



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0715698-7 A2



(22) Data de Depósito: 28/08/2007
(43) Data da Publicação: 06/08/2013
(RPI 2222)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/4985
A61K 31/506
A61K 31/519
A61K 31/53
A61K 45/06
A61P 9/00

(54) Título: PRODUTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÉM E USO DE COMPOSTO

(30) Prioridade Unionista: 29/08/2006 IB PCT/IB06/052999, 19/10/2006 IB PCT/IB06/053857

(73) Titular(es): Actelion Pharmaceuticals LTD

(72) Inventor(es): Martine Clozel

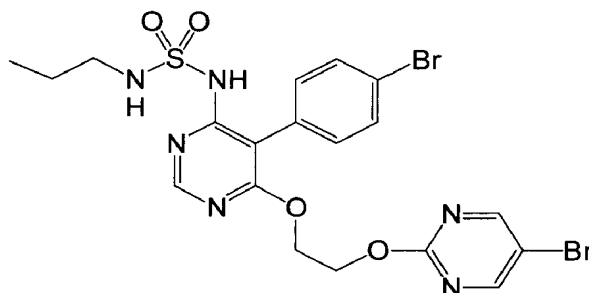
(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007053448 de 28/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/026156de 06/03/2008

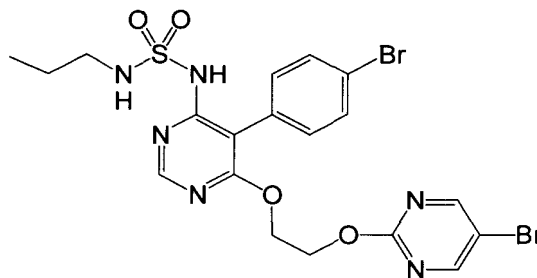
(57) Resumo: PRODUTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÉM E USO DE COMPOSTO

A invenção refere-se a um produto que contém o composto da seguinte fórmula ou um sal farmaceuticamente aceitável deste composto, em combinação com pelo menos um composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso terapêutico, simultaneamente, separadamente ou durante um período de tempo, no tratamento de uma enfermidade em que está envolvida vasoconstrição.



PRODUTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÉM E USO DE
COMPOSTO

Refere-se a presente invenção a um produto
que contém o composto da seguinte fórmula (I)



5

(I)

ou um sal farmacêuticamente aceitável deste composto,
em combinação com pelo menos um composto dotado de pro-
priedades inibidoras de PDE5, ou um sal farmaceutica-
mente aceitável do mesmo, para uso terapêutico, simul-
taneamente, separadamente ou durante um período de tem-
po, no tratamento de uma enfermidade em que está envol-
vida vasoconstrição.

A publicação PCT WO 02/053557 descreve an-
tagonistas receptores de endotelina que incluem o com-
posto da fórmula (I) e o uso dos ditos antagonistas re-
ceptores de endotelina no tratamento de várias enfermi-
dades em que se encontra envolvida vasoconstrição (isto
é, deficiência cardíaca, angina do peito, hipertensão
pulmonar e sistêmica e disfunção erétil).

20

Descreveram-se de forma importante os ini-
bidores de PDE-5 nos seguintes documentos de patente:

- US 5.250.534 (que descreve derivados de pirazolopi-
rimidinona como inibidores de PDE-5 e i.a. sildena-

fil bem como o uso dos mesmos, por exemplo, para hipertensão e deficiência cardíaca) e EP 1 097 711 (descreve, por exemplo, sildenafil para hipertensão pulmonar);

- 5 ➤ WO 99/24433 (que descreve, por exemplo, vardenafil bem como o uso do mesmo para por exemplo, hipertensão, angina de peito e disfunção erétil);
- US 5.859.006 (que descreve, por exemplo, tadalafil bem como o uso do mesmo para por exemplo, hipertensão, hipertensão pulmonar, angina e deficiência cardíaca congestiva);
- 10 ➤ WO 00/27848 (que descreve, por exemplo, udenafil e o seu uso para impotência).

A Requerente descobriu agora, surpreendentemente, que a combinação do composto da fórmula (I) com um composto que possui propriedades inibidoras de PDE5 resulta em um efeito sinérgico inesperado no tratamento de enfermidades em que se encontra envolvida vasoconstrição.

20 Portanto, um objetivo desta invenção é um produto que contém o composto da fórmula (I) como descrita anteriormente ou um sal farmaceuticamente aceitável do dito composto da fórmula (I), em combinação com pelo menos um (e preferentemente um) composto que possui propriedades inibidoras de PDE5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso terapêutico, simultaneamente, separadamente ou durante um período de

25 tempo, no tratamento de uma enfermidade em que se en-

contra envolvida vasoconstrição.

Os parágrafos seguintes proporcionam definições dos vários termos usados no presente pedido de patente e destinam-se a ser aplicados uniformemente por
5 todo o relatório e reivindicações, a não ser que outra definição expressamente estabeleça uma definição mais ampla ou mais restringida.

"PDE-5" significa no presente pedido fosfodiesterase 3',5'-monofosfato de guanosina cíclica
10 (cGMP) do tipo 5.

"Simultaneamente" ou "simultâneo", quando referente a um uso terapêutico, significa no presente pedido que o uso terapêutico relacionado consiste na administração de dois ou mais ingredientes ativos pela
15 mesma via e ao mesmo tempo.

"Separadamente" ou "separado", quando referindo-se a um uso terapêutico, significa no presente pedido que o uso terapêutico relacionado consiste na administração de dois ou mais ingredientes ativos aproximadamente ao mesmo tempo por pelo menos duas vias diferentes.
20

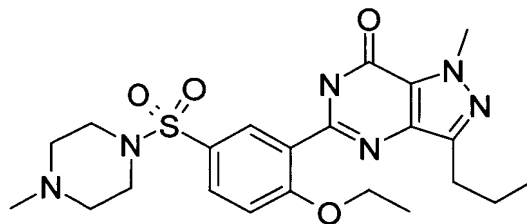
Por administração terapêutica "durante um período de tempo" entende-se no presente pedido a administração de dois ou mais ingredientes em tempos diferentes, e em particular um método de administração de acordo com o qual a totalidade da administração de um
25 dos ingredientes ativos é completada antes de ser iniciada a administração do outro ou dos outros ingredien-

tes. Desta maneira, é possível administrar um dos ingredientes ativos durante vários meses antes de se administrar o outro ou os outros ingredientes ativos. Neste caso, não ocorre administração simultânea.

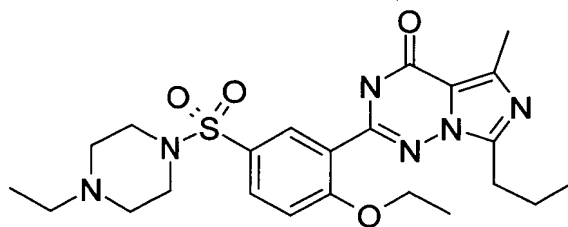
5 Por "enfermidade em que se encontra envolvida vasoconstrição" entende-se em particular hipertensão, hipertensão pulmonar (incluindo hipertensão arterial pulmonar), arteriopatia diabética, deficiência cardíaca, disfunção erétil ou angina de peito.

10 Por "composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5" entende-se um composto que, quando submetido ao "Teste para a determinação de PDE5 IC₅₀" descrito no presente pedido de patente, tem um IC₅₀ igual ou menor do que 1 µM.

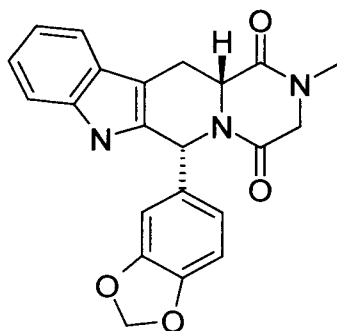
15 Exemplos específicos de compostos que têm propriedades inibidoras de PDE5 incluem os compostos que possuem as seguintes estruturas (nomes):



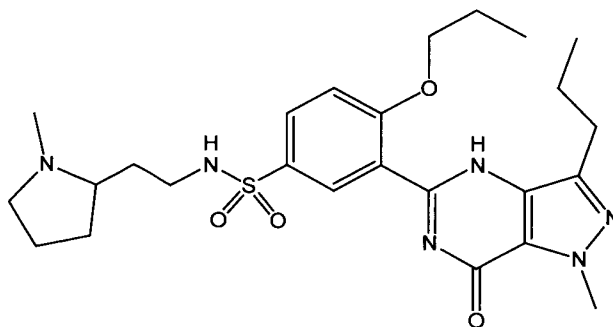
(sildenafil)



(vardenafil)



(tadalafil)



(udenafil)

- 5 O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a sais de adição ácida e/ou básica não tóxicos, inorgânicos ou orgânicos. Pode-se fazer referência a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.
- 10 Além disso, qualquer referência a um composto da fórmula (I) ou a um composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 deve ser compreendida como referindo-se também aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, tal como for apropriado ou vantajoso.
- 15 Preferentemente, o produto de acordo com esta invenção será tal que o composto da fórmula (I) e o composto que é dotado de propriedades inibidoras de PDE5 destinam-se a um uso terapêutico que ocorre simultaneamente ou durante um período de tempo.

De acordo com uma variante preferida desta invenção, o composto da fórmula (I) e o composto que é dotado de propriedades inibidoras de PDE5 destinar-se-ão a ser administrados simultaneamente.

5 De acordo com outra variante preferida desta invenção, o composto da fórmula (I) e o composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 destinar-se-ão a ser administrados durante um período de tempo.

O período de tempo pretendido para o uso
10 terapêutico de um produto de acordo com esta invenção será pelo menos uma semana, e preferentemente pelo menos um ou mais meses (por exemplo, seis meses). Este período de tempo também poderá ser por toda a vida do paciente que recebe o produto. Preferentemente, a admi-
15 nistração do composto da fórmula (I) sera alternado com a administração de um composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5, e o intervalo entre essa administração não sera superior a dois ou três (e com maior preferência não excederá um dia).

20 Preferentemente, o composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 será selecionado a partir de sildenafil, vardenafil, tadalafil e udenafil. Com maior preferência, o composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 será sildenafil ou tadalafil.

25 De acordo com uma variante particularmente preferida da invenção o composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 será sildenafil.

De acordo com outra variante particular-

mente preferida da invenção o composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 será tadalafil.

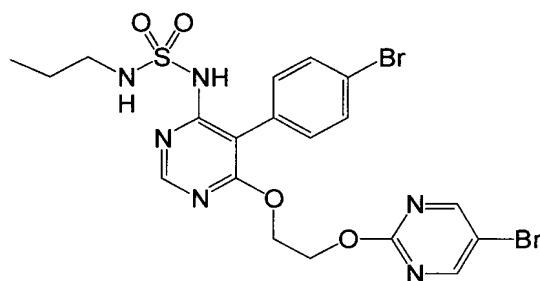
A via de administração do composto da fórmula (I) e aquela do composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 é preferentemente a mesma. Em particular, a via de administração comum para o composto da fórmula (I) e para o composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 será a via intravenosa ou oral (e notavelmente, a via oral).

Muito embora as doses de administração exata de um produto de acordo com esta invenção tenham de ser determinadas pelo médico que está fazendo o tratamento, é de se esperar que uma dose de 0,05 a 2 mg (e preferentemente de 0,1 a 1 mg) de composto da fórmula (I) por kg de peso corpóreo do paciente combinada com uma dose de 0,01 a 1 mg (e preferentemente de 0,05 a 0,5 mg) de tadalafil por kg de peso corpóreo do paciente, destinando-se os dois compostos a ser administrados por via oral, ou combinados com uma dose de 0,1 a 2 mg (e preferentemente de 0,2 a 1 mg) de sildenafil por kg de peso corpóreo do paciente seja apropriada, sendo os dois compostos igualmente destinados a ser administrados por via oral.

Preferentemente, a enfermidade destinada a ser tratada por um produto de acordo com esta invenção será selecionada a partir de hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, deficiência cardíaca, disfunção erétil e angina de peito. Com maior prefe-

rência, a enfermidade destinada a ser tratada por um produto de acordo com a esta invenção será selecionada a partir de hipertensão e de hipertensão pulmonar. Particularmente, a enfermidade destinada a ser tratada por um produto de acordo com esta invenção será hipertensão pulmonar (e notavelmente, hipertensão arterial pulmonar).

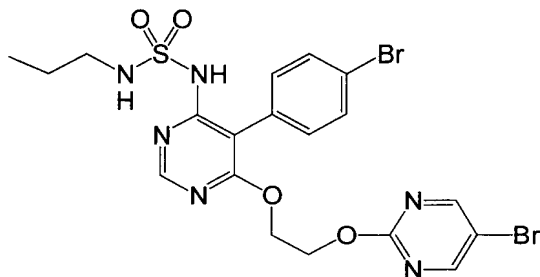
A invenção também se relaciona com uma composição farmacêutica que contém, como princípios ativos, o composto da fórmula (I) seguinte



(I)

Ou um sal farmacêuticamente aceitável deste composto, em combinação com pelo menos um (e preferentemente um) composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, bem como pelo menos um excipiente.

A invenção refere-se ainda ao uso do composto da fórmula (I) seguinte



(I)

Ou um sal farmacêuticamente aceitável deste composto, em combinação com pelo menos um (e preferentemente um) composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5, ou
5 um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para a manufatura de um medicamento destinado a tratar uma enfermidade em que é requerida vasodilatação.

Além disso, referências indicadas para o produto de acordo com esta invenção naturalmente aplicam-se *mutatis mutandis* às composições farmacêuticas e
10 usos desta invenção.

Concretizações particulares da invenção encontram-se descritas nos Exemplos seguintes, que servem para ilustrar a invenção de forma mais detalhada
15 sem limitar o seu escopo em hipótese alguma.

EXEMPLOS

Para ilustrar a condição vantajosa desta invenção, estudou-se a associação do composto da fórmula (I), administrada de forma oral sob uma dose de 0,3
20 mg/kg, com tadalafil, administrada de forma oral sob uma dose de 10 mg/kg, em dois modelos de hipertensão diferentes, a saber modelo de rato sensível a sal de Dahl e o modelo de rato hipertenso espontaneamente. Além disso, estudou-se a associação do composto da fórmula (I), administrado de forma oral sob uma dose de
25 0,3 mg/kg, com sildenafil, administrado de forma oral sob uma dose de 30 mg/kg, no modelo de rato hipertenso espontaneamente. Os protocolos usados são detalhados

na parte intitulada "Propriedades farmacológicas dos compostos da invenção" exposta em seguida.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Os métodos experimentais descritos mais
5 adiante podem ser usados para mostrar as propriedades farmacológicas dos compostos da invenção.

Modelo de rato sensível ao sal de Dahl

Compraram-se ratos sensíveis a sal de Dahl (Dahl-S) a partir da Harlan (Netherlands). Os ratos
10 foram alojados em grupos durante o período de aclimação e alojados isoladamente depois de implantação do dispositivo de telemetria. Todos os animais foram mantidos sob condições idênticas e tiveram livre acesso a comida para rato granulada normal e água. Os ratos
15 sensíveis a sal de Dahl desenvolveram hipertensão apenas na exposição à ingestão de sal. Eles receberam administração de dieta alimentar com alto teor de sal (8%) (Purina series 5500). Cinco semanas depois do início da administração de sal, implantou-se um sistema
20 de telemetria sob anestesia mediante inalação de isoflurane a 2,5% (em 70% O₂ + 30% N₂O). Sob condições assépticas, implantou-se um transmissor de rádio-freqüência de pressão dentro da cavidade peritoneal, e inseriu-se um cateter de detecção na aorta descendente
25 e adiantado apontando a montante para levemente abaixo da bifurcação arterial renal. O transmissor foi suturado à musculatura abdominal e fechou-se a pele. Uma plataforma receptora transformou o sinal de rádio em

entrada digitalizada que foi enviada para um computador pessoal reservado (Compaq, deskpro). Calibraram-se as medições de pressão sanguínea arterial pelo uso de uma entrada proveniente de uma referência de pressão ambiente. Obtiveram-se unidades de telemetria a partir da Data Sciences (St. Paul, MN, USA).

Os compostos foram administrados pelo menos 2 semanas depois da implantação do sistema de telemetria. O composto da fórmula (I) e o composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 foram preparados em goma arábica a 5% e administrados por via oral. Os efeitos críticos do composto da fórmula (I), do composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5 e sua combinação na pressão sanguínea foram medidos por coleta de dados a intervalos de 5 minutos até 72 h depois da administração oral. Calcularam-se médias horárias de pressão sanguínea para cada rato. Cada rato serviu como seu próprio controle pela utilização de dados de pressão sanguínea das últimas 24 horas antes da administração da droga. As duas curvas (pressão sanguínea do período de controle e pressão sanguínea do período de tratamento) foram marcadas em conjunto e calculou-se a área entre curvas (ABC) de 0 a 72 horas. Quanto mais alta a ABC, mais forte o efeito do item testado para diminuição de pressão sanguínea.

Modelo de rato espontaneamente hipertenso

Utilizou-se o mesmo protocolo que foi usado para o modelo de rato sensível a sal de Dahl, com a

exceção de que os ratos espontaneamente hipertensos (SHR) substituíram os ratos Dahl-S rats e que os ratos SHR não receberam qualquer dieta de sal. Os ratos SHR foram comprados a partir da Harlan (Netherlands).

5 **Teste para a determinação de PDE5 IC₅₀:**

Com a finalidade de avaliar a extensão de inibição para atividade de PDE5 de um composto de teste, realiza-se o teste exposto em seguida. Separa-se enzima de fosfodiesterase-5 (PDE 5) a partir de tecidos cavernosos do corpo humano. Cerca de 3 g deste tecido é homogeneizado com 12 ml de tampão HEPES buffer (20 mM HEPES, 250 mM sacarina, 1 mM EDTA, 1 mM PMSF, pH 7,2) a 4°C. A solução é filtrada com dupla camada de gaze e centrifugada (100,000 xg) durante 60 min a 4°C. O sobrenadante é filtrado com papel de filtro de 0,2 µm e separado por HPLC (coluna permutadora de ânions Mono Q) com gradiente de concentração de 0-500 mM NaCl para eluição de enzimas PDE. A atividade enzimática é medida em cada fração de coluna pelo processo seguinte para separar a fração de PDE5 e a inibição de PDE5 do composto de teste é medida utilizando-se a fração de PDE5. A um tubo de 1,5 ml adicionam-se 100 µl da mistura de reação (15 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl₂, 0,5 mg/ml BSA, pH 7,4) e a quantidade apropriada de fração de composto de teste e composto de teste e a mistura é muito bem agitada. A esta solução adiciona-se ³H-cAMP ou ³H-cGMP (500 nM, 2 µCi/ml), a mistura é submetida a reação na incubadeira de 30°C durante cerca de 1 horas e a rea-

ção é resfriada rapidamente pela colocação do tubo em água em ebulição durante cerca de 45 segundos a 2 min. Então o tubo é congelado em banho de gelo durante cerca de 5 min. A este tubo adiciona-se veneno de cobra
5 (1 mg/ml, 100 μ l) ou 5-nucleotidase (0,1 unidade/tubo) e faz-se reagir a mistura em uma incubadeira a 37°C durante 10 min e gela-se em um banho de gelo. Adiciona-se 3 vezes o volume de metanol à resina de permuta ani-
ônica, AG1-X2, 200-400 malhas) que foi previamente la-
10 vada com 0,5N HCl, H₂O, 0,5N NaOH, H₂O, 0,5N HCl e H₂O na ordem, e ajustado para pH 5. Então distribui-se 1 ml da resina pré-tratada em cada tubo com formação de vórtice. A mistura é deixada a 4°C durante 15 min com formação de vórtice ocasional e centrifugada (10.000
15 rpm) durante cerca de 5 min para sedimentar a resina. O sobrenadante (700 μ l) é transferido para um frasco de cintilação de líquido e misturado com 10 ml de coquetel de cintilação. Depois de estabilização da solução deixando-se a mesma durante a noite, a radioatividade do
20 tubo é medida por contador- β .

Se o composto de teste tem um IC₅₀ igual ou mais baixo do que 1 μ M, é considerado como tendo propriedades inibidoras de PDE5 para os propósitos deste pedido de patente. Se o composto de teste tem um
25 IC₅₀ mais alto do que 1 μ M, ele é considerado como não tendo propriedades inibidoras de PDE5 para o propósito deste pedido de patente.

EXEMPLO 1

Seguindo-se o protocolo de teste descrito anteriormente na parte intitulada "modelo de rato sensível a sal de Dahl", a administração oral do composto da fórmula (I) e tadalafil diminuiu a pressão sanguínea em ratos Dahl-S: o composto da fórmula (I) (0,3 mg/kg) diminuiu a pressão sanguínea com um ABC de 256 e tadalafil (10 mg/kg) com um ABC de 310. O depois de administração oral da combinação (composto da fórmula (I) a 0,3 mg/kg e tadalafil a 10 mg/kg) foi 923, demonstrando um efeito sinérgico.

EXEMPLO 2

Seguindo-se o protocolo de teste descrito anteriormente na parte intitulada "modelo de rato hipertenso espontaneamente", oral administração do composto da fórmula (I) e tadalafil diminuiu a pressão sanguínea em ratos SHR: o composto da fórmula (I) (0,3 mg/kg) diminuiu a pressão sanguínea com um ABC de 44 e tadalafil (10 mg/kg) com um ABC de 286. O ABC depois de administração oral da combinação (composto da fórmula (I) a 0,3 mg/kg e tadalafil a 10 mg/kg) foi 444, confirmando o efeito sinérgico.

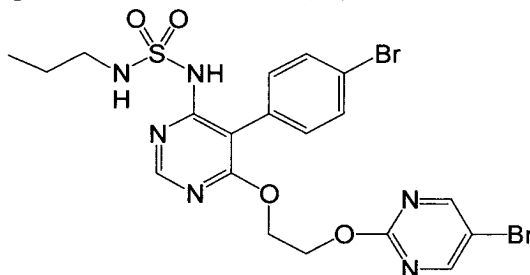
EXEMPLO 3

Seguindo-se o protocolo de teste descrito anteriormente na parte intitulada "modelo de rato hipertenso espontaneamente", a administração oral do composto da fórmula (I) e sildenafil diminuiu a pressão sanguínea em ratos SHR: o composto da fórmula (I) (0,3 mg/kg) diminuiu a pressão sanguínea com um ABC de 38 e

sildenafil (30 mg/kg) com um ABC de 229. O ABC depois de administração oral da combinação (composto da fórmula (I) a 0,3 mg/kg e sildenafil a 30 mg/kg) foi 317, confirmando o efeito sinérgico.

REIVINDICAÇÕES

1 - Produto, **caracterizado** por conter o composto da seguinte fórmula (I)



5

(I)

ou um sal farmacologicamente aceitável deste composto, em combinação com pelo menos um composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso terapêutico, simultaneamente, separadamente ou durante um período de tempo, no tratamento de uma enfermidade em que está envolvida vasoconstrição.

2 - Produto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o composto que é dotado de propriedades inibidoras de PDE5 ser selecionado a partir de sildenafil, vardenafil, tadalafil e udenafil.

3 - Produto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** por o composto que é dotado de propriedades inibidoras de PDE5 ser tadalafil.

4 - Produto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** por o composto que é dotado de propriedades inibidoras de PDE5 ser sildenafil.

5 - Produto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por a enfermidade em que se acha en-

volvida a vasoconstrição ser selecionada a partir de hipertensão, hipertensão pulmonar, arteriopatia diabética, deficiência cardíaca, disfunção erétil e agina de peito.

5 6 - Composição farmacêutica, **caracterizada** por conter, como princípios ativos, o composto da fórmula (I) tal como descrita na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do dito composto da formula (I), em combinação com pelo menos um composto
10 dotado de propriedades inibidoras de PDE5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, bem como pelo menos um excipiente.

 7 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** por o composto que é
15 dotado de propriedades inibidoras PDE5 ser selecionado a partir de sildenafil, vardenafil, tadalafil e udenafil.

 8 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** por o composto que é
20 dotado de propriedades inibidoras PDE5 ser tadalafil.

 9 - Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** por o composto que é dotado de propriedades inibidoras PDE5 ser sildenafil.

 10 - Uso do composto da fórmula (I), conforme descrito na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste composto, em combinação com pelo menos um composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do
25

mesmo, para uso terapêutico, simultaneamente, separadamente ou durante um período de tempo, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento destinado a tratar uma enfermidade em que está envolvida vasocon-

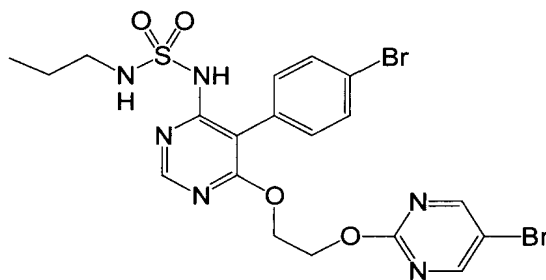
5 trição.

11 - Uso, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por o composto que é dotado de propriedades inibidoras de PDE5 ser selecionado a partir de sildenafil, vardenafil, tadalafil e udenafil.

10 12 - Uso, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** por a enfermidade que se pretende tratar ser selecionada a partir de hipertensão e hipertensão pulmonar.

RESUMO**PRODUTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O CONTÉM E USO DE
COMPOSTO**

A invenção refere-se a um produto que contém o composto da seguinte fórmula (I)



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste composto, em combinação com pelo menos um composto dotado de propriedades inibidoras de PDE5, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso terapêutico, simultaneamente, separadamente ou durante um período de tempo, no tratamento de uma enfermidade em que está envolvida vasoconstrição.