



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 856 960**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2017 PCT/EP2017/056476**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17158199**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2017 E 17711211 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2021 EP 3429566**

⑮ Título: **Ambrisentan para uso en el tratamiento de insuficiencia renal aguda**

⑩ Prioridad:

18.03.2016 US 201662310221 P
19.04.2016 EP 16166046
22.12.2016 US 201662437949 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2021

⑦ Titular/es:

NOORIK BIOPHARMACEUTICALS AG (100.0%)
Lange Gasse 15
4052 Basel, CH

⑦ Inventor/es:

NAVARRO, IKER y
KHANNA, SATISH

⑦ Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 856 960 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

Ambrisentan para uso en el tratamiento de insuficiencia renal aguda

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

No aplica

10 Campo

10 Esta invención se refiere al tratamiento, prevención de la insuficiencia renal aguda asociada con la vasoconstricción renal y a formulaciones terapéuticas y profilácticas relacionadas. La divulgación es pertinente a la identificación de la función renal reducida debido a la vasoconstricción y a las formulaciones adecuadas para tal identificación.

15 Antecedentes

La insuficiencia renal aguda es una afección que amenaza la vida que ocurre cuando los riñones de repente no pueden filtrar los productos de desecho de la sangre. También conocida como insuficiencia renal aguda o lesión renal aguda, esta afección puede desarrollarse en unas pocas horas o incluso unos días. Con mayor frecuencia, afecta a personas que ya están hospitalizadas, en particular a aquellas que están gravemente enfermas. Véase, por ejemplo, un informe de la Clínica Mayo sobre insuficiencia renal (<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/kidney-failure/basics/definition/con-20024029>).

25 Diversos signos y síntomas de insuficiencia renal aguda incluyen disminución de la producción de orina, aunque en ocasiones la producción de orina permanece normal; retención de líquidos, que causa hinchazón en las piernas, tobillos o pies; somnolencia; dificultad para respirar; fatiga; confusión; náusea; convulsiones o coma en casos graves; y dolor o presión en el pecho. Sin embargo, algunos pacientes no presentan signos ni síntomas y esta afección se detecta mediante pruebas de laboratorio realizadas por otros motivos. Independientemente de los síntomas particulares que puedan estar presentes, la mortalidad por insuficiencia renal aguda se ha estimado en hasta un 50% o más.

30 La insuficiencia renal aguda puede ocurrir como resultado de tener una afección que ralentiza el flujo sanguíneo al riñón, cuando los riñones sufren daño directo o cuando los uréteres, que son los conductos de drenaje de los riñones, se bloquean. También es causada por condiciones que aumentan severamente la resistencia vascular renal que conducen a un flujo sanguíneo renal insuficiente, secundario a un aumento de endotelina (ET), en las cuales la vasoconstricción renal causa una disminución sustancial del flujo sanguíneo a los riñones.

35 La endotelina es un péptido de origen natural que se encuentra en el plasma sanguíneo. Tiene dos receptores conocidos, que son el receptor de endotelina A (ETR-A) y el receptor de endotelina B (ETR-B). El ETR-A es capaz de mediar un aumento del tono vascular y se encuentra típicamente en el tejido del músculo liso de los vasos sanguíneos. La unión de la endotelina al ETR-A produce vasoconstricción. El ETR-B juega un papel en el tono vascular y también media la vasodilatación. Además, el receptor de endotelina B está presente en los túbulos renales y los conductos colectores y participa en la diuresis. El ETR-B también actúa como receptor de eliminación de endotelina.

40 45 Los tipos de insuficiencia renal aguda asociada con vasoconstricción renal causada por endotelina incluyen, por ejemplo, Trastornos hepatorrenales tales como el síndrome hepatorrenal (HRS), ascitis refractaria e hiponatremia dilucional. Otros trastornos asociados con la vasoconstricción renal causada por la endotelina incluyen, por ejemplo, Función retardada del injerto (DGF), Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina (CNI), Lesión renal aguda inducida por contraste (CIAKI), síndrome cardiorrenal (CS) y Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca. (AKICS).

50 55 Los trastornos hepatorrenales se refieren a una afección caracterizada por la presencia de insuficiencia renal en un sujeto con insuficiencia hepática (por ejemplo, cirrosis con o sin ascitis, insuficiencia hepática aguda y similares). Tales trastornos hepatorrenales incluyen HRS, ascitis refractaria e Hiponatremia por dilución. El HRS es una enfermedad con una alta mortalidad (HRS Tipo I de hasta el 50% en 2 semanas), y la probabilidad de supervivencia es muy baja.

60 Los trastornos hepatorrenales ocurren en pacientes que tienen enfermedad hepática avanzada y, en general, no tienen antecedentes de enfermedad renal y se caracterizan por una vasoconstricción renal extrema. Una característica clínica notable es una insuficiencia renal rápidamente progresiva que es refractaria al tratamiento convencional, como la reanimación con fluidos y/o el uso de diuréticos. No existe un tratamiento específico y efectivo disponible para esta afección. En tales casos, generalmente se considera el trasplante de hígado, y una recuperación de la función hepática puede corregir y mejorar posteriormente la función renal. En algunos casos, sin embargo, se realizan trasplantes de hígado y riñón simultáneos, ya que generalmente es difícil evaluar si la insuficiencia renal es funcional (es decir, reversible y secundaria a vasoconstricción renal inducida por insuficiencia hepática) o no. Si la insuficiencia renal no es de naturaleza funcional, se prefieren los trasplantes simultáneos de hígado y riñón. La ascitis refractaria y la Hiponatremia por dilución son complicaciones renales observadas en pacientes con enfermedad hepática avanzada caracterizada por vasoconstricción renal intensa y secundaria a una ávida reabsorción de sodio y agua por el riñón.

65 La principal característica clínica de la ascitis refractaria es la incapacidad para utilizar diuréticos o la disminución de

la eficacia de los diuréticos en el tratamiento de la ascitis recurrente, lo que provoca la necesidad frecuente de paracentesis. La Hiponatremia por dilución es una anomalía metabólica que se caracteriza por una mayor retención de agua y un estado de dilución, lo que da como resultado concentraciones bajas de sodio en suero.

5 La Función Retardada del Injerto (DGF) es una complicación del trasplante renal, que ocurre con mayor frecuencia en los riñones transplantados provenientes de donantes fallecidos o donantes de criterios extendidos (por ejemplo, donantes mayores, donantes con hipertensión o donantes con creatinina sérica terminal alta, entre otros). La DGF es rara en los trasplantes de riñón de donantes vivos. La DGF puede complicar el curso postoperatorio en un 20-40% de los casos y no existe tratamiento para esta condición. Clínicamente, la DGF se manifiesta como un riñón con insuficiencia o disfunción renal después del trasplante. Se caracteriza por niveles más altos de endotelina, menor tasa de filtración glomerular y un aumento de la resistencia vascular renal.

10 La Lesión renal aguda inducida por contraste (CIAKI), también conocida como nefropatía inducida por contraste, es una complicación renal después de la administración de medios de contraste radiológicos a base de yodo, que ocurre con mayor frecuencia en sujetos con insuficiencia renal preexistente, sujetos mayores o sujetos tratados con grandes cantidades de medios de contraste. CIAKI se caracteriza por un aumento de la resistencia vascular renal y una disminución de la tasa de filtración glomerular, este último reflejado como un aumento de la creatinina sérica.

15 20 El síndrome cardiorrenal (CS) es una complicación renal común que ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca y se caracteriza clínicamente por la retención de agua y sodio y una disminución de la tasa de filtración glomerular. Algunas formas de CS se caracterizan por un aumento de la resistencia vascular renal, disminución del flujo sanguíneo renal, baja producción de orina y sodio y responden mal al tratamiento con diuréticos.

25 30 La Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca (AKICS) es una complicación que ocurre en el período posoperatorio inmediato de los sujetos sometidos a una cirugía cardíaca compleja. Se caracteriza por un aumento de la resistencia vascular renal, una disminución del flujo sanguíneo renal y una disminución de la tasa de filtración glomerular.

35 40 La Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina (CNI) se refiere a un déficit renal agudo o crónico e inicialmente reversible asociado al uso de inhibidores de calcineurina, tales como ciclosporina A o tacrolimus. En su forma aguda, la CNI se caracteriza por vasoconstricción renal que conduce a una reducción de la tasa de filtración glomerular y a una función tubular renal predominantemente alterada. En su forma crónica, los cambios hemodinámicos renales están presentes además de otros cambios fibróticos, hiperplásicos y vasculares en el riñón, tales como fibrosis intersticial, atrofia tubular, fibrosis glomerular e hialinosis arterial. Se cree que la CNI es secundaria a la sobreregulación de la endotelina, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la consiguiente isquemia crónica del riñón. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por aumento de la presión arterial sistémica, alteraciones electrolíticas e hiperuricemia.

45 50 En Raina et al (en Transplant.J., Vol.94, no.9, 2012, pp.885-893), se resumen una serie de experimentos en animales y humanos que apoyan el papel potencial del ambrisentan para contrarrestar los efectos de inhibidores de la calcineurina después de un trasplante renal. La dosis de ambrisentan mencionada y utilizada en los estudios en humanos es de 5 y 10 mg/día, lo que conduce a niveles plasmáticos superiores a 350 ng/ml. Los autores se refieren a la ausencia de interacciones farmacocinéticas entre ambrisentan y ciclosporina A y tacrolimus como una base adicional para el papel de ambrisentan en la prevención de la Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina.

55 60 En un artículo adicional de Zhang et al (en la European review for medical & pharmacological science, 2014, 18, pp. 2575-2583), los resultados obtenidos con la coadministración de tacrolimus y ambrisentan en ratas muestran que ambrisentan puede contrarrestar la toxicidad renal de tacrolimus, al menos parcialmente. La dosis de ambrisentan utilizada en este estudio fue de 0.5 mg/kg/día, que es alométricamente equivalente a 35 mg por día en humanos.

50 Sumario

55 60 Los inventores han encontrado que ciertos tipos de insuficiencia renal aguda se pueden prevenir y tratar mediante la administración de antagonistas selectivos de ETR-A en cantidades que bloquean el receptor de endotelina subtipo A (ETR-A) y su actividad en el riñón sin bloquear significativamente el receptor de endotelina subtipo B (ETR-B) en el riñón.

65 Los inventores han descubierto además que los antagonistas selectivos de ETR-A interaccionan y antagonizan con ETR-B cuando se administran en dosis aprobadas para el tratamiento de otras afecciones tales como hipertensión arterial pulmonar. A este respecto, varios antagonistas de ETR están aprobados para administración oral para tratar la hipertensión arterial pulmonar, tal como el ambrisentan y otros compuestos que se discuten a continuación. Algunos de estos, incluido el ambrisentan, se consideran antagonistas selectivos de ETR-A. Sin embargo, su administración sistémica en formas de dosificación aprobadas, a pesar de su selectividad por ETR-A, da como resultado niveles plasmáticos que son sustancialmente demasiado altos para ser puramente selectivos de ETR-A y, por lo tanto, ineficaces para prevenir y tratar la insuficiencia renal aguda asociada con vasoconstricción renal.

En particular, las formulaciones y métodos de la presente invención están destinados a tratar o prevenir afecciones que conducen a insuficiencia renal aguda debido a vasoconstricción, a saber, Trastornos hepatorrenales tales como síndrome hepatorrenal, ascitis refractaria e hiponatremia dilucional; tratar o prevenir complicaciones renales de insuficiencia cardíaca, a saber, síndrome cardiorrenal; Además, las formulaciones y métodos de la presente divulgación están destinados a respaldar el diagnóstico de insuficiencia renal en candidatos a trasplante de hígado o riñón. Lograr los beneficios de la presente divulgación requiere formulaciones nuevas y mejoradas para antagonistas selectivos de ETR-A y nuevos métodos para su uso terapéutico. Por consiguiente, un objetivo de la presente divulgación es proporcionar nuevas formulaciones de antagonistas de ETR-A y proporcionar un nuevo uso médico de antagonistas de ETR-A.

10 Descripción de la invención y realizaciones.

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier asunto objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

15 La presente invención se refiere al antagonista de ETR-A ambrisentan para uso en el tratamiento del síndrome hepatorrenal, ascitis refractaria, Hiponatremia por dilución o síndrome cardiorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de tal antagonista de ETR-A se controlan preferiblemente porque incluso los antagonistas de ETR-A selectivos pueden antagonizar parcialmente a ETR-B cuando las ETR-A están saturadas con el antagonista. Dado que el bloqueo del receptor ETR-B previene la vasodilatación y la formación de orina, el beneficio clínico proporcionado por el antagonista ETR-A disminuye o incluso desaparece por completo si los receptores ETR-B también se antagonizan significativamente.

20 La presente invención y sus realizaciones se discuten con mayor detalle a continuación.

25 Definiciones:

30 La "Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca" (AKICS) es una complicación que ocurre en el período posoperatorio inmediato de los sujetos sometidos a una cirugía cardíaca compleja. Se caracteriza por un aumento de la resistencia vascular renal, disminución del flujo sanguíneo renal y disminución de la tasa de filtración glomerular.

35 "Cantidad eficaz para mejorar la función renal" significa que la cantidad del compuesto administrado antagonizará o bloqueará la ETR-A en los riñones de un sujeto lo suficiente como para mejorar la función renal del sujeto. La "cantidad que es efectiva" o la "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad efectiva en las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico o profiláctico deseado. Estas cantidades eficaces pueden expresarse en dosis diarias del antagonista del receptor de endotelina y/o en las concentraciones en sangre del antagonista del receptor de endotelina, como se describe en el presente documento. Para los Trastornos 40 hepatorrenales, en particular para el síndrome hepatorrenal, la ascitis refractaria y la Hiponatremia por dilución, se determina una cantidad efectiva con base en la cantidad necesaria para lograr un aumento en la producción de orina, un aumento del sodio urinario y/o una disminución de la creatinina sérica durante un período de tiempo. Para la Función retardada del injerto, se determina una cantidad efectiva con base en la cantidad necesaria para lograr un aumento en el volumen urinario y/o una reducción o normalización de la creatinina sérica o cistatina C sérica en el período postoperatorio inmediato y, en consecuencia, puede prevenir la necesidad para diálisis. Para la Lesión renal aguda 45 inducida por contraste, se determina una cantidad efectiva con base en la cantidad necesaria para lograr una reducción o normalización de la creatinina sérica o la cistatina C sérica en el período inmediato posterior al procedimiento radiológico y, en consecuencia, puede prevenir la necesidad de diálisis. Para el síndrome cardiorrenal, se determina una cantidad efectiva con base en la cantidad necesaria para lograr un aumento del volumen urinario, sodio urinario 50 y/o una reducción o normalización de la creatinina sérica o cistatina C sérica y/o prevenir la necesidad de diálisis. Para la Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca, se determina una cantidad efectiva con base en la cantidad necesaria para lograr una reducción o normalización de la creatinina sérica o cistatina C sérica en el período posoperatorio inmediato y/o prevenir la necesidad de diálisis. Para la Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, se determina una cantidad efectiva con base en la cantidad necesaria para lograr una reducción de la presión arterial 55 sistémica y una normalización de las anomalías metabólicas o electrolíticas urinarias. Para la Insuficiencia renal asociada con el Trasplante de órganos sólidos, se determina una cantidad efectiva con base en la cantidad necesaria para lograr una reducción o normalización de la creatinina sérica o cistatina C sérica y/o prevenir la necesidad de diálisis en el período postrasplante. Con el fin de identificar si un riñón sufre de vasoconstricción, una cantidad efectiva puede ser la misma que la cantidad efectiva para el tratamiento o la prevención como se describe anteriormente; sin embargo, la cantidad efectiva también podría ser menor, siempre que esta cantidad sea capaz de influir en la función renal del riñón. Tal cantidad efectiva puede determinarse basándose en la cantidad necesaria para desafiar la función renal bloqueando cualquier vasoconstricción inducida por endotelina. Tal cantidad lograría un cambio en cualquier parámetro de función renal lo que indicaría que la función del riñón es mayor que la observada antes del procedimiento de diagnóstico. Tales marcadores incluyen cambios en el flujo sanguíneo renal, cambios en la resistencia vascular renal, aumento en el volumen urinario o sodio urinario, así como cambios en la creatinina sérica o cistatina C sérica, por ejemplo.

"Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina" se refiere a un déficit renal reversible agudo o crónico asociado al uso de inhibidores de calcineurina, vasoconstricción renal y caracterizado clínicamente por aumento de la presión sanguínea sistémica, alteraciones electrolíticas e hiperuricemia.

- 5 El "síndrome cardiorrenal" (CS) es una complicación renal común que ocurre en pacientes con insuficiencia cardíaca y se caracteriza clínicamente por la retención de agua y sodio. Algunas formas de CS se caracterizan por un aumento de la resistencia vascular renal, disminución del flujo sanguíneo renal, baja producción de orina y sodio y responden mal al tratamiento con diuréticos.
- 10 "Lesión renal aguda inducida por contraste" (CIAKI) se refiere a una complicación renal después de la administración de medios de contraste radiológicos a base de yodo, que ocurre con mayor frecuencia en sujetos con insuficiencia renal preexistente, sujetos mayores o sujetos tratados con grandes cantidades de medios de contraste. CIAKI se caracteriza por un aumento de la resistencia vascular renal y una disminución de la tasa de filtración glomerular.
- 15 "No antagoniza significativamente el receptor de endotelina tipo B" significa que el compuesto administrado no antagoniza ETR-B en absoluto o hasta tal punto que no se observan efectos renales adversos, tales como retención de líquidos, en un paciente. Cuando el ETR-B se antagoniza significativamente, la función renal mejorada causada por la antagonización de ETR-A no se observa o incluso se contrarresta por completo. Tal antagonismo de ETR-B
- 20 puede establecerse determinando la concentración de endotelina en la sangre. Cuando el antagonista no bloquea el ETR-B, la concentración de endotelina será similar a la de antes del tratamiento. Cuando ETR-B se bloquea por completo, la concentración de endotelina después del tratamiento con el antagonista será más alta que el nivel medido antes del tratamiento. Con el bloqueo preferencial de ETR-A, la concentración de endotelina en la sangre es como máximo 150% de la concentración de endotelina antes del tratamiento, más preferiblemente como máximo 130%,
- 25 incluso más preferiblemente como máximo 120% e incluso más preferiblemente como máximo 110% de la concentración de endotelina antes del tratamiento. Lo más preferiblemente, la concentración de endotelina es la misma en la sangre después del tratamiento con el antagonista selectivo de ETR-A.
- 30 "Trastornos hepatorrenales" se refiere a afecciones caracterizadas por insuficiencia renal funcional progresiva o rápidamente progresiva en un sujeto con insuficiencia hepática avanzada preexistente (por ejemplo, causada por cirrosis con o sin ascitis), con insuficiencia hepática aguda o en sujetos que esperan un trasplante de hígado. Los trastornos hepatorrenales incluyen afecciones como el síndrome hepatorrenal, la ascitis refractaria y la Hiponatremia por dilución.
- 35 "Mejorar la función renal" (y variaciones de la misma tales como "función renal mejorada") significa que un sujeto que recibe los compuestos y formulaciones de acuerdo con la presente invención muestra una mejora clínica en la función renal. Tal mejora puede estar asociada con cambios beneficiosos en la función renal, que incluyen, por ejemplo, aumento de la diuresis, aumento del sodio urinario, disminución de la endotelina urinaria, disminución de la creatinina sérica, disminución de la vasoconstricción renal, disminución de la hipertensión renal, disminución de la retención de líquidos y edema y disminución o retraso en la mortalidad. Por ejemplo, los pacientes tratados de acuerdo con la presente invención pueden aumentar la producción diaria de orina de aproximadamente 200 a 500 ml a más de un litro. Para los trastornos hepatorrenales, en particular para el síndrome hepatorrenal, la ascitis refractaria y la Hiponatremia por dilución, la función renal mejorada puede estar indicada por un aumento de la diuresis y sodio urinario, o una disminución de la creatinina sérica o de la cistatina C sérica. Para la Función retardada del injerto, la función renal mejorada puede estar indicada por un aumento del volumen urinario, una reducción o normalización de la creatinina sérica o cistatina C y una disminución de la endotelina urinaria en el período posoperatorio inmediato. Para la Lesión renal aguda inducida por contraste, la función renal mejorada puede estar indicada por un aumento de la tasa de filtración glomerular o una disminución de la creatinina sérica. Para la Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca, la función renal mejorada puede estar indicada por un aumento de la tasa de filtración glomerular o una disminución de la creatinina sérica. Para el síndrome cardiorrenal, la mejora de la función renal puede estar indicada por un aumento en el agua y el sodio urinarios, una reducción en la creatinina sérica y/o un aumento en la tasa de filtración glomerular. Para la Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, una mejor función renal puede estar indicada por una normalización de la presión arterial sistémica y/o una mejora en las alteraciones de los electrolitos renales. Para la Insuficiencia renal asociada con el Trasplante de órganos sólidos, la mejora de la función renal puede estar indicada por la normalización de la creatinina sérica o un aumento en la tasa de filtración glomerular. Con el fin de identificar si un riñón sufre de vasoconstricción, la función renal mejorada puede estar indicada por un cambio en cualquier parámetro de la función renal que indicaría que la función del riñón es mayor que la observada antes del procedimiento de diagnóstico. Tales marcadores incluyen cambios en el flujo sanguíneo renal, cambios en la resistencia vascular renal, aumento en el volumen urinario o sodio urinario, así como cambios en la creatinina sérica o cistatina C sérica, por ejemplo.
- 65 "Individuo" o "sujeto" o "paciente" es un mamífero. Los mamíferos incluyen, entre otros, animales domesticados (por ejemplo, vacas, ovejas, gatos, perros y caballos), primates (por ejemplo, primates humanos y no humanos tales como monos), conejos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). En realizaciones preferidas, el individuo o sujeto es un ser humano.

"Composición líquida para administración parenteral" o "formulación líquida para administración parenteral" se refiere a una preparación que es adecuada para administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea y/o intramuscular y en una forma tal que permita la actividad biológica del ingrediente activo tal como un antagonista de ETR, contenido en el mismo para ser eficaz, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administraría la formulación. Estos términos incluyen tanto composiciones que se pueden administrar directamente a un sujeto como composiciones que necesitan dilución en una solución de vehículo parenteral convencional. Las composiciones líquidas para administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular pueden tener los mismos ingredientes en las mismas cantidades, pero también se contemplan composiciones con diferentes ingredientes y diferentes cantidades.

"Insuficiencia renal asociada con el Trasplante de órganos sólidos" se refiere a una complicación renal después del Trasplante de órganos sólidos y caracterizada por un aumento de la resistencia vascular renal y una disminución de la tasa de filtración glomerular y/o aumento de la creatinina sérica.

"Órgano sólido" se refiere a un órgano de mamífero como el hígado, el corazón, el pulmón o el riñón.

"Sustancialmente continua" significa que la administración de los compuestos y formulaciones de acuerdo con la presente invención puede ser constante o intermitente siempre que se mantienen los niveles sanguíneos indicados del inhibidor de ETR-A, o se obtenga el beneficio pretendido.

"Tratamiento" (y variaciones del mismo tales como "trato" o "tratar") así como "prevención" (y variantes del mismo como "previene" o "prevenir") se refieren a la intervención clínica en un intento de alterar el curso natural de la condición patológica del individuo que está siendo tratado, y se puede realizar para profilaxis o durante el curso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen, pero no se limitan a, la prevención de la aparición o recurrencia de la enfermedad, el alivio de los síntomas, la disminución de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, la disminución de la tasa de progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado patológico, y remisión o mejor pronóstico.

Tratamiento de la insuficiencia renal aguda:

Se conocen diversos antagonistas de ETR, incluidos los antagonistas de ETR-A selectivos, tales como, por ejemplo, sitaxentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, zibotentan, bosentan, macitentan, tezosentan y darusentan. Los antagonistas del receptor de endotelina preferidos son sitaxentan, ambrisentan, atrasentan, bosentan y macitentan. Los antagonistas del receptor de endotelina más preferidos son atrasentan, zibotentan y ambrisentan. Los antagonistas del receptor de endotelina incluso más preferidos son atrasentan y ambrisentan. El antagonista de la presente invención es ambrisentan. Ninguno de estos está aprobado para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda asociada con la vasoconstricción renal. En cambio, algunos de estos están aprobados o son candidatos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), o son candidatos para el tratamiento de la nefropatía diabética.

Contrariamente a los métodos y formulaciones de la presente invención, la dosificación y formulaciones aprobadas de tales compuestos terapéuticos de PAH crean niveles plasmáticos que antagonizan significativamente el ETR-B renal y el ETR-A en sujetos con insuficiencia renal aguda, lo que no causa ningún efecto o aumenta más bien, que la disminución de la vasoconstricción renal, además de la inhibición de la excreción de agua por el riñón. Por ejemplo, ambrisentan, vendido bajo el nombre de producto de Letairis® en los EE. UU. (y Volibris® en Europa), fue aprobado para administración oral en una dosis de 5 mg o 10 mg. Los niveles plasmáticos después de la administración única de Letairis® a menudo alcanzan los 700 ng/ml, y generalmente se encuentran en el rango de aproximadamente 350 ng/ml o 670 ng/ml para las dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente. Tales niveles son demasiado altos para ser eficaces en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y, de hecho, son contraproducentes porque pueden contribuir a la vasoconstricción renal y la insuficiencia renal.

Con la dosificación oral actualmente aprobada de ambrisentan, el nivel en sangre aumentará poco después de la ingestión y disminuirá con el tiempo, un ciclo repetido con cada administración oral posterior al sujeto y dificultando una concentración constante. Los pacientes también pueden experimentar una caída inicial de la presión arterial. Incluso si se administra por vía oral en concentraciones inferiores a las aprobadas para Letairis®, los sujetos tratados experimentarían un efecto de dosis de carga, en otras palabras, un pico inicial en los niveles de plasma sanguíneo que pueden antagonizar de manera perjudicial ambos tipos de ETR.

Además, tras la dosificación diaria del antagonista a un sujeto, la concentración mínima del antagonista, preferiblemente ambrisentan, aumentará hasta un nivel que está muy por encima del nivel de dosis inicial (primer día). Los sujetos que desarrollan insuficiencia renal aguda asociada con vasoconstricción renal, a menudo padecen disfunción hepática y, a veces, también disfunción renal preexistente. Debido a esta comorbilidad, esta población de pacientes no puede metabolizar los medicamentos administrados de manera efectiva, lo que resulta en una mayor acumulación del medicamento en comparación con los sujetos sin insuficiencia renal o hepática. Por tanto, el nivel en sangre de ambrisentan, cuando se administra diariamente para administración oral según lo aprobado para PAH, aumentará de manera constante durante unos pocos días hasta un nivel base que está muy por encima de la

concentración deseada y eficaz usada en la presente invención. Estas altas concentraciones pueden provocar el bloqueo de los sitios receptores de endotelina B, lo que a su vez puede provocar efectos renales adversos.

- 5 Además, los pacientes con enfermedad hepática a menudo tienen niveles reducidos de proteína total en la sangre, particularmente albúmina, lo que generalmente da como resultado niveles elevados del fármaco disponible libremente en la sangre, ya que de otro modo no se une a la proteína circulante presente en la sangre. Además, los ingredientes activos cuando se administran por vía oral en forma de tabletas pueden absorberse de manera diferente en el tracto digestivo de diferentes sujetos, lo que complica el logro de un nivel de concentración sanguínea constante.
- 10 Por todas estas razones, cuando se administra en la forma de dosificación y la concentración aprobadas, Letairis® y otros compuestos aprobados para tratar la PAH no son efectivos para tratar la insuficiencia renal aguda. Además, el uso de terapias PAH aprobadas para tratar la insuficiencia renal aguda puede ser perjudicial para la función renal y puede exacerbar la insuficiencia renal.
- 15 Por consiguiente, los métodos y formulaciones de la presente invención contemplan el uso de antagonistas de ETR-A para lograr concentraciones mucho más bajas de las que serían apropiadas para terapias aprobadas de otras afecciones tales como PAH. Además, las realizaciones preferidas de la presente invención también implican vías de administración parenteral, particularmente intravenosa.
- 20 En una realización, la invención se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento del síndrome hepatorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la invención se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento del síndrome hepatorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece síndrome hepatorrenal que comprende administrar ambrisentan por vía intravenosa o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles en plasma de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- 25 30 En una realización preferida, la invención se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención del síndrome hepatorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la invención se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de sujetos que pueden tener riesgo de desarrollar síndrome hepatorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede estar en riesgo de desarrollar síndrome hepatorrenal que comprende administrar ambrisentan por vía intravenosa o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra una cantidad efectiva de ambrisentan al sujeto, en donde ambrisentan se administra a un sujeto de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- 35 40 En un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento de trastornos hepatorrenales, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de trastornos hepatorrenales, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que padece trastornos hepatorrenales que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- 45 50 En un aspecto, la divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención de trastornos hepatorrenales, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de sujetos que pueden tener riesgo de desarrollar trastornos hepatorrenales, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede tener riesgo de desarrollar trastornos hepatorrenales que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra una cantidad efectiva de ambrisentan al sujeto, en donde ambrisentan se administra a un paciente tratado, sujeto de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- 55 60 65

En una realización preferida, la invención se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento de ascitis refractaria, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la invención se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de ascitis refractaria, en donde ambrisentan

5 se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece ascitis refractaria que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

10 En una realización preferida, la invención se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención de ascitis refractaria, en la que ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la invención se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de sujetos que pueden tener riesgo de

15 desarrollar ascitis refractaria, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede tener riesgo de desarrollar ascitis refractaria que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra una cantidad efectiva de ambrisentan al sujeto, en donde ambrisentan se administra a un paciente tratado. sujeto de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

20 En una realización preferida, la invención se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento de la hiponatremia dilucional, en la que ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la invención se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de hiponatremia dilucional, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que

25 padece hiponatremia dilucional que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

30 En una realización preferida, la invención se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención de hiponatremia dilucional, en la que ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la invención se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de sujetos que pueden tener riesgo de desarrollar hiponatremia dilucional, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los

35 niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede tener riesgo de desarrollar hiponatremia dilucional que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra una cantidad efectiva de ambrisentan al sujeto, en donde ambrisentan se administra a un sujeto de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

40 En un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento de la Función retardada del injerto, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de la Función retardada del injerto, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre de Función retardada del injerto que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que el plasma los niveles de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

45 En una realización preferida, la divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención de la Función retardada del injerto después de un trasplante renal, en la que ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 °C. ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de sujetos que pueden tener riesgo de desarrollar Función retardada del injerto después de un trasplante renal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede desarrollar la Función retardada del injerto después de un trasplante renal que comprende administrar por vía parenteral, preferiblemente intravenosa, ambrisentan o una composición líquida

que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en la que ambrisentan es administrado a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

- 5 En un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento de la Insuficiencia renal asociada con el Trasplante de órganos sólidos, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de modo que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de la Insuficiencia renal asociada con el Trasplante de órganos sólidos, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que padece insuficiencia renal asociada con un Trasplante de órganos sólidos que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra una cantidad efectiva de ambrisentan al sujeto, en donde ambrisentan se administra a un paciente tratado. sujeto de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

En un aspecto, la divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención de la Insuficiencia renal asociada con el Trasplante de órganos sólidos, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por lo tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de sujetos que pueden estar en riesgo de desarrollar Insuficiencia renal asociada con el Trasplante de órganos sólidos, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede desarrollar Insuficiencia renal asociada con el Trasplante de órganos sólidos que comprende administrar por vía parenteral, preferiblemente intravenosa, ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en la que El ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

30 En un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento de la Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de la Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que padece Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra una cantidad efectiva de ambrisentan al sujeto, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

40 En un aspecto, la divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención de la Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de sujetos que pueden tener riesgo de desarrollar Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede tener riesgo de desarrollar Nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

45 En un aspecto, la presente divulgación de la invención se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento de la Lesión renal aguda inducida por contraste, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de la Lesión renal aguda inducida por contraste, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que padece una Lesión renal aguda inducida por contraste que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado tal como que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

55 En un aspecto, la divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención de la Lesión renal aguda inducida por contraste, en la que ambrisentan se administra a un sujeto

- tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de sujetos que pueden tener riesgo de desarrollar Lesión renal aguda inducida por contraste, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede tener riesgo de desarrollar una Lesión renal aguda inducida por contraste que comprende la administración de ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en la que ambrisentan es administrado a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- En una realización preferida, la invención se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento del síndrome cardiorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la invención se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento del síndrome cardiorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece síndrome cardiorrenal que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- En una realización preferida, la invención se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención del síndrome cardiorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la invención se refiere a ambrisentan para uso en el tratamiento de sujetos que pueden tener riesgo de desarrollar síndrome cardiorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede tener riesgo de desarrollar síndrome cardiorrenal que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra una cantidad efectiva de ambrisentan al sujeto, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- En un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en el tratamiento de una Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de la Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que padece una Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado tal como que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- En un aspecto, la divulgación se refiere al uso de ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en la prevención de la Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca, en la que ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de sujetos que pueden tener riesgo de desarrollar una Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar profilácticamente a un sujeto que puede tener riesgo de desarrollar una Lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca que comprende administrar ambrisentan por vía parenteral o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, en la que ambrisentan es administrado a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- La invención se refiere además al uso de ambrisentan en el tratamiento de un sujeto que padece una función renal reducida debido a vasoconstricción, como se indica en las reivindicaciones en las que ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 °C. ng/ml. Preferiblemente, la invención se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece una reducción de la función renal debido a vasoconstricción renal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece una función renal reducida debido a vasoconstricción como se indica en las reivindicaciones que comprende administrar ambrisentan por vía intravenosa o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad

efectiva de ambrisentan, en donde ambrisentan es administrado a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

- 5 La divulgación se refiere además al uso de ambrisentan en el tratamiento de un sujeto para identificar una función renal reducida debido a vasoconstricción, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Preferiblemente, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto para identificar si una reducción de la función renal se debe a vasoconstricción renal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto e identificar una función renal reducida debido a vasoconstricción que comprende administrar ambrisentan por vía intravenosa o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan y en donde la función renal se determina antes y después del tratamiento, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- 10 15 En la actualidad, es difícil evaluar si un riñón sufre una función renal reducida debido a la vasoconstricción. Convencionalmente, tales evaluaciones se llevan a cabo ampliamente mediante la realización de una biopsia, que es invasiva, no está exenta de riesgos para el paciente y no siempre proporciona una evaluación exitosa. El presente uso y método es no invasivo, fácil de aplicar y presenta un riesgo relativamente bajo para el paciente. El presente método y uso pueden reemplazar o complementar las biopsias. El método y el uso de la divulgación sirven para identificar si los riñones se ven afectados por afecciones, por ejemplo por daño hepático severo, que lleva a vasoconstricción a y/o en los riñones, y si la función renal de esos riñones podría recuperarse a su estado original o mejorar la función renal, ya sea por sí sola o por tratamiento con ambrisentan.
- 20 25 La invención se refiere además a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno hepatorrenal y para identificar una función renal reducida debido a vasoconstricción, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Preferiblemente, la invención se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno hepatorrenal, y para identificar si una reducción de la función renal se debe a vasoconstricción renal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la invención proporciona un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno hepatorrenal e identificar una función renal reducida debido a vasoconstricción que comprende administrar ambrisentan por vía intravenosa o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, y en donde la función renal se determina antes y después del tratamiento, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- 30 35 40 45 50 La divulgación se refiere además a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto que espera un trasplante de hígado y para identificar una función renal reducida, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Preferiblemente, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto que espera un trasplante de hígado y para identificar una reducción en la función renal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que espera un trasplante de hígado e identificar una función renal reducida que comprende administrar ambrisentan por vía intravenosa o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan y en donde se determina la función renal antes y después del tratamiento, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- 55 60 65 La divulgación se refiere además a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto que espera un trasplante de hígado y, en ausencia de una mejora de la función renal en el sujeto, el sujeto es elegible para un trasplante dual de hígado-riñón, preferiblemente el riñón será trasplantado en el sujeto, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Preferiblemente, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto que espera un trasplante de hígado en ausencia de una mejora de la función renal en el sujeto, el sujeto es elegible para un trasplante dual de hígado-riñón, preferiblemente el riñón será trasplantado en el sujeto, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto que espera un trasplante de hígado e identificar una función renal reducida que comprende administrar ambrisentan por vía intravenosa o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan y en donde se determina la función renal antes y después del tratamiento, y en ausencia de una mejora de la función renal en el sujeto, el sujeto es elegible para un trasplante doble de hígado-riñón, preferiblemente el riñón se trasplantará al sujeto, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. El método y

uso de la divulgación proporciona al cirujano y/o equipo médico que realiza el trasplante de hígado un método fácil y no invasivo para decidir si un trasplante de riñón también es necesario, o si el riñón tiene una posibilidad razonable de conservar su original u obtener una función renal aceptable y mejorada después del trasplante de hígado.

- 5 La divulgación se refiere además a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto, que ha recibido previamente un trasplante renal, y para identificar una función renal reducida, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Preferiblemente, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el tratamiento de un sujeto, que ha recibido previamente un trasplante renal, y para identificar una reducción en la función renal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que se mantienen los niveles plasmáticos de ambrisentan por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Además, la divulgación proporciona un método para tratar a un sujeto, que ha recibido previamente un trasplante renal, e identificar una función renal reducida que comprende administrar ambrisentan por vía intravenosa o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra al sujeto una cantidad efectiva de ambrisentan, y en donde la función renal se determina antes y después del tratamiento, en donde se administra ambrisentan a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml. Este método y el uso de la divulgación pueden permitir al médico juzgar y decidir si se requiere un tratamiento adicional con ambrisentan para mejorar las posibilidades de éxito del trasplante renal.

20 Niveles terapéuticos de antagonista de ETR-A:

De acuerdo con la presente invención, el antagonista de ETR-A es ambrisentan. Para los propósitos de la presente invención, ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ese compuesto se mantienen preferiblemente por debajo de aproximadamente 100 ng/ml, preferiblemente por debajo de aproximadamente 75 ng/ml, más preferiblemente por debajo de aproximadamente 50 ng/ml, incluso más preferiblemente por debajo de aproximadamente 40 ng/ml, incluso más preferiblemente por debajo de aproximadamente 25 ng/ml, y lo más preferiblemente por debajo de aproximadamente 20 ng/ml, y generalmente, el nivel en plasma de ambrisentan es al menos 0.1 ng/ml, preferiblemente al menos 0.2 ng/ml más preferiblemente al menos 0.3 ng/ml, incluso más preferiblemente al menos 0.5 ng/ml, incluso más preferiblemente al menos 1 ng/ml y lo más preferiblemente al menos 5 ng/ml. Los dichos niveles plasmáticos de ambrisentan se refieren a la concentración global de ambrisentan en el plasma sanguíneo, que incluye tanto el ambrisentan unido a proteínas presentes en la sangre como el ambrisentan libre no unido presente en la sangre. Los niveles plasmáticos o la concentración de ambrisentan unido y no unido se pueden determinar usando técnicas convencionales.

35 En una realización adicional, ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan libre (es decir, no unido a proteína) sean como máximo 1 ng/ml, preferiblemente como máximo 0.8 ng/ml, más preferiblemente como máximo 0.5 ng/ml, incluso más preferiblemente como máximo 0.4 ng/ml y lo más preferiblemente como máximo 0.2 ng/ml, y generalmente al menos 0.001 ng/ml, preferiblemente al menos 0.005 ng/ml, más preferiblemente al menos 0.01 ng/ml, incluso más preferiblemente al menos 0.05 ng/ml, y lo más preferiblemente al menos 0.1 ng/ml. Los niveles plasmáticos o la concentración del ambrisentan libre en el plasma sanguíneo se pueden determinar separando el ambrisentan unido a la proteína y determinando la concentración de ambrisentan usando técnicas analíticas convencionales.

45 En una realización de la invención, la tasa de administración del antagonista de ETR-A, ambrisentan, es igual o sustancialmente igual a la tasa a la que el antagonista ambrisentan se elimina de la sangre. De esta forma, la concentración del antagonista en el plasma sanguíneo no se acumula en contraposición a la acumulación observada durante el tratamiento de PAH como se indicó anteriormente. La eliminación de ambrisentan procede a través del riñón y/o el hígado del sujeto, y la velocidad de eliminación dependerá de la concentración de ambrisentan en plasma sanguíneo.

50 Protocolos de administración:

55 Se contempla que los antagonistas de ETR-A de acuerdo con la presente invención se administrarán durante un período de tiempo en el que dicha administración mejora la función renal y proporciona un beneficio clínico. En el caso de que el antagonista de ETR-A, en particular ambrisentan, se use para tratar la insuficiencia renal aguda que es de naturaleza temporal, por ejemplo para tratar la nefrotoxicidad de DGF o inhibidor de calcineurina, el antagonista de ETR-A se administrará durante un período de tiempo de hasta aproximadamente catorce días, preferiblemente hasta aproximadamente diez días, más preferiblemente durante aproximadamente tres a cinco días y lo más preferiblemente durante aproximadamente cuatro días. Y la administración del antagonista de ETR-A, cuando se administra por vía intravenosa, será sustancialmente continua.

- 60 Sin embargo, un médico puede optar por administrar el antagonista de ETR-A en un ciclo repetido de, por ejemplo, cuatro días, con uno o más días de intervención en los que no se administra el compuesto.
- 65 En el caso de que el antagonista de ETR-A, en particular ambrisentan, se use para tratar la insuficiencia renal que puede ser persistente, por ejemplo para el tratamiento de trastornos hepatorrenales o síndrome cardiorrenal, el

antagonista de ETR-A se administrará durante un período prolongado de tiempo sobre una base diaria. El período prolongado puede ser el período hasta, durante y/o después de un trasplante de órgano sólido, por ejemplo de un riñón o de un hígado, o el tratamiento puede prolongarse hasta la muerte del paciente.

5 Formulaciones:

Una formulación preferida del antagonista de ETR-A, ambrisentan, de acuerdo con la invención es intravenosa. También se contemplan otras formas de administración parenteral, tales como subcutánea, transdérmica, intraperitoneal e intramuscular. De estas formas, se prefiere la subcutánea. Las dosis que no se administran por vía 10 oral tienen la ventaja adicional de ser apropiadas para sujetos que no pueden tragar, tal como sujetos que padecen un déficit neurológico o encefalopatía hepática o aquellos sujetos bajo anestesia o condiciones similares. La administración parenteral tiene la ventaja de que el antagonista es más eficaz en un período de tiempo más corto que los métodos de administración alternativos, y la concentración sanguínea deseada se puede alcanzar fácilmente. Además, la dosis se puede ajustar de forma sencilla, lo que puede ser necesario en vista de las características 15 metabólicas y funcionales del sujeto.

La presente invención se refiere además a una composición líquida para administración parenteral que comprende el antagonista del receptor de endotelina, un regulador y un disolvente. Preferiblemente, la invención se refiere a una 20 composición líquida para administración parenteral que comprende ambrisentan, un regulador y un disolvente.

La composición líquida de la invención preferiblemente está sustancialmente libre de partículas. Más preferiblemente, 25 la composición líquida de la invención está libre de partículas. Por "partículas" se entiende cualquier tipo de sólidos, incluidas las partículas del antagonista del receptor de endotelina, partículas de polvo o partículas poliméricas. El término "sustancialmente libre de partículas" se refiere a partículas sólidas que están presentes en cantidades y tamaños como se prescribe en la Farmacopea y son aceptables de acuerdo con los estándares regulatorios.

La composición líquida de la invención puede liofilizarse.

En una realización de la invención, las composiciones líquidas comprenden el antagonista del receptor de endotelina, ambrisentan, en una cantidad de como máximo el 15% en peso (% en peso), con base en el peso total de la composición líquida. Preferiblemente, el antagonista del receptor de endotelina, ambrisentan, está presente en una cantidad de como máximo 10% en peso, más preferiblemente como máximo 5% en peso, incluso más preferiblemente como máximo 2% en peso y lo más preferiblemente como máximo 1% en peso, y preferiblemente al menos 0.0001 % en peso, más preferiblemente al menos 0.001% en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.005% en peso y lo 30 más preferiblemente al menos 0.01% en peso, con base en el peso total de la composición líquida.

En una realización de la invención, la composición líquida comprende el regulador en una cantidad de como máximo el 15% en peso (% en peso), con base en el peso total de la composición líquida. Preferiblemente, el regulador está 40 presente en una cantidad de como máximo 10% en peso, más preferiblemente como máximo 8% en peso, incluso más preferiblemente como máximo 7% en peso y lo más preferiblemente como máximo 5% en peso, y preferiblemente al menos 0.01% en peso, más preferiblemente al menos 0.1% en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.5% en peso y lo más preferiblemente al menos 1% en peso, con base en el peso total de la composición líquida.

Los disolventes adecuados para uso en las composiciones de la invención incluyen agua, alcoholes tales como etanol, 45 glicerina, polietilenglicol tales como PEG300, PEG400 y PEG600; propilenglicol, N-metil-2-pirrolidona y combinaciones de dos o más de estos disolventes. De estos disolventes, se prefieren agua, etanol, propilenglicol y polietilenglicol o combinaciones que comprenden predominantemente cualquiera de estos disolventes. En otra realización preferida, la 50 composición de la invención no contiene agua como disolvente y, más preferiblemente, la composición está libre de agua.

En una realización de la invención, la composición líquida comprende el disolvente en una cantidad de al menos 55 85% en peso (% en peso), con base en el peso total de la composición líquida. Preferiblemente, el disolvente está presente en una cantidad de al menos 90% en peso y lo más preferiblemente al menos 92% en peso, y preferiblemente como máximo 99.9% en peso, más preferiblemente como máximo 98% en peso, y lo más preferiblemente como máximo 95% en peso, con base en el peso total de la composición líquida. Típicamente, la cantidad total del antagonista del receptor de endotelina, el regulador, el disolvente y los excipientes adicionales (cuando están presentes) suman hasta el 100% en peso en las composiciones líquidas de la invención.

Cuando está presente un regulador en la composición líquida, el regulador usado en la composición de la invención 60 puede ser cualquier regulador conocido en la técnica que pueda usarse adecuadamente para la administración parenteral. El regulador sirve generalmente para mantener la composición a un pH constante, en particular durante el almacenamiento y cuando la composición está moderadamente diluida. En una realización de la invención, el regulador se elige de tal manera que el pH de la composición esté generalmente entre 6 y 12, preferiblemente el pH sea al menos 6.5, más preferiblemente al menos 7, y preferiblemente el pH sea como máximo 10 y más, 65 preferiblemente como máximo 9. Son particularmente preferidas las composiciones que comprenden ambrisentan que

tienen un pH de al menos 9, ya que estas composiciones típicamente tienen una mejor estabilidad y pueden tener una mayor concentración de ambrisentan.

En una realización de la invención, el pH de la composición parenteral resultante después de agregar la composición líquida concentrada de la invención está generalmente entre 6 y 12, preferiblemente el pH es al menos 6.5, más preferiblemente al menos 7, y preferiblemente el pH es como máximo 9, y más preferiblemente como máximo 8.

Ejemplos de reguladores adecuados incluyen acetato de amonio, arginina, benzoato de sodio, citrato de disodio, citrato trisódico, dietanolamina, ácido bromhídrico, monoetanol amina, ácido fosfórico, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, tris(hidroximetil)metilamina (Trometamina o Tris), ácido 4-2-hidroxietil-1-piperazinetanosulfónico (HEPES) y ácido 2(R)-2-(metilamino)succínico, y combinaciones de dos o más de dichos reguladores. También se contempla combinar uno o más de los reguladores mencionados con uno o más agentes reguladores que tengan un pKa por debajo de 6 y por encima de 10 siempre que el pH total de la composición de la invención esté entre 6 y 10.

La composición líquida puede comprender otros componentes comúnmente usados en composiciones líquidas para administración parenteral. Cuando la formulación líquida de la invención comprende componentes distintos del antagonista del receptor de endotelina o ambrisentan, el regulador y el disolvente, la cantidad total del antagonista del receptor de endotelina o ambrisentan, el regulador, el disolvente y los otros componentes, tales como excipientes, añaden hasta el 100% en peso del peso total de la composición líquida.

Las composiciones de la invención pueden comprender además excipientes. Los excipientes adecuados se conocen en la técnica. Tales excipientes incluyen estabilizadores y/o agentes de carga tales como manitol, sacarosa, trehalosa, polietilenglicol; agentes de tonicidad como dextrosa, cloruro de sodio, glicerol, glicerina y manitol; potenciadores o reductores de la viscosidad tales como carboximetilcelulosa de sodio, acacia, gelatina, metilcelulosa y polivinilpirrolidona; tensioactivos como monooleato de polioxietilensorbitano (Tween 80), monooleato de sorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitano (Tween 20), copolímeros de polioxietilen polioxipropileno (Pluronics) y lecitina; quelatos como ácido etilendiaminotetraacético disódico cálcico (EDTA), EDTA disódico, EDTA sódico, versetamida Na cárctica, calteridol y ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA); antioxidantes tales como acetilcisteína, sales de ácido sulfuroso (bisulfitos y metasulfitos), agentes antimicrobianos como fenol, meta-cresol, alcohol bencílico, metil parabeno, propil parabeno y butil parabeno; y otros adyuvantes. Se aprecia que algunos excipientes pueden tener múltiples propiedades.

En una realización de la invención, la composición líquida comprende el excipiente en una cantidad de como máximo el 15% en peso (% en peso), con base en el peso total de la composición líquida. Preferiblemente, el regulador está presente en una cantidad de como máximo 10% en peso, más preferiblemente como máximo 8% en peso, incluso más preferiblemente como máximo 7% en peso y lo más preferiblemente como máximo 5% en peso, y preferiblemente al menos 0.01% en peso, más preferiblemente al menos 0.1% en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.5% en peso y lo más preferiblemente al menos 1% en peso, con base en el peso total de la composición líquida.

En una realización preferida, la composición líquida de la invención es isotónica. En una realización preferida, la composición líquida de la invención es estéril.

Las composiciones líquidas de la invención se pueden preparar usando técnicas convencionales. Típicamente, la invención se refiere a un proceso para preparar una composición líquida que comprende las etapas de (a) poner en contacto el antagonista del receptor de endotelina, ambrisentan, el regulador y el disolvente y, opcionalmente, el excipiente y (b) agitar la solución para permitir la disolución de los diversos ingredientes, en particular el antagonista del receptor de endotelina ambrisentan, y (c) esterilizar posteriormente la solución resultante. La etapa (a) del proceso de la invención puede comprender poner en contacto todos los ingredientes a la vez o puede comprender poner en contacto los ingredientes en orden secuencial, por lo que una o más etapas pueden proceder a la misma temperatura o a diferentes temperaturas. Por ejemplo, los ingredientes que se disuelven fácilmente en el disolvente a temperatura ambiente se pueden poner en contacto primero a temperatura ambiente y, posteriormente, se puede elevar la temperatura, por ejemplo hasta 50 °C, después de lo cual se añaden los compuestos poco solubles, por ejemplo el antagonista del receptor de endotelina ambrisentan. La etapa (b) puede continuar hasta que no se puedan discernir partículas sólidas visualmente o mediante técnicas analíticas. La esterilización de la etapa (c) del proceso se puede realizar usando cualquier técnica de esterilización conocida en la técnica, tal como filtración y esterilización en autoclave. Sin embargo, se ha encontrado que el uso de un autoclave es generalmente indeseable ya que el antagonista del receptor de endotelina, especialmente ambrisentan, puede descomponerse.

Las composiciones líquidas para administración parenteral se pueden proporcionar en cualquier recipiente adecuado que incluye, pero no se limita a, una ampolla, un vial, una jeringa precargada, un cartucho para una bomba subcutánea, un cartucho para un lápiz subcutáneo, un depósito de medicación para una bomba subcutánea o un recipiente intravenoso, tal como una bolsa o botella intravenosa. La concentración del antagonista del receptor de ETR-A puede diferir dependiendo del recipiente utilizado para lograr una función renal mejorada y un beneficio clínico.

Las composiciones líquidas se pueden administrar directamente al sujeto. También pueden almacenarse o formularse inicialmente en formas concentradas que se diluirán en una solución parenteral apropiada, tales como las soluciones fisiológicas convencionales para administración intravenosa, antes de su administración. Los reguladores, excipientes y conservantes apropiados son convencionales. Ejemplos de tales soluciones parenterales incluyen soluciones salinas (soluciones acuosas estériles de cloruro de sodio), solución de lactato de Ringer, solución de Hartmann (que comprende lactato de sodio), soluciones que contienen dextrosa (como D5W o D10W) y soluciones que combinan cualquiera de los ingredientes anteriores (como D5NS o D5LR).

- 5 Las composiciones líquidas se pueden añadir a las soluciones parenterales convencionales usando técnicas convencionales. El factor de dilución del antagonista del receptor de endotelina puede ser de al menos 5, lo que significa que, por ejemplo, se añaden 50 ml de la composición líquida de la invención a 200 ml de las soluciones parenterales convencionales. Preferiblemente, el factor de dilución es al menos 10 y lo más preferiblemente al menos 15, y generalmente como máximo 100, preferiblemente como máximo 75 y lo más preferiblemente como máximo 50.
- 10 15 En general, se contempla que los expertos en la técnica ajustarán la cantidad de ETR-A (ambrisentan) y la formulación por medios convencionales según sea apropiado para la administración a un sujeto particular.

Recipientes que comprenden antagonista de ETR-A

- 20 25 30 La composición líquida de la invención se puede proporcionar en cualquier recipiente adecuado que incluye, pero no se limita a, una ampolla, un vial, una jeringa precargada, un cartucho para un lápiz subcutáneo, un depósito de medicación para una bomba subcutánea o una bolsa intravenosa. La concentración del antagonista del receptor de endotelina puede diferir dependiendo del recipiente utilizado. Por lo tanto, la invención se refiere además a una ampolla o vial que contiene la composición líquida de la invención en donde el antagonista del receptor de endotelina, ambrisentan, está presente en una concentración de típicamente al menos 0.001% en peso, más preferiblemente al menos 0.01% en peso, incluso más preferiblemente a menos 0.2% en peso, con base en el peso total de la composición líquida, y típicamente como máximo 5% en peso, preferiblemente como máximo 3% en peso, más preferiblemente como máximo 2% en peso, incluso más preferiblemente en como máximo 1% en peso, y lo más preferiblemente como máximo 0.5% en peso, con base en el peso total de la composición líquida.

35 Por lo tanto, la invención se refiere a una jeringa precargada que contiene la composición líquida de la invención en la que el antagonista del receptor de endotelina, ambrisentan, está presente en una concentración de típicamente al menos 0.001% en peso, más preferiblemente al menos 0.01% en peso, incluso más preferiblemente a menos 0.02% en peso y más preferiblemente al menos 0.03% en peso, con base en el peso total de la composición líquida, y típicamente como máximo 1% en peso, preferiblemente como máximo 0.8% en peso, más preferiblemente como máximo 0.6% en peso, y lo más preferiblemente en la mayor parte del 0.5% en peso, con base en el peso total de la composición líquida.

40 45 Por lo tanto, la invención se refiere a un cartucho para una bomba subcutánea o depósito de medicación para una bomba subcutánea que contiene la composición líquida de la invención en la que el antagonista del receptor de endotelina, ambrisentan, está presente en una concentración de típicamente al menos 0.001% en peso, más preferiblemente al menos 0.01% en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.02% en peso y lo más preferiblemente al menos 0.03% en peso, con base en el peso total de la composición líquida, y típicamente como máximo 1% en peso, preferiblemente como máximo 0.8% en peso, más preferiblemente como máximo 0.6% en peso, y lo más preferiblemente como máximo 0.5% en peso, con base en el peso total de la composición líquida.

50 55 Por lo tanto, la invención se refiere a un cartucho para un lápiz subcutáneo que contiene la composición líquida de la invención en donde el antagonista del receptor de endotelina, ambrisentan, está presente en una concentración de típicamente al menos 0.001% en peso, más preferiblemente al menos 0.01% en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.02% en peso y lo más preferiblemente al menos 0.03% en peso, con base en el peso total de la composición líquida, y típicamente como máximo 1% en peso, preferiblemente como máximo 0.8% en peso, más preferiblemente como máximo 0.6% en peso, y lo más preferiblemente como máximo 0.5% en peso, con base en el peso total de la composición líquida.

60 65 Por lo tanto, la invención se refiere a un recipiente IV (que incluye una bolsa o una botella) que contiene la composición líquida de la invención en donde el antagonista del receptor de endotelina, ambrisentan, está presente en una concentración de típicamente al menos 0.00001% en peso, más preferiblemente al menos 0.0001% en peso, incluso más preferiblemente al menos 0.001% en peso y lo más preferiblemente al menos 0.002% en peso, con base en el peso total de la composición líquida, y típicamente como máximo 0.05% en peso, preferiblemente como máximo 0.03% en peso, más preferiblemente como máximo 0.01% en peso, y lo más preferiblemente como máximo 0.005% en peso, con base en el peso total de la composición líquida.

Pretratamiento de riñones para trasplante:

- La divulgación se refiere además al uso de la composición líquida de acuerdo con la invención en el pretratamiento de riñones para trasplante de riñón. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para su uso en el pretratamiento de riñones en trasplantes de riñón. Además, la divulgación proporciona un método para el pretratamiento de riñones con la composición líquida de la invención que comprende la etapa de administrar una composición líquida de acuerdo con la invención que comprende una cantidad efectiva del antagonista del receptor de endotelina en el riñón. Preferiblemente, la divulgación se refiere a un método para el pretratamiento de riñones con ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra una cantidad efectiva de ambrisentan al riñón, en donde ambrisentan se administra a un riñón de tal manera que los niveles de ambrisentan en el sistema vascular el espacio del riñón se mantiene por debajo de aproximadamente 1 ng/ml. La divulgación se refiere además a ambrisentan para uso en el pretratamiento de riñones para trasplante de riñón, en donde ambrisentan se administra a un riñón tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan en el espacio vascular del riñón se mantienen por debajo de aproximadamente 1 ng/ml. El riñón pretratado se puede trasplantar posteriormente a un sujeto. La formulación líquida utilizada en el pretratamiento comprende una cantidad efectiva del antagonista del receptor de endotelina, preferiblemente ambrisentan. Esta cantidad efectiva se puede lograr lavando el riñón con una composición líquida de la invención que tenga una concentración de antagonista que sea de 20 a 100 veces menor que la concentración de la composición líquida utilizada para tratar a un paciente. Por ejemplo, se usa 1 litro de una composición líquida que comprende ambrisentan a una concentración en el rango de 0.001 a 1 ng/ml para lavar un riñón. Al pretratar el riñón que se va a trasplantar con el antagonista del receptor de endotelina de la invención, el riñón transplantado generalmente tiene una mayor probabilidad de volverse funcional más rápidamente, una menor probabilidad de fallar en el período inmediatamente posterior al trasplante y de funcionar en el receptor de trasplante durante más tiempo en comparación con un riñón no tratado. El método puede comprender además la etapa de administrar por vía intravenosa una composición líquida de la invención que comprende una cantidad efectiva del antagonista del receptor de endotelina al sujeto. Esta etapa adicional puede aumentar adicionalmente la tasa de supervivencia del riñón transplantado.
- La divulgación se refiere además al uso de la composición líquida de acuerdo con la invención en la conservación de riñones recolectados en espera de trasplante. Por tanto, la divulgación se refiere a ambrisentan para uso en la conservación de riñones recolectados en espera de trasplante. Además, la divulgación proporciona un método para la conservación de riñones en espera de trasplante con la composición líquida de la invención antes del trasplante que comprende la etapa de administrar una composición líquida de la invención que comprende una cantidad efectiva del antagonista del receptor de endotelina en el riñón. Preferiblemente, la divulgación se refiere además a un método para la conservación de riñones en espera de trasplante con ambrisentan o una composición líquida que comprende ambrisentan en donde se administra una cantidad efectiva de ambrisentan al riñón, en donde ambrisentan se administra a un riñón de tal manera que los niveles de ambrisentan en el espacio vascular del riñón se mantiene por debajo de aproximadamente 1 ng/ml. La divulgación se refiere además a ambrisentan para uso en la conservación de riñones adecuados para trasplante, en donde ambrisentan se administra a un riñón tratado de tal manera que los niveles de ambrisentan en el espacio vascular del riñón se mantienen por debajo de aproximadamente 1 ng/ml. La formulación líquida utilizada en el pretratamiento comprende una cantidad efectiva del antagonista del receptor de endotelina, preferiblemente ambrisentan. Al conservar el riñón que se va a trasplantar en una solución que contiene el antagonista del receptor de endotelina de la invención, preferiblemente ambrisentan, el riñón transplantado generalmente tiene una mayor probabilidad de volverse funcional más rápidamente, una menor probabilidad de fallar en el período inmediatamente posterior al trasplante, y funcionar en el receptor del trasplante durante más tiempo en comparación con un riñón no tratado. El método puede comprender además la etapa de administrar por vía intravenosa una composición líquida de la invención que comprende una cantidad efectiva del antagonista del receptor de endotelina al sujeto que recibe el riñón. Esta etapa adicional puede aumentar adicionalmente la tasa de supervivencia del riñón transplantado.
- En una realización adicional, el ambrisentan se administra o se descarga a través del riñón que se va a trasplantar a una concentración de ambrisentan de como máximo 1 ng/ml, preferiblemente como máximo 0.75 ng/ml, más preferiblemente como máximo 0.5 ng/ml, incluso más preferiblemente como máximo 0.4 ng/ml y lo más preferiblemente como máximo 0.2 ng/ml, y generalmente al menos 0.001 ng/ml, preferiblemente al menos 0.003 ng/ml, más preferiblemente al menos 0.005 ng/ml, incluso más preferiblemente al menos 0.01 ng/ml, y lo más preferiblemente al menos 0.05 ng/ml.
- 55 Ejemplos:**
- Ejemplo 1: Preparación de solución de ambrisentan:
- 60 Se preparó una composición líquida que comprendía 0.5 mg de ambrisentan por ml de disolvente. En primer lugar, se disolvieron 4.60 g de fosfato ácido de sodio monohidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 4.73 g de fosfato disódico anhídrico (Na_2HPO_4) y 4.80 g de cloruro de sodio en 1000 ml de agua destilada estéril (c.s.) para obtener una solución con un pH de 7.4. La solución resultante se calentó hasta 50 °C. Posteriormente, se añadieron 0.50 g de ambrisentan y la solución se agitó hasta que el ambrisentan se disolvió por completo. La solución resultante se enfrió y esterilizó pasando la solución a través de un filtro adecuado. La composición líquida resultante está de acuerdo con la invención y contiene 0.5 mg/ml de ambrisentan. El análisis de la composición líquida resultante mostró que el ambrisentan permanecía estable y no se observó descomposición.

Pruebas de estabilidad

5 Se probó la estabilidad de la composición líquida del Ejemplo 1. Las pruebas se realizaron aplicando 5 ml de la solución en ampollas que se almacenan a diferentes temperaturas, es decir, 5 °C y 25 °C durante hasta 180 días en cámaras acondicionadas. Las soluciones no revelaron ninguna descomposición química y física de ambrisentan.

Ejemplo 2: Preparación de la formulación de Ambrisentan:

10 Se preparó una composición líquida que comprendía 10 mg de ambrisentan por ml de disolvente. Primero, se disolvieron 4.00 g de polisorbato 20, 10.00 g de ascorbato de sodio, 1.50 g de cloruro de sodio, 1.10 g de EDTA y 9.20 g de fosfato de disodio anhídrico en 1000 ml de agua destilada estéril (c.s.) para obtener una solución con un pH de 8.0. La solución resultante se calentó hasta 50 °C. Posteriormente, se añadieron 10.00 g de ambrisentan y la solución se agitó hasta que el ambrisentan se disolvió por completo. La solución resultante se enfrió y esterilizó pasando la solución a través de un filtro adecuado. La composición líquida resultante está de acuerdo con la invención y contiene 10 mg/ml de ambrisentan.

Ejemplo 3: Tratamiento de riñones porcinos con una composición líquida que contiene ambrisentan después de una lesión isquémica

20 Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con la Home Office animals (Scientific Procedures) Act 1986. Se recuperaron diez riñones de 5 cerdos cruzadas Landrace que pesaban aproximadamente 50 kg. Dos pares de riñones sufrieron 20 minutos de lesión isquémica caliente y luego se lavaron con 500 ml de solución UW a 4 °C y se almacenaron en hielo durante 18 horas. Después de 18 horas de almacenamiento en frío, se prepararon los riñones y se lavaron abundantemente con 100 ml de solución de Ringer a 4 °C con o sin la composición líquida del Ejemplo 1 que se diluyó a una concentración de ambrisentan de 150 µg/l. Luego se dejaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Los tres pares de riñones restantes se recuperaron después de 10 minutos de isquemia caliente y se almacenaron en hielo durante 6 horas. Se prepararon y lavaron como se describió previamente y luego se dejaron a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la reperfusión.

30 Los riñones se perfundieron con 1 litro de sangre heparinizada autóloga entera diluida a 38.0 °C durante 6 horas para evaluar la función renal y la lesión. Se añadieron al circuito 1000 µmol/l de creatinina (Sigma-Aldrich). En los riñones tratados, la composición líquida que contiene ambrisentan como se describe anteriormente (150 µg/l) se añadió al circuito de reperfusión 10 minutos antes del inicio de la reperfusión. En los riñones de control y tratados después de 2 35 h 50 min de reperfusión, se añadió endotelina-1 (Sigma-Aldrich) a la línea arterial del circuito de reperfusión para lograr una concentración de (20 pg/ml). Se tomó una muestra del perfundido de la vena renal durante el lavado posterior a la preservación. Los datos de perfusión se registraron después de 30 minutos de reperfusión y luego cada hora. Se tomaron muestras de plasma y orina antes de la reperfusión, 30 minutos después de la reperfusión, luego en puntos de tiempo cada hora para medir la función renal.

40 Hemodinámica renal

45 El nivel de flujo sanguíneo renal y de resistencia intrarrenal fue similar entre los grupos durante el primer período de reperfusión. El nivel de flujo sanguíneo renal descendió particularmente en el grupo de control después de 2 horas de reperfusión (Tabla 1). Luego hubo una caída significativa en el flujo sanguíneo renal en el grupo de control después de la administración de endotelina. Los niveles también cayeron en los riñones tratados, pero en menor medida. La resistencia intrarrenal aumentó en ambos grupos después de la administración de ambrisentan, y el aumento fue menos pronunciado en los riñones tratados en comparación con el control.

50 Tabla 1: Flujo sanguíneo renal y resistencia renal

| Tiempo (min) | Flujo sanguíneo renal (ml/min/100g) | | Resistencia renal (mmHg/min/100g) | |
|--------------|-------------------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| | No tratado | Tratado | No tratado | Tratado |
| 0 | 45 | 45 | 1.12 | 1.22 |
| 30 | 76 | 79 | 0.60 | 0.58 |
| 60 | 80 | 84 | 0.59 | 0.55 |
| 120 | 78 | 85 | 0.62 | 0.56 |
| 180 | 45 | 85 | 1.42 | 0.60 |
| 240 | 62 | 97 | 0.86 | 0.56 |
| 300 | 60 | 93 | 0.97 | 0.62 |
| 360 | 52 | 77 | 1.20 | 0.78 |

Consumo de oxígeno

Los niveles de consumo de oxígeno durante la reperfusión se midieron y tabularon en la Tabla siguiente. Los niveles fueron similares entre los grupos después de 1 hora de reperfusión. A las 3 horas, los niveles fueron numéricamente más bajos en el grupo de control y a las 6 horas hubo una diferencia significativa entre los grupos con niveles más bajos en el control en comparación con los riñones tratados.

Tabla 2: Consumo de oxígeno

| Tiempo (h) | Consumo de oxígeno (%) | |
|------------|------------------------|---------|
| | No tratado | Tratado |
| 1 | 59 | 63 |
| 3 | 33 | 64 |
| 6 | 34 | 55 |

10 Producción de orina

La cantidad de orina producida se determinó tanto en los riñones de control como en los tratados. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación. La Tabla demuestra que los riñones tratados con ambrisentan presentan un mayor flujo de orina.

15

Tabla 3: Flujo de orina

| Tiempo (h) | Flujo de orina (ml) | |
|------------|---------------------|---------|
| | No tratado | Tratado |
| 0.5 | 128 | 148 |
| 1 | 65 | 124 |
| 2 | 50 | 116 |
| 3 | 24 | 80 |
| 4 | 22 | 62 |
| 5 | 14 | 44 |

Ejemplo 4: Preparación de la formulación de Ambrisentan:

20 Se preparó una composición líquida que comprendía 5 mg de ambrisentan por ml de disolvente. Primero se mezclaron 300 ml de etanol y 700 ml de propilenglicol 1,2. La solución resultante se calentó hasta 40 °C. Posteriormente, se añadieron 5 g de ambrisentan y la solución se agitó hasta que el ambrisentan se disolvió por completo. La solución resultante se enfrió y esterilizó pasando la solución a través de un filtro adecuado. La composición líquida resultante está de acuerdo con la invención y contiene 5 mg/ml de ambrisentan. El análisis de la composición líquida resultante mostró que el ambrisentan permanecía estable y no se observó descomposición.

25 Esta solución obtenida se puede diluir en diversas relaciones con una solución salina acuosa y otros reguladores que tengan un pH de 6 y superior. Se prevé que antes de la administración humana, el médico mezclará con solución acuosa estéril para obtener la concentración deseada de ambrisentan.

30

Pruebas de estabilidad

35 Se probó la estabilidad de la composición líquida del Ejemplo 4. Las pruebas se realizaron aplicando 5 ml de la solución en viales que se almacenan a diferentes temperaturas, es decir, 5 °C y 25 °C durante hasta 180 días en cámaras acondicionadas. Las soluciones no revelaron ninguna descomposición química y física de ambrisentan a 5 °C y se observó cierta degradación a 25 °C.

Ejemplos 5-10: formulaciones de ambrisentan sin agua

40 Se prepararon diversas composiciones de acuerdo con la invención y el Ejemplo 4 anterior usando una variedad de disolventes. Para ambrisentán se añadieron y agitaron los disolventes o mezclas de disolventes. En la siguiente Tabla se presenta una descripción general de los ingredientes de estas composiciones.

Tabla 4. Formulaciones de ambrisentan sin agua

| Ejemplo | Disolvente | Concentración de ambrisentan (mg/ml) |
|---------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 5 | Etanol/propilenglicol 1,2 (3:7) | 1 |
| 6 | Etanol/propilenglicol 1,2 (3:7) | 10 |
| 7 | Etanol/polietilenglicol 300 (3:7) | 10 |
| 8 | Etanol | 1 bis 40 |
| 9 | Propilenglicol 1,2 | 1 bis 10 |
| 10 | Polietilenglicol 300 | 1 bis 20 |

Además de los ejemplos anteriores, se pueden preparar otras soluciones binarias y terciarias para este propósito.

5 Ejemplo 11: Tratamiento con ambrisentan en sujetos humanos

Se realizó un estudio para determinar si es menos probable que las concentraciones más bajas de ambrisentan en sangre produzcan efectos secundarios renales que los observados con las concentraciones actuales logradas con la presentación comercial actual de ambrisentan. En este estudio, se administró una composición líquida de ambrisentan a una concentración de 5 mg/ml a 20 sujetos humanos sanos a diferentes tasas de administración para lograr diferentes concentraciones de ambrisentan en sangre y durante un período de 24 horas. Las concentraciones objetivo en el grupo de dosis baja fueron 20 y 40 ng/ml (Grupo A) después de 4 horas y 16 horas respectivamente, y 80 y 160 ng/ml en el grupo de dosis alta (Grupo B) después de 4 horas y 16 horas respectivamente. La primera concentración objetivo de 20 y 80 ng/ml se alcanzó a las 4 horas para los Grupos A y B respectivamente. La segunda concentración objetivo de 40 y 160 ng/ml se alcanzó a las 16 horas para los Grupos A y B respectivamente. El estado estacionario para cada concentración objetivo se mantuvo durante al menos 8 horas antes de aumentar la concentración. Se asignaron diez sujetos al Grupo A y diez sujetos al Grupo B. Se recolectaron y analizaron muestras farmacocinéticas y de ET-1 plasmática en diferentes puntos de tiempo durante un máximo de 72 horas. La orina se recolectó durante 24 horas y en intervalos de 0 a 2 horas, 2 a 4 horas, 4 a 8 horas, 8 a 12 horas, 12 a 18 horas y 18 a 24 horas.

20 Todos los sujetos recibieron una infusión de 100 ml/h de solución fisiológica al 0.45% durante 24 horas y se administró ambrisentan en una solución de 250 ml de solución fisiológica al 0.9% durante un período de 24 horas. Los sujetos tenían libre acceso al agua y una dieta normal. Como mínimo, los sujetos recibieron mediante infusión intravenosa un total de 2650 ml de agua y 223.3 mmol de sodio en el período de 24 horas de administración del fármaco.

25 En cuanto a los efectos farmacodinámicos de ambrisentan, los resultados muestran que a bajas concentraciones, ambrisentan promueve la diuresis al aumentar el volumen urinario, efecto que no se muestra a concentraciones más altas. De hecho, las concentraciones superiores a 100 ng/ml mostraron una acumulación significativa de líquido debido a la incapacidad de aumentar la producción de orina. El grupo A mostró una mayor producción de orina total en 24 horas en comparación con el grupo B, y esta diferencia ya era evidente entre el inicio de la infusión y las primeras 4 horas. El efecto sobre la orina fue constante a lo largo de los diferentes períodos de recolección del período de perfusión de 24 horas. Los pacientes del grupo A mantuvieron índices de producción de orina más altos durante todo el estudio en comparación con el grupo B. En las Tablas siguientes, el balance hídrico es el resultado de restar el volumen de orina de la entrada de líquido intravenoso.

35 Tabla 5. Balance de agua por hora

| Período de recolección | Balance de agua por hora (ml/hr) | | | |
|------------------------|----------------------------------|-------|---------|-------|
| | Grupo A | | Grupo B | |
| | Media | SEM | Media | SEM |
| 0H a 2H | -74.58 | 39.70 | -6.33 | 23.29 |
| 2H a 4H | -76.08 | 26.43 | 11.17 | 15.97 |
| 4H a 8H | -1.08 | 18.59 | 27.17 | 12.99 |
| 8H a 12H | -12.58 | 18.33 | 7.17 | 12.53 |
| 12H a 18H | -13.75 | 17.81 | -10.08 | 14.04 |
| 18H a 24H | -32.92 | 18.12 | 34.75 | 11.18 |

SEM: error estándar de la media

Tabla 6: Balance de agua acumulado

| Fin de la recolección | Balance de agua acumulado (ml) | | | |
|-----------------------|--------------------------------|--------|---------|--------|
| | Grupo A | | Grupo B | |
| | Media | SEM | Media | SEM |
| 2H | -149.17 | 79.40 | -12.67 | 46.58 |
| 4H | -301.33 | 110.93 | 9.67 | 65.96 |
| 8H | -305.67 | 173.33 | 118.33 | 108.69 |
| 12H | -356.00 | 228.28 | 147.00 | 122.80 |
| 18H | -438.50 | 302.26 | 86.50 | 155.96 |
| 24H | -636.00 | 297.23 | 295.00 | 140.19 |

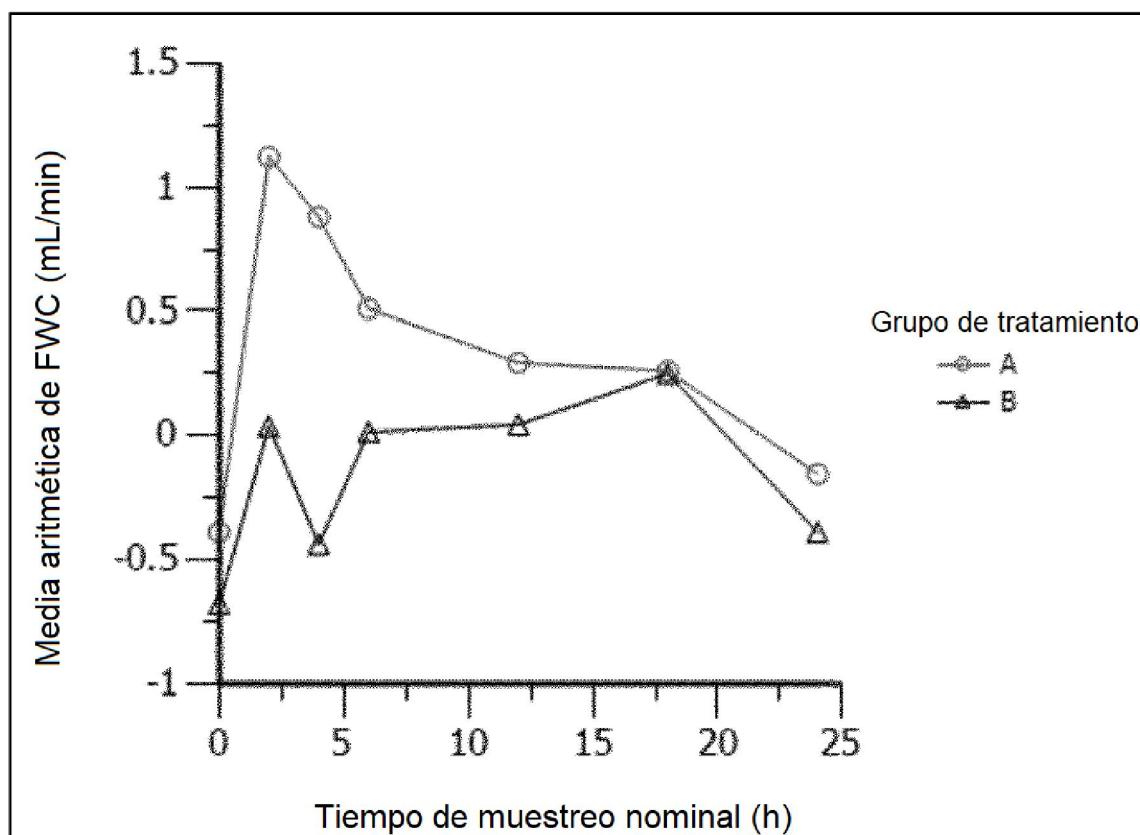
SEM: error estándar de la media

El aumento en la formación de orina (diuresis) se caracterizó además por determinar el efecto de ambrisentan sobre la composición de la orina, específicamente la osmolalidad de la orina. El aclaramiento de agua libre (FWC), que es la proporción de orina desprovista de solutos y según lo determinado por la fórmula de Edelman, fue mayor en el Grupo A que en el Grupo B. Esto respalda además el hallazgo de que las concentraciones de ambrisentan logradas en el Grupo A promovieron la formación de orina, mientras que las concentraciones alcanzadas en el Grupo B tendieron a suprimir la formación de orina. Dada la cantidad significativa de solución hipotónica administrada por vía intravenosa a los sujetos, el aclaramiento de agua libre se consideró alterado en el Grupo B ya que permaneció cerca o por debajo de cero, como se muestra en la Figura 1.

- Finalmente, se determinó el efecto de las diferentes concentraciones de ambrisentan sobre el bloqueo del receptor ETB midiendo la endotelina-1 plasmática en diferentes momentos del estudio. Se observó un aumento constante de la endotelina-1 en el grupo de dosis más alta (Grupo B) alcanzando hasta más del 50% de los niveles de endotelina iniciales. Se observó un menor aumento de endotelina en el Grupo A, pero este aumento no se consideró significativo.
- En conclusión, las concentraciones de ambrisentan total de aproximadamente 100 ng/ml y superiores muestran un efecto renal adverso al promover la retención de líquidos. Las concentraciones de ambrisentan total inferiores a 100 ng/ml tienen un efecto menor sobre la retención de líquidos. Las concentraciones por debajo de 20 ng/ml muestran un efecto diurético, predominantemente en el aclaramiento de agua libre. Las concentraciones más altas de ambrisentan total por encima de 100 ng/ml aumentan la endotelina-1 plasmática a través del bloqueo del receptor ETB.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ambrisentan para uso en el tratamiento del síndrome hepatorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- 10 2. Ambrisentan para uso en el tratamiento de ascitis refractaria, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
- 15 3. Ambrisentan para uso en el tratamiento de hiponatremia dilucional, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.
4. Ambrisentan para uso en el tratamiento del síndrome cardiorrenal, en donde ambrisentan se administra a un sujeto tratado de tal manera que los niveles plasmáticos de ambrisentan se mantienen por debajo de aproximadamente 100 ng/ml.

**Figura 1**