



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 347 254**

51 Int. Cl.:
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04814462 .0**
96 Fecha de presentación : **16.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1696900**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

54 Título: **Utilización de treprostinil para el tratamiento de las lesiones isquémicas.**

30 Prioridad: **16.12.2003 US 529622 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2010

73 Titular/es: **United Therapeutics Corporation**
1040 Spring Street
Silver Spring, Maryland 20910, US

72 Inventor/es: **Wade, Michael;**
Jeffs, Roger A.;
Roscigno, Robert;
Strootman, Deborah y
Bronstein, Kathryn

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 347 254 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

Utilización de treprostinil para el tratamiento de las lesiones isquémicas.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a la utilización de treprostinil o derivados del mismo, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar y/o prevenir lesiones isquémicas, tales como úlceras digitales (dedos de manos y pies) y lesiones necróticas, causadas por escleroderma, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud, fenómeno de Raynaud u otras afecciones.

Antecedentes

15 El treprostinil, también conocido como UT-15, es un compuesto conocido que se ha dado a conocer en la patente US nº 4.306.075 en el Ejemplo 33. El treprostinil es un análogo sintético del epoprostenol, una prostaglandina F₁. Entre las actividades atribuidas a los diversos compuestos de dicha patente se incluyen la inhibición de la proliferación de células de músculo liso, la inhibición de la agregación plaquetaria, la inhibición de la secreción de citoquinas, la reducción de la secreción gástrica, la vasodilatación y la broncodilatación.

20 La patente US nº 5.153.222 da a conocer la utilización de teprostinil y compuestos relacionados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. La patente US nº 6.054.486 da a conocer la utilización de treprostinil y compuestos relacionados para el tratamiento de las enfermedades vasculares periféricas, tales como la enfermedad oclusiva arterial periférica y la claudicación intermitente. Patterson *et al.*, *Amer. J. of Cardiology* 75:26A-33A, 1995, han demostrado los efectos vasodilatadores del treprostinil en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III o de clase IV.

25 Clapp *et al.*, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 26(2):194-201, 2002, han demostrado que el treprostinil inhibe la proliferación de las células de músculo liso de arterias pulmonares humanas. Raychaudhuri *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277 (36):33344-8, 2002, han dado a conocer que el treprostinil inhibe la secreción inflamatoria de citoquinas (factor α de necrosis tumoral, interleuquina-1 β , interleuquina-6 y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos) y la expresión génica por parte de macrófagos alveolares humanos.

30 Los pacientes con enfermedades o afecciones tales como el escleroderma (incluyendo la esclerosis sistémica) experimentan, entre otras cosas, anomalías de los vasos sanguíneos que riegan la piel. Como resultado, estos pacientes experimentan ulceraciones o incluso áreas de necrosis (muerte del tejido) en determinadas partes de su piel. Las lesiones isquémicas asociadas a enfermedades tales como el escleroderma tienden a producirse en las manos y dedos, con frecuencia sobre los nudillos, aunque también sobre otras prominencias óseas, tales como codos, rodillas, caderas, tobillos y dedos de los pies.

35 Hasta el momento, los cuidados estándares para el tratamiento de las lesiones isquémicas ha incluido la administración de apósitos hidrocoloides, pomadas antibióticas tópicas, analgésicos para el dolor, desbridamiento y cuidado de heridas para las heridas isquémicas. Aunque determinados tipos de apósito en ocasiones pueden ayudar en la cicatrización de lesiones, estos tratamientos con frecuencia fracasan.

40 Otros investigadores han sugerido que la ilomedina, un análogo estable de prostaciclina, puede cicatrizar úlceras isquémicas en las extremidades inferiores, tal como se ha observado en pacientes con la enfermedad de Buerger. Fiessinger y Schafer, *Lancet* 335(8689):555-7, 1990; Norgren *et al.*, *Eur. J. Vasc. Surg.* (5):463-7, 1990; Benthin, *Ugeskr Laeger* 157(36):4946-7, 1995. Otros han sugerido que los pacientes tratados con ilomedina pueden mostrar mejoras en la frecuencia y severidad de los ataques de Raynaud (Kyle *et al.*, *J. Rheumatol.* (9):1403-6, 1992; McHugh *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* 47(1):43-7, 1988.

45 Mohler *et al.*, *Vascular Medicine* 5:231-237, 2000, han demostrado en pacientes con claudicación intermitente severa, que el treprostinil causa un incremento del flujo sanguíneo en vasos sanguíneos grandes de las extremidades inferiores, tales como las arterias femoral común, femoral superficial, poplítea y arterial tibial. Estos investigadores también han encontrado que el treprostinil estimula un flujo de sangre detectable en los tobillos de determinados pacientes con enfermedad arterial periférica, quienes de otra manera mostraban un flujo sanguíneo mínimo o no detectable en ausencia de tratamiento. De manera similar, los investigadores descubrieron que algunos pacientes mostraban registros mejorados del volumen del pulso en las extremidades inferiores con el tratamiento de treprostinil.

50 Las lesiones isquémicas, y particularmente las lesiones isquémicas digitales, tales como las causadas por la esclerosis sistémica, resultan extremadamente dolorosas, debilitantes y cicatrizan lentamente. De esta manera, existe la necesidad de identificar métodos viables, así como kits, que pueden utilizarse para evitar y tratar dichas lesiones. La presente invención satisface esta necesidad y también proporciona ventajas relacionadas.

Sumario

65 La administración de treprostinil o sus derivados según las reivindicaciones, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, reduce la incidencia, número, tamaño y severidad de las lesiones isquémicas, incluyendo las lesiones isquémicas digitales (tales como úlceras y lesiones necróticas), presentes en sujetos con enfermedades tales como el es-

cleroderma, la enfermedad de Buerger, la enfermedad de Raynaud, el fenómeno de Raynaud, y otras afecciones. El treprostinil resulta muy adecuado para la prevención y el tratamiento de las lesiones isquémicas, incluyendo las lesiones isquémicas digitales, debido a que el compuesto es un análogo estable de prostaglandina, puede utilizarse por vía intravenosa, no resulta degradado al pasar a través de los pulmones, y presenta una vida media biológica prolongada.

5 De acuerdo a lo expuesto anteriormente, la presente invención proporciona el tratamiento o la prevención de lesiones isquémicas, tales como las lesiones isquémicas digitales, en sujetos con escleroderma (incluyendo la esclerosis sistémica), la enfermedad de Buerger, la enfermedad de Raynaud, el fenómeno de Raynaud, u otras afecciones, que comprende administrar en un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de treprostinil, sus derivados según las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Breve descripción de las figuras

15 La figura 1 representa el diseño de un estudio que examina la utilización del treprostinil para el tratamiento y la prevención de lesiones isquémicas digitales en pacientes con esclerosis sistémica.

La figura 2 indica la disposición de los pacientes enrolados en el estudio.

20 La figura 3 es un gráfico que representa el tamaño de las lesiones diana durante la terapia de treprostinil.

La figura 4 es un gráfico que representa la mejora media del diámetro de las lesiones isquémicas digitales de momento basal.

25 La figura 5 es un gráfico de columnas que representa el número de lesiones isquémicas totales y nuevas.

La figura 6 es un gráfico de columnas que representa las medidas subjetivas de lesiones isquémicas digitales.

30 La figura 7 muestra la resolución de lesiones isquémicas digitales diana sobre la tercera falange metacarpiana (MCP).

La figura 8 muestra la evaluación media y peor de dolor del paciente en reposo.

Descripción detallada

35 Se considera que las terapias que incrementan el flujo sanguíneo cutáneo (es decir, a la piel) mediante el incremento del flujo sanguíneo a través de vasos menos y capilares resultan efectivos para tratar y prevenir las lesiones isquémicas de la piel, incluyendo las lesiones isquémicas digitales. Las prostaciclina son moléculas pequeñas que se ha demostrado previamente que provocan la dilatación de vasos sanguíneos grandes, la relajación del músculo liso, la inhibición de la proliferación del músculo liso, así como la inhibición de la agregación plaquetaria, que se encuentra implicada en el proceso de coagulación sanguínea. Se cree que acciones similares del treprostinil a nivel microvascular y en capilares próximos a la piel ayudan a incrementar el flujo sanguíneo cutáneo y a curar y/o prevenir lesiones isquémicas o úlceras asociadas a escleroderma, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud, fenómeno de Raynaud y otras afecciones.

45 La presente invención se refiere al tratamiento de lesiones isquémicas en un sujeto con una enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas, que comprende administrar en un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de treprostinil y/o un derivado del mismo según las reivindicaciones y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre los derivados adecuados se incluyen derivados ácidos según la reivindicación 1, formas de liberación sostenida, formas inhaladas y formas orales del treprostinil.

50 En una forma de realización, la enfermedad o afección que causa las lesiones isquémicas comprende escleroderma, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud y/o fenómeno de Raynaud. En otra forma de realización, las lesiones isquémicas comprenden lesiones isquémicas digitales, tales como úlceras y/o lesiones necróticas en los dedos. En otra forma de realización, la enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas comprende esclerosis sistémica. En una forma de realización adicional, se reduce, elimina o previene el dolor y/o otros síntomas asociados a lesiones isquémicas digitales, tras la administración de una cantidad efectiva de treprostinil y/o sus derivados según la reivindicación 1, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

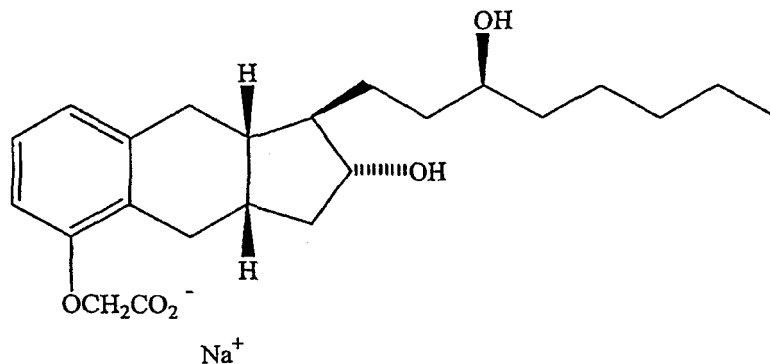
60 A menos que se indique lo contrario, el término “un” o “una” utilizado en la presente memoria se refiere a “uno o más” o a “una o más”.

La expresión “derivado de ácido” se utiliza en la presente memoria para referirse a ésteres de alquilo C_{1-4} y amidas, incluyendo amidas en las que el nitrógeno se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} .

65 Algunos aspectos adicionales de la presente invención se refieren a la utilización de treprostinil o sus derivados según las reivindicaciones, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de lesiones isquémicas en sujetos con enfermedad de Buerger, escleroderma, enfermedad de Raynaud, fenómeno de Raynaud u otras afecciones.

ES 2 347 254 T3

En una forma de realización, se utiliza treprostinil sódico, actualmente comercializado bajo el nombre comercial REMODULIN®. La FDA ha autorizado el treprostinil sódico para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar mediante la inyección de concentraciones de dosis de 1,0 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5,0 mg/ml y 10,0 mg/ml. La fórmula química estructural para el treprostinil sódico es:



En ocasiones se hace referencia al treprostinil sódico utilizando los nombres químicos siguientes: (a) ácido [(1R,2R,3aS,9aS)-2,3,3a,4,9,9a-hexahidro-2-hidroxi-1-[(3S)-3-hidroxiocil]-1H-benz[f]inden-5-il]oxiacético, o (b) 9-desoxi-2',9- α -metano-3-oxa-4,5,6-trinor-3,7-(1',3'-interfenil)-13,14-dihidro-prostaglandina F₁. El treprostinil sódico también se conoce como: UT-15, LRX-15, 15AU81, UNIPROST™, BW A15AU y U-62.840. El peso molecular del treprostinil sódico es 390,52, y su fórmula empírica es C₂₃H₃₄O₅.

La presente invención comprende la utilización según las reivindicaciones de sales fisiológicamente aceptables del treprostinil, así como las sales no fisiológicamente aceptables del treprostinil que pueden utilizarse en la preparación de los compuestos farmacológicamente activos de la invención.

Entre las sales fisiológicamente aceptables del treprostinil se incluyen las sales derivadas de bases. Entre las sales básicas se incluyen sales amónicas (tales como sales de amonio cuaternario), sales de metal alcalino, tales como las de sodio y potasio, sales de metal alcalino-térreo, tales como las de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tales como dicitohexilamina y N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

Las sales de amonio cuaternario pueden formarse, por ejemplo, mediante la reacción con haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo, con sulfatos de dialquilo, con haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, y con haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y de fenetilo.

La cantidad de treprostinil o su derivado según las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que resulta necesaria en una medicación o ayuda diagnóstica según la invención para alcanzar el efecto deseado dependerá de varios factores, tales como la aplicación específica, la naturaleza del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración del compuesto utilizado, y el peso y afección del paciente. Una dosis diaria por paciente para el tratamiento o prevención de las lesiones isquémicas puede encontrarse comprendida en el intervalo de entre 25 μg y 250 mg, entre 0,5 μg y 2,5 mg, o entre 7 μg y 285 μg , por día por kilogramo de peso corporal. Por ejemplo, puede administrarse convenientemente una dosis intravenosa comprendida en el intervalo de entre 0,5 μg y 1,5 mg por kilogramo de peso corporal por día en forma de una infusión de entre 0,5 ng y 1,0 μg por kilogramo de peso corporal por minuto. Una posible dosificación es 2,5 ng/kg/minuto, incrementada durante 12 semanas en una cantidad de 2,50 ng/kg/minuto cada semana, hasta alcanzar una dosis diana, tal como 15 ng/kg/minuto. Los líquidos de infusión adecuados para este fin contienen, por ejemplo, entre 10 ng y 1 μg por mililitro. Las ampollas para inyección contienen, por ejemplo, entre 0,1 μg y 1,0 mg y las formulaciones de dosis unitaria administrable por vía oral, tales como los comprimidos o cápsulas, contienen, por ejemplo, entre 0,1 y 100 mg, típicamente entre 1 y 50 mg. Para los fines diagnósticos, puede administrarse una formulación de una única dosis unitaria. En el caso de las sales fisiológicamente aceptables, los pesos indicados anteriormente se refieren al peso del ión compuesto activo, es decir, el ión derivado del treprostinil.

En la preparación de un medicamento o ayuda diagnóstica según la invención, en adelante denominado "formulación", el treprostinil y/o sus derivados según las reivindicaciones, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden mezclarse con, *inter alia*, un portador aceptable. El portador debe ser, evidentemente, aceptable, en el sentido de ser compatible con cualquier otro ingrediente en la formulación, y no debe resultar perjudicial para el sujeto. El portador puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferentemente se formula con el compuesto en forma de una formulación de dosis unitaria, por ejemplo un comprimido, que puede contener entre 0,05% y 95% en peso del compuesto activo. Uno o más de entre treprostinil y sus derivados según las reivindicaciones, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden incorporarse en las formulaciones de la invención, que pueden prepararse mediante cualquiera de las bien conocidas técnicas farmacéuticas para la mezcla de los componentes.

ES 2 347 254 T3

Además del treprostín, pueden encontrarse presentes otras sustancias farmacológicamente activas en las formulaciones de la presente invención que es conocido que resultan útiles para el tratamiento de lesiones isquémicas en sujetos que presentan escleroderma, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud, fenómeno de Raynaud, u otras afecciones. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden encontrarse presentes en combinación con analgésicos para tratar el dolor, cambios de apósito, medicaciones vasodilatadoras y antibióticos tópicos u orales.

Entre las formulaciones de la invención se incluyen las adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), oral, por inhalación (en formas sólidas y líquidas), rectal, tópica, bucal (por ejemplo sublingual) y transdérmica, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado puede depender de la naturaleza y severidad de la afección bajo tratamiento y de la naturaleza de la forma particular de treprostín, su derivado según las reivindicaciones, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se utilice.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración parenteral comprenden convenientemente preparaciones acuosas estériles de treprostín o su derivado según las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que las preparaciones pueden ser isotónicas con la sangre del receptor pretendido. Estas preparaciones pueden administrarse por medio de una inyección subcutánea, aunque la administración también puede realizarse intravenosamente o por medio de una inyección intramuscular o intradérmica. Dichas preparaciones pueden prepararse convenientemente mediante la mezcla del compuesto con agua o un tampón de glicina o citrato y convirtiendo la solución resultante en estéril e isotónica con la sangre. Las formulaciones inyectables según la invención pueden contener entre 0,1 y 5% p/v del compuesto activo y pueden administrarse a una tasa de 0,1 ml/min/kg. Alternativamente, la invención puede administrarse a una tasa de entre 0,625 y 50 ng/kg/min. Alternativamente, la invención puede administrarse a una tasa de entre 10 y 15 ng/kg/min.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas, obleas, pastillas o comprimidos, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada de treprostín o su derivado, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma de polvos o gránulos, de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o de emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método farmacéutico adecuado que incluya la etapa que consiste en asociar el compuesto activo y un portador adecuado (que puede contener uno o más ingredientes accesorios).

En general, las formulaciones de la invención se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima del compuesto activo con un portador líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y después, en caso necesario, conformando la mezcla resultante. Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo de polvos o gránulos que contienen el compuesto activo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Pueden prepararse comprimidos conformados mediante compresión, en un aparato adecuado, del compuesto en una forma de flujo libre, tal como polvos o gránulos opcionalmente mezclados con un ligante, lubricante, diluyente inerte y/o uno o más agentes activos en superficie/dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse mediante moldeo, en un aparato adecuado, humectando el compuesto en polvo con un ligante líquido inerte.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración bucal (sublingual) se incluyen pastillas que comprenden treprostín o su derivado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal preferentemente se presentan en forma de supositorios de dosis unitaria. Éstas pueden prepararse mediante la mezcla de treprostín o su derivado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más portadores sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao y después conformando la mezcla resultante.

Las formulaciones adecuadas para la aplicación tópica en la piel preferentemente adoptan la forma de una pomada, crema, loción, pasta, gel, pulverización, aerosol o aceite. Entre los portadores que pueden utilizarse se incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de los mismos. El compuesto activo generalmente se encuentra presente a una concentración de entre 0,1% y 15% p/p, por ejemplo de entre 0,5% y 2% p/p. Las formulaciones para la administración transdérmica pueden administrarse mediante yontoforesis (ver, por ejemplo, Pharmaceutical Research 3(6):318, 1986) y típicamente adoptan la forma de una solución acuosa opcionalmente tamponada de treprostín o su derivado o sal del mismo. Las formulaciones adecuadas comprenden tampón citrato o bis/tris (pH 6) o etanol/agua y contiene ingrediente activo 0,1 a 0,2 M.

Los compuestos de la presente invención se preparan convenientemente mediante métodos iguales o análogos a los indicados en las patentes US n° 4.306.075, n° 6.528.688 y n° 6.441.245.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o afección que provoca lesiones isquémicas comprende escleroderma, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud y/o fenómeno de Raynaud. En una forma de realización, las lesiones isquémicas comprenden lesiones isquémicas digitales. En otra forma de realización, el dolor u otro síntoma asociado a las lesiones isquémicas digitales se reducen, eliminan o evitan. Entre las lesiones isquémicas digitales se incluyen úlceras y/o lesiones necróticas en los dedos. En una forma de realización, la enfermedad o afección que provoca lesiones isquémicas comprende esclerosis sistémica.

En determinadas formas de realización, el treprostinil o su derivado según las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra subcutáneamente, mediante infusión subcutánea continua, intravenosamente, en una forma oralmente seleccionada de entre el grupo constituido por comprimidos y cápsulas y/o mediante inhalación. En otras formas de realización, la cantidad efectiva de treprostinil o su derivado según las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es por lo menos 1,0 ng/kg de peso corporal/minuto.

En otras formas de realización determinadas, la enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas comprende esclerosis sistémica, y las lesiones isquémicas comprenden lesiones isquémicas digitales, y la administración continua del treprostinil o su derivado según las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, estimula la cicatrización de por lo menos una lesión isquémica digital, y reduce o previene el desarrollo de nuevas lesiones isquémicas digitales. En otra forma de realización, un uso para reducir, eliminar o evitar el dolor y la discapacidad asociada a las lesiones isquémicas (tales como la lesiones isquémicas digitales) en un sujeto con una enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas comprende la administración en un sujeto que lo necesita de una cantidad efectiva de treprostinil o su derivado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras formas de realización, el sujeto es un ser humano, y la enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas comprende enfermedad de Buerger que no mejora con el cese del tabaquismo. En otra forma de realización, el treprostinil o su derivado según las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable, se administra mediante infusión subcutánea continua con una bomba de infusión.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Administración de treprostinil en seres humanos con escleroderma que sufren de lesiones isquémicas digitales

Los pacientes con escleroderma que presentan por lo menos una lesión (es decir, una úlcera o área de tejido gangrenado pequeña) presente en una mano o dedo se dosifican con cantidades crecientes de treprostinil durante 12 semanas. La medicación se administra con una bomba pequeña que se conecta a un catéter situado bajo la piel. De esta manera, se administran dosis crecientes de treprostinil a pacientes mediante infusión subcutánea continua crónica.

Específicamente, se administra subcutáneamente 1,0 mg/ml de formulación de treprostinil sódico (REMODULIN[®]) utilizando una bomba de infusión de presión positiva de microinfusión estándar diseñada para la administración subcutánea de fármaco (Mini-Med). Los pacientes recibieron una dosis inicial de 2,5 ng/kg/minuto de fármaco experimental. En el caso de que, en un paciente dado, no se tolerase una dosis de 2,5 ng/kg/minuto (por ejemplo cefalea persistente, náusea, émesis, agitación, ansiedad o dolor severo en el sitio de la infusión que no puede controlarse adecuadamente mediante medicación o tratamiento tópico), la dosis se redujo hasta 1,25 ng/kg/min. Los pacientes se mantuvieron a una dosis de 2,5 ng/kg/min (ó 1,25 ng/kg/min en el caso de que no se tolerase 2,5 ng/kg/min) durante la semana 1. Después, se elevó la dosis en 2,50 ng/kg/min cada semana hasta no tolerarla o tras alcanzar una dosis diana.

Se incrementa la dosificación semanalmente a menos que la tolere el paciente. Los incrementos semanales de dosis no exceden 2,50 ng/kg/minuto cada uno. Un ejemplo de una dosis diana es 15 ng/kg/minuto. La dosis mínima habitualmente no es inferior a 0,625 ng/kg/minuto. Tras completar el tratamiento de la semana 12, se termina la infusión de fármaco mediante la reducción gradual de la tasa de infusión (durante un periodo de 1 a 4 horas, según esté indicado clínicamente) hasta alcanzar una tasa de 0 ng/kg/minuto.

Los pacientes que reciben el tratamiento anteriormente indicado experimentan menos lesiones nuevas asociadas a escleroderma, y una reducción del número, tamaño y severidad de las lesiones presentes antes del tratamiento. La administración de treprostinil trata y previene las lesiones isquémicas digitales en pacientes con esclerosis sistémica.

50 Ejemplo 2

Estudio del treprostinil (Remodulin[®]) para el tratamiento y prevención de las lesiones isquémicas digitales en pacientes con esclerosis sistémica

Las lesiones isquémicas digitales (LID) se producen en hasta 35% de los pacientes con esclerosis sistémica y son extremadamente dolorosas, progresando con frecuencia a necrosis que requiere la amputación. El objetivo del presente estudio consistió en evaluar el efecto del treprostinil sobre la cicatrización y prevención de LID en pacientes con esclerosis sistémica.

Métodos: el presente estudio incluyó 12 sujetos con escleroderma difuso o limitado con por lo menos una LID que había estado presente durante 2 meses o más (Tabla 1). Los sujetos que completaron el estudio habían sido tratados durante 12 semanas con treprostinil y se les había realizado un seguimiento durante 8 semanas adicionales tras interrumpir la administración de fármaco (figura 1).

65

ES 2 347 254 T3

TABLA 1

Datos demográficos de momento basal de los pacientes

5	Paciente	1	2	3	4	5
	Edad (años)	36	63	48	52	41
	Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
	Limitada o difusa	Difusa	Difusa	Difusa	Difusa	Difusa
10	Duración de la enfermedad (años)	5,1	14,2	1,7	1,7	1,7
	Historial fumador	Nunca	Nunca	Fumador actual	Fumador hace mucho tiempo ¹	Fumador actual
15	Anticuerpos antifosfolípido	Sí	No	No	No	No
	Otros factores de riesgo de vasculopatía ²	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
20	Medicación concomitante para escleroderma (establecimiento durante el estudio)	Nifedipina Losartán	Metotrexato Diltiazem Meloxicam Prednisona	Losartán Minociclina	Lisinopril Penicilamina Minociclina Celecoxib	Ninguna
25	Número de DIL	5	25	3	7	9
30	Tamaño de lesión diana (mm)	7	10	10	5	5
	¹ Historial fumador lejano si dejaron de fumar hace más de 10 años.					
35	² Los factores de riesgo se evaluados durante el cribado incluían la presencia histórica de anemia falciforme, linfoma, leucemia, mieloma, paraproteinemia, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, infección por virus de la hepatitis C o diabetes mellitus.					

Se administró treprostinil (Remodulin®) a los sujetos mediante infusión subcutánea continua, partiendo de una tasa de infusión de 2,5 ng/kg/minuto, que se incrementó en 2,5 ng/kg/minuto cada semana hasta alcanzar una tasa máxima de 15 ng/kg/minuto. Se llevaron a cabo evaluaciones en el momento basal, y en las semanas 2, 6, 12, 16 y 20. En cada visita se midió la lesión (diana) más grande y otras LID prominentes, mediante el registro del diámetro mayor de las lesiones. Se realizó un recuento de las LID y se fotografiaron. Se midió la evaluación global de paciente y del médico de las úlceras, así como la evaluación del paciente de la discapacidad derivada de las LID, utilizando escalas de análogo visual (VAS) en cada visita.

Resultados: tres de los 12 sujetos completaron el estudio y dos pacientes todavía forman parte del estudio en la actualidad (figura 2). Dos sujetos no completaron el estudio, para el tratamiento quirúrgico de dedos previamente isquémicos, y cinco sujetos no pudieron completarlo debido a dolor intolerable en el sitio de inyección (figura 2).

De los cuatro sujetos que completaron 12 semanas de terapia activa, las lesiones diana mejoraron en todos los pacientes, y tres experimentaron una resolución completa de sus lesiones diana (figura 3). De promedio se produjo una reducción de 65% del tamaño de las LID respecto al tamaño de momento basal (figura 4). No se desarrollaron úlceras nuevas en ningún paciente mientras recibían terapia continua de treprostinil (figura 5); sin embargo, dos de tres pacientes desarrollaron nuevas úlceras durante el periodo de seguimiento de 8 semanas posterior a la interrupción de la administración del fármaco. En la semana 6, la totalidad de los cinco sujetos mostraron mejoras marcadas de las medidas subjetivas de severidad de sus LID según las evaluaciones globales de paciente y médico y las puntuaciones VAS de discapacidad derivada de las LID. La evaluación global del médico de la severidad de las LID mejoró de promedio en 60% tras 12 semanas de terapia (figs. 6 y 7). La evaluación global del paciente y las puntuaciones VAS de discapacidad derivada de las LID habían mejorado de promedio 89% y 77%, respectivamente, llegada la semana 12 (figs. 6 y 7).

Conclusión: el presente estudio indica que la terapia continua de treprostinil por vía subcutánea resulta útil en el tratamiento y prevención de las LID en pacientes con esclerosis sistémica. La terapia continua de treprostinil estimula la cicatrización de las LID y resulta útil para prevenir el desarrollo de nuevas LIDs. La terapia de treprostinil también reduce el dolor y discapacidad asociados a las LIDs.

Ejemplo 3

El treprostínil sódico proporciona alivio de los síntomas en la enfermedad de Buerger severa

5 Antecedentes

La enfermedad de Buerger (*tromboangiitis obliterans*, o TAO) es un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de oclusiones trombóticas segmentarias de las arterias intermedias y pequeñas. La enfermedad se distingue clínica y patológicamente de la enfermedad aterosclerótica. Las características histopatológicas pueden variar según la duración de la enfermedad. En la etapa crónica o de estadio final de la enfermedad, únicamente se observa trombo organizado y fibrosis del vaso sanguíneo. En todos los estadios de la enfermedad, la estructura normal de la pared del vaso sanguíneo generalmente permanece intacta. Son características angiográficas de la enfermedad de Buerger: la implicación de vasos de tamaño pequeño e intermedio, las lesiones oclusivas segmentarias, con enfermedad más severa distalmente, y la colateralización circundando las áreas de oclusión (“colaterales en sacacorchos”) (Olin, Jeffery W., Current Concepts: Thromboangiitis Obliterans (Buerger’s Disease), N. Engl. J. Med., volumen 343(12):864-869 (21 de septiembre de 2000)).

Típicamente se observa en hombres jóvenes que son fumadores empedernidos y es más común en países asiáticos y de Europa Oriental que en los Estados Unidos. Fumar tabaco se considera generalmente un requisito para el diagnóstico. Los criterios diagnósticos clínicos propuestos son: 1) historial fumador, 2) aparición antes de los 50 años de edad, 3) oclusiones arteriales infrapoplíteas, 4) implicación de las extremidades superiores o flebitis migrans, y 5) ausencia de factores de riesgo aterosclerótico además de fumar tabaco (Shionoya, Shigehiko Diagnostic criteria of Buerger’s Disease, International Journal of Cardiology 66 (supl. 1):S243-S245, 1998).

El tratamiento primario para la enfermedad de Buerger es dejar de fumar tabaco. Los síntomas persistentes o recurrentes se producen raramente en pacientes que dejan de fumar y que mantienen un ambiente libre de tabaco para excluir el humo de procedencia ajena. En los pacientes en los que progresa la enfermedad a pesar del cese del tabaquismo, las opciones terapéuticas son limitadas. La revascularización está raramente indicada y habitualmente fracasa debido a la distribución difusa y distal de la enfermedad (Mills, Joseph L. Sr., Buerger’s Disease in the 21st Century: Diagnosis, Clinical Features, and Therapy, Seminars in Vascular Surgery vol. 16(3):179-189 (septiembre de 2003)).

El treprostínil sódico (Remodulin®) es un análogo estable de prostaciclina con una vida media en plasma superior a 4 horas y ha sido autorizado en los Estados Unidos para la infusión crónica, continua subcutánea (SC) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH). El caso siguiente ilustra un ejemplo de un paciente con enfermedad de Buerger severa y progresiva tratado con una infusión subcutánea continua de treprostínil sódico en el que no se disponía de otras opciones terapéuticas.

Informe de caso

Se presentó por primera vez en 2002 un varón cubano de 42 años de edad para la evaluación de dolor isquémico de la mano derecha. El paciente presentaba una historia médica compleja de gangrena bilateral de pie resultante en una BKA (amputación por debajo de la rodilla) izquierda en 1991 y una BKA derecha en 1993. Su único factor de riesgo era una historia prolongada de tabaquismo intenso. Empezó a experimentar dolor de la mano derecha en 2002. Un arteriograma reveló isquemia de la mano derecha con unas cuantas dianas distales que podían revascularizarse. Se intentó terapia trombolítica, aunque se abandonó 48 horas después y se dio el alta bajo tratamiento con warfarina. Debido a las úlceras isquémicas recurrentes y claudicación del brazo, el paciente buscó opiniones adicionales de varios otros especialistas vasculares y se le informó de que no se podía hacer nada.

Se diagnosticó la afección del paciente en 2002 como enfermedad de Buerger. El paciente cumplía todos los criterios diagnósticos de la enfermedad de Buerger con la excepción de una historia positiva de hiperlipidemia, que no había estado presente en el momento en que desarrolló los primeros síntomas. La revisión de los sistemas fue negativa para la enfermedad del tejido conectivo. En el examen físico, ambos pulsos braquiales eran palpables mientras que los pulsos bilateral radial y ulnar se encontraban ausentes. Existía evidencia de cambios isquémicos crónicos en la mano derecha, con pérdida de las almohadillas de grasa digitales. El ensayo de Allens resultó anormal bilateralmente. Se detectó un área pequeña de necrosis bajo la uña del pulgar derecho. Se observó otra úlcera necrótica isquémica en la falange distal del dedo intermedio derecho inmediatamente proximal a la uña que medía 1 cm de longitud. Ambas manos adquirieron un color completamente blanco y el paciente informaba de dolor al elevar los brazos.

El paciente presentaba un largo historial fumador, aunque dejó de fumar en 2002, al recurrir la claudicación y síntomas isquémicos. No presentaba historia de diabetes ni de hipertensión. Es un antiguo alcoholico aunque niega el consumo de drogas ilegales. No existe historia familiar de trastornos trombóticos ni de trastornos hipercoagulables. Los resultados del laboratorio son negativos para enfermedades del tejido conectivo. Un panel hipercoagulable de laboratorio, incluyendo factor V de Leiden, antitrombina III, proteína C, proteína S, mutación del gen protrombina, anticuerpo anticardiolipina y anticoagulante del lupus era normal.

Se añadió cilostazol a pentoxifilina, simvastatina y analgésicos narcóticos, pero los síntomas no mejoraron. En diciembre de 2002 se amputó su dedo índice derecho debido a la gangrena. En el seguimiento, todavía se observó necrosis y ulceración significativas del pulgar derecho. El paciente se derivó a anestesia y se sometió a varios bloqueos

de ganglios estrellados, nuevamente sin informar de cambios de los síntomas. Finalmente el pulgar derecho requirió la amputación. No volvió para el seguimiento (se encontraba bajo la responsabilidad de otro equipo médico) durante un periodo corto de tiempo y una úlcera que se había desarrollado en el dedo índice derecho se infectó y el dedo posteriormente fue amputado.

5

Poco después, el paciente mostró síntomas de claudicación incapacitantes que se manifestaban principalmente como debilidad en ambos brazos, especialmente el izquierdo, e incapacidad para llevar a cabo actividades simples de la vida diaria, tales como vestirse o peinarse. La úlcera del dedo intermedio derecho no cicatrizaba.

10

El ensayo vascular no invasivo reveló trazados planos en ambas extremidades superiores a nivel digital, encontrándose el izquierdo en peor estado que el derecho. Un arteriograma mostró oclusión de la arteria braquial derecha a la altura del codo, con enfermedad distal severa y oclusión de la arteria braquial izquierda en la ramificación de la arteria axilar, con enfermedad severa de la mano izquierda. El arteriograma mostró “colaterales en sacacorchos” en varios niveles. Se consideró que el paciente se beneficiaría de la revascularización y se realizó una derivación de la arteria braquial axial izquierda utilizando vena umbilical humana. A pesar de la anticoagulación terapéutica, la derivación finalmente se ocluyó.

15

20

En este punto se administró al paciente terapia de treprostinil por vía subcutánea. Se administró treprostinil crónicamente mediante infusión subcutánea continua utilizando una bomba de infusión ambulatoria del tamaño de un buscapersonas (Medtronic Minimed 407C, Minneapolis, MN). En septiembre de 2003 se inició la administración de treprostinil a una dosis de 2,5 ng/kg/minuto y se tituló en 1 ng/kg/minuto cada 7 días hasta que el paciente alcanzó su dosis tolerada máxima de 12,5 ng/kg/minuto, y se continuó durante los 10 meses siguientes. Era incapaz de tolerar dosis más altas debido a diarrea y dolor de mandíbula, que son efectos secundarios limitantes de dosis informados comúnmente de la terapia de prostacilinas. El paciente ha informado de que se encuentra más cómodo y con una capacidad incrementada para participar en actividades de la vida diaria, tales como vestirse, peinarse, alcanzar a posiciones por encima de su cabeza y conducir. Los estudios Doppler demostraron una mejora de la forma de la onda de registro del volumen del pulso. Los intentos para interrumpir la administración de treprostinil resultaron en el retorno de los síntomas isquémicos en 1 semana. Ahora el paciente recibe una dosis de mantenimiento de 12 ng/kg/minuto de treprostinil de 9.00 a 21.00 cada séptimo día, sin administrar el fármaco durante los 7 días siguientes. El paciente ha experimentado un alivio sostenido de los síntomas siguiendo este régimen, incluyendo la cicatrización completa de la úlcera en su dedo corazón derecho.

25

30

Las mejoras sintomáticas del paciente aparentemente se relacionan con la infusión de treprostinil. La enfermedad del paciente continuó progresando a pesar de dejar de fumar a principios del año 2002. Se confirmó que el paciente no fumaba mediante un ensayo negativo de cotinina en orina en 2003, al iniciar la terapia de treprostinil. Se ha producido una mejora continua del dolor y de la cicatrización de úlceras digitales, y una mejora global de su calidad de vida. Aunque el fabricante no proporciona recomendaciones formales de dosificación, el régimen de dosificación de los presentes inventores, que incluye la dosificación de mantenimiento, aparentemente es seguro y efectivo, según la mejora clínica observada.

35

40

Dichos resultados sugieren que la terapia de treprostinil por vía subcutánea resulta clínicamente útil para la enfermedad de Buerger que no mejora al dejar de fumar, particularmente en presencia de isquemia crítica de las extremidades, en donde otras opciones terapéuticas han fracasado. La facilidad de la aplicación, similar a la de las bombas de insulina, la convierten en una opción terapéutica atractiva, frente a la administración intravenosa, más invasiva, y resulta bien tolerada.

45

Ejemplo 4

50

El tratamiento de la isquemia crítica de extremidades con treprostinil sódico (Remodulin®) reduce el dolor en reposo y cicatriza las úlceras isquémicas

55

Antecedentes: las opciones de tratamiento son limitadas para los pacientes con isquemia crítica de extremidades crónica (CLI), una afección con riesgo para las extremidades y potencialmente letal, y la forma más severa de enfermedad arterial periférica (PAD). La CLI avanzada puede conducir a una o más úlceras isquémicas que no cicatrizan y/o a gangrena (*Thrombosis Research* 106(6):295-301, 2002).

60

Los objetivos del presente estudio consistieron en una evaluación de etiqueta abierta en un solo centro de la seguridad y eficacia de la administración subcutánea continua de terapia de treprostinil en pacientes con CLI en los que no se había planificado ningún procedimiento quirúrgico vascular, y la determinación de la dosis segura de treprostinil crónica en estos pacientes.

65

Métodos: se planificó la inclusión de diez pacientes. Todos los pacientes debían presentar enfermedad de estadio III-IV de Fontaine o de clase 4-6 de Rutherford e índices de tobillo-braquial (ABI) de entre 0 y 0,55 en la extremidad más afectada o en la extremidad que contenía la lesión isquémica de referencia para las evaluaciones de cicatrización de las lesiones. Se excluyeron del estudio los pacientes que habían sido sometidos a cirugía vascular o a algún procedimiento vascular en los 30 días anteriores al inicio del estudio, que eran hemodinámicamente inestables, que presentaban insuficiencia renal aguda, insuficiencia pulmonar aguda, una historia de sangrado intracraneal reciente, sangrado gástrico, sangrado del tracto urinario o traumatismo significativo en las 6 semanas anteriores, un tumor maligno po-

ES 2 347 254 T3

tencialmente letal que requiriese quimioterapia agresiva, enfermedad renal de estadio terminal o sometidos diálisis renal crónica. Cualquier condición o valor de laboratorio anormal que, basándose en la información contenida en las instrucciones del paquete de treprostínil, podía constituir un riesgo inaceptable para la seguridad del paciente también se consideró que era un criterio de exclusión. Los pacientes no debían haber participado en un ensayo experimental en los últimos 30 días o haber sido no respondedores al tratamiento crónico de prostanoides en los 30 días anteriores.

Se permitió durante el estudio la medicación para trastornos comórbidos, tales como enfermedad arterial coronaria o COPD, cuidados normales de lesiones, incluyendo el desbridamiento y los antibióticos, y analgésicos para el dolor en reposo, aunque no debían modificarse respecto a los regímenes de momento basal a menos que resultase clínicamente necesario.

Tras completar las evaluaciones de momento basal, se inició la terapia de treprostínil en la clínica. Los pacientes fueron sometidos a observación durante por lo menos dos horas tras el inicio de la terapia de treprostínil. Los pacientes y/o un cuidador recibieron formación para administrar el treprostínil en régimen de consulta externa utilizando una bomba de infusión subcutánea ambulatoria (Minimed, Sylmar, CA, modelo 407C). Debía iniciarse cada paciente a una dosis de 2,5 ng/kg/minuto o inferior, titulando la dosis según la tolerancia. Los incrementos de las dosis debían ser de 1,25 a 2,5 ng/kg/minuto por semana. La dosis máxima permitida fue de 15 ng/kg/minuto, y la dosis mínima permitida, de 0,625 ng/kg/minuto. Los pacientes recibieron instrucciones de cambiar el sitio de infusión subcutánea cada tres días.

Los pacientes volvieron a la clínica para su evaluación en las semanas 2, 6 y 12. Se terminó el tratamiento de treprostínil mediante la reducción gradual de la tasa de infusión (durante un periodo de 1 a 4 horas, según indicación clínica) y se completaron las evaluaciones con la visita de la semana 12.

Se evaluó la seguridad en todos los pacientes utilizando resultados de suceso adverso (AEs) y del examen físico. Los indicios y síntomas de CLI o de CLI en empeoramiento no se consideraron AEs a menos que se encontrase que eran de diferente causalidad, intensidad o frecuencia.

Se evaluó el dolor en reposo en todos los pacientes utilizando una escala de análogos visuales (VAS) para el dolor en reposo. Se pidió a los pacientes que evaluaran su dolor de piernas en una escala de 0 a 10, con 0 indicando ningún dolor y 10 indicando el peor dolor. Se imprimió la escala y se pidió a los pacientes que marcaran el número que indicase el nivel de su dolor. Se pidió a los pacientes que evaluaran el peor dolor que habían experimentado desde la evaluación anterior y su dolor medio durante ese periodo de tiempo. El investigador evaluó el uso de medicación analgésica como: no modificado, incrementado, reducido o interrumpido.

En los pacientes que habían presentado por lo menos una lesión isquémica en el momento basal debían realizarse evaluaciones de las lesiones. En el caso de que el paciente presentase múltiples lesiones isquémicas, se seleccionaba una o dos (habitualmente las más grandes o más severas) como lesiones de referencia. La lesión o lesiones seleccionadas se fotografiaban para su documentación. Si resultaba posible, se trazaba el borde exterior de la lesión o lesiones para la medición del área. Se utilizaron los trazados para calcular el área de la lesión mediante la medición de la longitud y anchura de la lesión. No todas las lesiones presentaban una naturaleza que permitiese realizar trazados, por ejemplo las lesiones entre dedos del pie o sobre el talón con pérdida extensa de tejido no fueron trazadas. Estas lesiones fueron descritas y fotografiadas. Se evaluó el estado global de la lesión o lesiones en comparación con el momento basal (es decir, peor, ligeramente peor, sin cambios, ligeramente mejor, mejor o cicatrizado) en las visitas durante el estudio.

En los pacientes que presentaban lesiones diferentes de las seleccionadas como lesiones de referencia, también se documentó en cada visita del estudio el estado global (es decir, peor, igual, mejor o cicatrizada) de cada lesión adicional. También se documentó cuidadosamente cualquier lesión nueva aparecida durante el estudio.

TABLA 2

Características de los pacientes (n=10)

Edad	Intervalo: 65 a 90	82,4 (promedio)
Sexo	4 varones	40%
CAD/CHF	9	90%
Hipertensión	5	50%
TIA/Ictus	3	30%
COPD	2	20%
DM	4	40%
Insuficiencia renal	4	40%
GERD	3	30%
Sitios de lesión		
SFA	10	100%
Infrapoplíteas	7	70%

Resultados

Seguridad: se incluyeron diez pacientes (seis de sexo femenino) en el estudio tras su consentimiento informado. La edad media era de 82,4 años y estaba comprendida entre 65 y 90. Ocho pacientes presentaban enfermedad arterial coronaria establecida, cuatro eran diabéticos y tres presentaban insuficiencia renal crónica. Todos los pacientes presentaban PAD difusa que implicaba la arteria femoral superficial (SFA). Se encontraba presente enfermedad infrapoplítea en 7 pacientes. Seis pacientes presentaban implicación bilateral de extremidades. Un paciente había sido sometido a amputación bajo la rodilla (BKA) debido a PAD. Tres pacientes habían recibido injertos de derivación que habían fracasado y uno había sido sometido a angioplastia que había fracasado. Todos los pacientes cumplían los criterios de enfermedad de estadio IV de Fontaine (Rutherford 5 ó 6) con dolor isquémico en reposo y por lo menos una lesión isquémica de extremidad. La Tabla 3 resume los datos demográficos y estado de enfermedad de los pacientes.

Todos los pacientes recibieron treprostínil por vía subcutánea. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 2,5 ng/kg/minuto de fármaco experimental. Nueve pacientes fueron titulados hasta la dosis máxima, de 15 ng/kg/minuto, entre las semanas 1 y 6. Un paciente decidió limitarse a 7,5 ng/kg/minuto debido a dolor severo en el sitio de la infusión.

El efecto secundario más común del que se informó fue de dolor en el sitio de la infusión. Dos pacientes experimentaron dolor moderado de mandíbula, un paciente informó de una cefalea leve y un paciente experimentó diarrea. Estos efectos secundarios se resolvieron generalmente mediante la reducción de la dosis de treprostínil. Dos pacientes detuvieron prematuramente la administración del fármaco. Un paciente la detuvo en la semana ocho debido a dolor severo en el sitio de la infusión, dolor de mandíbula, cefalea y diarrea. Un paciente se sintió abrumado por los cambios de bomba y sitio de infusión y retiró su consentimiento en la semana seis, aunque informó de únicamente dolor leve en el sitio de la infusión.

Se produjeron dos sucesos adversos graves (SAE). Un paciente femenino presentó una colecistectomía en la semana 10 con recuperación postoperatoria normal. No se interrumpió la infusión de treprostínil durante el procedimiento laparoscópico. En la semana 12, este mismo paciente desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva en empeoramiento, requiriendo diuréticos adicionales y la adición de un inhibidor de la ACE añadido su régimen de medicación. Se consideró que ambos SAE no estaban relacionados con el treprostínil.

Dolor en reposo: se produjo una reducción de 64% del dolor en reposo peor respecto al momento basal en la semana 12 (de un promedio de 8,4 a 2,5) y una reducción de 58% del dolor en reposo medio de momento basal a la semana 12 (de una media de 7,1 a 2,4). La figura 8 muestra el promedio evaluado por el paciente y la evaluación de dolor en reposo peor en las escalas de análogos visuales en las visitas experimentales programadas y el promedio de dolor en reposo medio frente al tiempo durante el estudio.

TABLA 3

Consumo de medicación para el dolor

Paciente	Medicación o medicaciones para el dolor en el momento basal	Semana 2	Semana 6	Semana 12
1	Percocet	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
2	Percocet	Menor	Menor	Sin cambio
3	Percocet	Sin cambios	Menor	Sin cambio
4	Vicodin	Percocet	Interrupción	
5	Percocet	Sin cambio	Menor	Darvocet
6	Vicodin	Menor	Menor	Percocet
7	Percocet	Menor	Menor	No uso
8	Percocet	Sin cambio	Mayor	Sin cambio
9	Percocet	Sin cambio	Sin cambio	
10	Vicodin	Menor	No uso	No uso

En el momento basal, todos los pacientes recibían HCl de oxiconona/acetaminofeno (Percocet®, Endo Labs Inc.) o bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno (Vicodin®, Abbott Laboratories Inc.) para controlar el dolor isquémico en reposo. En la semana 12, un paciente había incrementado su consumo de medicación para el dolor, el uso de medicación de 4 pacientes no se había modificado respecto al uso en el momento basal, tres pacientes habían reducido su consumo de medicación para el dolor, un paciente cambió a medicación no sedante no narcótica para el dolor y dos pacientes experimentaron un alivio completo del dolor e interrumpieron toda la medicación para el dolor. El paciente que dejó el estudio debido a dolor en el sitio de la infusión había experimentado alivio completo del dolor isquémico y había dejado de utilizar medicación para el dolor en la semana 6, aunque reinició el uso de medicación para el dolor una semana después de dejar el treprostínil.

ES 2 347 254 T3

TABLA 4

Lesiones isquémicas

Paciente	Localización y descripción de lesión de referencia: Momento basal	Duración de la lesión:	Afección de la lesión a las 12 semanas
1	Tobillo lateral derecho. Sin gangrena. Tendón expuesto. 5 cm ² .	9 meses	Ligeramente más grande
2	Pierna inferior lateral izquierda. Sin gangrena. 44 cm ² .	4 meses	Ligeramente más grande
3	Tobillo inferior. Gran pérdida de tejido, con necrosis. 63,7 cm ² .	3 meses	Ligeramente más grande
4	Dorso izquierdo del pie. Sin gangrena. 15 cm ² .	9 meses	Parcialmente cicatrizada
5	Quinto dedo del pie izquierdo y osteomielitis documentada. Posibilidad de alcanzar el hueso con una sonda. Sin gangrena. 0,16 cm ² .	2 meses	Totalmente cicatrizada
6	Gangrena seca de grosor completo. Tercer, cuarto y quinto dedos del pie izquierdo con lesión dorsal grande del pie. Sin medidas.	3 meses	Sin cambios
7	Fallo isquémico del tercer dedo de pies derecho e izquierdo. Sin gangrena. <1,5 cm ^{2*} .	1 mes	Totalmente cicatrizadas
8	Ulceración gangrenosa en la punta del segundo dedo del pie izquierdo. 1,87 cm ² .	3 meses	Sin cambios
9	Úlcera en aspecto medial de la pierna inferior izquierda. Sin gangrena. 3,5 cm ² .	2 meses	Parcialmente cicatrizada a las seis semanas*
10	Úlcera neuropática en dedo gordo del pie derecho. Sin gangrena. 1,96 cm ² .	1 año	Totalmente cicatrizada a las 12 semanas.

Cicatrización de lesiones: se utilizaron los trazados de las lesiones y las evaluaciones del investigador (peor, sin cambios, mejor, o completamente cicatrizada) para evaluar las lesiones isquémicas. Sin embargo, la naturaleza y localización de la mayoría de las lesiones evitó el trazado de las heridas. Las heridas variaban en localización, grado de la pérdida de tejidos y grado de gangrena o necrosis. La evaluación del investigador de peor, sin cambios, mejor o totalmente cicatrizada se utilizó en la evaluación final. La totalidad de los diez pacientes presentaba por lo menos una lesión isquémica en el momento basal. La duración de las lesiones variaba entre cuatro semanas y nueve meses. El

ES 2 347 254 T3

tamaño de las lesiones estaba comprendido entre 0,16 y 63,7 cm². Tres pacientes experimentaron la cicatrización total de sus lesiones. El paciente 5 mostró un cierre completo de la lesión en la semana 6 y los pacientes 7 y 10 mostraron un cierre completo de la lesión en la semana 12. Ningún paciente desarrolló ninguna lesión nueva durante el ensayo. A continuación se proporcionan informes breves de caso de dichos pacientes. Se presenta un cuarto informe de caso que representa un uso único para las prostaciclina. Se utilizó el treprostnil para retrasar la amputación y permitir la rehabilitación completa de un paciente con fractura de cadera en la extremidad en peligro.

Caso 1

El paciente 5 era una mujer de 88 años con enfermedad vascular periférica. Un arteriograma mostró una arteria femoral superficial (SFA) izquierda completamente ocluida con colaterales que reconstituían la arteria poplítea izquierda. Su ABI en el momento basal era de 0,30. Presentaba una pequeña úlcera isquémica en el segundo dedo del pie izquierdo durante 2 meses que medía 0,16 cm² y podía introducirse una sonda hasta el hueso. Una MRA mostró osteomielitis del segundo dedo del pie izquierdo. Presentaba cierre completo de la lesión a las 6 semanas. Aunque su dolor en reposo no se resolvió por completo, cambió la medicación de bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno a propoxifeno y acetaminofeno. Su dosis de treprostnil fue de 15 ng/kg/minuto.

Caso 2

El paciente 7 era una mujer de 88 años que presentaba lesiones isquémicas que no cicatrizaban en el tercer dedo de los pies derecho e izquierdo tras la extracción de las uñas de los dedos 4 semanas antes. Se había sometido a angioplastia renal bilateral con *stent* en 2003. Se retrasó la realización de un arteriograma debido a su estatus renal y nivel de creatinina, de 2,7. La MRA mostró enfermedad infrainguinal difusa con permeabilidad de dos vasos hacia el pie. No podía caminar en absoluto sin dolor en la pierna y experimentaba dolor isquémico severo en reposo. Su ABI en el momento basal era de 0,40 (derecho) y 0,36 (izquierdo). En la semana 6 presentaba resolución completa del dolor en reposo, podía caminar sin restricciones y dejó de tomar medicación narcótica para el dolor. En la semana 12 presentaba cierre completo de la lesión. Su dosis de treprostnil fue de 7,5 ng/kg/minuto.

Caso 3

El paciente 10 era un varón de 65 años, diabético insulino-dependiente con insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca congestiva y una historia de 13 años de PAD. Se sometió a una derivación poplítea femoral derecha en 1991 y se documentó una oclusión 5 meses después. Ha presentado ulceraciones neuropáticas repetidas del dedo gordo del pie derecho que no se han resuelto totalmente desde 2001 en presencia de PAD. Participó en el ensayo anterior de otro prostanoides a finales de 2001 y mostró una mejora de la úlcera al final del ensayo, aunque se desconoce si se le administraba placebo o fármaco activo. Empezó a experimentar dolor isquémico en reposo en su pierna derecha en 2003. En el momento basal presentaba una úlcera que no cicatrizaba en la úlcera del dedo gordo del pie derecho durante 9 meses, que medía 1,96 cm². Completó 12 semanas de treprostnil y mostró cicatrización temprana de la lesión con cierre completo de la lesión en la semana 12. También experimentó resolución completa del dolor isquémico en reposo en la semana 2, así como de los síntomas de claudicación severa, y dejó de utilizar medicación narcótica para el dolor. Su dosis de treprostnil fue de 15 ng/kg/minuto.

Caso 4

El paciente 3 era un varón de 82 años con una historia de COPD dependiente de oxígeno, fibrilación auricular, hiperglucemia, anemia de origen desconocido y enfermedad vascular multinivel. Su historia de enfermedad vascular incluía ataques isquémicos transitorios (TIA) que requirieron una endarterectomía de carótida en 1995 y nuevamente en 2003, enfermedad arterial coronaria que requirió una derivación arterial coronaria en 1995, y enfermedad arterial periférica documentada desde 2002. Se fracturó su cadera izquierda en agosto de 2003 y desarrolló úlceras isquémicas en el tobillo y pierna izquierdos durante su estancia en el centro de rehabilitación. Un estudio de ultrasonidos en noviembre de 2003 demostró estenosis de la SFA derecha distal, oclusión medial en SFA izquierda proximal con grandes colaterales. Se observó un flujo mínimo a nivel del tobillo con presión en el dedo del pie inferior a 40 mm/Hg. La ABI derecha era de 0,58 y la ABI izquierda era de 0,25. El paciente presentaba dos lesiones isquémicas grandes con pérdida extensa de tejido en el tobillo izquierdo (63,75 cm²) y pierna lateral izquierda (40,17 cm²). Se temía que el paciente no podría utilizar una pierna protésica tras una amputación en presencia de la fractura reciente de cadera y la cicatrización incompleta de la cadera protésica. Se incluyó en el estudio para estabilizar las lesiones, alivio del dolor en reposo, retrasar la amputación y continuar con la rehabilitación de la cadera izquierda. Sus lesiones siguieron estables durante las doce semanas del tratamiento farmacológico sin mejoras significativas, aunque sin empeoramiento. Las puntuaciones medias de dolor en reposo eran de 7 en el momento basal y se redujeron a 4. Las puntuaciones del dolor en reposo peor se redujeron de 8 a 4. Redujo su consumo de medicación para el dolor de bitartrato de hidrocodona/acetaminofeno + oxiconina a sólo HCl de oxicodona/acetaminofeno. Pudo completar la rehabilitación de su cadera izquierda y se prevé que podrá utilizar una pierna protésica tras una BKA como resultado de este tiempo adicional para la terapia de rehabilitación.

ES 2 347 254 T3

5 *Conclusiones:* este estudio de etiqueta abierta proporciona respaldo a la seguridad de la infusión de treprostnil. Los pacientes incluidos en el presente estudio reflejaron los datos demográficos obtenidos con esta presentación de estadio terminal de la PAD. Es una población heterogénea con trastornos comórbidos significativos que contribuyen globalmente al proceso de la enfermedad. Estos pacientes son los más graves de entre los graves con amputaciones previstas inmediatamente.

10 El dolor y las lesiones isquémicas son el problema principal de control de los pacientes con CLJ. El treprostnil proporcionó alivio del dolor a todos los pacientes, así como la cicatrización de las lesiones de tres pacientes. Los pacientes que no mostraron cicatrización presentaban lesiones grandes con necrosis y/o gangrena. Aunque los tres pacientes que mostraron cicatrización completa presentaban menos pérdida de tejido, era previsible su deterioro, dada la extensión de sus enfermedades vasculares y la falta de opciones quirúrgicas de revascularización.

15 Resultará evidente para el experto en la materia que pueden introducirse diversas modificaciones y variaciones de las composiciones y procedimientos de la presente invención. De esta manera, se pretende que la presente invención comprenda dichas modificaciones y variaciones, con la condición de que se encuentren comprendidas dentro del alcance según las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de una cantidad efectiva de treprostínil o su derivado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de lesiones isquémicas en un sujeto que presenta una enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas, en la que dicho derivado es un alquiléster C_{1-4} o amida de treprostínil, incluyendo amidas en las que el nitrógeno se encuentra opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} , una forma de liberación sostenida de treprostínil, una forma inhalada de treprostínil, una forma oral de treprostínil o un polimorfo de treprostínil.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, en la que la enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas comprende escleroderma, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud y/o fenómeno de Raynaud.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 1 ó 2, en la que las lesiones isquémicas comprenden las lesiones isquémicas digitales.
4. Utilización según la reivindicación 3, en la que las lesiones isquémicas digitales comprenden úlceras y/o lesiones necróticas de los dedos.
- 20 5. Utilización según la reivindicación 1, en la que la enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas comprende la esclerosis sistémica.
6. Utilización según la reivindicación 3, en la que el dolor u otro síntoma asociado a las lesiones isquémicas digitales se reduce o se elimina.
- 25 7. Utilización según la reivindicación 1, en la que se utiliza una sal farmacéuticamente aceptable de treprostínil o su derivado según la reivindicación 1.
8. Utilización según las reivindicaciones 1 a 7, en la que el sujeto es un ser humano.
- 30 9. Utilización según las reivindicaciones 1 a 8, en la que el medicamento está destinado a la administración subcutánea.
10. Utilización según las reivindicaciones 1 a 8, en la que el medicamento está destinado a la administración mediante infusión subcutánea continua.
- 35 11. Utilización según las reivindicaciones 1 a 8, en la que el medicamento está destinado a la administración intravenosa.
- 40 12. Utilización según las reivindicaciones 1 a 8, en la que el medicamento está en una forma disponible por vía oral seleccionada de entre el grupo constituido por comprimidos y cápsulas.
13. Utilización según las reivindicaciones 1 a 8, en la que el medicamento está destinado a la administración mediante inhalación.
- 45 14. Utilización según las reivindicaciones 1 a 13, en la que la cantidad efectiva es de por lo menos 1,0 ng/kg de peso corporal/minuto.
- 50 15. Utilización según la reivindicación 1, en la que la enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas comprende la esclerosis sistémica, en la que las lesiones isquémicas comprenden las lesiones isquémicas digitales, y en la que el medicamento está destinado a la administración continua para estimular la cicatrización de por lo menos una lesión isquémica digital, y para reducir el desarrollo de nuevas lesiones isquémicas digitales.
- 55 16. Utilización de una cantidad efectiva de treprostínil o su derivado, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento destinado a reducir o eliminar el dolor y la discapacidad asociados a las lesiones isquémicas en un paciente que presenta una enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas, en la que dicho derivado es un alquiléster C_{1-4} o amida del treprostínil, incluyendo amidas en las que el nitrógeno se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_{1-4} , una forma de liberación sostenida de treprostínil, una forma inhalada de treprostínil, una forma oral de treprostínil o un polimorfo de treprostínil.
- 60 17. Utilización según la reivindicación 16, en la que las lesiones isquémicas comprenden las lesiones isquémicas digitales.
18. Utilización según la reivindicación 2, en la que el sujeto es un ser humano, y en la que la enfermedad o afección que causa lesiones isquémicas comprende la enfermedad de Buerger que no mejora dejando de fumar.
- 65 19. Utilización según la reivindicación 1, en la que el medicamento está destinado a la administración mediante infusión subcutánea continua utilizando una bomba de infusión.

Figura 1. Diseño del estudio

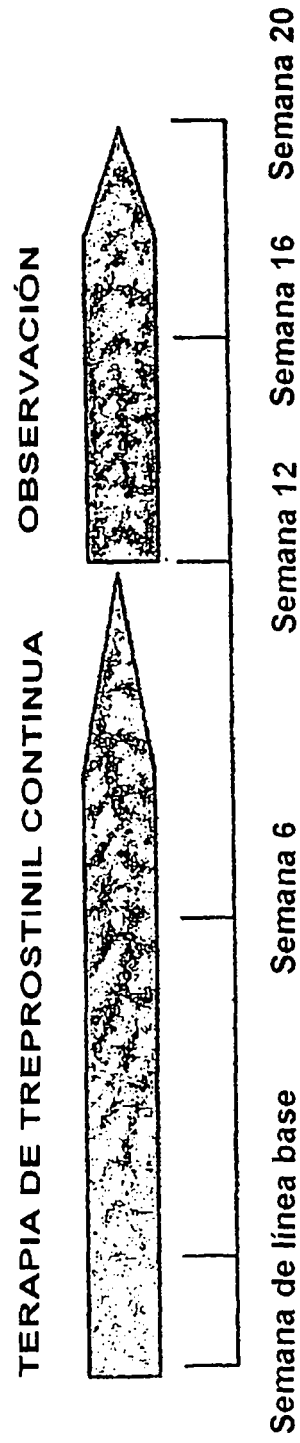


Figura 2. Disposición de los pacientes incluidos

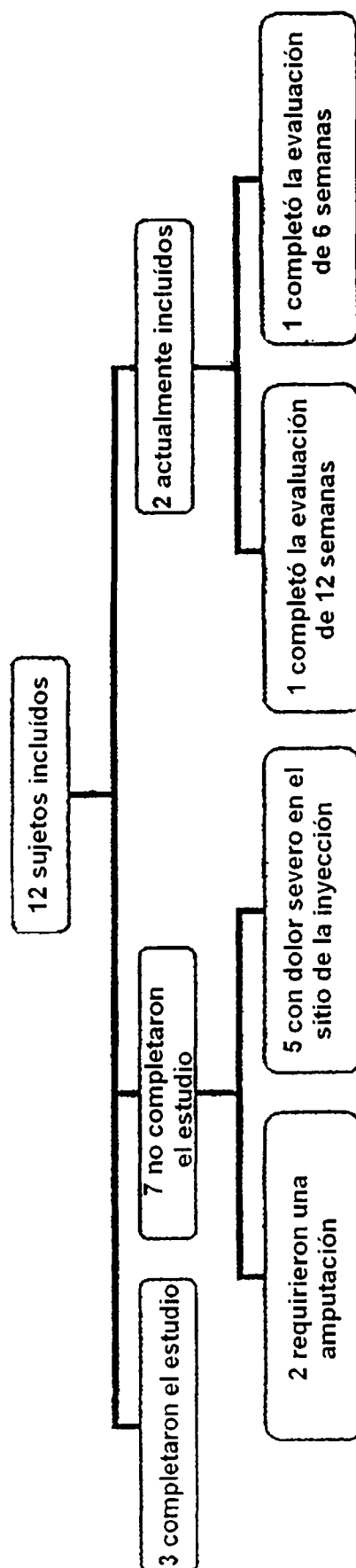


Figura 3. Tamaño de las lesiones diana durante la terapia de treprostiniil

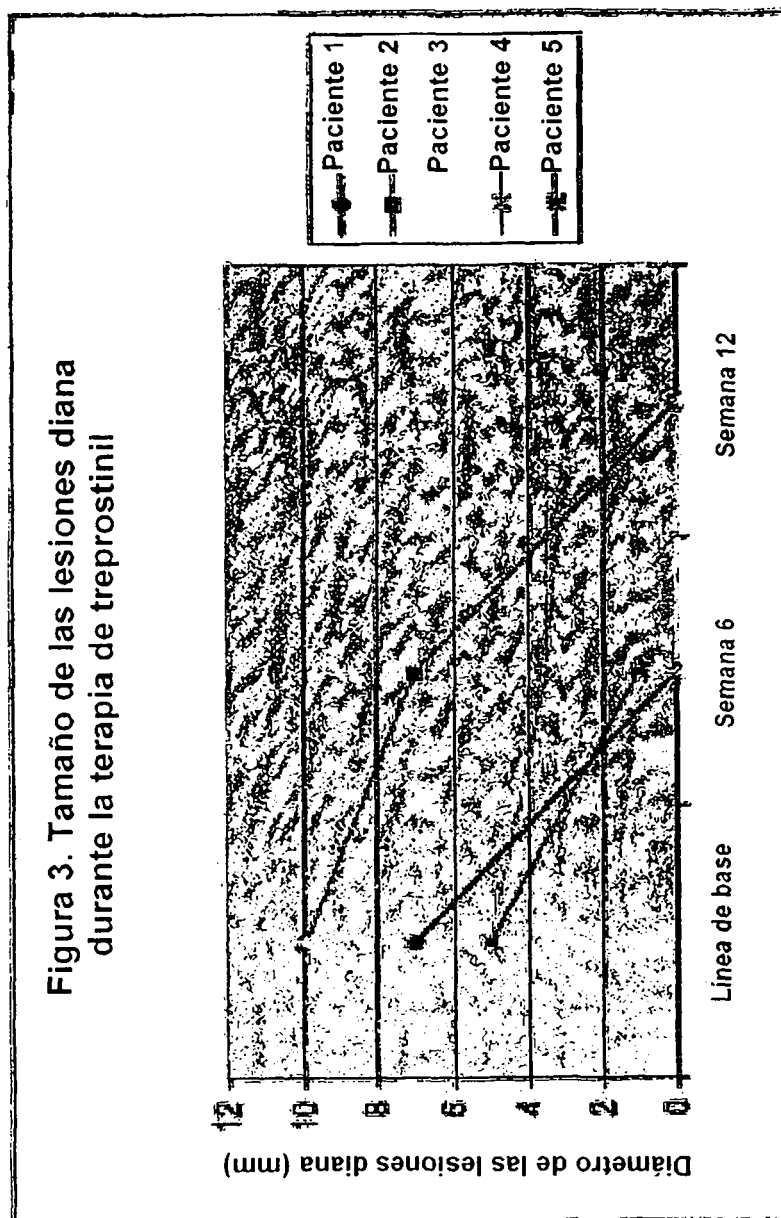


Figura 4. Mejora media del diámetro de las DIL respecto a la línea base

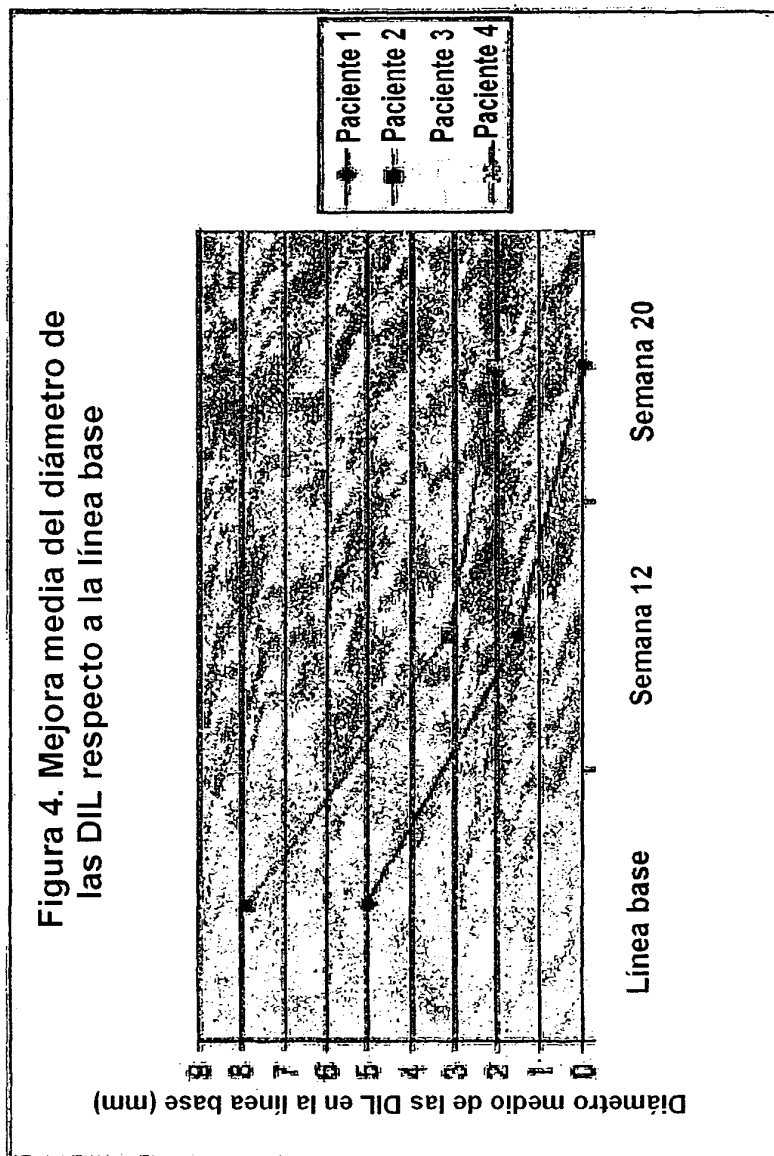


Figura 5: Número de DIL totales y nuevas

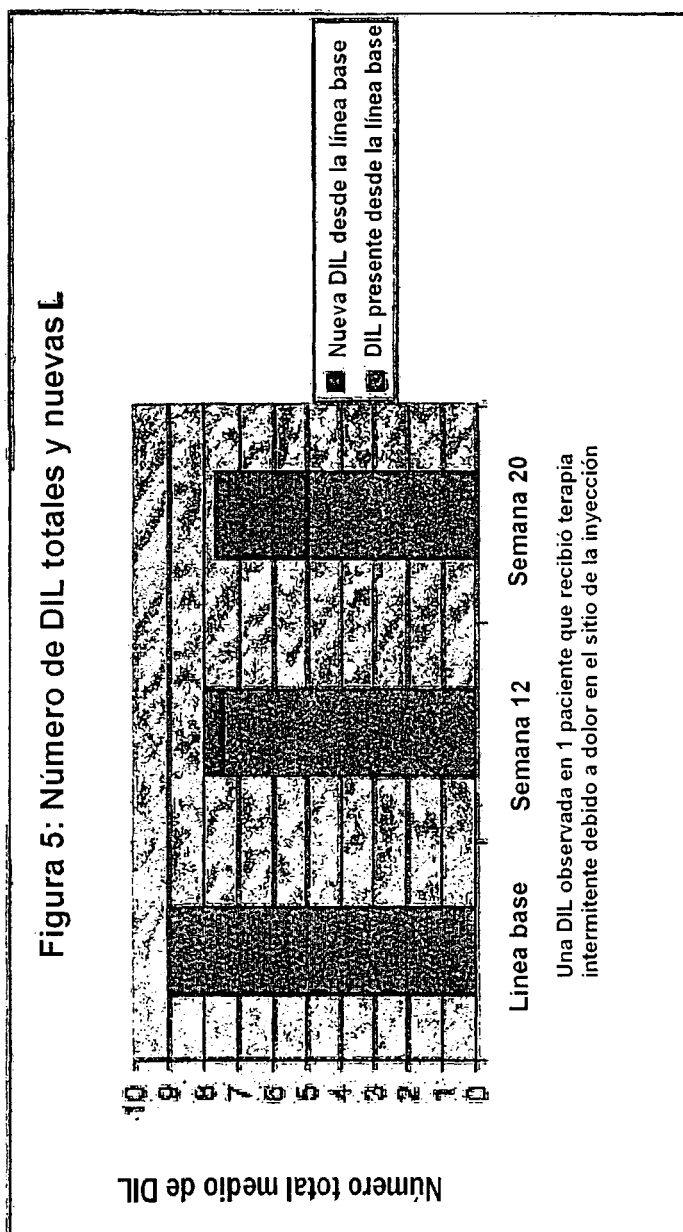


Figura 6: Medidas subjetivas de las DIL

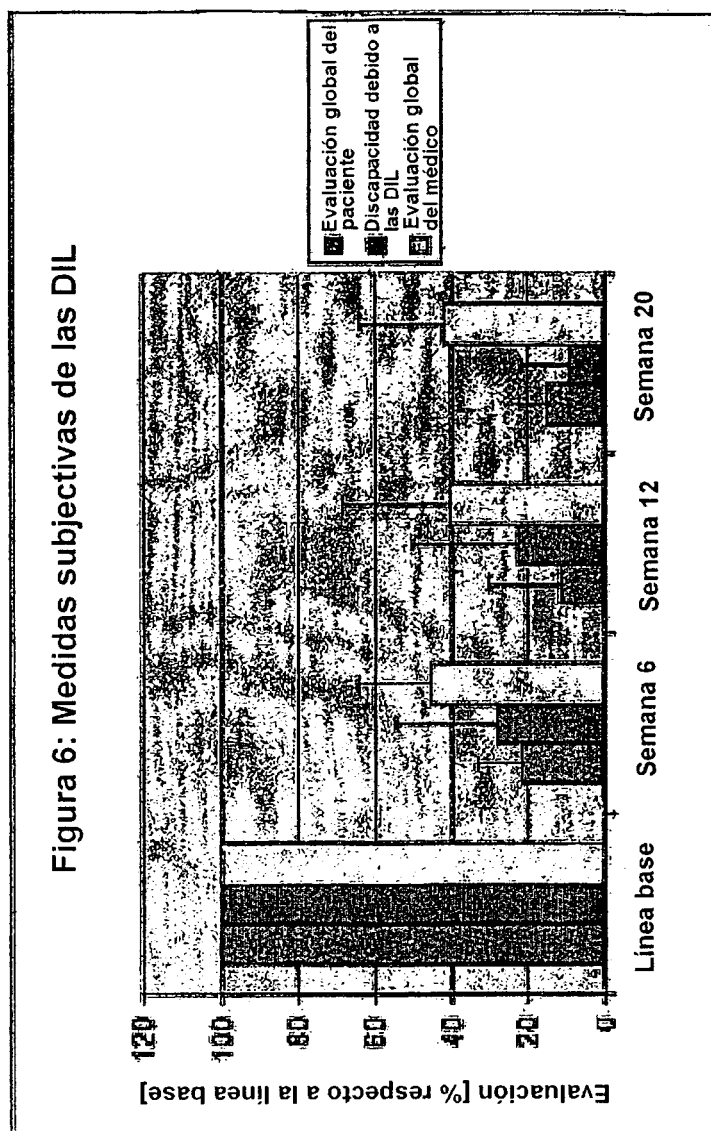


Figura 7. Resolución de DIL diana sobre la tercera MCP



SEMANA



LÍNEA BASE

Figura 8. Dolor en reposo medio y peor evaluados por los pacientes

