(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 790 859**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 31/5585 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2011** **E 16182514 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020** **EP 3108888**

(54) Título: **Tratamiento para hipertensión pulmonar**

(30) Prioridad:

15.03.2010 US 282659 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2020

(73) Titular/es:

UNITED THERAPEUTICS CORPORATION (100.0%)
1040 Spring Street Silver Spring
Maryland 20910, US

(72) Inventor/es:

ROTHBLATT, MARTINE A. y
RUBIN, LEWIS J.

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 790 859 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento para hipertensión pulmonar

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional estadounidense con n.º de serie 61/282.659, presentada el 15 de marzo de 2010.

ANTECEDENTES

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una afección en la cual la presión en la circulación pulmonar se incrementa, causando en última instancia insuficiencia cardíaca y la muerte. A pesar de que se encuentran muchas causas y afecciones que se asocian con HAP, muchas de ellas comparten en común varias características patofisiológicas fundamentales. Una característica importante entre estos procesos es la disfunción del endotelio, la capa celular interna de todas las paredes vasculares, el cual normalmente es responsable de la producción y el metabolismo de una gran variedad de sustancias que regulan el tono vascular y reparan e inhiben la formación de coágulos. En el marco de la HAP, la disfunción endotelial puede conducir a la producción excesiva de sustancias nocivas y la producción deficiente de sustancias protectoras. Si este es el evento primario en el desarrollo de HAP o parte de una cascada aguas abajo permanece desconocido, pero en cualquiera de los casos es un factor importante en la vasoconstricción y la proliferación vascular progresivas que caracterizan la enfermedad.

El documento Journal of the Medical Association of Thailand, vol. 88, SUPPL. 8, paginas S60- S65 divulga que un tratamiento de combinación de beraprost oral e iloprost inhalado para la hipertensión pulmonar. El tratamiento condujo a una mejoría de la capacidad para ejercitarse y la presión sistólica del ventrículo derecho sin empeoramiento de la saturación de oxígeno.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un método terapéutico no invasivo para tratar la HAP.

RESUMEN

Una realización es una composición para uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en un sujeto en necesidad del mismo que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico oral para tratar la hipertensión pulmonar y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico inhalado para tratar la hipertensión pulmonar, donde el agente terapéutico oral y el agente terapéutico inhalado se coadministran, y donde el agente terapéutico oral es beraprost o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico inhalado es treprostinil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización alternativa proporciona una composición para uso en la reducción de un efecto secundario de un tratamiento de hipertensión pulmonar administrado por administración subcutánea o intravenosa en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico oral para tratar la hipertensión pulmonar y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico inhalado para tratar la hipertensión pulmonar, donde el agente terapéutico oral y el agente terapéutico inhalado se coadministran, y donde el agente terapéutico oral es beraprost o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico inhalado es treprostinil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El efecto secundario puede comprender hipotensión sistémica, infección, trombosis, dolor en la zona de infusión, interrupción repentina de la infusión resultando en la muerte, dolor de piernas, o combinaciones de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se especifique lo contrario, “un”, “uno” o “una” significa “uno o más” o “una o más”.

La expresión “coadministrar” tal y como empleado aquí significa que el agente terapéutico oral y el agente terapéutico inhalado se administran de modo que sus periodos efectivos de actividad biológica se solapen en el sujeto siendo tratado.

Una realización es un método para tratar la hipertensión pulmonar que comprende administrar conjuntamente a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico oral para tratar la hipertensión pulmonar y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico inhalado para tratar la hipertensión pulmonar. En una realización, el método reduce o elimina al menos un efecto secundario asociado con la monoterapia de cualquiera del agente terapéutico oral o del agente terapéutico inhalado o al menos un efecto secundario asociado con otros tratamientos para la hipertensión pulmonar, tales como la administración subcutánea o intravenosa de tales agentes. Por ejemplo, el efecto secundario que se elimina o se reduce en una realización de la coadministración actualmente descrita puede incluir hipotensión sistémica, infección, trombosis, dolor en la zona de infusión, la interrupción repentina de la infusión resultando en la muerte, dolor de piernas, o combinaciones de los mismos.

El agente terapéutico oral para tratar la hipertensión pulmonar es beraprost, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El agente terapéutico inhalado para tratar la hipertensión pulmonar es treprostinil, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el agente terapéutico inhalado es treprostinil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Formulaciones inhaladas adecuadas de treprostinil se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.756.033. En una realización, el agente terapéutico inhalado es una sal sódica de treprostinil, la cual está disponible comercialmente como Tyvaso®.

Se han identificado las anomalías en las tres vías principales basadas en el endotelio que sirven como la base para los tratamientos actuales para HAP:

(1) Sobreproducción de endotelina. La endotelina es una sustancia vasoconstrictora y angiogénica que se produce en exceso por el endotelio lesionado en HAP. Mediante el bloqueo del receptor, los antagonistas del receptor de endotelina (ARE) neutralizan las consecuencias de la síntesis excesiva de endotelina y producen un beneficio clínico.

(2) Subproducción de óxido nítrico (NO). El óxido nítrico es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación vascular que se subproduce en el endotelio vascular pulmonar lesionado en HAP. El óxido nítrico media estos efectos a través de GMP cíclico. Inhibiendo la descomposición de la enzima que cataboliza cGMP, inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5i) , tales como sildenafilo y tadalafilo, aumentan cGMP, minimizando así el impacto de la actividad de NO disminuida en la HAP, con un beneficio clínico resultante.

(3) Subproducción de prostaciclina. Las prostaglandinas son una familia heterogénea de endoperóxidos que se producen en una variedad de sistemas y células de órganos, y tienen una serie de importantes actividades reguladoras. En la vasculatura, la prostaglandina I2 (PGI_2, prostaciclina) es la prostaciclina más abundante e importante producida por el endotelio, y sirve como un potente vasodilatador e inhibidor del crecimiento y de la proliferación. Al igual que con NO, la producción de prostaciclina por el endotelio vascular pulmonar esta disminuida en el marco de la HAP. El tratamiento de la HAP con prostaciclina o sus análogos ha resultado en un beneficio clínico en la HAP.

De los diversos enfoques terapéuticos para tratar HAP actualmente disponibles, las terapias basadas en la prostaciclina son probablemente las más potentes. Por ejemplo, se ha demostrado que epoprostenol mejora la supervivencia en HAP. Sin embargo, estos enfoques tienen varias carencias. Específicamente, la “terapia de reemplazo de prostaciclina” en HAP puede ser engorrosa, compleja y peligrosa, debido a la farmacología de la sustancia. La prostaciclina se puede inactivar por un pH bajo, lo que la hace inadecuada para la administración oral, debido a que el bajo pH en el estómago puede inactivar el compuesto. Además, la vida media de la prostaciclina en la sangre es de 3-5 minutos, lo cual puede exigir una administración continua con el fin de lograr un efecto farmacológico sostenido. Por lo tanto, el epoprostenol (prostaciclina) debe ser administrado mediante un sistema intravenoso continuo, empleando una bomba de infusión y un catéter permanente insertado en la vena yugular interna o la vena subclavia. Complicaciones graves de este enfoque pueden incluir infecciones del torrente sanguíneo, funcionamiento defectuoso de la bomba y desplazamiento del catéter, y puede conducir a la muerte.

Enfoques alternativos a la terapia basada en la prostaciclina se pueden basar en el uso de análogos de la prostaciclina, tal como treprostinil e iloprost. Treprostinil, un análogo de acción más prolongada, se puede administrar por vía intravenosa y por vía subcutánea, aunque el primer enfoque tiene las mismas limitaciones que epoprostenol y el segundo enfoque está limitado por dolor local. Puede ser deseable el uso de los pulmones como un lugar de administración de la terapia con prostaciclina: en primer lugar, la vasculatura pulmonar es el lugar de la enfermedad, y la proximidad del espacio alveolar a la vasculatura permitirá una mayor concentración de fármaco en el lugar de la enfermedad, cuando se administra por la vía inhalatoria, en comparación con la ruta sistémica. En segundo lugar, la gran área de superficie del pulmón y su vasculatura puede promover la rápida absorción de fármaco en la circulación sistémica para facilitar la adecuada circulación y distribución del fármaco. Tanto treprostinil como iloprost están aprobados para su administración inhalada en HAP.

Una limitación de la terapia solo con prostanoides inhalados en HAP, es la capacidad de liberar fármaco suficiente para equiparar a las cantidades que se pueden liberar por la vía parenteral. Dosis superiores a aquellas aprobadas para iloprost o treprostinil inhalados son mal tolerados debido a los efectos irritantes locales en las vías respiratorias y la rápida absorción por la circulación sistémica, derivando en efectos secundarios intolerables. Pacientes que se agravan con la terapia inhalada todavía pueden todavía responder a terapia parenteral. Esto sugiere que se necesitan cantidades mayores de prostaciclina para estos pacientes que las que pueden ser administradas de manera efectiva solamente por la vía inhalada.

Análogos de la prostaciclina oral, cuando se usan solos, pueden ser menos sensibles al pH gástrico, pero su biodisponibilidad puede ser baja. Beraprost, un análogo oral de la prostaciclina, puede estar limitado en su capacidad de producir beneficios a largo plazo en HAP, en gran parte debido a la incapacidad de liberar suficiente

fármaco a la circulación, sin producir efectos secundarios gastrointestinales locales intolerables. El treprostinil está siendo sometido a ensayos clínicos como un análogo de prostaciclina administrado oralmente para HAP, pero hasta el momento la tolerabilidad de dosis destinadas a producir niveles terapéuticos en sangre ha sido un factor limitante.

Los inconvenientes de los tratamientos descritos anteriormente se pueden superar mediante la utilización conjunta de dos portales no invasivos para la disponibilidad del fármaco. Tal combinación puede ser más eficaz que cualquiera de las rutas solas, y puede aproximarse más a la eficacia de la terapia parenteral, sin sus toxicidades inherentes. En particular, en una realización, se puede emplear una combinación de administración inhalada y oral. En una realización, se administran al menos dos composiciones farmacéuticas a un sujeto con necesidad de las mismas por dos rutas diferentes. Las composiciones pueden ser iguales o diferentes. Esta combinación puede superar los desafíos que encara la terapia basada en prostaciclina con respecto a la toxicidad de la administración parenteral y la capacidad limitada para liberar cantidades suficientes del fármaco eficaz por vía no parenteral.

PROSTACICLINA

La prostaciclina empleada en la terapia como se describió anteriormente puede ser cualquier tipo de prostaciclina (PGI2) , o un análogo de la misma, conocidos en la técnica, tal como uno cualquiera de la familia de eicosanoides. En una realización, puede ser cualquier prostaciclina y/o su análogo que sea adecuado para tratar síntomas de HAP. Por ejemplo, la prostaciclina puede ser epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost, un análogo de cualquiera de los mismos, o combinaciones de los mismos. El beraprost se puede emplear para causar vasodilatación, lo cual a su vez puede disminuir la presión arterial. El beraprost también puede inhibir la agregación plaquetaria.

Dependiendo de las rutas de administración escogidas, se pueden emplear composiciones farmacéuticas diferentes o iguales en las realizaciones. Por ejemplo, en una realización de la terapia, se puede emplear una combinación de beraprost y treprostinil. Específicamente, en una realización de la terapia combinada, una primera composición farmacéutica administrada oralmente a un sujeto comprende la prostaciclina, beraprost, y una segunda composición farmacéutica administrada por inhalación a un sujeto comprende la prostaciclina, treprostinil.

TERAPIA COMBINADA

En una realización, la coadministración se puede llevar a cabo con cualquier combinación del agente oral y de inhalación, como descrito anteriormente. En un aspecto no reivindicado, el agente de administración oral puede ser treprostinil, y el agente de inhalación puede ser iloprost o Aviptadil. Preferiblemente, en un aspecto, el agente terapéutico inhalado es Tyvaso o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente de administración oral es bosentán o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto alternativo, el agente terapéutico inhalado es Tyvaso o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente de administración oral es sildenafilo o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

El momento de la coadministración puede variar, dependiendo de la necesidad del paciente. Por ejemplo, la inhalación se puede dar cuatro veces al día, mientras que la administración oral se puede dar dos veces al día. Por ejemplo, dos de las dosificaciones orales pueden coincidir con dos de las cuatro inhalaciones. Alternativamente, no necesitan coincidir para el beneficio terapéutico. En una realización alternativa, la inhalación se puede dar con una frecuencia distinta de cuatro, tal como uno, dos, tres, cinco, o más, y la administración oral se puede dar con una frecuencia distinta de dos, tal como uno, tres, cuatro, o más. Tal y como descrito anteriormente, la administración de la inhalación y la administración oral pueden superponerse, pero no lo necesitan.

Debido a que casi toda la sangre circula a través de los pulmones, si los pulmones se vuelven demasiado constreñidos, la sangre puede tener dificultades para quedar adecuadamente oxigenada y circulando a través de los pulmones. Este problema puede agravarse con hipertensión pulmonar porque las plaquetas de los pacientes son también excesivamente adhesivas a las paredes arteriales pulmonares. Por lo tanto, el efecto combinado de la constricción arterial pulmonar y la adhesión de plaquetas restringe en gran medida el flujo sanguíneo a través de las arterias pulmonares, causando que el lado derecho del corazón se dilate mientras trata de bombear suficientemente fuerte para forzar la sangre a través de los alveolos, resultando en última instancia en fallo cardíaco derecho. La terapia combinada aquí descrita puede eliminar o aliviar de manera efectiva tal problema.

En una realización, la terapia combinada aspira a que la inhalación proporcione una potente vasodilatación de las arterias pulmonares y a que la administración oral proporcione unos deseables beneficios anti-plaquetas, tales como prevenir que las plaquetas se vuelvan demasiado adhesivas a las arteriolas pulmonares. La dosificación del agente de inhalación y oral respectivos se puede optimizar de manera que la inhalación pueda proporcionar el máximo efecto de vasodilatación en las arterias pulmonares del paciente y que el agente de administración oral pueda proporcionar un beneficio anti-plaquetas óptimo. Otros beneficios que pueden ser proporcionados por la presente terapia combinada, como se ha descrito anteriormente, pueden incluir hipotensión sistémica, infección, trombosis, dolor en la zona de infusión, interrupción repentina de la infusión resultando en muerte, o dolor de piernas.

La invención se ilustra adicionalmente mediante, aunque de ningún modo se limita a, los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1 (ejemplo de referencia)

La nueva directriz para el diagnóstico y el tratamiento de HAP por Galie et al., 2009, enfatiza la necesidad de investigar una terapia combinada. Los resultados presentados aquí se pueden considerar de relevancia médica, debido a que será la primera terapia combinada autorizada, cumpliendo tal necesidad médica. Además, la patogénesis de HAP no se entiende completamente, y parece plausible la justificación de una terapia combinada dirigida a dos vías fisiopatológicas diferentes, especialmente en una enfermedad letal como HAP.

La combinación de Tyvaso con cualquiera de bosentán o sildenafilo no mostraron interacciones farmacocinéticas (PK) relevantes, incrementando la viabilidad de tal combinación, donde no se esperan ajustes de dosis. Esto está en contraste con las interacciones PK observadas cuando se coadministran sildenafilo y bosentán, o tadalafilo y bosentán. La experiencia clínica con otros prostanoides, en particular Remodulin (infusión SC) y Ventavis (inhalación) , respaldo adicionalmente la eficacia de treprostinil, aunque como una monoterapia. Tyvaso tema una ventaja de aplicación más sencilla que Remodulin, y se esperaba un mejor cumplimiento del mismo que con Ventavis debido a menos aplicaciones diarias. Sin embargo, la población objetivo que se puede beneficiar de esta terapia combinada se puede definir mejor.

El estado del paciente puede definirse como: estable satisfactorio, estable y no satisfactorio, o inestable y agravándose. Se puede asumir que los pacientes reclutados en TRIUMPH eran pacientes “estables y no satisfactorios”, basado en su PM6M (prueba de la marcha de 6 minutos) de alrededor de 350 m y la OMS CF III. Si esta asunción es correcta, entonces la terapia combinada en realidad no ha logrado el objetivo deseable (es decir, el estado estable y satisfactorio como se define en las directrices) , sino más bien, simplemente ha mejorado la capacidad de ejercitarse (y como se propone en la indicación). Esto puede ser aceptable tal y como se ha indicado anteriormente, después de definir adecuadamente la población objetivo como pacientes clínicamente estables. Esto también previene usar Tyvaso como un sustituto de epoprostenol, el cual es la primera elección en los pacientes más graves o inestables.

Teniendo en cuenta que el treprostinil es el mismo constituyente activo tanto en la preparación SC como en la inhalación, se deben abordar varias cuestiones. Tras el registro de Remodulin SC y a través de la experiencia clínica propiamente dicha, parecía que la dosis efectiva estaba por encima de la usada en los estudios clínicos pivotales, que era aproximadamente de 10 ng/kg/min. El intervalo típico para las dosis de Remodulin en la práctica clínica actual se estima que es aproximadamente 20-100 ng/kg/min, con un promedio de 53 ng/kg/min. Tal como se ha observado por los presentes inventores, esta necesidad de escalado continuo de la dosis con el uso crónico solo se observa con infusión continua. Una posible explicación de esta diferencia es la funcionalidad de los receptores de prostaciclina en vista de la exposición continua versus exposición intermitente al fármaco, donde se observa más tolerancia que con el primer método.

Esta explicación parece plausible, considerando que el estudio de extensión a largo plazo no se controla activamente, y no se puede excluir la necesidad de escalado de la dosis. En el estudio abierto de extensión a largo plazo TRIUMPH, ya se han usado dosis de hasta 72 μg cuatro veces al día. No se puede excluir la posibilidad de usar dosis incluso más altas, tal como se practica actualmente con Remodulin. Sin embargo, se debe añadir una advertencia adecuada, para subsanar cualquier falta de datos de seguridad. Resumiendo, la eficacia de la inhalación de treprostinil se basa en los resultados de un ensayo pivotal, el cual mostro un incremento estadísticamente significativo en la PM6M en pacientes administrados con inhalación de treprostinil, además de bosentán o sildenafilo. La combinación satisface una necesidad médica no satisfecha de una terapia combinada, pero el grupo objetivo se debería definir como pacientes clínicamente estables.

EJEMPLO 2 (ejemplo de referencia)

La fase controlada con placebo de TRIUMPH mostro que la administración de Tyvaso además de bosentán o sildenafilo resulto en una mejora promedio significativa de + 21,6 metros en la PM6M, en comparación con los +3,0 metros en el grupo placebo. Esto fue acompañado por una mejora en el nivel de NT-pro-BNP, y en algunas puntuaciones de Calidad de Vida, pero no en la clase funcional o en el tiempo hasta el empeoramiento clínico. Con una duración del estudio de 12 semanas, de hecho no se esperaban efectos significativos en los objetivos últimos.

Los datos a largo plazo respaldan la durabilidad a largo plazo de los resultados, aunque son difíciles de interpretar considerando el diseño no controlado.

Tyvaso es la primera aplicación de una terapia combinada en el tratamiento de HAP. El incremento documentado en la PM6M está en línea con el mostrado con otras combinaciones, en particular, iloprost en terapia existente con bosentán, sildenafilo además de epoprostenol, y tadalafilo además de bosentán. Los resultados actuales se consideran de relevancia médica, debido a que será la primera terapia combinada autorizada, cumpliendo tal necesidad médica. Además, la patogénesis de HAP no se entiende completamente, y parece plausible la justificación de una terapia combinada que se dirige a dos vías fisiopatológicas diferentes, especialmente en una

enfermedad letal como HAP. La combinación de Tyvaso con bosentán o sildenafilo no mostro interacciones PK relevantes, incrementando la viabilidad de tal combinación, donde no se esperan ajustes de dosis. Esto es un contraste con las interacciones PK observadas cuando se coadministran sildenafilo y bosentán, o tadalafilo y bosentán. La experiencia clínica con otros prostanoides, en particular Remodulin (infusión SC) y Ventavis (inhalación) , da soporte adicional a la eficacia de treprostinil, aunque como una monoterapia. Tyvaso tema una ventaja obvia de aplicación más sencilla que Remodulin, y los presentes inventores esperan un mejor cumplimiento que con Ventavis debido a menos aplicaciones diarias. Sin embargo, el grupo objetivo de esta terapia combinada con Tyvaso se debería definir adecuadamente como pacientes clínicamente estables, para prevenir usar Tyvaso como un sustituto de epoprostenol, el cual está indicado específicamente para pacientes inestables.

La combinación de Tyvaso con cualquiera de bosentán o sildenafilo (dos tratamientos orales de HAP) parece factible, ya que se dirige a dos vías fisiopatológicas diferentes. No se observan interacciones PK. La ganancia en el PM6M es moderado, pero en línea con otras combinaciones. La eficacia de Tyvaso también esta soportada por la eficacia anteriormente mostrada para Remodulin o Ventavis. Promete además una aplicación más sencilla y menos frecuente. Sin embargo, como con otros prostanoides, no se puede excluir la tolerancia al efecto y la necesidad de dosis más altas con la administración crónica.

Aun no se extraen conclusiones con respecto a la superioridad de Tyvaso cuando se combina con bosentán en comparación con cuando se combina con sildenafilo. Es aceptable la combinación de Tyvaso con cualquiera de los fármacos, siempre y cuando el grupo objetivo se defina adecuadamente como pacientes clínicamente estables y los objetivos esperados del tratamiento estén claros.

EJEMPLO 3 (ejemplo de referencia)

Remodulin® por inyección (treprostinil sódico) ha sido aprobado en los Estados Unidos y otros países para la infusión continua subcutánea e intravenosa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP). La Solución para Inhalación Tyvaso® (treprostinil) también ha sido aprobada en los Estados Unidos para el tratamiento de HAP. Treprostinil es un bencindeno tricíclico químicamente estable, análogo de la prostaciclina (PGI2) , que exhibe efectos anti-agregacion de plaquetas y potentes efectos vasodilatadores. UT-15C es la sal dietanolamínica de treprostinil, actualmente en desarrollo por United Therapeutics Corporation como una opción de tratamiento oral de liberación sostenida para HAP.

Resumen: Dado que la molécula bioactiva idéntica, treprostinil, es administrada por cada una de estas vías de administración, el presente estudio se ha realizado para ayudar a determinar si el tratamiento combinado con treprostinil oral más inhalado (UT-15C más Tyvaso) puede tener efectos aditivos sobre la hemodinámica cardiopulmonar en un modelo de rata HAP. Sena clínicamente deseable si la dosificación combinada oral más inhalada pudiera prevenir, o retrasar el momento de inicio de la terapia parenteral, la cual es la ruta más invasiva y se reserva por lo general para la enfermedad avanzada.

Este estudio empleo la administración de un agonista de tromboxano para elevar la presión arterial pulmonar (PAP) en la rata como modelo para HAP. Se administro treprostinil a las ratas por sonda oral (UT-15C) , inhalación solamente por la nariz (Tyvaso) o en un régimen combinado oral + inhalación, seguido de la evaluación de la PAP. En este experimento inicial en un modelo HAP de roedor de nuevo desarrollo para supervisar mediciones de la PAP durante la terapia con treprostinil, la terapia con treprostinil en general redujo la PAP durante la condición de HAP, independientemente de la vía de administración. Además, se observó una reducción adicional de la PAP (ya sea en magnitud o duración) cuando se administró treprostinil por vía oral, adicionalmente a una dosis baja de treprostinil inhalado como parte de un régimen de dosificación combinada.

Diseño Experimental: Para este estudio, se desarrolló un modelo de rata de HAP aguda con la capacidad de medir PAP en tiempo real mediante telemetría con un catéter implantado quirúrgicamente en la arteria pulmonar de la rata. Para inducir HAP en este modelo, se administró una infusión intravenosa (IV) de 15 minutos del agonista de tromboxano, U44069, y se controló la PAP y se registró cada 5 segundos.

Para establecer este modelo, se llevó a cabo la prueba inicial y la optimización de la tasa de concentración e infusión de U-44069 para lograr de la mejor manera una PAP elevada. También se realizaron estimaciones preliminares para encontrar intervalos de dosis para la eficacia de treprostinil oral o inhalado a dosis para las que previamente se ha demostrado que tienen toxicidades limitadas en estudios GLP preclínicos con animales. Siguiendo los estudios preliminares individuales para encontrar los intervalos de treprostinil oral e inhalado, se llevó a cabo una administración combinada de treprostinil oral + inhalado. El diseño y resultados del estudio se describen a continuación.

Diseño del estudio

Número de Grupo	Designación del Grupo	Nivel de Dosis Objetivo para Sonda (mg/kg/día)	Concentración de Formulación para Sonda (mg/ml)	Nivel de Dosis Objetivo[A] para Inhalación (μg/kg/día)	Duración de la exposición por inhalación (min)	Número de Animales
						Machos
1	Dosis baja	5	1	5,26	9	2
2	Dosis Intermedia	10	2	10,6	17	2
3	Dosis Alta	15	3	34,1	55	2

[A]Niveles de dosis objetivo se calculan sobre la base de un peso corporal estimado de 0,3 kg.

Dosis IV de U-44069 para elevar PAP:

Los animales recibieron U-44069 (0, 5 mg/ml) a una tasa de dosis de 10 ml/kg/hr durante 15 minutos para una dosis total de 1, 25 mg/kg/dosis. Los animales recibieron de 3 a 4 dosis IV/sesión, tal y como se detalla a continuación.

Dosis 1, sonda oral:

1. Los animales fueron tratados como sigue:

2. IV durante 15 minutos

3. Sonda oral, tan pronto como sea posible después de la infusión de 15 minutos

4. 1 hora después del sondado, IV durante 15 minutos.

5. 2 horas después del sondado, IV durante 15 minutos.

Dosis 2, inhalación:

Los animales fueron tratados como sigue:

1. IV durante 15 minutos

2. Exposición a inhalación, tan pronto como sea posible después de la infusión de 15 minutos

3. Aproximadamente 5 minutos después de completar la inhalación, IV durante 15 minutos.

4. 1 hora después de, IV durante 15 minutos

Dosis 3, inhalación y sonda oral:

Los animales fueron tratados como sigue:

1. IV durante 15 minutos

2. Sonda oral, tan pronto como sea posible después de la infusión de 15 minutos

3. Exposición a inhalación, tan pronto como sea posible después del sondado oral. Todos los animales fueron expuestos a la dosis baja (5,26 μg/kg).

4. Aproximadamente 5 minutos después de completar la inhalación, IV durante 15 minutos.

5. 1 hora después de, IV durante 15 minutos

6. 2 horas después del sondado oral, IV durante 15 minutos para 2 animales (1 dosis oral baja y 1 alta)

Resultados de Dosificación Inhalada, Oral y Combinada de Treprostinil:

La siguiente figura resume los resultados de las rutas separadas o la administración combinada de treprostinil para los animales individuales con telemetría. Los valores máximos de PAP durante las infusiones de U-44069 se expresan como el % de cambio desde la PAP de la línea base (sin tratar).

- En todas las ocasiones reportadas, la dosificación IV de U-44069 aumento la PAP hasta al menos el 150% de la línea de base, a excepción del animal 2001. Sin embargo, hay que señalar que las presiones de la línea base para este animal son significativamente mayores que para los otros animales.

- Inhalación- 5,26, 10,6, o 34,1 μg/kg/día: se redujo la PAP hasta aproximadamente el 120% de la línea de base después de la exposición por inhalación en todos los niveles de dosis y fue relativamente estable durante la inyección de 15 minutos. Después de una inyección IV adicional de U-44069 1 hora después de completar las exposiciones por inhalación, la PAP se incrementó significativamente cuando se compara con los valores Inmediatamente Posteriores a la Dosificación (IPD). A 1 h posterior a la dosificación (PD) , la PAP se incrementó significativamente cuando se compara con los valores IPD.

- Sonda oral- 5, 10, o 15 mg/kg/dosis: generalmente se observaron disminuciones de la PAP de una manera relacionada con la dosis, en ambos puntos temporales evaluados de 1h PD y de 2h PD.

- Dosificación Combinada- dosis baja inhalada (5,26 μg/kg/día) + dosis por sonda oral baja (5 mg/kg/dosis) , intermedia (mg/kg/dosis) , o alta (5 mg/kg/dosis) :

  - Grupo 1: La dosificación combinada de treprostinil exhibió un efecto sostenido de 1h, el cual no se observó cuando se administró solamente treprostinil inhalado en dosis baja. La reducción sostenida en la PAP era probablemente más evidente en el animal #1001 debido a que el U-44069 tuvo un mayor efecto farmacológico sobre el aumento de PAP en este animal, y la acción de treprostinil para reducir PAP con respecto a los valores de la línea de base fue más aparente.

  - Grupo 2: Para ambos animales, la reducción de la PAP fue equivalente o mayor en el punto temporal IPD, a pesar de que la dosis baja inhalada (5,26 μg/kg/día) en el régimen de dosificación combinada es la mitad de la dosis intermedia de inhalación individual (10,6 μg/kg/día). Para el animal # 2002, el aumento de la reducción de la PAP se mantuvo durante 1h PD y esta reducción fue incluso mayor que la dosis oral individual. Para el animal #2001, la reducción de la PAP fue mayor (posiblemente aditiva) IPD y ligeramente inferior a 1h PD cuando se compara con la dosis intermedia de inhalación individual, aunque era ligeramente superior a la oral solamente a 1h PD. Esto podría ser debido a la variabilidad en este animal. Además, el U-44069 tenía un mayor efecto farmacológico sobre el aumento de PAP en el animal #2002, lo cual probablemente permitió una mayor acción de treprostinil para reducir PAP con respecto a los valores de la línea de base.

  - Grupo 3: A pesar de que la dosis inhalada baja (5,26 μg/kg/día) en el régimen de dosificación combinada es inferior a 6 veces la dosis alta (34,1 μg/kg/día) administrada en la condición de inhalación individual, la capacidad del régimen de dosificación combinada para reducir PAP en el punto temporal IPD fue equivalente a (#3001) o mayor que (#3002) la inhalación de alta dosis individual, y este efecto se mantuvo hasta 1 h PD. El U- 44069 tuvo un mayor efecto farmacológico sobre el aumento de PAP en el animal #3002 durante el componente de dosificación combinada, lo cual probablemente permitió que el treprostinil redujera mejor la PAP en el punto temporal IPD.

  - Para la dosificación combinada, también pareció que los animales que respondieron bien al treprostinil vía inhalación y no tan bien al treprostinil por vía de una sonda oral (#1001 y #2002) fueron también más capaces de mostrar un efecto sostenido a 1h PD durante la terapia de inhalación. Estudios más refinados para determinar intervalos de dosis (puntos de dosificación y temporales para mediciones de PAP) nos ayudaran a comprender mejor esta observación.

Aunque lo anterior se refiere a realizaciones preferidas particulares, se entenderá que la presente invención no está tan limitada. A los expertos en la técnica se les ocurrirá que se pueden realizar diversas modificaciones a las realizaciones divulgadas y que se prevé que tales modificaciones estén dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición para uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en un sujeto en necesidad del mismo que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico oral para tratar la hipertensión pulmonar y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico inhalado para tratar la hipertensión pulmonar, donde el agente terapéutico oral y el agente terapéutico inhalado se coadministran, y donde el agente terapéutico oral es beraprost o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico inhalado es treprostinil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Composición para uso según la reivindicación 1, donde el sujeto es un ser humano.

3. Composición para uso según la reivindicación 1, donde el agente terapéutico inhalado es una sal sódica de treprostinil.

4. Composición para uso según la reivindicación 1, donde la coadministración retrasa el momento de iniciación de la terapia parenteral para la hipertensión pulmonar en comparación con la terapia con bien un agente terapéutico oral o bien inhalado para la hipertensión pulmonar, usado solo.

5. Composición para uso en la reducción de un efecto secundario de un tratamiento de hipertensión pulmonar administrado por administración subcutánea o intravenosa en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico oral para tratar la hipertensión pulmonar y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente terapéutico inhalado para tratar la hipertensión pulmonar, donde el agente terapéutico oral y el agente terapéutico inhalado se coadministran, y donde el agente terapéutico oral es beraprost o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el agente terapéutico inhalado es treprostinil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Composición para uso según la reivindicación 5, donde el sujeto es un ser humano.

7. Composición para uso según la reivindicación 5, donde el agente terapéutico inhalado es una sal sódica de treprostinil.

8. Composición para uso según la reivindicación 5, donde el efecto secundario comprende hipotensión sistémica, infección, trombosis, dolor en la zona de infusión, interrupción repentina de la infusión resultando en la muerte, dolor de piernas o combinaciones de los mismos.