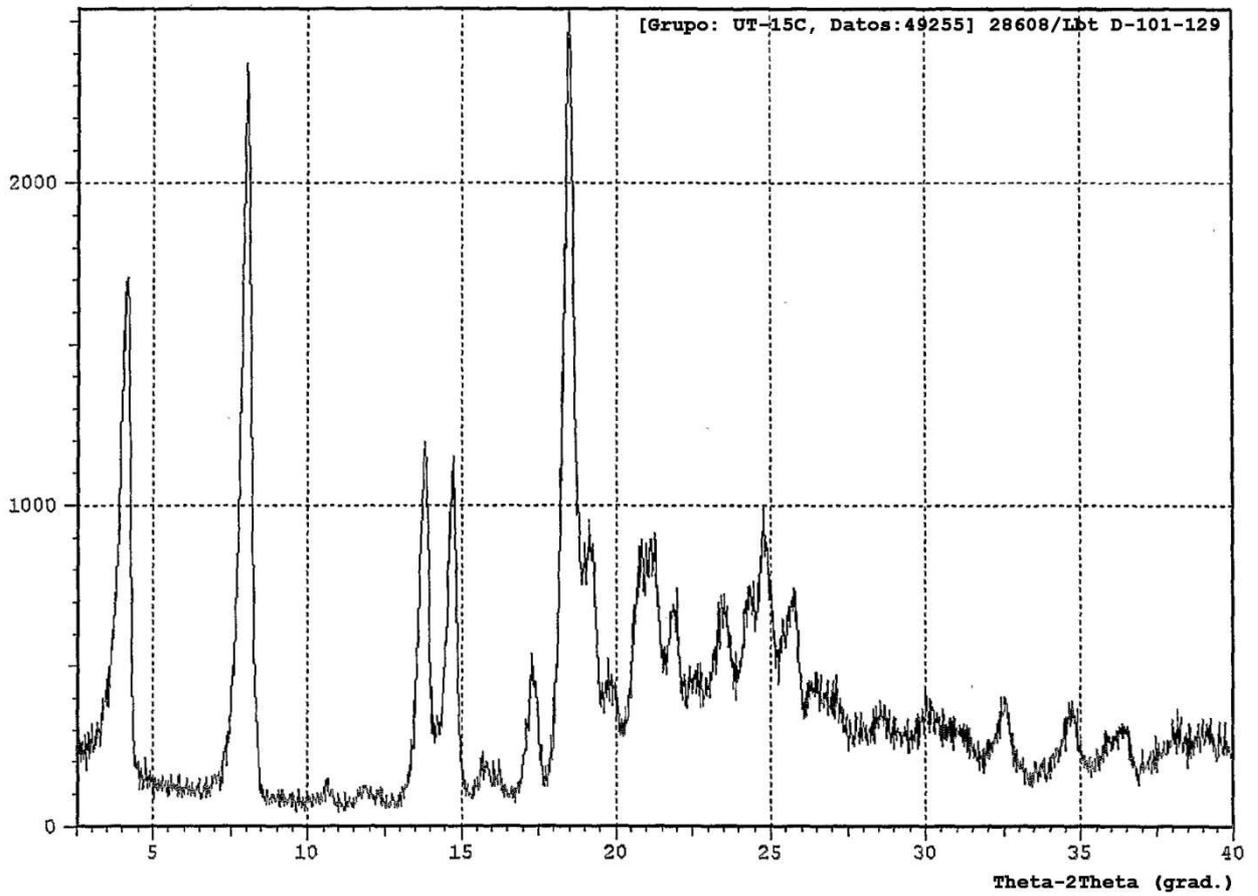


FIGURA 16

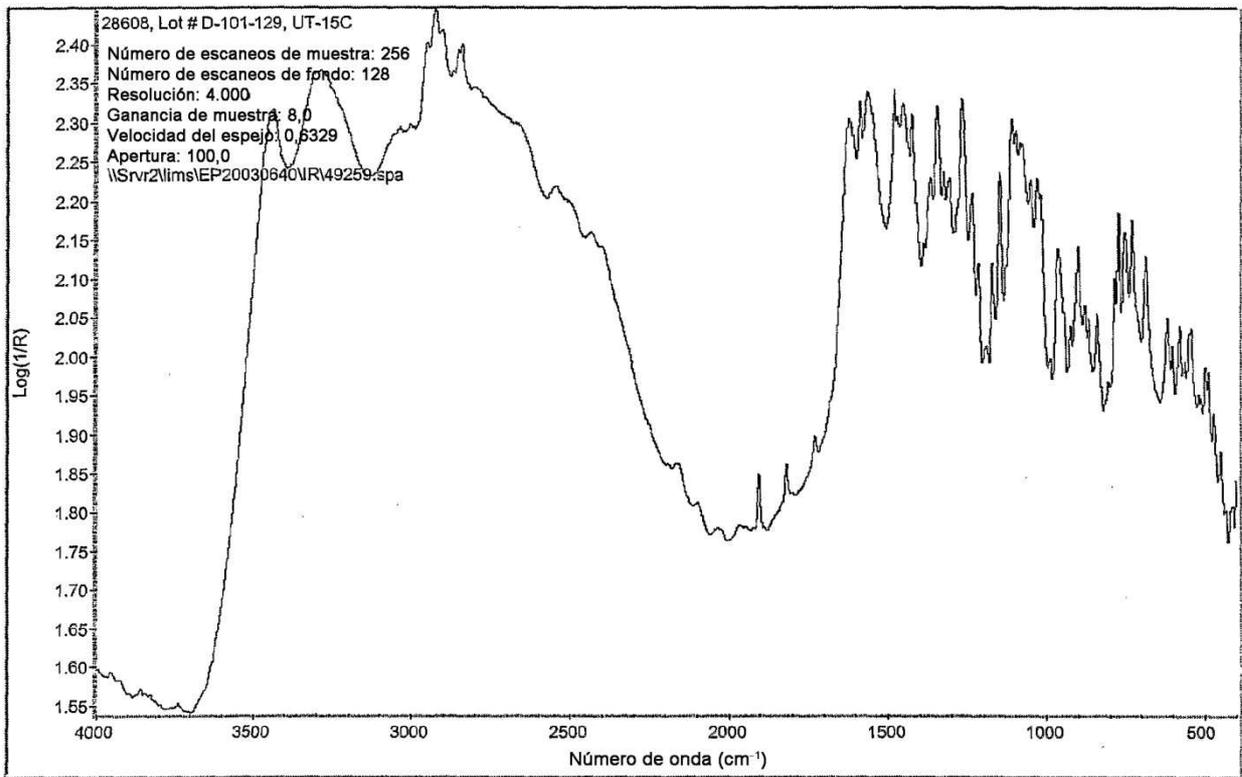


FIGURA 17

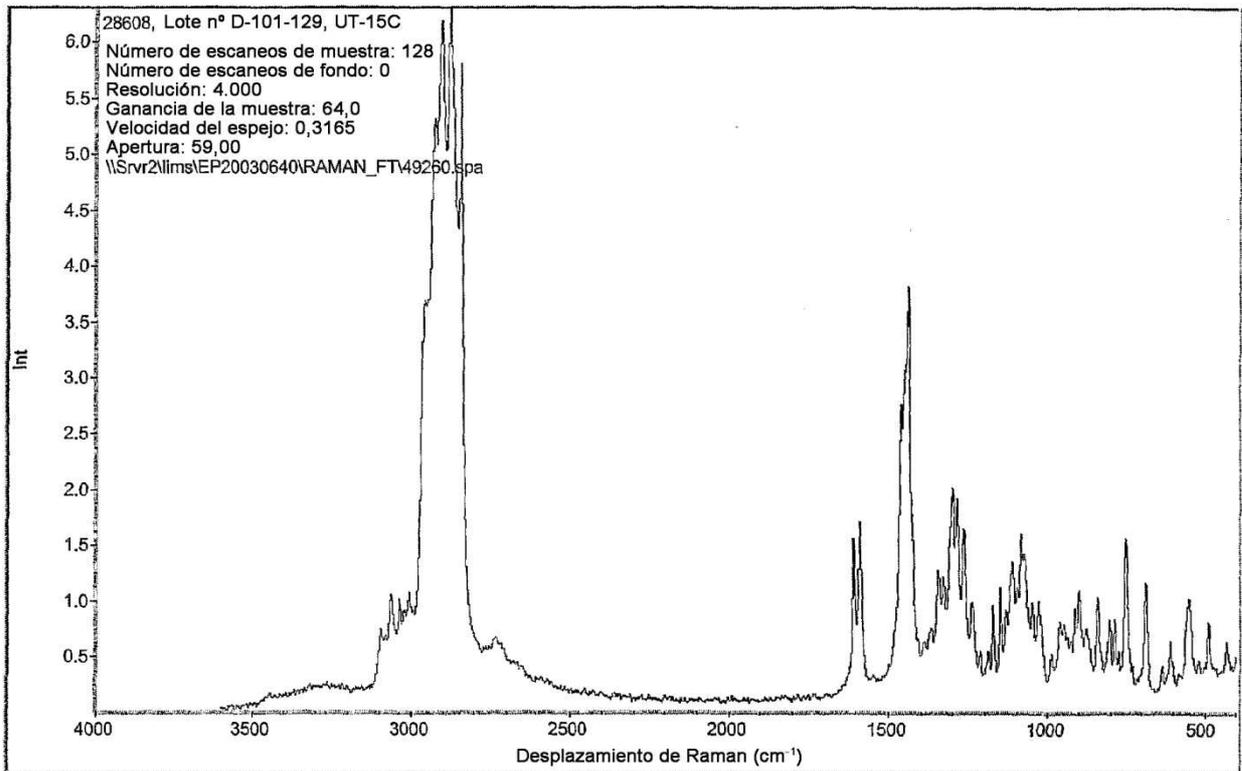


FIGURA 18

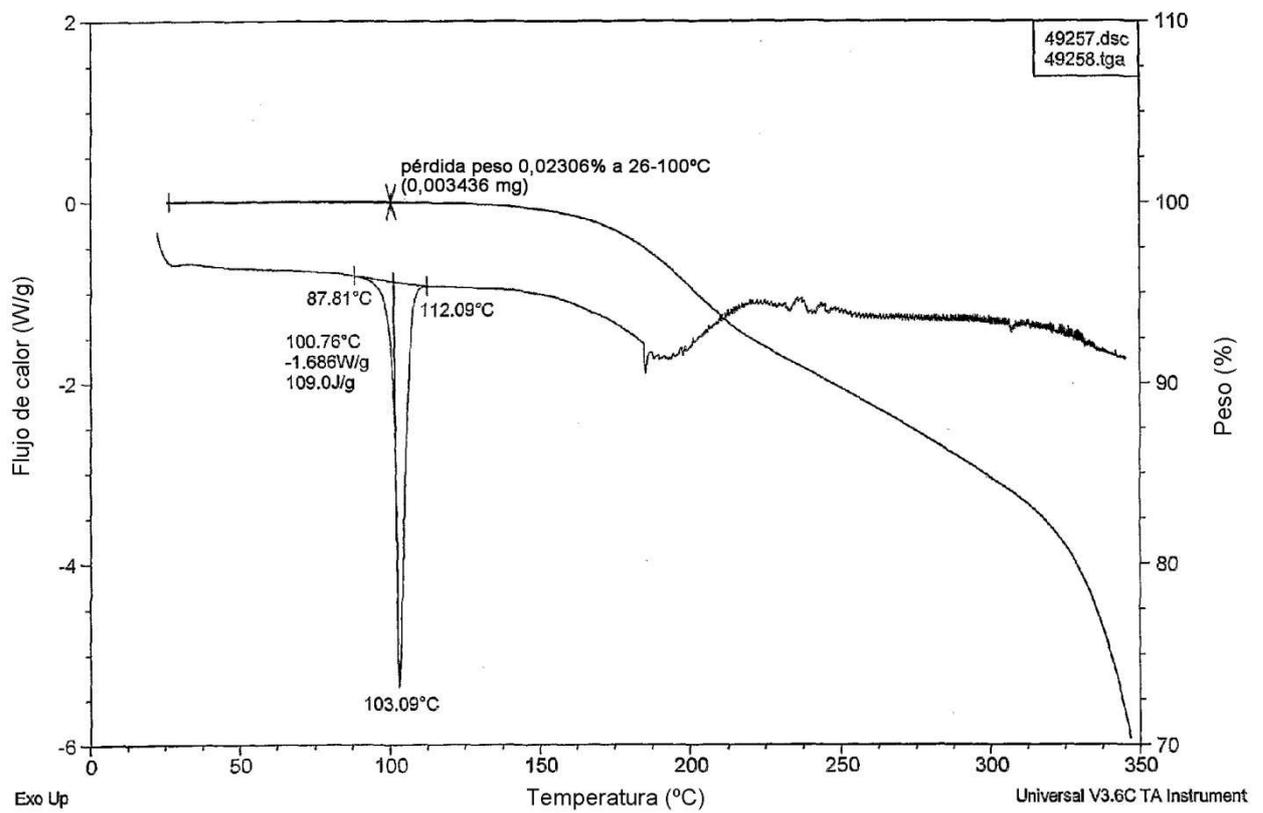


FIGURA 19

Treprostinil dietanolamina (UT-15C), 28608, D-101-129  
Archivo 49261

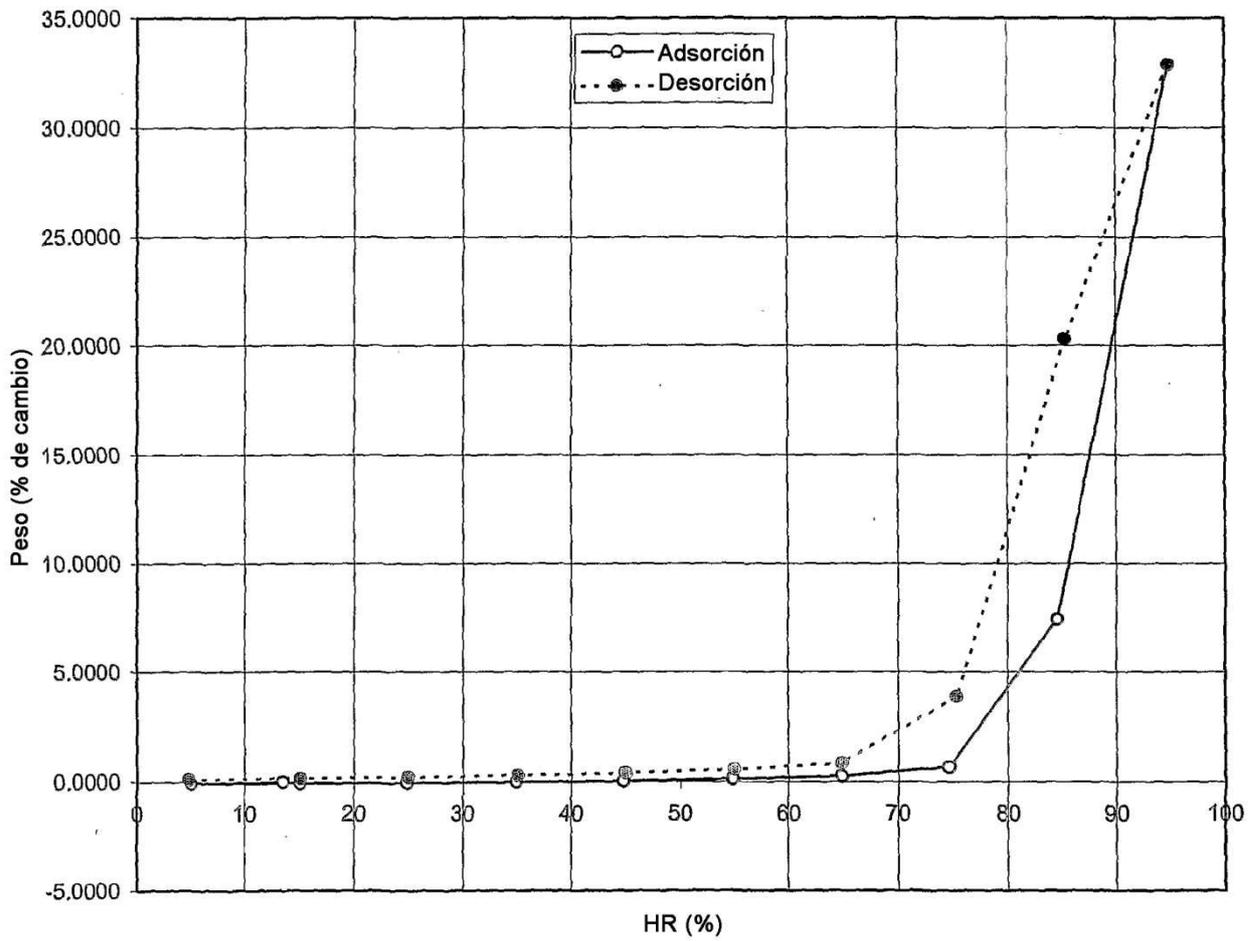


FIGURA 20

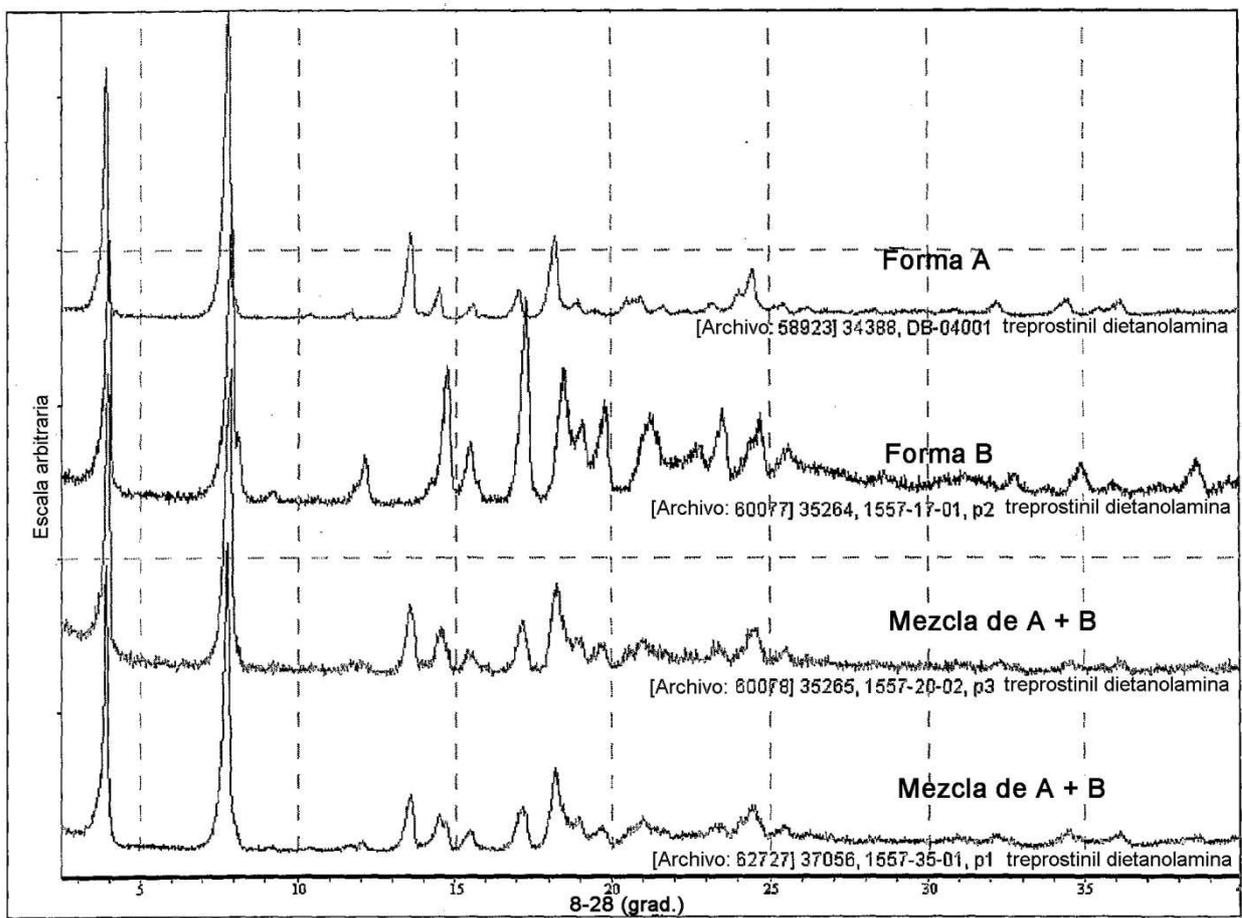


FIGURA 21

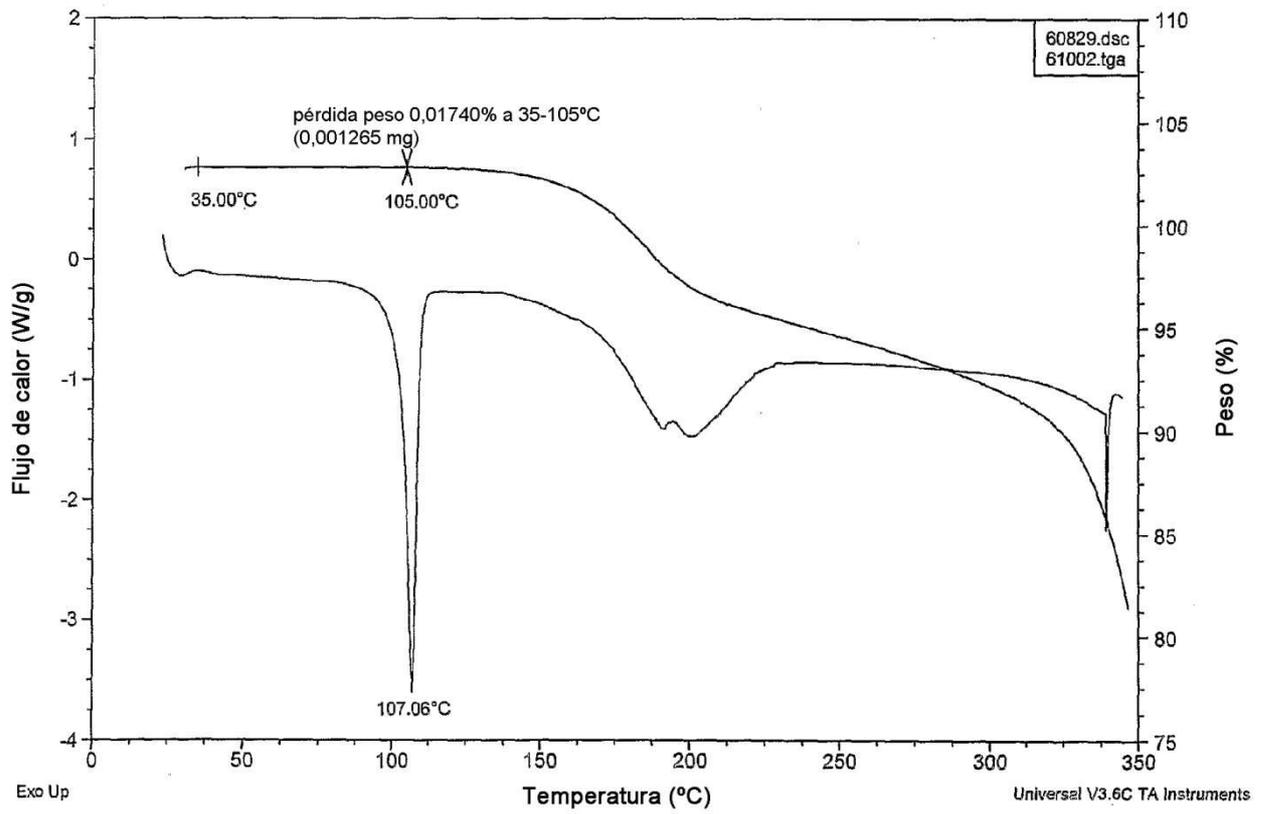


FIGURA 22

