

(11) Número de Publicação: **PT 2637664 T**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/505** (2017.01) **A61K 31/4985**  
(2017.01)

**A61K 9/20** (2017.01) **A61K 9/48** (2017.01)

**A61K 9/00** (2017.01) **A61P 9/00** (2017.01)

**A61P 9/10** (2017.01) **A61P 9/12** (2017.01)

**A61P 11/00** (2017.01) **A61P 11/06** (2017.01)

**A61P 13/12** (2017.01) **A61K 31/519** (2017.01)

**A61K 31/422** (2017.01) **A61K 31/53** (2017.01)

**A61K 45/06** (2017.01)

(22) Data de pedido: **2011.10.14**

(30) Prioridade(s): **2010.10.15 US 393529 P**  
**2011.05.26 US**  
**201161490454 P 2011.06.15 US**  
**201161497475 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.09.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2017.03.29**  
**120/2017**

(73) Titular(es):

**GILEAD SCIENCES, INC.**  
**333 LAKESIDE DRIVE FOSTER CITY, CA 94404**  
**US**

(72) Inventor(es):

**LUIZ BELARDINELLI US**  
**HUNTER CAMPBELL GILLIES US**  
**FAQUAN LIANG US**  
**JOHN SHRYOCK US**  
**SUYA YANG US**

(74) Mandatário:

**VASCO STILLWELL DE ANDRADE**  
**RUA CASTILHO, 165 1070-050 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO PULMONAR**

(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADAS FORMULAÇÕES QUE COMPREENDEM QUANTIDADES TERAPEUTICAMENTE EFICAZES DE AMBRISENTAN OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO E TADALAFIL OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO E MÉTODOS PARA TRATAMENTO E/OU A PREVENÇÃO DE HIPERTENSÃO PULMONAR PELA ADMINISTRAÇÃO DAS FORMULAÇÕES.

**RESUMO**

**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO PULMONAR**

São proporcionadas formulações que compreendem quantidades terapêuticamente eficazes de ambrisentan ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e tadalafila ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e métodos para tratamento e/ou a prevenção de hipertensão pulmonar pela administração das formulações.

## DESCRIÇÃO

### COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO PULMONAR

#### CAMPO

A presente divulgação refere-se métodos para o tratamento e/ou prevenção de hipertensão pulmonar pela administração de quantidades terapêuticamente eficazes de um antagonista do recetor de endotelina de tipo A e um inibidor de fosfodiesterase de tipo 5. Esta divulgação também se refere a formulações farmacêuticas que são adequadas para tal administração.

#### ANTECEDENTES

A hipertensão pulmonar (PH) foi anteriormente classificada como primária (idiopática) ou secundária. Recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a hipertensão pulmonar em cinco grupos:

Grupo 1: Hipertensão arterial pulmonar (PAH);

Grupo 2: PH com cardiopatia esquerda;

Grupo 3: PH com doença pulmonar e/ou hipoxemia;

Grupo 4: PH devido a doença tromboótica e/ou embólica crónica; e

Grupo 5: condições diversas (por exemplo, sarcoidose, histiocitose X, linfangiomatose e compressão dos vasos pulmonares).

Veja-se, por exemplo, Rubin (2004) Chest 126:7-10.

A hipertensão arterial pulmonar (PAH) é um tipo particular de PH e é uma doença séria, progressiva e perigosa da vasculatura pulmonar, caracterizada por vasoconstrição profunda e uma proliferação anormal de células de músculo liso nas paredes das artérias pulmonares. A constrição grave dos vasos sanguíneos nos pulmões conduz a pressões arteriais pulmonares muito elevadas. Estas pressões elevadas tornam difícil que o coração bombeie sangue através dos pulmões para ser

oxigenado. Pacientes com PAH sofrem de extrema falta de ar à medida que o coração se esforça por bombear contra estas pressões elevadas. Pacientes com PAH desenvolvem tipicamente aumentos significativos da resistência vascular pulmonar (RVP) e aumentos contínuos da pressão arterial pulmonar (PAP), que conduzem finalmente à insuficiência do ventrículo direito e à morte. Pacientes diagnosticados com PAH têm um mau prognóstico e uma qualidade de vida igualmente comprometida, com uma esperança de vida média de 2 a 5 anos desde o momento do diagnóstico se não tratados.

A endotelina  $\alpha$  (ET- $\alpha$ ) é o membro primário de uma família de potentes péptidos vasoconstritores, que são conhecidos por desempenhar um papel essencial na fisiologia cardiovascular de mamífero. ET- $\alpha$  é sintetizada *de novo* e libertada das células endoteliais em resposta a uma variedade de fatores, incluindo angiotensina II, catecolaminas, citocinas, hipoxia e tensão de cisalhamento. Dois subtipos de recetores, recetor de endotelina de tipo A (ET<sub>A</sub>) e recetor de endotelina de tipo B (ET<sub>B</sub>), mediam os efeitos de ET- $\alpha$ . Em seres humanos, o recetor ET<sub>A</sub> é preferentemente expresso em células vasculares de músculo liso e é primariamente responsável pelos efeitos vasoconstritores de ET- $\alpha$ . Em contraste, os recetores de ET<sub>B</sub> são encontrados principalmente no endotélio vascular, e sua ativação resulta na vasodilatação dia a produção de óxido nítrico e prostaciclina. O recetor de ET<sub>B</sub> também está envolvido na regulação de concentrações circulantes de ET- $\alpha$ , através de feitos na expressão de enzima de conversão de endotelina (ECE- $\alpha$ ) e a síntese de recaptação de ET- $\alpha$  pelas células endoteliais.

Ambrisentan é um antagonista de recetor de endotelina (ERA) da classe dos ácidos propanoicos, não-sulfonamida com elevada afinidade ( $\sim 2$  pM) para o recetor ET<sub>A</sub>. Ambrisentan está aprovado para venda pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratamento uma vez ao dia de PAH

e é comercializado sob o nome comercial de Letairis®. Outros antagonistas do recetor de tipo A seletivo incluem sitaxentan, atrasentan e BQ-223.

Fármacos adicionais tais como inibidor de fosfodiesterase de tipo 5 (inibidor de PDE5) também estão aprovados para utilização no tratamento de PAH. Os inibidores de PDE5 são fármacos utilizados para bloquear a ação degradativa da fosfodiesterase tipo 5 em GMP cíclico no músculo liso da parede arterial dentro dos pulmões e nas células de músculo liso que revestem os vasos sanguíneos que fornecem o corpo cavernoso do pênis.

Tadalafil é um inibidor de PDE5, atualmente comercializado sob o nome Adcirca® para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. A dose aprovada para hipertensão arterial pulmonar é de 40 mg (dois comprimidos de 20 mg) uma vez por dia. Os efeitos adversos do tadalafil incluem hipotensão, perda de visão, perda de audição e priapismo. Consequentemente, métodos de aumentar a eficácia anti-PH de ERA seletivo de tipo A e inibidores de PDE5, bem como reduzir os efeitos adversos potenciais, são altamente desejáveis. Outros inibidores de PDE5 no mercado ou em desenvolvimento incluem avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil citrato, vardenafil e udenafil.

A publicação de Patente U.S. N.º 2008/039593 descreve um método para o tratamento de hipertensão pulmonar, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de ambrisentan a um paciente, em que, numa linha de referência, o período desde o primeiro diagnóstico da condição no indivíduo não seja superior a cerca de dois anos. Também é descrito ambrisentan em combinação com um ou mais fármacos adequados selecionados a partir de prostanoides, inibidores de PDE5 tais como sildenafil, tadalafil e vardenafil, ERAs, bloqueadores de canais de cálcio, arilalquilaminas, derivados de diidropiridina, derivados de piperazina e outros compostos

adequados para utilização na terapêutica de combinação.

A segurança e tolerabilidade da combinação de medicamentos ambrisentan tadalafil já foi avaliada em voluntários saudáveis em Spence, R. *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.98, n.º 2, dezembro de 2009.

Descobriu-se agora que a combinação de um ERA seletivo de tipo A e um inibidor de PDE5 tem co-ação benéfica resultando num relaxamento potente das contrações pulmonares. Por exemplo, A co-ação de ambrisentan e tadalafil proporciona uma eficácia melhorada na redução da contração induzida por endotelina de artérias pulmonares de rato e aortas.

#### **SUMÁRIO DA DIVULGAÇÃO**

Esta divulgação descreve a administração de um antagonista seletivo do recetor de endotelina do tipo A (ERA seletivo de tipo A) em combinação com um inibidor de fosfodiesterase do tipo 5 (inibidor de PDE5) que atua no relaxamento de contrações pulmonares e/ou inibição da pressão da artéria pulmonar induzida por hipoxia (PAP). A capacidade de relaxar a contração pulmonar ou inibir a PAP é útil para tratar e prevenir a hipertensão pulmonar em pacientes, bem como uma variedade de outras condições patológicas, que são descritas no presente documento. Esta terapêutica de combinação conduz a efeitos terapêuticos aumentados quando o ERA seletivo de tipo A é administrado numa dose terapêuticamente eficaz e o inibidor de PDE5 é administrado numa dose terapêuticamente eficaz. Um ou ambos do ERA de tipo A seletivo e o inibidor de PDE5 podem ser administrados numa quantidade inferior às suas respetivas doses terapêuticas padrão devido à sua co-ação.

Determinadas proporções dos dois agentes aumentam mesmo a eficácia da co-ação de modo que é substancialmente maior do que a soma da eficácia da mono-administração de cada agente (isto é, a administração de um único agente). Num aspeto, a razão da quantidade do ERA seletivo de tipo A

e a quantidade do inibidor de PDE5, com a finalidade de obter tal eficácia melhorada, pode ser desde cerca de 2:1 até cerca de 1:3. Alternativamente, a razão da quantidade do ERA seletivo de tipo A e a quantidade do inibidor de PDE5 pode variar desde 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 ou 1:10 até cerca de 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:15 ou 1:20. Noutro aspeto, tais combinações podem alcançar uma eficácia que é pelo menos de cerca de 5 %, ou alternativamente 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 100 % superior à soma da eficácia da mono-administração de cada agente.

Exemplos não limitativos de ERA seletivo de tipo A incluem ambrisentan e sitaxentan e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. De acordo com a invenção, o ERA seletivo de tipo A é ambrisentan. Exemplos de inibidores de PDE5 incluem, sem limitação, tadalafil, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil citrato, vardenafil e udenafil e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. De acordo com a invenção, o inibidor de PDE5 é tadalafil.

Consequentemente, num aspeto, esta divulgação é dirigida a um método para o tratamento e/ou a prevenção de hipertensão pulmonar num paciente em necessidade do mesmo. O método compreende a administração de uma quantidade terapêutica de ambrisentan ou um sal do mesmo em combinação com tadalafil ou um sal do mesmo, em que a razão da quantidade de ambrisentan ou um sal do mesmo e a quantidade de tadalafil ou um sal do mesmo está no intervalo desde cerca de 1:1 até cerca de 1:10, ou alternativamente desde cerca de 1:2 até cerca de 1:5, ou alternativamente cerca de 1:3.

Outro aspeto desta divulgação proporciona um método para tratar ou prevenir a hipertensão pulmonar num paciente em necessidade do mesmo, que compreende administrar ao paciente quantidades terapêuticas de ambrisentan ou um sal

do mesmo em combinação com tadalafil ou um sal do mesmo, em que a eficácia da administração do ambrisentan e do tadalafil é pelo menos cerca de 25 %, ou alternativamente 40 % ou 50 %, superior à soma de eficácia das mono-administrações do ambrisentan e do tadalafil.

Também é proporcionado, num aspeto, um método para tratar ou prevenir a hipertensão pulmonar num paciente em necessidade do mesmo que compreende administrar ao paciente, uma vez ao dia, quantidades terapêuticas de ambrisentan ou um sal do mesmo em combinação com tadalafil ou um sal do mesmo, em que a proporção da quantidade de ambrisentan ou um sal do mesmo e a quantidade de tadalafil ou um sal do mesmo é de cerca de 1:3.

Em qualquer das formas de realização descritas no presente documento, a hipertensão pulmonar compreende hipertensão arterial pulmonar (PAH), incluindo mas não limitados a PAH idiopática, PAH familiar ou PAH associada a outra doença ou condição patológica. Num aspeto, a PAH na linha de referência é de Classe I da OMS, II, III ou IV.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

Conforme é utilizado por todas as Figuras, o termo "AMB" refere-se a ambrisentan, "TAD" refere-se a tadalafil, "BOS" refere-se a bosentan, e "MAC" refere-se a macitentan.

A **FIG. 1** mostra que ambrisentan (10 nM) e tadalafil (30 nM), em combinação, relaxaram a contração induzida por endotelina de aortas e artérias pulmonares de rato significativamente mais eficazmente que a mono-administração de qualquer dos fármacos. Os dados são expressos como média  $\pm$  SEM, n=3. \*p<0,05 vs. monoterapêutica de 10 nM de Ambrisentan ou 30 nM de tadalafil.

A **FIG. 2** mostra que a combinação de ambrisentan e tadalafil exibiram efeitos mais que aditivos que a monoterapêutica de qualquer dos fármacos, e portanto, existe co-ação benéfica entre ambrisentan e tadalafil.

Tal co-ação, contudo, não foi observada entre ERA não seletivos, tais como bosentan e macitentan, quando administrados com tadalafil. \* $p < 0,05$  vs. Ambrisentan (AMB) ou Tadalafil (TAD). # $p < 0,05$  vs. mono-administrações de Bosentan (BOS), Macitentan (MAC) e TAD ou combinação de AMB com TAD. ---: representa o efeito aditivo previsto de AMB com TAD.

A **FIG. 3** mostra os efeitos de TAD com AMB ou BOS para atenuar contração induzida por ET- $\alpha$  de anéis aórticos de rato. Os dados são expressos como média  $\pm$  SEM. \* $p < 0,05$  vs.  $10$  nM de AMB ou  $30$  nM de TAD. # $p < 0,05$  vs.  $100$  nM de BOS ou  $30$  nM de TAD. -: representa o efeito aditivo de AMB com TAD. Os dados mostram que o efeito da combinação de AMB e TAD é maior do que os efeitos aditivos de cada fármaco (indicado pela linha pontilhada), enquanto que o efeito combinatório de BOS e TAD não é.

A **FIG. 4** são gráficos de contração que mostram os efeitos de TAD em combinação com AMB ou BOS na contração induzida por ET- $\alpha$  de anéis aórticos de rato (superior: sem tratamento; meio: AMB+TAD; inferior: BOS+TAD). É mostrado que a combinação de AMB e TAD (meio) relaxou a contração mais significativamente que a combinação de BOS e TAD (inferior).

A **FIG. 5** mostra que o endotélio envolvido na co-ação ou efeito aditivo de antagonistas de recetor de ET com TAD.

A **FIG. 6** mostra que na presença de BQ-788, um antagonista do recetor de endotelina de tipo B seletivo, o efeito de combinação de AMB com TAD foi significativamente reduzido. Isto indica que o recetor de ET de tipo B está envolvido no efeito de co-ação de AMB com TAD.

A **FIG. 7** ilustra a sinalização de ET- $\alpha$  e PDE5 em células endoteliais e células de músculo liso.

A **FIG. 8** ilustra o mecanismo subjacente à co-ação entre um ERA de tipo A seletivo e um inibidor de PDE5 que visam o vaso-relaxamento de duas vias diferentes.

A **FIG. 9** ilustra a ausência de co-ação benéfica entre um ERA não seletivo ou um ERA de tipo B seletivo e um inibidor de PDE5 dirigidos à mesma via.

A **FIG. 10** demonstra a co-ação entre TAD com AMB num modelo animal *in vivo* de hipertensão arterial pulmonar (PAH).

## **DESCRIÇÃO DETALHADA DA DIVULGAÇÃO**

### **1. Definições e Parâmetros Gerais**

Conforme é utilizado na presente memória descritiva, as seguintes palavras e frases são geralmente destinadas a ter os significados como indicados a seguir, exceto que na extensão desse contexto em que são utilizadas indique de outro modo.

Deve ser notado que, conforme utilizado no presente documento, e nas reivindicações, as formas singulares "um", "uma" e "o/a" incluem as respectivas referências plurais a não ser que o contexto claramente dite de outro modo. Consequentemente, por exemplo, referência a um "veículo farmacologicamente aceitável" numa composição inclui dois ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis, e assim por diante.

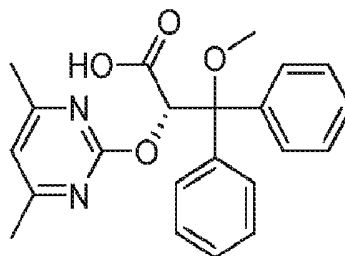
"Compreendendo" destina-se a significar que as composições e métodos incluem os elementos recitados, mas não excluem outros. "Consistindo essencialmente em" quando utilizado para definir composições e métodos, deve significar que exclui outros elementos de qualquer significância essencial à combinação para a utilização pretendida. Consequentemente, uma composição que consiste essencialmente nos elementos conforme definido no presente documento não excluiriam contaminantes traço do método de isolamento e purificação e veículos farmacologicamente aceitáveis, tais como solução salina tamponada com fosfato,

conservantes e semelhantes. "Consistindo em" deve significar excluindo mais que elementos traço de outros ingredientes e etapas de método substanciais para administrar as composições desta divulgação. As formas de realização definidas por cada um destes termos de transição estão dentro do âmbito desta divulgação.

Um "antagonista do recetor de endotelina (ERA) é um agente que bloqueia os recetores de endotelina. Existem pelo menos dois recetores de endotelina principais conhecidos,  $ET_A$  e  $ET_B$ , ambos dos quais são recetores acoplados de proteína G cuja ativação resulta na elevação de cálcio intracelular livre. Existem três tipos principais de ERAs: antagonistas do recetor de tipo A seletivo, por exemplo, sitaxentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-â23, que afetam os recetores de endotelina A; antagonistas duplos, por exemplo, bosentan, macitentan, tezosentan, que afetam tanto os recetores de endotelina A como B; e antagonistas do recetor de tipo B seletivo, por exemplo, BQ-788, que afetam os recetores de endotelina B.

Um "antagonista do recetor de endotelina de tipo A seletivo" ou ERA de tipo A seletivo" são seletivamente dirigidos a recetor de endotelina de tipo A.

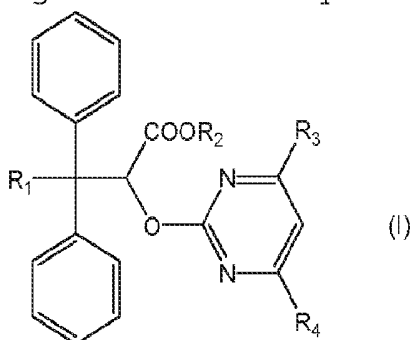
"Ambrisentan" ou "AMB" é descrito nas Patentes U.S. N°: 5.703.0â7; 5.932.730 e 7.â09.205. Refere-se ao composto químico, ácido (2S)-2-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico e tem a seguinte fórmula química:



Ambrisentan está aprovado para venda pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratamento uma vez ao dia de

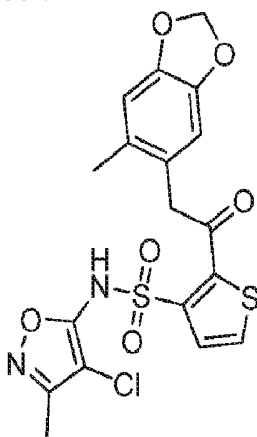
PAH e é comercializado sob o nome comercial de Letairis®. Na Europa, Ambrisentan está aprovado sob o nome comercial Volibris®.

"Ambrisentan" pode incluir os metabolitos de ambrisentan descrito na Publicação de Patente U.S. N.º 2000/020463. Os metabólitos de ambrisentan incluem os compostos tendo a seguinte fórmula química:



em que R<sup>1</sup> é -OH ou -CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> é H, alquilo de cadeia curta ou glicosidilo; e R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente -CH<sub>3</sub>, -C(O)H ou -CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>, em que R<sup>6</sup> é -H o um grupo hidrocarbilo tendo de 1 a 20 átomos de carbono.

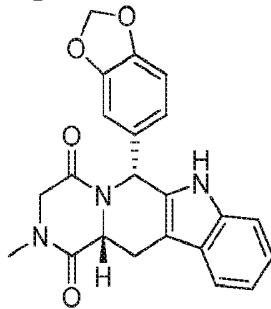
"Sitaxentan" refere-se ao composto químico N-(4-cloro-3-metil-2,2-oxazol-5-il)-2-[2-(6-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-il)acetil]tiofeno-3-sulfonamida, e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Sitaxentan é descrito em Barst RJ et al., (2004) American Journal of Respiratory Critical Care Medicine 169 (4): 44-7. Sitaxentan tem a seguinte fórmula química:



Sitaxentan foi comercializado como Thelin® para o tratamento de PAH em 2008 mas posteriormente foi retirado no mercado em 2010.

Um "inibidor de fosfodiesterase de tipo 5" ou "inibidores de PDE5" refere-se a um agente que bloqueia a ação degradativa da fosfodiesterase tipo 5 em GMP cíclico no músculo liso da parede arterial dentro dos pulmões e nas células de músculo liso que revestem os vasos sanguíneos que fornecem o corpo cavernoso do pênis. Inibidores de PDE5 são utilizados para o tratamento de hipertensão pulmonar e no tratamento de disfunção erétil. Exemplos de inibidores de PDE5 incluem, sem limitação, tadalafil, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil citrato, vardenafil e udenafil e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Na presente invenção, o inibidor de PDE5 é tadalafil.

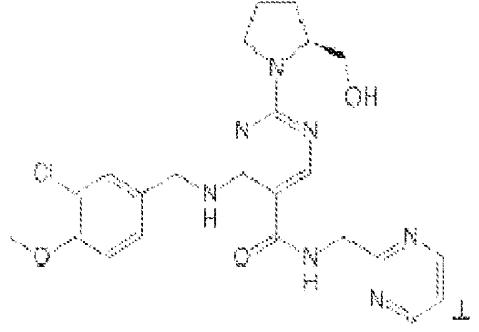
"Tadalafil" ou "TAD" é descrito nas Patentes U.S. 5.859.006 e 6.822.975. Refere-se ao composto químico, (6R-trans)-6-(3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,8,9-hexahidro-2-metil-pirazino [1',2':4,6]pirido[3,4-b]indol-4-di-ona e tem a seguinte fórmula química:



Tadalafil é atualmente comercializado em forma de pílula para o tratamento de disfunção erétil (ED) sob o nome comercial Cialis® e sob o nome comercial Adcirca® para o tratamento de PAH.

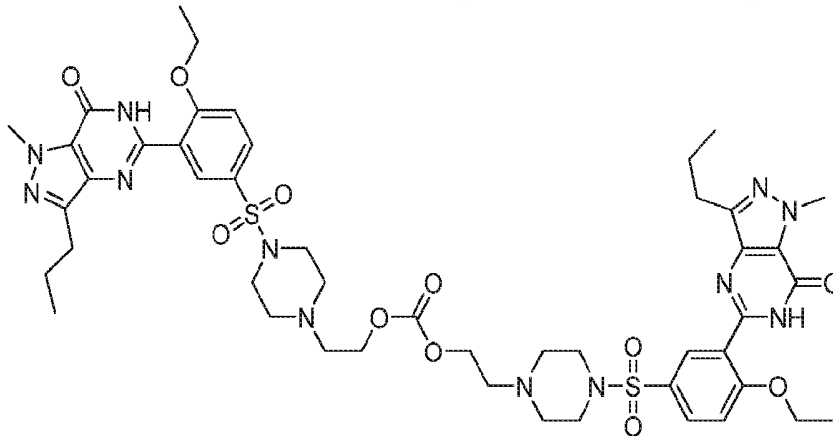
"Avanafil" refere-se ao composto químico 4-[(3-Cloro-4-metoxibenzil)amino]-2-[2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-N-(2-pirimidinilmetil)-5-pirimidinecarboxamida, e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Avanafil é descrito em Limin

M. et al., (2010) Expert Opin Investig Drugs, 29(11):427-37. Avanafil tem a seguinte fórmula química:



Avanafil está a ser desenvolvido para disfunção erétil. Atualmente o avanafil não tem um nome comercial associado, mas está a ser desenvolvido por Vivus Inc.

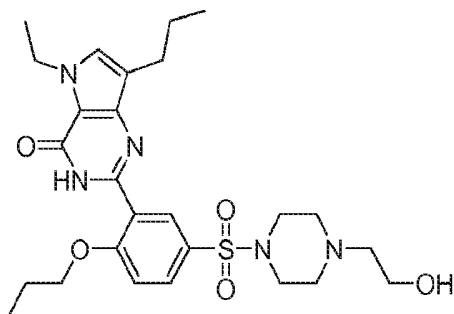
"Lodenafil" refere-se ao composto químico, bis-(2-{4-[4-etoxy-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-benzenossulfonil]piperazin-1-il}-etil)carbonato e tem a seguinte fórmula química:



Mais informações sobre lodenafil estão disponíveis em HA et al., (2008) European Journal of Pharmacology, 593(1-3):89-95. Lodenafil é fabricado pela Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos no Brasil e vendido sob o nome comercial Helleva®. Está em ensaios clínicos de Fase III, mas ainda não está aprovado para utilização nos Estados Unidos pelo U.S. FDA.

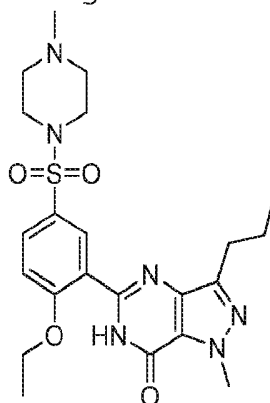
"Mirodenafil" refere-se ao composto químico, 5-Etil-3,5-dihidro-2-[5-([4-(2-hidroxi-2-etil)-

piperazinil]sulfonil)-2-propoxifenil]-7-propil-4H-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona e tem a seguinte fórmula química:



Mais informações sobre mirodenafil podem ser encontradas em Paick JS et al., (2008) The Journal of Sexual Medicine, 5 (ââ): 2672-80. Mirodenafil não está atualmente aprovado para utilização no Estados Unidos, mas estão a ser realizados ensaios clínicos.

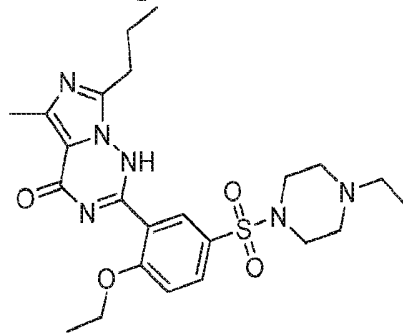
"Sildenafil citrato", comercializado sob o nome Viagra®, é descrito na Patente U.S. 5.250.534. Refere-se a â-[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-â-metil-7-oxo-3-propil-âH-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenilsulfonil]-4-metilpiperazina e tem a seguinte fórmula química:



Sildenafil citrato, vendido como Viagra®, Revatio® e sob vários outros nomes comerciais, é indicado para tratar disfunção erétil e PAH.

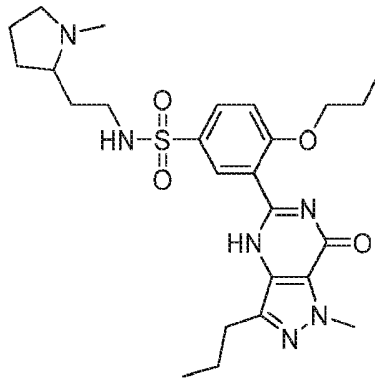
"Vardenafil" refere-se ao composto químico, 4-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-â-il)sulfonil-fenil]-9-metil-7-propil-3,5,6,8-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-3,7,9-trien-2-ona

e tem a seguinte fórmula química:



Vardenafil é descrito nas Patentes U.S. 6.362.78 e 7.696.206. Vardenafil é comercializado sob o nome comercial Levitra® para o tratamento de disfunção erétil.

"Udenafil" refere-se ao composto químico, 3-(3-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(3-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibenzenossulfonamida e tem a seguinte fórmula química:



Mais informações sobre udenafil podem ser encontradas em Kouvelas D. et al., (2009) Curr Pharm Des, 15(30):3464-75. Udenafil é comercializado sob o nome comercial Zydena® mas não está aprovado para utilização nos Estados Unidos.

Cada um dos compostos descritos acima, conforme utilizado no presente documento, podem incluir um ácido livre, base livre ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

Conforme é utilizado no presente documento, o termo "sal" refere-se a um sal farmacologicamente aceitável de um

composto que é derivado de uma variedade de contra-íões orgânicos e inorgânicos fisiologicamente aceitáveis. Tais contra-íões são bem conhecidos na técnica e incluem, por meio de exemplo somente, sódio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio, lítio e amônio, por exemplo, tetraalquilamônio, e semelhantes quando a molécula contém uma funcionalidade ácida; e quando a molécula contém uma funcionalidade básica, sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais como cloridrato, sulfato, fosfato, difosfato, nitrato, bromidrato, tartarato, mesilato, acetato, malato, maleato, besilato, fumarato, tartarato, succinato, citrato, lactato, pamoato, salicilato, estearato, metanossulfonato, p-toluenossulfonato e oxalato e semelhantes. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados incluem também aqueles listados em 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 7ª Edição, pg. 8 (1985) e P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002. Exemplos de sais de adição incluem aqueles formados a partir de ácidos como ácidos iodídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico, e com ácidos orgânicos, tal como algínic, ascórbico, antranílico, benzoico, canforssulfúrico, cítrico, embónico (pamoico), etanossulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturônico, gentísico, glucónico, glucurónico, glutâmico, glicólico, isonicotínico, isotiônico, láctico, málico, mandélico, metanossulfónico, múcico, pantoténico, fenilacético, propiônico, sacárico, salicílico, esteárico, succínico, sulfinílico, trifluoroacético e arilsulfónico, por exemplo, ácido benzenossulfónico e p-toluenossulfónico. Exemplos de sais de adição de bases formados com metais alcalinos e metais alcalinoterrosos e bases orgânicas incluem cloroprocaina, colina, N,N-dibenziletlenodiamina, dietanolamina, etilenodiamina, lisina, meglumina (N-metilglucamina), e procaina, bem como sais formados internamente. Sais tendo

uma catião ou anião não fisiologicamente aceitável estão dentro do âmbito da divulgação como intermediários úteis para a preparação de sais fisiologicamente aceitáveis e/ou para utilização não terapêutica, por exemplo, *in vitro*.

A divulgação especificamente contempla utilizar sais de tanto ambrisentan como tadalafil e ainda contempla misturas de sais de tadalafil e/ou ambrisentan.

Em determinadas formas de realização, o ambrisentan e/ou tadalafil conforme é utilizado no presente documento não foi suficientemente ionizado e pode estar na forma de um co-cristal. Numa forma de realização, a presente divulgação proporciona uma composição de co-cristal que compreende um co-cristal de ambrisentan e/ou tadalafil, em que o dito co-cristal compreende ambrisentan e/ou tadalafil e um formador de co-cristal. O termo "co-cristal" refere-se a um material cristalino que compreende ambrisentan e/ou tadalafil e um ou mais formadores de co-cristal, tal como um sal farmacologicamente aceitável. Em determinadas formas de realização, o co-cristal pode ser uma propriedade melhorada em comparação com a forma livre (isto é, a molécula livre, zwitterião, hidrato, solvato, etc.) ou um sal (que inclui solvatos e hidratos de sal). Em formas de realização adicionais, a propriedade melhorada é selecionada a partir do grupo que consiste em solubilidade aumentada,, dissolução aumentada, biodisponibilidade aumentada, resposta à dose aumentada, higroscopicidade diminuída, uma forma cristalina de um composto normalmente amorfo, uma forma cristalina de um composto difícil de transformar em sal ou impossível de ser sal, diversidade de forma diminuída, morfologia mais desejada e semelhantes. Métodos de produção e caracterização de co-cristais são bem conhecidos pelos peritos na especialidade.

A frase "terapêutica de combinação", na definição da utilização do antagonista dos recetores de endotelina de tipo A seletivo ambrisentan reivindicado e o inibidor de

PDE5 tadalafil reivindicado, pretende abranger a administração de cada agente de uma maneira sequencial num regime que proporcionará efeitos benéficos da combinação de fármacos e também pretende abranger a co-administração destes agentes de uma maneira substancialmente simultânea, tal como por meio de ingestão oral de uma cápsula única tendo uma razão fixa destes agentes ativos ou a ingestão de múltiplas cápsulas separadas para cada agente. "Terapêutica de Combinação" também incluirá a administração simultânea ou sequencial por via intravenosa, intramuscular ou parentérica no corpo, incluindo a absorção direta através dos tecidos de membrana mucosa, como encontrados nas passagens do sinus. A administração sequencial também inclui combinação de fármacos onde os elementos individuais podem ser administrados em momentos diferentes e/ou por vias diferentes, mas que atuam em combinação para proporcionar um efeito benéfico, tal como eficácia aumentada.

Numa forma de realização particular, uma terapêutica de combinação consiste essencialmente em dois agentes ativos, nomeadamente, o antagonista dos recetores de endotelina de tipo A seletivo reivindicado e o inibidor de PDE5 reivindicado.

Noutra forma de realização, uma terapêutica de combinação é uma combinação de três vias que compreende o antagonista dos recetores de endotelina de tipo A reivindicado, o inibidor de PDE5 reivindicado e um terceiro agente ativo eficaz para o tratamento da condição de hipertensão pulmonar ou uma condição patológica relacionada com a mesma. Ilustrativamente e sem limitação, a combinação pode incluir um terceiro agente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em prostanoides, inibidores da fosfodiesterase diferentes de tadalafil, antagonistas de recetor de endotelina diferentes de ambrisentan, bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos,

anticoagulantes, oxigénio e combinações dos mesmos.

A frase "terapeuticamente eficaz" pretende qualificar a quantidade de cada agente para utilização na terapêutica de combinação que conseguirá o objetivo de melhoria das funções pulmonares, enquanto evitam ou reduzem um efeito secundário adverso tipicamente associado a cada agente. A quantidade terapêuticamente eficaz variará dependendo da atividade específica do agente terapêutico a ser utilizado, a gravidade do estado patológico do paciente e a idade, condição física, existência de outros estados patológicos e o estado nutricional do paciente. Adicionalmente, outra medicação que o paciente possa estar a receber terá efeito na determinação da quantidade terapêuticamente eficaz do agente terapêutico a administrar.

"Co-ação" significa que o efeito terapêutico do inibidor de PDE5 tadalafil quando é administrado em combinação com o antagonista do recetor de endotelina de tipo A ambrisentan (ou vice-versa) é superior à soma dos efeitos terapêuticos dos agentes quando são administrados separadamente. O termo "quantidade terapêutica" utilizado no presente documento inclui uma quantidade terapêutica inferior ao padrão de um ou ambos os fármacos, significando que a quantidade necessária é inferior que quando o fármaco é utilizado separadamente. Uma quantidade terapêutica também inclui quando um fármaco é dado a uma dose terapêutica padrão e outro fármaco é administrado numa dose terapêutica inferior ao padrão. Por exemplo, Ambrisentan poderia ser dado numa dose terapêutica e tadalafil poderia ser dado numa dose terapêutica inferior ao padrão para proporcionar um resultado melhorado. Nalgumas formas de realização, ambos fármacos podem ser administrados numa dose terapêutica padrão para eficácias muito maiores.

O termo "tratamento" ou "tratar" significa qualquer tratamento de uma doença ou condição patológica num indivíduo, tal como um mamífero, incluindo: a) prevenir ou

proteger contra a doença ou condição patológica, isto é, fazer com que os sintomas clínicos não se desenvolvam; 2) Inibir a doença ou condição patológica, isto é, deter ou suprimir o desenvolvimento dos sintomas clínicos; e/ou 3) aliviar a doença ou condição patológica, isto é, provocar a regressão dos sintomas clínicos.

Conforme é utilizado no presente documento, o termo "prevenir" refere-se ao tratamento profilático de um paciente em necessidade do mesmo. O tratamento profilático pode ser conseguido proporcionando uma dose apropriada de um agente terapêutico a um indivíduo em risco de sofrer de uma enfermidade, impedindo, desse modo, substancialmente o surgimento da enfermidade.

Será entendido por aqueles peritos na especialidade que na medicina humana, nem sempre é possível distinguir entre "prevenir" e "suprimir" uma vez que o evento ou eventos indutivos finais podem ser desconhecidos, latentes, ou o paciente não está confirmado até bem depois da ocorrência do evento ou eventos. Como tal, conforme é utilizado no presente documento o termo "profilaxia" é pretendido como um elemento de "tratamento" que abrange tanto "prevenir" como "suprimir" conforme é definido no presente documento. O termo "proteção", conforme é utilizado no presente documento, destina-se a incluir "profilaxia".

O termo "suscetível" refere-se a um paciente que teve pelo menos uma ocorrência da condição patológica indicada.

O termo "paciente" tipicamente refere-se a um "mamífero" que inclui, sem limitação, ser humano, macacos, coelhos, ratinhos, animais domésticos, tais como cães e gatos, animais de produção, tais como vacas, cavalos ou porcos e animais de laboratório.

Conforme é utilizado no presente documento, "veículo farmacologicamente aceitável" inclui todo e qualquer solvente, meios de dispersão, revestimentos, agentes

antifúngicos e antibacterianos, agentes retardantes de absorção e isotônicos e semelhantes. A utilização de tais meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é bem conhecida na especialidade. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional seja incompatível com o ingrediente ativo, a sua utilização nas composições terapêuticas é contemplada. Podem também ser incorporados nas composições ingredientes ativos suplementares.

"Administração intravenosa" é a administração de substâncias diretamente na veia, ou "intravenosamente". Em comparação com outras vias de administração, a via intravenosa (IV) é a maneira mais rápida de administrar fluidos e medicações ao corpo. Uma bomba de infusão pode possibilitar o controle preciso da taxa de fluxo e a quantidade total administrada, mas em casos onde uma mudança na taxa de fluxo não teria consequências sérias ou se as bombas não estão disponíveis, o gotejamento é, com frequência, deixado a fluir simplesmente colocando uma bolsa acima do nível do paciente e utilizando uma garra para regular a velocidade. Alternativamente, pode ser utilizado um infusor rápido se o paciente precisa uma taxa de fluxo alta e o dispositivo de acesso IV é de um diâmetro suficientemente grande para acomodá-lo. Isto é um manguito inflável colocado ao redor da bolsa de fluido para forçar o fluido no paciente ou um dispositivo elétrico semelhante que pode também aquecer o fluido a ser infundido. Quando um paciente precisa de medicações apenas em certos momentos, é utilizada infusão intermitente, que não necessita fluido adicional. Pode utilizar as mesmas técnicas como um gotejamento intravenoso (bomba ou gotejamento por gravidade), mas após ter sido administrada a dose completa da medicação, o tubo é desconectado do dispositivo de acesso IV. Algumas medicações também são dadas por meio de bolus ou empurrão IV, significando que uma seringa é conectada ao dispositivo de acesso IV e a medicação é

injetada diretamente (lentamente, se pode irritar a veia ou causar um efeito rápido demais). Uma vez que o medicamento foi injetado na corrente de fluido do tubo IV deve haver algum meio de garantir que vai do tubo ao paciente. Normalmente isto é conseguido permitindo que a corrente de fluido flua normalmente e deste modo parte o medicamento na corrente sanguínea; contudo, às vezes é utilizada uma segunda injeção de fluido, um "flush", após a injeção para empurrar o medicamento na corrente sanguínea mais rapidamente.

"Administração oral" é uma via de administração onde uma substância é tomado através da boca, e inclui administração bucal, sublabial e sublingual, bem como administração entérica e aquela através do trato respiratório, a menos que seja feita através, por exemplo, de tubo de modo que a medicação não está em contacto direto com nenhuma mucosa oral. A forma típica para administração oral dos agentes terapêuticos inclui a utilização de comprimidos ou cápsulas.

## **2. Métodos**

Geralmente, a presente divulgação refere-se a métodos para o tratamento ou a prevenção de hipertensão pulmonar. O método compreende a administração de quantidades terapêuticas de um antagonista do recetor de endotelina de tipo A (ERA de tipo A seletivo) e inibidor de fosfodiesterase de tipo 5 (inibidores de PDE5). Num aspeto particular, o método compreende a administração de uma quantidade terapêutica de tadalafil ou um sal do mesmo e uma quantidade terapêutica de ambrisentan ou um sal do mesmo. Numa forma de realização, um ou ambos de ambrisentan ou tadalafil são administrados numa quantidade eficaz. Os dois agentes podem ser administrados separadamente ou juntamente em unidades de dosagem separadas ou combinadas. Se for administrado separadamente, o ambrisentan pode ser administrado antes ou após a administração do tadalafil.

Conforme é discutido adicionalmente nos Exemplos, apresentado com o mesmo é evidência de co-ação da combinação de ambrisentan (AMB) e tadalafil (TAD) para relaxar as contrações induzidas por endotelina e inibir a pressão arterial pulmonar induzida por hipoxia (PAP) num modelo animal de hipertensão arterial pulmonar (PAH). Tal eficácia melhorada da co-ação é aparente como o efeito combinado é superior aos efeitos aditivos da mono-administração de cada fármaco. Num aspeto, tal eficácia melhorada equivale a eficácia melhorada em pelo menos cerca de 5 % em relação à a eficácia aditiva da mono-administração de cada fármaco. Alternativamente, tal melhoria é de pelo menos cerca de 0 %, 5 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 100 %. Por outras palavras, as combinações podem alcançar uma eficácia que é pelo menos de cerca de 5 %, ou alternativamente 0 %, 5 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 100 % superior à soma da eficácia das mono-administrações de cada agente.

Conforme demonstrado nos Exemplos, tal efeito melhorado não existe entre TAD e um ERA não seletivo tal como bosentan (BOS) ou macitentan (MAC). Estes resultados, como tal, sugerem que o recetor de endotelina de tipo B no endotélio contribui para o efeito melhorado de ambrisentan e tadalafil no vasorrelaxamento. Conforme é ilustrado nas FIG. 8 e 9, o efeito melhorado é devido à co-ação de ambrisentan e tadalafil nas vias de PDE5 e recetor de endotelina de tipo A, respetivamente. Consequentemente, efeitos melhorados semelhantes são encontrados entre qualquer inibidor de PDE5 e ERA de tipo A seletivo. Adicionalmente, uma combinação de um inibidor de PDE5 e ERA de tipo A seletivo também resulta em efeitos melhorados no tratamento de outras doenças e condições patológicas associadas à atividade do recetor de endotelina de tipo A.

Conforme é sugerido pelo mecanismo acima, o efeito melhorado da co-ação de um ERA seletivo de tipo A e um inibidor de PDE5 depende das quantidades de cada agente individual e/ou as razões de tais quantidades. Num aspeto, a razão da quantidade do ERA seletivo de tipo A e a quantidade do inibidor de PDE5, com a finalidade de conseguir tais efeitos melhorados, pode ser desde cerca de 2:1 ou alternativamente de 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 ou 1:10 a cerca de 1:3 ou alternativamente de cerca de 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:15 ou 1:20.

Num aspeto, a razão de quantidades é a relação de quantidades molares de cada agente. Noutro aspeto, a razão de quantidades é uma razão de peso de cada agente.

Nalgumas formas de realização, a razão da quantidade do ERA seletivo de tipo A e a quantidade do inibidor de PDE5, com a finalidade de conseguir os efeitos melhorados, é ao redor de 1:3, que, por exemplo, pode ser desde cerca de 1:1,5 até cerca de 1:5 ou alternativamente desde cerca de 1:2 até cerca de 1:4. Noutro aspeto, a razão é uma razão de peso de cada agente. Num aspeto, a quantidades de ambrisentan ou um sal do mesmo é desde cerca de 5 mg até cerca de 10 mg diárias para um ser humano. Noutro aspeto, a quantidades de tadalafil ou um sal do mesmo é desde cerca de 5 mg até cerca de 30 mg diárias para um ser humano.

Nalgumas formas de realização, a razão da quantidade do ERA seletivo de tipo A e a quantidade do inibidor de PDE5, com a finalidade de conseguir os efeitos melhorados, é ao redor de 1:1, que, por exemplo, pode ser desde cerca de 2:1 até cerca de 1:2 ou alternativamente desde cerca de 1:1 até cerca de 1:2. Noutro aspeto, a razão é uma razão de peso de cada agente. Num aspeto, a quantidades de ambrisentan ou um sal do mesmo é desde cerca de 5 mg até cerca de 10 mg diárias para um ser humano. Noutro aspeto, a quantidades de tadalafil ou um sal do mesmo é desde cerca

de 5 mg até cerca de 10 mg diárias para um ser humano.

Nalgumas formas de realização, a razão da quantidade do ERA seletivo de tipo A e a quantidade do inibidor de PDE5, com a finalidade de conseguir os efeitos melhorados, é ao redor de 1:1, que, por exemplo, pode ser desde cerca de 1:5 até cerca de 1:5 ou alternativamente desde cerca de 1:8 até cerca de 1:2. Noutro aspeto, a razão é uma razão de peso de cada agente. Num aspeto, a quantidades de ambrisentan ou um sal do mesmo é desde cerca de 2 mg até cerca de 5 mg diárias para um ser humano. Noutro aspeto, a quantidades de tadalafil ou um sal do mesmo é desde cerca de 20 mg até cerca de 40 mg diárias para um ser humano.

Nalgumas formas de realização, a razão da quantidade do ERA seletivo de tipo A e a quantidade do inibidor de PDE5, com a finalidade de conseguir os efeitos melhorados, é ao redor de 1:4, que, por exemplo, pode ser desde cerca de 1:2 até cerca de 1:7 ou alternativamente desde cerca de 1:3 até cerca de 1:5. Noutro aspeto, a razão é uma razão de peso de cada agente. Num aspeto, a quantidades de ambrisentan ou um sal do mesmo é desde cerca de 5 mg até cerca de 10 mg diárias para um ser humano. Noutro aspeto, a quantidades de tadalafil ou um sal do mesmo é desde cerca de 30 mg até cerca de 40 mg diárias para um ser humano.

Nalgumas formas de realização, a razão da quantidade do ERA seletivo de tipo A e a quantidade do inibidor de PDE5, com a finalidade de conseguir os efeitos melhorados, é ao redor de 1:8, que, por exemplo, pode ser desde cerca de 1:1 até cerca de 1:5 ou alternativamente desde cerca de 1:7 até cerca de 1:9. Noutro aspeto, a razão é uma razão de peso de cada agente. Num aspeto, a quantidades de ambrisentan ou um sal do mesmo é desde cerca de 2 mg até cerca de 5 mg diárias para um ser humano. Noutro aspeto, a quantidades de tadalafil ou um sal do mesmo é desde cerca de 30 mg até cerca de 40 mg diárias para um ser humano.

Exemplos não limitantes de doença ou condição

patológica associada à atividade de recetor de endotelina de tipo A incluem hipertensão, hipertensão pulmonar, enfarte do miocárdio, angina pectoris, insuficiência renal aguda, insuficiência renal, vasoespasmos cerebrais, isquemia cerebral, hemorragias sub-aracnoides, asma, aterosclerose, coagulação intravascular, restenose depois de angioplastia, hipertensão causada por isquemia ou intoxicação, insuficiência renal causada por isquemia ou intoxicação, síndrome de Reynaud e condição das vias aéreas asmática.

### **Hipertensão pulmonar (PH)**

A condição de hipertensão pulmonar tratada pelo método da divulgação, pode compreender qualquer uma ou mais das condições reconhecidas de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) ou a classificação de Veneza (2003) (veja-se, por exemplo, Rubin (2004) Chest 126:7-10) ou a mais recente classificação de Dana Point (Simonneau (2009) JACC 54;54:S43-S54):

Grupo 1: Hipertensão Arterial Pulmonar (PAH)

1.1 PAH idiopática

1.2 PAH familiar

1.3 PAH associada com:

1.3.1 doença vascular do colagénio

1.3.2 desvios congénitos de pulmonar para sistémico (incluindo síndrome de Eisenmenger)

1.3.3 hipertensão portal

1.3.4 infeção por VIH

1.3.5 fármacos e toxinas

1.3.6 outros (distúrbios da tiroide, doença do armazenamento de glicogénio, doença de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditária, hemoglobinopatias, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)

1.4 PAH associada a envolvimento venoso ou capilar significativo

â.4.â doença veno-oclusiva pulmonar (PVOD)

â.4.2 hemangiomatose capilar pulmonar (PCH)

â.5 hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Grupo 2: hipertensão pulmonar com cardiopatia esquerda

2.â cardiopatia auricular ou ventricular esquerda

2.2 cardiopatia valvular esquerda

Grupo 3: Hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares e/ou hipoxemia 3.â doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD)

3.2 doença pulmonar intersticial

3.3 distúrbio respiratório do sono

3.4 distúrbios de hipoventilação alveolar

3.5 exposição crónica a altitude elevada

3.6 anomalias do desenvolvimento

Grupo 4: hipertensão pulmonar devido a doença tromboótica e/ou embólica crónica

4.â obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais

4.2 obstrução tromboembólica das artérias pulmonares distais

4.3 embolia pulmonar não tromboótica (tumor, parasitas, material estranho)

Grupo 5: Diversas (sarcoïdose, histiocitose X, linfangiomatose, compressão dos vasos pulmonares (adenopatia, tumor, mediastinite fibrosante))

Num aspeto, a condição de hipertensão pulmonar compreende PAH (Grupo â da OMS), por exemplo PAH idiopática, PAH familiar ou PAH associada a outra doença ou condição patológica.

A hipertensão pulmonar numa linha de referência pode ser leve, moderada ou grave, conforme medido por exemplo através das classes funcionais da OMS, que são uma medida da gravidade da doença em pacientes com hipertensão pulmonar. A classificação funcional da OMS é uma adaptação do sistema da New York Heart Association (NYHA) e é

utilizada rotineiramente para avaliar qualitativamente a tolerância à atividade, por exemplo monitorizando a progressão da doença e a resposta ao tratamento (Rubin (2004) Chest 126:7-10). São reconhecidas quatro classes funcionais no sistema da OMS:

Classe I: hipertensão pulmonar sem limitação resultante da atividade física; atividade física vulgar não causa dispneia ou cansaço indevidos, dor no peito ou quase síncope;

Classe II: hipertensão pulmonar resultando em limitação ligeira da atividade física; paciente confortável em repouso; atividade física vulgar causa dispneia ou cansaço indevidos, dor no peito ou quase síncope;

Classe III: hipertensão pulmonar resultando em limitação marcada da atividade física; paciente confortável em repouso; atividade menor que a vulgar causa dispneia ou cansaço indevidos, dor no peito ou quase síncope;

Classe IV: hipertensão pulmonar resultando em impossibilidade de levar a cabo qualquer atividade física sem sintomas; o paciente manifesta sinais de insuficiência cardíaca direita; podem estar presentes dispneia e/ou cansaço inclusive em repouso; o desconforto é aumentado por qualquer atividade física.

Num aspeto, o indivíduo numa linha de referência exhibe hipertensão pulmonar (por exemplo, PAH) de pelo menos Classe I da OMS, por exemplo Classe I da OMS, II ou Classe III.

Noutro aspeto, o indivíduo numa linha de referência exhibe PAP média em repouso de pelo menos cerca de 30 mmHg, por exemplo pelo menos cerca de 35, pelo menos cerca de 40, pelo menos cerca de 45 ou pelo menos cerca de 50 mmHg.

Os métodos da presente divulgação, quando aplicados a um indivíduo, pode conseguir um ou mais dos seguintes

objetivos:

(a) ajuste de um ou mais parâmetros hemodinâmicos a um nível mais normal, por exemplo diminuindo a PAP ou PVR média, elevando o índice ou débito cardíaco, ou diminuindo PCWP ou LVEDP, versus a linha de referência;

(b) melhoria da função pulmonar versus a linha de referência, por exemplo aumentando a atividade ou capacidade de exercício, de forma ilustrativa conforme medido num teste de distância de caminhada de 6 minutos (6MWD) ou medição de atividade ou diminuição do índice de dispneia de Borg (BDI);

(c) melhoria de um ou mais parâmetros de qualidade de vida versus a linha de referência, por exemplo um aumento da pontuação em pelo menos uma das escalas funcionais do inquérito de saúde SF-36®;

(d) melhoria geral contra a linha de referência na gravidade da condição, por exemplo através do movimento a uma classe funcional da OMS inferior;

(e) melhoria do resultado clínico após um período de tratamento, versus a expectativa na ausência de tratamento (por exemplo, num contexto de ensaio clínico, conforme medido através de comparação com o placebo), incluindo prognóstico melhorado, prolongar tempo a ou diminuir a probabilidade de agravamento clínico, prolongar a qualidade de vida (por exemplo, atrasar a progressão a uma classe funcional da OMS superior ou abrandar o declínio num ou mais parâmetros de qualidade de vida tais como os parâmetros do inquérito de saúde SF-36®), e/ou longevidade aumentada; e/ou

(f) ajuste a um nível mais normal de um ou mais marcadores moleculares que podem ser preditivos do resultado clínico (por exemplo, concentrações de endotelina-1 (ET-1), troponina T cardíaca (cTnT) ou

péptido natriurético de tipo B (BNP) em plasma).

O que constitui uma quantidade terapêuticamente eficaz para o tratamento de PH, ou em particular, PAH, pode variar dependendo da condição de hipertensão pulmonar particular a ser tratada, da gravidade da condição, da massa corporal e de outros parâmetros do sujeito individual, e pode ser prontamente estabelecida sem experimentação indevida por parte do médico ou clínico com base na divulgação no presente documento.

Vários parâmetros clínicos e padrões para medir a eficácia de uma terapêutica de PH são descritos abaixo e também são conhecidos na técnica. Conseqüentemente, a eficácia de uma terapêutica de PH, tal como aquela de qualquer formulação de combinação da presente divulgação, pode ser medida por estes parâmetros ou padrões. Adicionalmente, a eficácia relativa de uma terapêutica, tal como aquela da combinação de dois agentes, em comparação com a eficácia das mono-administrações de cada agente, pode ser determinada com estes parâmetros ou padrões clínicos, bem como num ambiente não clínico. Exemplos de tais ambientes clínicos incluem, sem limitação, um ensaio *in vitro* ou estudo com animais. Exemplos não limitantes de ensaios *in vitro* são proporcionados nos Exemplos.

#### **A. Melhoria nos parâmetros clínicos**

Num aspeto, o indivíduo a ser tratado experimentalmente, durante ou após o período de tratamento, pelo menos um de

- (a) ajuste de um ou mais parâmetros hemodinâmicos indicativos da condição de hipertensão pulmonar a um nível mais normal versus a linha de referência;
- (b) aumento da capacidade de exercício versus a linha de referência;
- (c) diminuição do BDI versus a linha de referência;
- (d) melhoria de um ou mais parâmetros de qualidade de vida versus a linha de referência; e/ou
- (e) movimento a uma classe funcional da OMS inferior.

Qualquer medida adequada da capacidade de exercício pode ser utilizada; uma medida particularmente adequada é obtida num teste de caminhada de 6 minutos (6MWT), que mede quão longe o indivíduo pode caminhar em 6 minutos, isto é, a distância de caminhada de 6 minutos (6MWD).

O índice de dispneia de Borg (BDI) é uma escala numérica para avaliar a dispneia detetada (dificuldade respiratória). Mede o grau de falta de ar após a conclusão do teste de caminhada de 6 minutos (6MWT), onde um BDI de 0 indica ausência de falta de ar e 10 indica máxima falta de ar.

Em vários aspetos, uma quantidade eficaz de uma terapêutica de PH ajusta um ou mais parâmetros hemodinâmicos indicativos da condição de hipertensão pulmonar a um nível mais normal versus a linha de referência. Num tal aspeto, a PAP média é reduzida, por exemplo em pelo menos cerca de 3 mmHg ou pelo menos cerca de 5 mmHg, versus a linha de referência. Noutro tal aspeto, a PVR é reduzida. Ainda noutro tal aspeto, a PCWP ou a LVEPD são aumentadas.

Em vários aspetos, a quantidade eficaz de uma terapêutica de PH melhora a função pulmonar versus a linha de referência. Qualquer medida da função pulmonar pode ser utilizada; de forma ilustrativa a 6MWD é aumentada ou o BDI é reduzido.

Num tal aspeto, a 6MWD é aumentada a partir da linha de referência em pelo menos cerca de 10 m, por exemplo pelo menos cerca de 20 m ou pelo menos cerca de 30 m. Em muitos casos, o método da presente forma de realização será considerado eficaz para aumentar a 6MWD por tanto como 50 m ou ainda mais.

Noutro tal aspeto, o BDI, de forma ilustrativa conforme medido após uma 6MWT, é diminuído desde a linha de referência em pelo menos 0,5 pontos de índice. Em muitos casos, o método da presente forma de realização será

considerado eficaz para diminuir o BDI por tanto como  $\square$  ponto de índice ou ainda mais.

O inquérito de saúde SF-36<sup>®</sup> proporciona uma escala autodescritiva, de itens múltiplos que mede oito parâmetros de saúde: funcionamento físico, limitações de função devido a problemas de saúde física, dor corporal, saúde geral, vitalidade (energia e fadiga), funcionamento social, limitações de função devido a problemas de saúde emocional, e saúde mental (angústia psicológica e bem-estar psicológico). O inquérito também proporciona um resumo dos componentes físicos e um resumo dos componentes mentais.

Em vários aspetos, uma quantidade eficaz de uma terapêutica de PH pode melhorar a qualidade de vida do indivíduo, de forma ilustrativa conforme medido através de um ou mais dos parâmetros de saúde registados num inquérito SF-36<sup>®</sup>. Por exemplo, uma melhoria versus a linha de referência é obtida em pelo menos um dos parâmetros relacionados com a saúde física de SF-36 (saúde física, função física, dor corporal e/ou saúde geral) e/ou em pelo menos um dos parâmetros relacionados com a saúde mental de SF-36 (vitalidade, funcionamento social, função emocional e/ou saúde mental). Uma tal melhoria pode tomar a forma de um aumento de pelo menos  $\square$ , por exemplo pelo menos 2 ou pelo menos 3 pontos, na escala para qualquer um ou mais parâmetros.

#### ***B. Melhoria do prognóstico***

Noutra forma de realização, o método de tratamento da presente divulgação pode melhorar o prognóstico de um indivíduo que tem uma condição de hipertensão pulmonar. O tratamento desta forma de realização pode proporcionar (a) uma redução na probabilidade de um agravamento clínico durante o período de tratamento, e/ou (b) uma redução desde a linha de referência no péptido natriurético cerebral no soro (BNP) ou NT pro-BNP ou sua pro-hormona N-terminal, concentração de NT pro-BNP, em que, numa linha de

referência, o período a partir do primeiro diagnóstico da condição no indivíduo não seja superior a cerca de 2 anos.

O tempo a partir do primeiro diagnóstico, em vários aspectos, pode ser, por exemplo, não superior a cerca de 5 anos, não superior a cerca de 1 ano, não superior a cerca de 0,75 anos ou não superior a cerca de 0,5 anos. Num aspecto, a administração de ambrisentan pode ser iniciada substancialmente de forma imediata, por exemplo, dentro de um mês ou dentro de uma semana, após o diagnóstico.

Nesta forma de realização, o período de tratamento é suficientemente longo para que o efeito estabelecido seja produzido. Tipicamente, quanto mais tempo o tratamento continua os benefícios serão mais e melhores. De forma ilustrativa, o período de tratamento pode ser de pelo menos cerca de um mês, por exemplo pelo menos 3 meses, pelo menos cerca de 6 meses ou pelo menos cerca de 1 ano. Nalguns casos, a administração pode continuar durante substancialmente o resto da vida do indivíduo.

Eventos de agravamento clínico (CWE) incluem morte, transplante pulmonar, hospitalização devido à condição de hipertensão pulmonar, septectomia auricular, iniciação de terapêutica de hipertensão pulmonar adicional ou um conjunto das mesmas. Como tal, os tratamentos da presente divulgação podem ser eficazes para proporcionar uma redução de pelo menos cerca de 25 %, por exemplo pelo menos cerca de 50 %, pelo menos cerca de 75 % ou pelo menos cerca de 80 %, da probabilidade de morte, transplante pulmonar, hospitalização devido a hipertensão arterial pulmonar, septectomia auricular e/ou iniciação de terapêutica de hipertensão pulmonar adicional durante o período de tratamento.

O tempo para o agravamento clínico da condição de hipertensão pulmonar é definida como o tempo desde o início de um regime de tratamento de ambrisentan até a primeira ocorrência de um CWE.

Noutro aspeto particular, o método é eficaz para proporcionar uma redução a partir da linha de referência de pelo menos cerca de 5 %, por exemplo pelo menos cerca de 25 %, pelo menos cerca de 50 % ou pelo menos cerca de 75 %, na concentração de BNP ou NT-pro-BNP.

A condição de hipertensão pulmonar de acordo com a esta forma de realização pode compreender qualquer uma ou mais das condições na classificação da OMS ou de Veneza (2003) ou Dana Point (2009) descritas acima. Num aspeto, a condição compreende PAH (Grupo da OMS), por exemplo PAH idiopática, PAH familiar ou PAH associada a outra doença.

Em vários aspetos desta forma de realização, o indivíduo na linha de referência exhibe PH (por exemplo, PAH) da Classe I - IV da OMS, por exemplo Classe I, Classe II, Classe III ou Classe IV conforme descrito acima.

Numa forma de realização mais particular, o indivíduo na linha de referência tem uma PAP em repouso de pelo menos cerca de 25 mmHg, por exemplo pelo menos cerca de 30 mmHg, pelo menos cerca de 35 mmHg ou pelo menos cerca de 40 mmHg.

Em vários aspetos desta forma de realização, O indivíduo pode experimentar, durante ou após o período de tratamento, pelo menos um de:

- (a) ajuste de um ou mais parâmetros hemodinâmicos indicativos da melhoria da condição de hipertensão cardiopulmonar a um nível mais normal versus a linha de referência;
- (b) melhoria da função cardiopulmonar; ilustrativamente um aumento da capacidade de exercício ou substituto do mesmo (por exemplo, CPET mede tal como pico de  $VO_2$ ,  $VE/VCO_2$ ,  $PETCO_2$  e semelhantes) ou diminuição de BDI versus a linha de referência;
- (c) melhoria de um ou mais parâmetros de qualidade de vida versus a linha de referência; e/ou
- (d) manutenção de ou movimento a uma classe funcional da OMS inferior.

Por exemplo, num aspeto o indivíduo pode experimentar melhoria da função cardiopulmonar versus a linha de referência. Qualquer medida da função cardiopulmonar pode ser utilizada; de forma ilustrativa a 6MWD é aumentada ou o BDI é reduzido.

Num tal aspeto, a 6MWD é melhorada a partir da linha de referência em pelo menos cerca de  $\approx$  0 m, por exemplo, pelo menos cerca de 20 m ou pelo menos cerca de 30 m. Em muitos casos, o método da presente forma de realização será considerado eficaz para aumentar a 6MWD por tanto como 50 m ou ainda mais.

Noutro tal aspeto, o BDI, de forma ilustrativa conforme medido após uma 6MWT, é diminuído a partir da linha de referência em pelo menos 0,5 pontos. Em muitos casos, o método da presente forma de realização será considerado eficaz para diminuir o BDI por tanto como  $\hat{a}$  ponto de índice ou ainda mais.

Noutro aspeto, o indivíduo pode experimentar melhoria da qualidade de vida, de forma ilustrativa conforme medido através de um ou mais dos parâmetros de saúde registados num inquérito SF-36®. Por exemplo, uma melhoria versus a linha de referência pode ser obtida em pelo menos um dos parâmetros relacionados com a saúde física de SF-36 (saúde física, função física, dor corporal e/ou saúde geral) e/ou em pelo menos um dos parâmetros relacionados com a saúde mental de SF-35 (vitalidade, funcionamento social, função emocional e/ou saúde mental). Uma tal melhoria pode tomar a forma de um aumento de pelo menos  $\hat{a}$ , por exemplo pelo menos 2 ou pelo menos 3 pontos, na escala para qualquer um ou mais parâmetros.

Noutro aspeto, o indivíduo pode experimentar manutenção ou melhoria da classe funcional da OMS.

### **C. Prolongação da vida**

Ainda noutra forma de realização, os métodos de tratamento da presente divulgação podem prolongar a vida de

um indivíduo que tem uma condição de hipertensão pulmonar, desde um tempo de iniciação do tratamento, em pelo menos cerca de 30 dias. Variantes e modalidades ilustrativas deste método são conforme estabelecido acima.

***D. Estendendo o tempo até o agravamento clínico***

Ainda noutra forma de realização, os presentes métodos podem estender o tempo até o agravamento clínico num indivíduo tendo condição de hipertensão pulmonar e diminuir a probabilidade de um evento de agravamento clínico em pelo menos cerca de 25 %. Variantes e modalidades ilustrativas deste método são conforme estabelecido acima.

***E. outros objetivos de tratamento***

Em quaisquer dos métodos descritos acima no presente documento, o indivíduo pode ser homem ou mulher. Por exemplo, os fármacos combinados podem ser administrados a um indivíduo do sexo feminino de acordo com quaisquer dos métodos acima, incluindo as variantes indicadas e modalidades ilustrativas dos mesmos. Alternativamente, ambrisentan pode ser administrado a um indivíduo do sexo masculino, por exemplo um indivíduo do sexo masculino sexualmente ativo, de acordo com quaisquer dos métodos acima, incluindo as variantes indicadas e modalidades ilustrativas dos mesmos.

Noutra forma de realização, os métodos proporcionados no presente documento são úteis para o tratamento de uma condição de hipertensão pulmonar num indivíduo do sexo masculino sexualmente ativo, em que a fertilidade do indivíduo não seja substancialmente comprometida. "Não substancialmente comprometida" no presente contexto significa que a espermatogênese não é reduzida substancialmente pelo tratamento e que não são induzidas quaisquer alterações hormonais que sejam indicativas de ou estejam associadas a espermatogênese reduzida. A fertilidade masculina pode ser avaliada diretamente, por exemplo, através de contagem de esperma a partir de

amostras de sémen, ou indiretamente através de alterações em hormonas tais como a hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), inibina B e testosterona.

Numa forma de realização, é proporcionado um método para tratar a PAH num indivíduo, em que a PAH está associada com um ou mais de (a) uma cardiopatia congénita, (b) hipertensão portal, (c) utilização de um fármaco ou toxina para além de um anorexigénio, (d) distúrbio da tiroide, (e) doença do armazenamento de glicogénio, (f) doença de Gaucher, (g) telangiectasia hemorrágica hereditária, (h) hemoglobinopatia, (i) doença mieloproliferativa, (j) esplenectomia, (k) doença veno-oclusiva pulmonar e/ou (l) hemangiomatose capilar pulmonar. Variantes e modalidades ilustrativas deste método são conforme estabelecido acima no presente documento.

Além disso, noutra forma de realização, é proporcionado um método para o tratamento de uma condição de hipertensão pulmonar classificada nos grupos 2-5 da OMS num indivíduo. Variantes e modalidades ilustrativas deste método são conforme estabelecido acima no presente documento. Num aspeto, a condição compreende cardiopatia auricular ou ventricular esquerda e/ou cardiopatia valvular esquerda. Noutro aspeto, a condição está associada com um ou mais de doenças pulmonares obstrutivas crónicas (DPOC), doença pulmonar intersticial (DPI), distúrbio respiratório do sono, um distúrbio de hipoventilação alveolar, exposição crónica a altitude elevada, uma anomalia do desenvolvimento, obstrução tromboembólica das artérias pulmonares proximais e/ou distais, uma embolia pulmonar não trombótica, sarcoidose, histiocitose X, linfangiomatose e/ou compressão dos vasos pulmonares.

### **2.3 Dosagem**

Para todos os métodos descritos agora, pelo menos um de ambrisentan ou sal do mesmo ou tadalafil ou sal do mesmo é administrado numa dose terapêutica inferior ao padrão que

se torna terapêuticamente eficaz como uma consequência da sua administração com outro fármaco. Contudo, também é contemplado que tadalafil e ambrisentan podem também ambos ser administrados numa quantidade terapêuticamente eficaz. Nalgumas formas de realização, o tadalafil é administrado numa dose eficaz e ambrisentan é administrado numa dose terapêuticamente eficaz padrão. Noutra forma de realização, ambrisentan é administrado numa dose terapêutica inferior ao padrão e tadalafil é administrado numa dose terapêuticamente eficaz padrão. Ainda noutras formas de realização, tanto ambrisentan como tadalafil são administrados em doses terapêuticas inferior ao padrão. A expressão "quantidades terapêuticas de tadalafil e ambrisentan ou sais dos mesmos" pretende abranger todas as combinações possíveis de doses terapêuticas padrão ou inferior ao padrão de ambrisentan e seu sal terapêuticamente aceitável e tadalafil ou sal terapêuticamente aceitável.

Nalgumas formas de realização, tadalafil ou um sal do mesmo e ambrisentan ou um sal do mesmo são administrados separadamente ou sequencialmente dentro de um período de tempo eficaz para proporcionar eficácia melhorada.

Ambrisentan e tadalafil podem ser dados ao paciente em doses individuais ou múltiplas por qualquer um dos modos aceites de administração de agentes tendo utilidades semelhantes, por exemplo, como descritos naquelas patentes e pedidos de patentes, incluindo bucal, por injeção intra-arterial, por via intravenosa, por via intraperitoneal, por via parentérica, por via intramuscular, por via subcutânea, por via oral ou através de um dispositivo impregnado ou revestido tal como um *stent*, por exemplo, ou um polímero cilíndrico inserido na artéria. Numa forma de realização, ambrisentan ou um sal do mesmo e tadalafil ou um sal do mesmo são administrados por via intravenosa.

Numa forma de realização, ambrisentan ou um sal do

mesmo e tadalafil ou um sal do mesmo são administrados por via oral. Tadalafil ou um sal do mesmo e ambrisentan ou um sal do mesmo também podem ser administrados como unidade de dosagem combinada, tal como, por exemplo, num comprimido.

Conforme mencionado acima, tadalafil ou um sal do mesmo e ambrisentan ou um sal do mesmo podem ser administrados numa quantidade terapêutica ou uma quantidade eficaz. Como tal, em algumas formas de realização, a quantidade de ambrisentan ou sal do mesmo administrada é desde cerca de 0,5 mg até cerca de 100 mg por dia ou desde cerca de 1 mg até cerca de 100 mg por dia, ou desde cerca de 2 mg até cerca de 50 mg por dia ou desde cerca de 2 mg até cerca de 20 mg por dia. Além disso, a quantidade de tadalafil ou sal do mesmo administrada é desde cerca de 1 mg até cerca de 500 mg por dia ou desde cerca de 5 mg até cerca de 500 mg por dia ou desde cerca de 5 mg até cerca de 200 mg por dia, ou desde cerca de 10 mg até cerca de 200 mg por dia ou desde cerca de 10 mg até cerca de 100 mg por dia. As doses diárias agregadas podem ser administradas ao paciente uma ou duas vezes ao dia.

Numa forma de realização, tanto se ambrisentan e tadalafil são administrados juntamente ou separadamente, a razão da quantidade de ambrisentan ou um sal do mesmo e a quantidade de tadalafil ou um sal do mesmo pode estar num intervalo desde cerca de 1:1 até cerca de 1:10, ou alternativamente desde cerca de 1:1 até cerca de 1:10, ou alternativamente desde cerca de 1:2 até cerca de 1:5; ou alternativamente desde cerca de 1:2,5 até cerca de 1:3,5 ou num aspeto particular, é de cerca de 1:3.

Adicionalmente, ambrisentan ou um sal do mesmo é administrado como uma formulação de libertação sustentada e/ou tadalafil ou um sal do mesmo é administrado como uma formulação de libertação imediata ou libertação sustentada. Isto é discutido mais minuciosamente na seguinte secção.

Numa forma de realização então, o paciente sob

tratamento já está a tomar uma dose de manutenção de tadalafil variando desde 20 até 40 mg como uma dose típica uma vez ao dia. A este regime de dosagem é então adicionado ambrisentan a desde cerca de 5 mg até cerca de 10 mg. Pela administração de tais doses terapêuticas de ambrisentan a quantidade de tadalafil pode ser diminuída a desde cerca de 20-40 até cerca de 5-30 mg ou cerca de 10-20 mg ao dia deste modo reduzindo grandemente a incidência de eventos adversos. Igualmente, pela administração de tais doses terapêuticas de tadalafil a quantidade de ambrisentan pode ser diminuída a desde cerca de 5-10 até cerca de 3-8 mg ou cerca de 2-5 mg ao dia deste modo reduzindo grandemente a incidência de eventos adversos.

### **3. Ingredientes ativos e composições**

#### **3.1 Formulações farmacêuticas**

Conforme mencionado acima, uma combinação de tadalafil e ambrisentan pode ser formulada separadamente. As formas farmacêuticas separadas contendo cada ingrediente ativo podem ser administradas sequencialmente ou em momentos semelhantes (ou seja, juntamente ou um após o outro). Noutra forma de realização, tadalafil e ambrisentan é co-formulado numa unidade de dosagem combinada. Consequentemente, numa forma de realização, a divulgação é dirigida a formulações farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapêutica de tadalafil ou um sal do mesmo, a quantidade terapêutica de ambrisentan ou um sal do mesmo e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Noutra forma de realização, a formulação compreende a administração de uma quantidade eficaz de ambrisentan ou um sal do mesmo e/ou tadalafil ou um sal do mesmo. Em determinadas formas de realização, as formulações são formuladas para administração tanto intravenosa como oral. Ainda noutra forma de realização, os dois ingredientes ativos são co-formulados numa unidade de dosagem combinada. Ainda noutras formas de realização adicionais, os dois

ingredientes ativos são formulados separadamente para administração em co-terapêutica.

### **3.2 Co-formulações**

Em certas formas de realização da presente divulgação, o ambrisentan e o tadalafil são co-formulados numa unidade de dosagem combinada ou forma farmacêutica unitária adequada para a administração oral. Em determinadas formas de realização, o ambrisentan é formulado como uma formulação de libertação sustentada. Em determinadas formas de realização, o tadalafil é formulado para libertação imediata ou libertação sustentada.

Numa forma de realização, a formulação está numa forma de comprimido ou forma de cápsula. Numa forma de realização, o comprimido ou cápsula compreende desde cerca de 5 mg até cerca de 500 mg de tadalafil ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Noutra forma de realização, o comprimido ou cápsula compreende desde cerca de 5 mg até cerca de 500 mg de tadalafil ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Ainda noutra forma de realização, o comprimido ou cápsula compreende desde cerca de 5 mg até cerca de 200 mg de tadalafil ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em ainda uma outra forma de realização, o comprimido ou cápsula compreende desde cerca de 5 mg até cerca de 200 mg de tadalafil ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em ainda uma outra forma de realização, o comprimido ou cápsula compreende desde cerca de 5 mg até cerca de 200 mg de tadalafil ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Numa forma de realização, o comprimido ou cápsula compreende desde cerca de 0,5 mg até cerca de 200 mg de ambrisentan ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Noutra forma de realização, o comprimido ou cápsula compreende desde cerca de 5 mg até cerca de 200 mg de ambrisentan ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Ainda noutra forma de realização, o comprimido ou cápsula

compreende desde cerca de 2 mg até cerca de 50 mg de ambrisentan ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Ainda noutra forma de realização, o comprimido ou cápsula compreende desde cerca de 2 mg até cerca de 20 mg de ambrisentan ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Numa forma de realização, a razão da quantidade de ambrisentan ou um sal do mesmo e a quantidade de tadalafil ou um sal do mesmo, na formulação, pode ser desde cerca de 1:1 até cerca de 1:10, ou alternativamente desde cerca de 1:1 até cerca de 1:8, ou alternativamente desde cerca de 1:2 até cerca de 1:5, ou alternativamente desde cerca de 1:2,5 até cerca de 1:3,5 ou num aspeto particular, é de cerca de 1:3.

Em tal uma forma de realização, a composição de ambrisentan é colocada numa porção do comprimido que está em forma separada de, mas em contato com, a porção do comprimido contendo a composição de tadalafil. Será entendido que a forma farmacêutica unitária pode compreender simplesmente comprimir a composição de ambrisentan e a composição de tadalafil num comprimido de camadas múltiplas ou processado convencionalmente em outras formas farmacêuticas unitárias tais como cápsulas. Os comprimidos de camadas múltiplas e cápsulas adequadas para utilização na presente divulgação podem ser fabricados utilizando métodos conhecidos na técnica utilizando maquinaria padrão.

Os comprimidos podem compreender duas camadas, ou seja, uma primeira camada que compreende o tadalafil e é formulada para libertação imediata ou libertação sustentada e uma segunda camada que compreende o ambrisentan e é formulada para libertação sustentada. Alternativamente, o comprimido de camadas múltiplas pode compreender uma camada interna e uma camada externa, onde a camada interna compreende a formulação de ambrisentan de libertação sustentada e onde a camada externa compreende a camada de

tadalafil de libertação imediata ou libertação sustentada. Noutra forma de realização, o ambrisentan e tadalafil são co-formulados numa cápsula, onde a cápsula possibilita a libertação imediata ou libertação sustentada de tadalafil e a libertação sustentada de ambrisentan. Por exemplo, a cápsula pode conter grânulos tanto de tadalafil como de ambrisentan, onde os grânulos foram formulados tal que o tadalafil está disponível para libertação imediata ou libertação sustentada e o ambrisentan é formulado para libertação sustentada. Alternativamente, a cápsula pode conter uma formulação líquida de libertação imediata ou libertação sustentada de tadalafil e uma formulação sólida de libertação sustentada de ambrisentan. Contudo, tais formas de realização são exemplares e não pretendem limitar as formulações da presente divulgação.

Um comprimido de camadas múltiplas pode ser preparado por meio de compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos comprimidos podem ser preparados ao comprimir numa máquina adequada o ingrediente ativo numa forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, conservante, agente tensioativo ou agente de dispersão. Comprimidos moldados podem ser feitos por meio de moldagem numa máquina adequada de uma mistura do ingrediente ativo em pó humedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou entalhados.

Os comprimidos podem conter um ou mais agentes incluindo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, de forma a proporcionar uma preparação palatável. Comprimidos que contêm os ingredientes ativos em mistura com um excipientes farmacologicamente aceitáveis não tóxicos que são adequados para o fabrico de comprimidos são aceitáveis. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais

como carbonato de cálcio ou de sódio, lactose, lactose monohidrato, croscarmelose de sódio, povidona, fosfato de cálcio ou sódio; agentes de granulação e de desintegração, tais como amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, tal como celulose, celulose microcristalina, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, tais como estereato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos através de técnicas conhecidas incluindo microencapsulação para atrasar a desintegração e adsorção no trato gastrointestinal e proporcionando assim uma ação contínua durante um período mais longo. Por exemplo, um material retardador tal como o monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo sozinho ou com cera pode ser empregue.

### **3.3 Formulações adicionais**

Formulações também contempladas pela presente divulgação também podem ser para administração por injeção incluem suspensões aquosas ou oleosas ou emulsões, com óleo de gergelim, óleo de milho, óleo de semente de algodão ou óleo de amendoim, bem como elixires, manitol, dextrose ou uma solução aquosa estéril e veículos farmacêuticos semelhantes. As soluções aquosas em solução salina são também convencionalmente utilizadas para injeção, porém menos preferidas no contexto da presente divulgação. Etanol, glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol líquido e semelhantes (e misturas adequadas dos mesmos), derivados de ciclodextrina e óleos vegetais podem também ser utilizados. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, através da utilização de um revestimento, tais como lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula adequado no caso das dispersões e através da utilização de tensioativos. A prevenção da ação de microrganismos pode ser ocasionada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos,

clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal e semelhantes. As mesmas formulações são contempladas para administração separada de ambrisentan e tadalafil.

Soluções estéreis injetáveis são preparadas pela incorporação do componente na quantidade requerida no solvente apropriado com vários outros ingredientes conforme enumerados acima, conforme for necessário, seguido por esterilização através de filtração. Geralmente, as dispersões são preparadas através da incorporação dos vários ingredientes ativos esterilizados num veículo estéril que contém o meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários a partir daqueles enumerados anteriormente. No caso de pós estéreis para a preparação das soluções injetáveis estéreis, os métodos de preparação preferidos são técnicas de secagem a vácuo e secagem por congelamento que produzem um pó do ingrediente ativo acrescido de qualquer ingrediente desejado adicional a partir de uma solução anteriormente filtrada estéril do mesmo.

As formas ideais do aparelho para a administração das novas combinações para hipertensão pulmonar e outros métodos da divulgação consistem portanto em (1) um seringal que compreende 2 compartimentos contendo as 2 substâncias ativas prontas para utilização ou (2) um kit contendo duas seringas prontas para utilização.

Na preparação de uma composição farmacêutica incluindo ambrisentan e tadalafil, os ingredientes ativos são normalmente diluídos por um excipiente ou veículo e/ou envolvido no interior de tal veículo que pode estar na forma de uma cápsula, saqueta, papel ou outro contentor. Quando o excipiente serve como um diluente, pode ser sólido, semissólido ou material líquido (como acima), que age como um veículo, portador ou meio para o ingrediente ativo. Conseqüentemente, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas para chupar,

saquetas, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou num meio líquido), pomadas contendo, por exemplo, até 10 % em peso dos compostos ativos, cápsulas de gelatina mole ou dura, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água esterilizada, xarope e metil celulose. As formulações podem adicionalmente incluir: agentes lubrificantes tal como talco, estearato de magnésio e óleo mineral; agentes humectantes; emulsificantes e agentes de suspensão; agentes conservantes tal como benzoatos de metilo e propilhidroxilo; agentes edulcorantes e agentes aromatizantes.

As composições da divulgação podem ser formuladas de modo a proporcionar libertação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após administração ao paciente através da utilização de procedimentos conhecidos na especialidade. Conforme discutido acima, dada a biodisponibilidade reduzida de ambrisentan, formulações de libertação sustentada são geralmente preferidas. Sistemas de distribuição de fármaco de libertação controlada para administração oral incluem sistemas de bomba osmótica e sistemas de dissolução contendo reservatórios revestidos com polímero ou formulações de matriz de polímero e fármaco. Exemplos de sistemas de libertação controlada são dados nas Patentes U.S. N°s 3.845.770; 4.326.525; 4.902.544; e 5.646.345.

As composições são preferivelmente formuladas numa forma farmacêutica unitária. O termo "formas farmacêuticas unitárias" ou "unidade de dosagem combinada" refere-se a unidades fisicamente diferenciadas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada

unidade contendo uma quantidade predeterminada dos materiais ativos calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado (por exemplo, um comprimido, cápsula, ampola). Os agentes ativos da divulgação são eficazes ao longo de um amplo intervalo de dosagem e são geralmente administrados numa quantidade farmacologicamente eficaz. Será entendido, contudo, que a quantidade de cada agente ativo realmente administrada será determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via escolhida de administração, os compostos reais administrados e a sua atividade relativa, a idade, peso e resposta do paciente individual, a gravidade dos sintomas do paciente e semelhantes.

Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, os ingredientes ativos principais são misturados com um excipiente farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente divulgação. Ao referir-se a estas composições de pré-formulação como homogêneas, pretende-se dizer que os ingredientes ativos são dispersos uniformemente ao longo de toda a composição de modo que a composição pode ser prontamente subdividida em formas farmacêuticas unitárias igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas.

Os comprimidos ou pílulas da presente divulgação podem ser revestidos ou de outro modo compostos para proporcionar uma forma farmacêutica que propicia a vantagem de ação prolongada, ou para proteger das condições ácidas do estômago. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um elemento de dosagem interna e um elemento de dosagem externa, o último estando na forma de um envelope sobre o anterior. Ambrisentan e o(s) agente(s) co-administrado(s) podem ser separados através de uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no

estomago e permitir que o elemento interno passe intacto no duodeno ou que se atrase a sua libertação. Uma variedade de materiais pode ser utilizada para tais camadas entéricas ou revestimentos, tais materiais incluindo um número de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

Formas de realização adicionais da divulgação incluem kits que compreendem uma quantidade terapêutica de ambrisentan ou um sal do mesmo e uma quantidade terapêutica de tadalafil ou um sal do mesmo.

Os seguintes exemplos são incluídos para demonstrar formas de realização preferidas da divulgação. Deve ser apreciado pelo perito na especialidade que as técnicas divulgadas nos exemplos que se seguem representam técnicas descobertas pelo inventor para funcionar bem na prática da divulgação, e assim podem ser consideradas como constituindo modos preferidos para a sua prática.

#### **EXEMPLOS**

Taladafil conforme utilizado nesta divulgação está comercialmente disponível e pode ser preparado por meio de métodos convencionais tal como da maneira divulgada na Patente U.S. N.º 5.859.006. Ambrisentan também está comercialmente disponível e pode ser preparado por meio de métodos convencionais tal como da maneira divulgada na Patente U.S. N.º 5.703.077. Adicionalmente, as abreviaturas utilizadas aqui têm os significados que se seguem:

µM =	micromolar
µm =	micrómetro
cm =	centímetro
kg =	quilograma
mA =	miliampere
min =	minuto
mm =	milímetro
mM =	milimolar

mpk =	miligrama por quilograma (peso corporal)
ms =	milissegundo
nM =	nanomolar
AMB =	ambrisentan
TAD =	tadalafil
BOS =	bosentan
MAC =	macitentan
ET-â =	Endotelina-â

### EXEMPLO 1

#### **Ambrisentan e tadalafil relaxam a contração induzida por endotelina de aortas e artérias pulmonares de rato**

Este exemplo examina os efeitos farmacológicos da combinação de ambrisentan e tadalafil em comparação com qualquer um deles sozinhos, com respeito a sua capacidade de relaxar preparações de aorta torácica e artéria pulmonar de rato isolada.

O antagonista do recetor de endotelina de tipo A seletivo, ambrisentan (Letairis®), e o inibidor de fosfodiesterase de tipo 5, tadalafil (Adcirca®), são atualmente utilizados para tratar hipertensão arterial pulmonar. Anéis arteriais intrapulmonares intactos de rato isolados contraídos com 8 nM de endotelina-â (ET-â) foram relaxados com 10 nM de ambrisentan (de Gilead Sciences, Inc.) e 30 nM de tadalafil (de Sequoia Research Products Ltd, Pangbourne, RU) em  $30 \pm 3$  % (média $\pm$ SEM, n=3) e  $2 \pm 5$  % (n=3), respetivamente, enquanto que ambos os fármacos em combinação relaxaram os anéis arteriais intrapulmonares intactos em  $77 \pm 5$  % (FIG. 1, n=3,  $P < 0,05$  vs. mono-administração de ambrisentan ou tadalafil).

De forma semelhante, a mono-administração de 10 nM de ambrisentan e 30 nM de tadalafil relaxaram anéis aórticos torácicos intactos de rato na presença de 8 nM de ET-â em  $32 \pm 3$  % (n=3) e  $6 \pm 4$  % (n=3), respetivamente. A combinação de tanto 10 nM de ambrisentan como 30 nM de

tadalafil relaxaram a contração induzida por ET- $\alpha$  dos anéis aórticos torácicos intactos em  $8 \pm 7$  % (FIG. 1, n=3;  $P < 0,05$  vs. mono-administração de ambrisentan ou tadalafil). O valor de  $IC_{50}$  para tadalafil relaxar anéis aórticos contraídos por ET- $\alpha$  foi reduzido desde 79 nM até 6 nM na presença de 10 nM de ambrisentan.

Nos anéis aórticos sem endotélio, o tadalafil falhou em inibir a contração induzida por ET- $\alpha$  enquanto que 10 nM de ambrisentan reduziu a contração em  $26 \pm 7$  % (n=4); a combinação de fármacos não foi mais eficaz que a mono-administração de ambrisentan.

Estes dados sugerem que a combinação de ambrisentan e tadalafil inibem a vasoconstrição induzida por endotelina e o endotélio é necessário para produzir seu efeito melhorado no vasorrelaxamento.

#### **EXEMPLO 2**

**ERA de tipo A seletivo e inibidor de PDE5 mostra uma co-ação no relaxamento de contração induzida por endotelina de artérias pulmonares enquanto ERA não seletiva e inibidor de PDE5 não possuem tal co-ação**

Este Exemplo confirma a co-ação benéfica de ambrisentan e tadalafil conforme observado no Exemplo 1 e ainda investiga o mecanismo subjacente a tal co-ação.

Ambrisentan (Letairis<sup>®</sup>) é um antagonista do recetor de endotelina de tipo A seletivo aprovado para o tratamento de PAH. Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>) é um antagonista do recetor de endotelina não seletivo (tipos A&B) para PAH. Macitentan (segunda geração de Bosentan) é um antagonista do recetor de endotelina não seletivo em fase III para PAH. Tadalafil (Adcirca<sup>®</sup> e Cialis<sup>®</sup>) é um inibidor de PDE5 para PAH e disfunção erétil (ED).

#### **Método: Ensaio de função vascular ex-vivo**

Artérias intrapulmonares (200-500  $\mu$ m) e aortas foram isoladas de ratos Sprague Dawley (300-320 g) e cortadas em anéis de 2 mm. Os anéis foram montados num miógrafo e

contraídos com uma concentração submáxima (8 nM) de ET- $\alpha$ . Ambrisentan, Bosentan, Macitentan e Tadalafil sozinhos e em combinação foram avaliados em anéis contraídos de ET.

**Resultados:**

A FIG. 2 mostra os efeitos de Tadalafil com Ambrisentan, Bosentan ou Macitentan para atenuar a contração induzida por ET- $\alpha$  de anéis de artéria pulmonar.

Anéis arteriais intrapulmonares intactos de rato isolados contraídos com 8 nM de endotelina- $\alpha$  (ET- $\alpha$ ) foram relaxados com 10 nM de ambrisentan e 30 nM de tadalafil em  $29 \pm 1\%$  (média $\pm$ SEM, n=4) e  $22 \pm 2\%$  (n=4), respetivamente, enquanto que ambos os fármacos em combinação relaxaram os anéis arteriais intrapulmonares intactos em  $85 \pm 3\%$  (FIG. 2, n=4,  $P < 0,05$  vs. mono-administração de ambrisentan ou tadalafil).

Em contraste, a combinação de 30 nM de tadalafil com 100 nM de bosentan ou 30 nM de macitentan, dois antagonistas dos recetores de endotelina de endotelina de A & B não seletivos, relaxaram a contração dependente de ET- $\alpha$  dos anéis arteriais intrapulmonares intactos em  $50 \pm 4\%$  (FIG. 2, n=4,  $P < 0,05$  versus mono-administrações de bosentan e tadalafil ou combinação de ambrisentan com tadalafil) ou  $48 \pm 8\%$  (FIG. 2, n=7,  $P < 0,05$  versus mono-administrações de macitentan e tadalafil ou combinação de ambrisentan com tadalafil). Mono-administrações de 100 nM de bosentan e 30 nM de macitentan produziram um efeito vasorrelaxante semelhante a 10 nM de ambrisentan e relaxaram os anéis arteriais intrapulmonares intactos contraídos com 8 nM de ET- $\alpha$  em  $25 \pm 1\%$  (n=4) e  $3 \pm 2\%$  (n=4), respetivamente.

A FIG. 3 mostra os efeitos de TAD com AMB ou BOS para atenuar contração induzida por ET- $\alpha$  de anéis aórticos de rato. Novamente, o efeito da combinação de AMB e TAD foi quase o dobro da soma da mono-administração de cada fármaco. Em contraste, tal eficácia melhorada não foi observada para a combinação de TAD e BOS.

Na **FIG. 4**, os gráficos de contração mostram os efeitos de TAD em combinação com AMB ou BOS na contração induzida por ET- $\alpha$  de anéis aórticos de rato (superior: sem tratamento; meio: AMB+TAD; inferior: BOS+TAD). Aparentemente, a combinação de AMB e TAD é muito mais eficaz que a combinação de BOS e TAD.

Nos anéis arteriais pulmonares sem endotélio, 30 nM de tadalafil falhou em inibir a contração induzida por ET- $\alpha$  enquanto que 10 nM de ambrisentan reduziu a contração em  $23 \pm 4 \%$  (n=4); a combinação de fármacos não foi mais eficaz que a mono-administração de ambrisentan (**FIG. 5**). A **FIG. 5** mostra que o endotélio está envolvido no efeito aditivo de antagonistas de recetor de ET com TAD.

Na presença de 1  $\mu$ M de BQ-788, um antagonista do recetor de endotelina de tipo B seletivo, o efeito de combinação de 10 nM de ambrisentan com 30 nM de tadalafil foi significativamente reduzido desde  $85 \pm 3 \%$  (n=4) até  $56 \pm 7 \%$  (**FIG. 6**, n=4,  $P < 0,05$  vs. combinação de ambrisentan com tadalafil) que é próximo ao efeito aditivo de 30 nM de tadalafil com 100 nM de bosentan ou 30 nM de macitentan. BQ-788 não tem um efeito no relaxamento pela combinação de tadalafil com bosentan (**FIG. 6**).

Estes dados sugerem que a co-ação de ambrisentan e tadalafil na inibição da vasoconstrição induzida por endotelina e o recetor de endotelina de tipo B no contribui para seu efeito melhorado no vasorrelaxamento. O mecanismo é explicado e ilustrado nas **FIG. 7-9**. A **FIG. 7** ilustra a sinalização de ET- $\alpha$  e PDE5 em células endoteliais e células de músculo liso. Um ERA de tipo A seletivo tal como AMB e um inibidor de PDE5 tal como TAD visa o vasorrelaxamento de duas vias diferentes levando a eficácia melhorada (**FIG. 8**), enquanto que um ERA não seletivo ou um ERA de tipo B seletivo e um inibidor de PDE5 não teriam tais benefícios porque visam a mesma via (**FIG. 9**).

Com base neste mecanismo, como tal, a co-ação

observada no presente exemplo com base na combinação de ambrisentan e tadalafil pode ser extrapolada para outro ERA de tipo A seletivo e inibidores de PDE5.

### EXEMPLO 3

#### **ERA de tipo A seletivo e inibidor de PDE5 atenuaram a hipertensão arterial pulmonar (PAH) induzida por hipoxia**

Este Exemplo demonstra a co-ação de ambrisentan e tadalafil num modelo animal de hipertensão arterial pulmonar (PAH).

#### **Método: modelo animal de hipertensão arterial pulmonar (PAH)**

Ratos SD macho (225-250 g) foram alojados em câmaras sob condições normóxicas (nível do mar) e hipóxicas (10 % de oxigénio) durante 3 semanas.

Os ratos foram dosados com veículo (hidroxipropil metilcelulose a 0,5 % (HPMC), Tween 80 a 0,2 %, e álcool benzílico a 0,9 % em água), AMB ou TAD (diariamente) começando no dia em que foram colocados nas câmaras. O plasma foi recolhido quando os animais foram sacrificados. O Quadro 1 lista os animais utilizados neste estudo, juntamente com os tratamentos que receberam.

Quadro 1

Grupo	N	Manipulação	Tratamento	Duração
1	8	Normoxia	Veículo	3 semanas
2	2	Hipoxia	Veículo	3 semanas
3	2	Hipoxia	10 mpk de TAD	3 semanas
4	2	Hipoxia	1 mpk de AMB	3 semanas
5	2	Hipoxia	10 mpk de AMB	3 semanas
6	2	Hipoxia	1 mpk de AMB+ 10 mpk de TAD	3 semanas
7	2	Hipoxia	10 mpk de AMB + 10 mpk de TAD	3 semanas

Para AMB, 1 mg por kg de peso corporal (mpk) resultou em cerca de 7 nM de concentração plasmática livre ou não ligada quando administrados separadamente, ou cerca de 3 nM de concentração plasmática livre ou não ligada quando administrados juntamente com TAD. A concentração plasmática livre ou não ligada para a dosagem de 10 mpk de AMB foi de cerca de 04 nm em ambos os casos. As concentrações plasmáticas livres ou não ligadas de TAD foi de cerca de 24 nM quando administrados separadamente, ou cerca de 26 nM quando administrados com AMB, seja 1 mpk ou 10 mpk.

**Resultados:**

Em comparação com animais tratados com veículo, o tratamento como mono-administração de TAD ou AMB inibiu a pressão arterial pulmonar média induzida por hipoxia (mPAP) (FIG. 10). TAD, 1 mpk de AMB e 10 mpk de AMB mostraram 23,2± 3 %, 28,4± 3 % e 42,± 2,4 % de inibição de PAP (mPAP±SEM), respectivamente.

Quando administrados juntamente, TAD e 1 mpk de AMB levaram a uma inibição de PAP de 60,8±3,7 %, que foi estatisticamente superior ao efeito aditivo da mono-administração de cada agente (5± 6± 8 %, p < 0,05). Igualmente, a co-administração de TAD e 10 mpk de AMB conseguiram uma inibição de PAP de 7± 7± 2,3 %, que também foi estatisticamente superior ao efeito aditivo da mono-administração de cada agente (65,3± 9 %, p < 0,05).

Como tal, este exemplo demonstra, *in vivo*, a co-ação de ambrisentan e tadalafil na inibição de PAH.

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

A lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. Não constitui uma parte integrante do documento de patente europeu. Embora a compilação das referências tenha sido feita com grande cuidado, não são de excluir erros ou omissões e o EPO não aceita qualquer responsabilidade a esse respeito.

**Documentos de Patente citados na descrição**

- US 2008039593 A [0008]
- US 570307 A [0024] [0130]
- US 5932730 A [0024]
- US 709205 B [0024]
- US 200020463 A [0025]
- US 5859006 A [0028] [0130]
- US 682975 B [0028]
- US 5250534 A [0032]
- US 636278 B [0033]
- US 7696206 B [0033]
- US 3845770 A [0124]
- US 4326525 A [0124]
- US 490254 A [0124]
- US 566345 A [0124]

**Documentos de não patente citados na descrição**

- RUBIN. *Chest*, 2004, vol. 26, 7-10 [0002] [0063] [0065]
- SPENCE, R. et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, December 2009, vol. 98 (2) [0009]
- BARST RJ et al. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 2004, vol. 69 (4), 44-7 [0026]
- LIMIN M. et al. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000, vol. 9 (2), 427-37 [0029]
- TOQUE HA et al. *European Journal of Pharmacology*,

2008, vol. 59 (3), 89-95 [0030]

- **PAICK JS et al.** *The Journal of Sexual Medicine*, 2008, vol. 5 (2), 2672-80 [0031]
- **KOUVELAS D. et al.** *Curr Pharm Des*, 2009, vol. 15 (30), 3464-75 [0034]
- *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 1985, 48 [0036]
- *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*. 2002 [0036]
- **SIMONNEAU.** *JACC*, 2009, vol. 54, S43-S54 [0063]

## REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição para utilização no tratamento de hipertensão arterial pulmonar (PAH) num paciente humano, pelo ajuste de um ou mais parâmetros hemodinâmicos a um nível mais normal versus a linha de referência, a composição compreendendo: uma quantidade terapeuticamente eficaz de ambrisentan ou um sal do mesmo em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de tadalafil ou um sal do mesmo,

em que a razão de peso de ambrisentan ou sal do mesmo para tadalafil ou sal do mesmo está no intervalo desde 1:1 até 1:10, e em que a eficácia da administração da quantidade terapeuticamente eficaz de ambrisentan ou sal do mesmo em combinação com a quantidade terapeuticamente eficaz de tadalafil ou sal do mesmo é superior à soma de eficácia da mono-administração de cada agente.

2. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a razão de peso de ambrisentan ou sal do mesmo para tadalafil ou sal do mesmo está no intervalo desde 1:2 até 1:5.

3. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a composição é administrada por via oral ou parentérica.

4. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a composição é um comprimido ou uma cápsula.

5. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a quantidade terapeuticamente eficaz de ambrisentan ou sal do mesmo é desde 1 mg até 100 mg por dia.

6. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 5, em que a quantidade terapêuticamente eficaz de ambrisentan ou sal do mesmo é desde 2 mg até 20 mg por dia.

7. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a quantidade terapêuticamente eficaz de tadalafil ou sal do mesmo é desde 5 mg até 500 mg por dia.

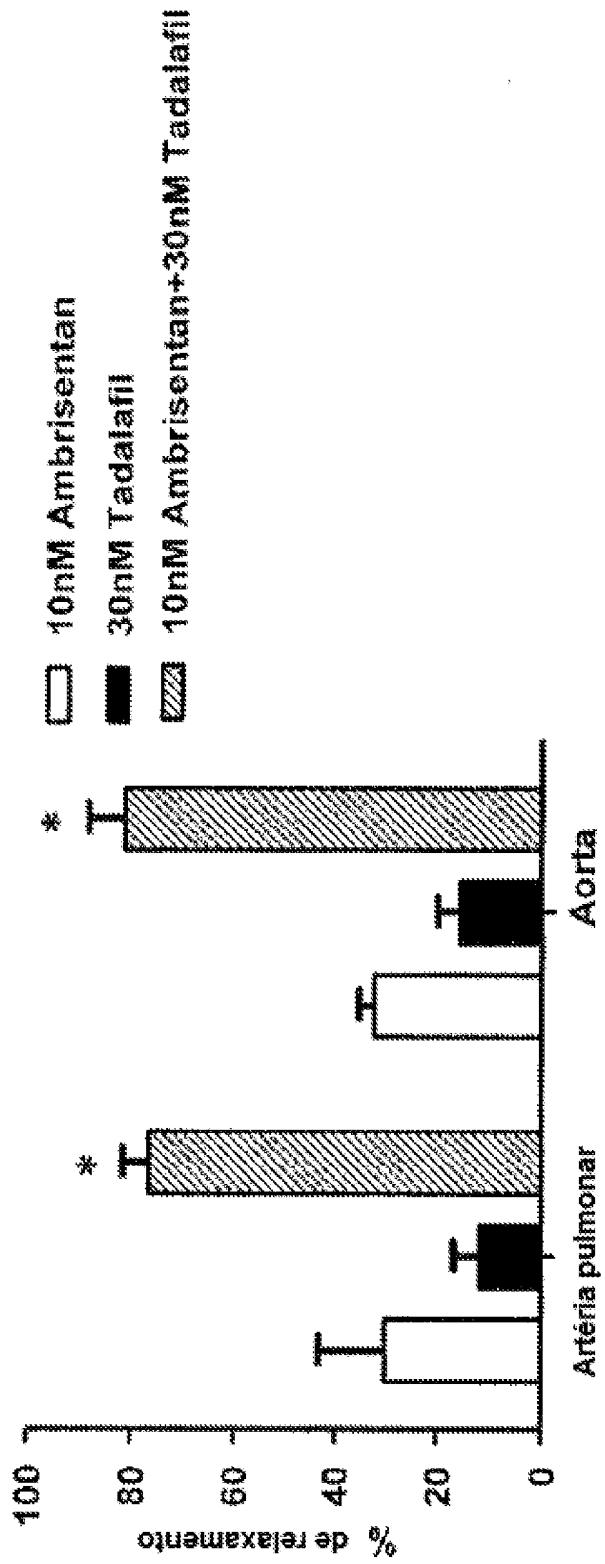
8. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 7, em que a quantidade terapêuticamente eficaz de tadalafil ou sal do mesmo é desde 10 mg até 100 mg por dia.

9. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a composição é administrada uma vez ao dia.

10. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a PAH é PAH idiopática, PAH familiar ou PAH associada a outra doença ou condição patológica.

11. A composição para utilização de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a PAH na linha de referência é de Classe II da OMS, III ou IV.

**FIG. 1**



**FIG. 2**

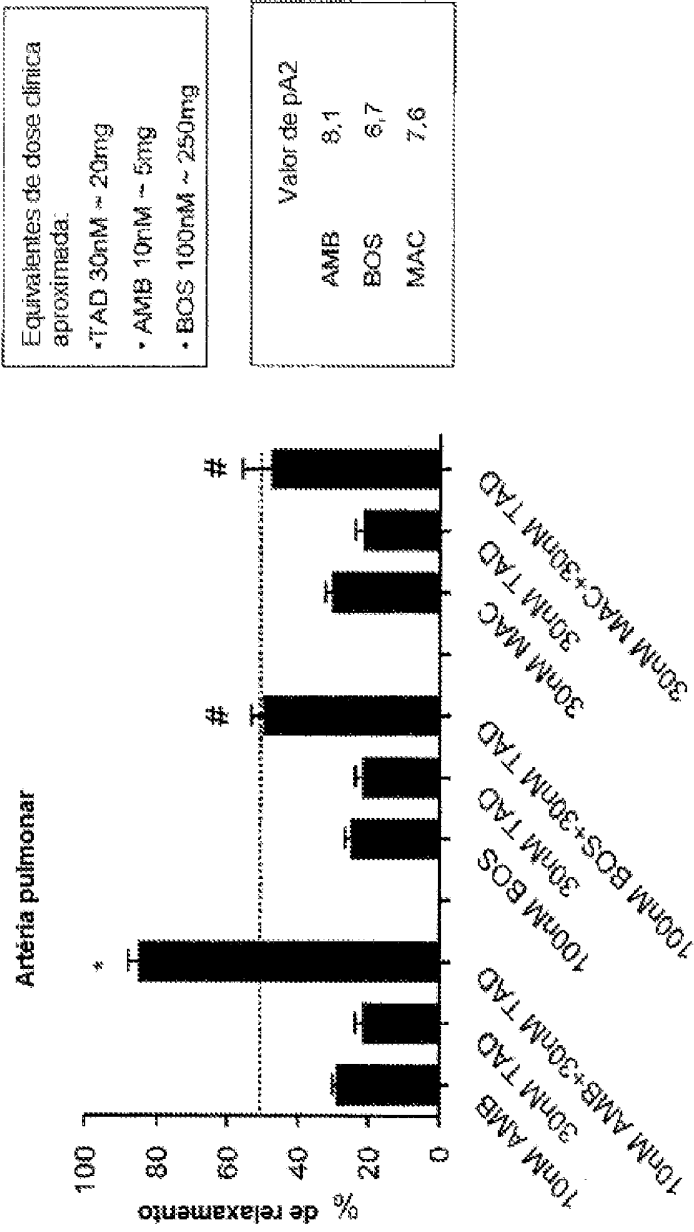
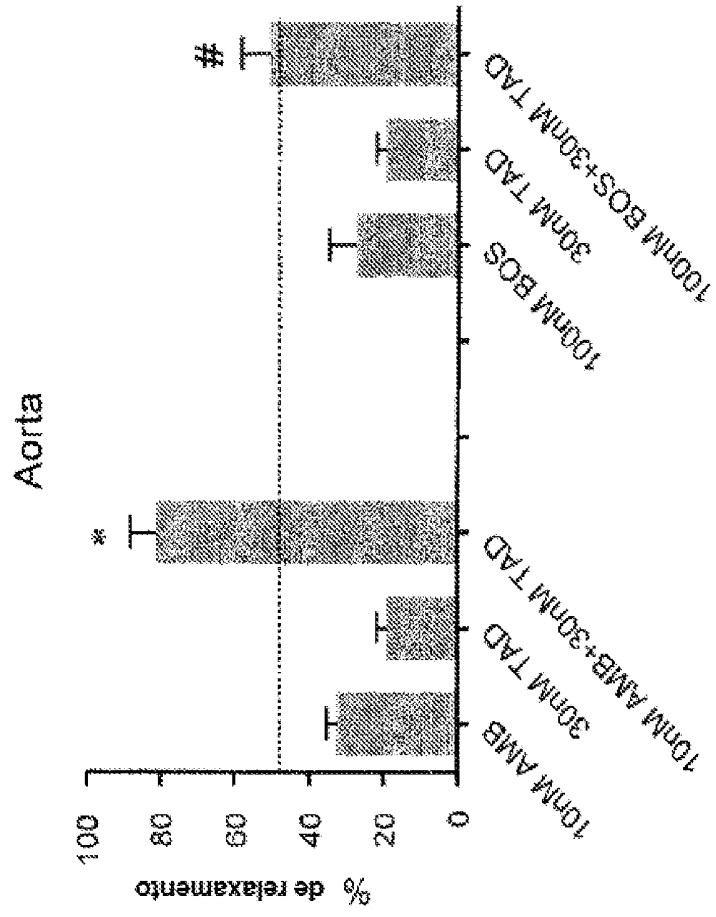
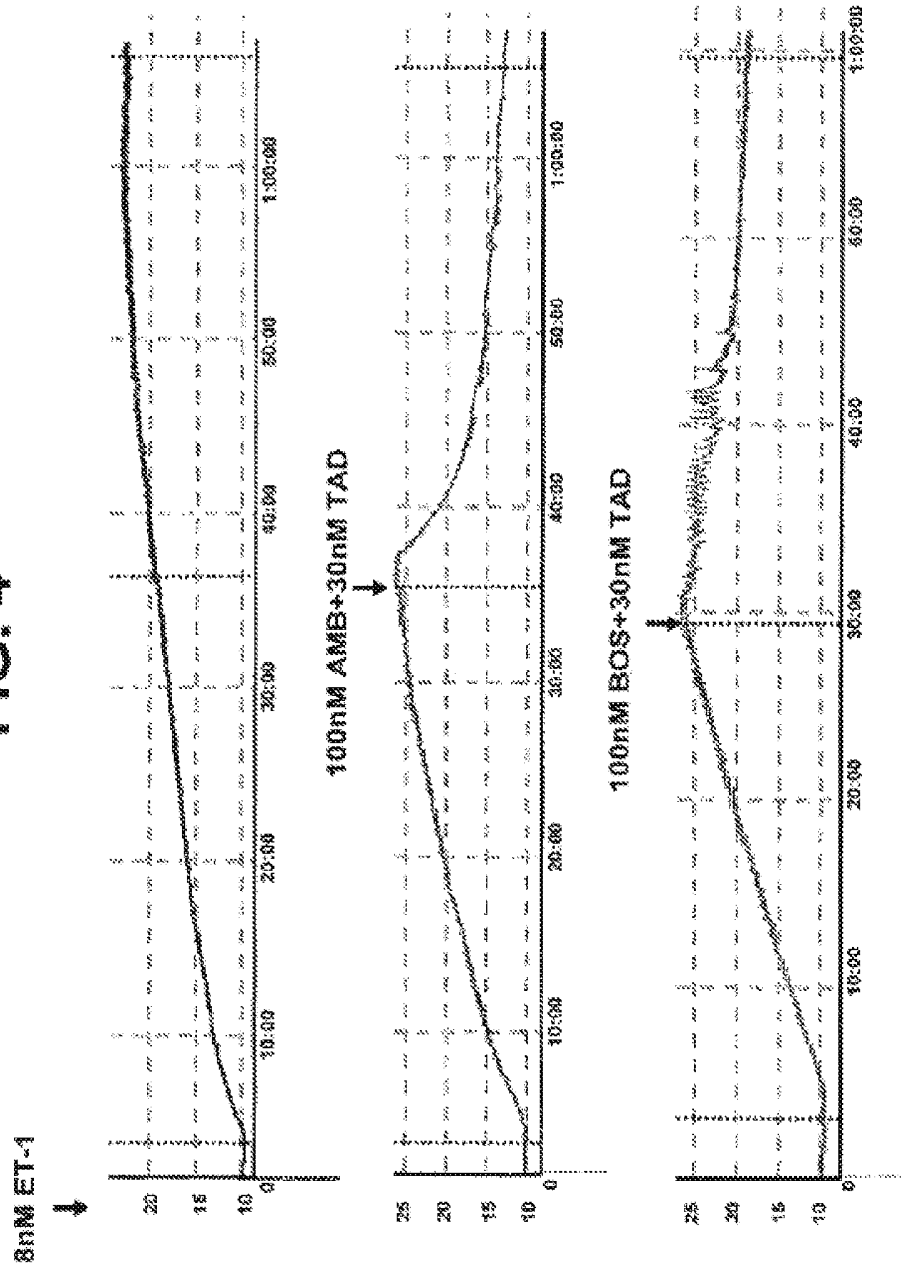


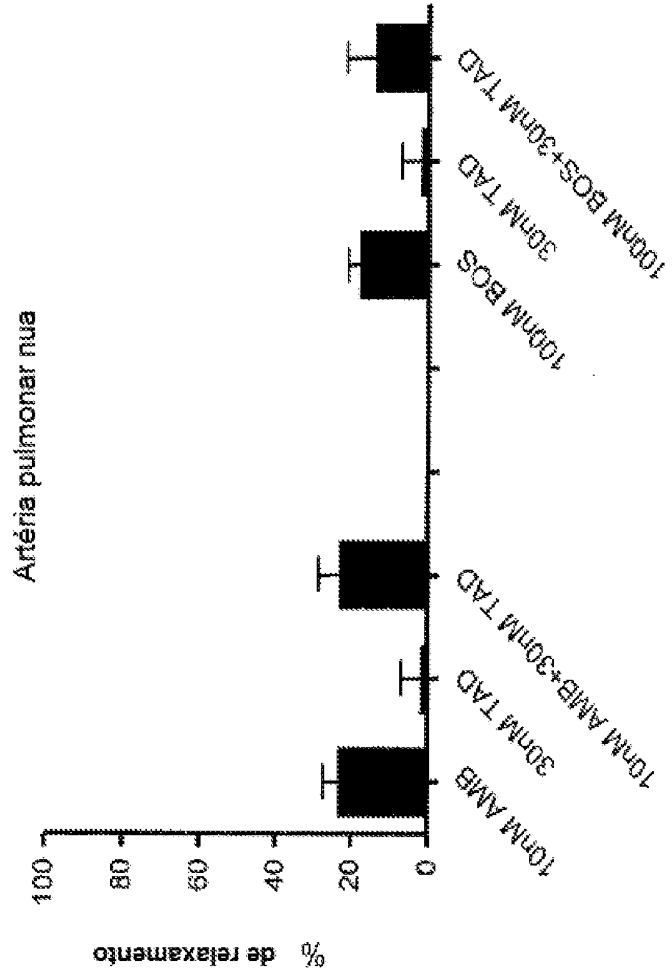
FIG. 3



**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**

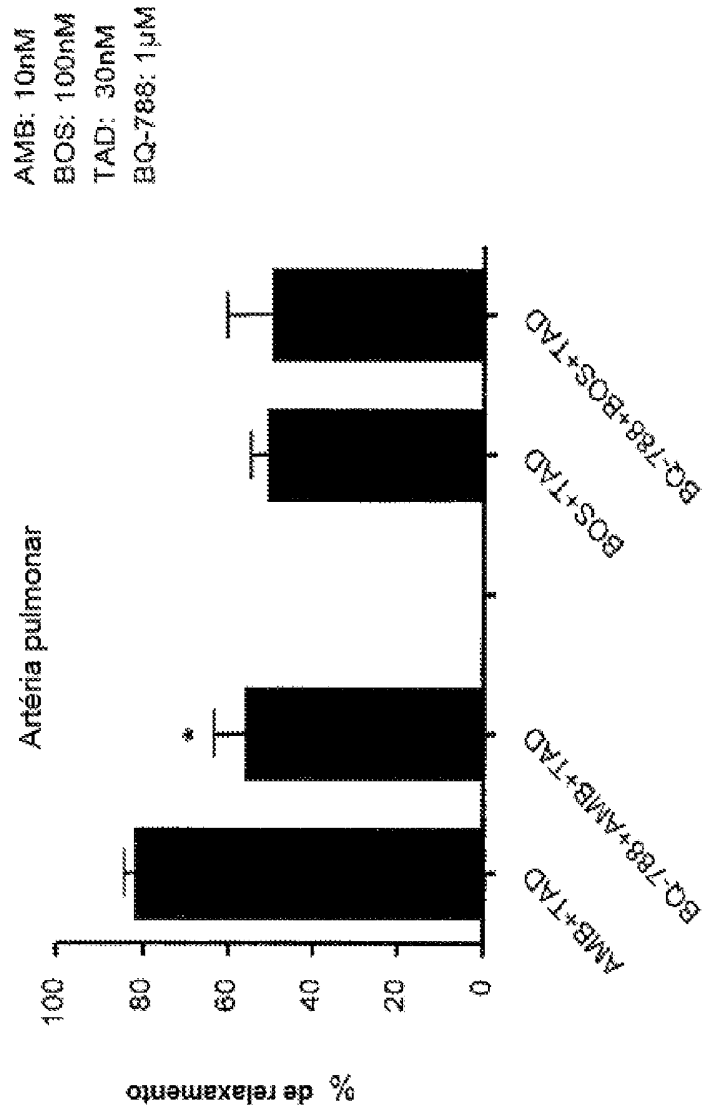


FIG. 7

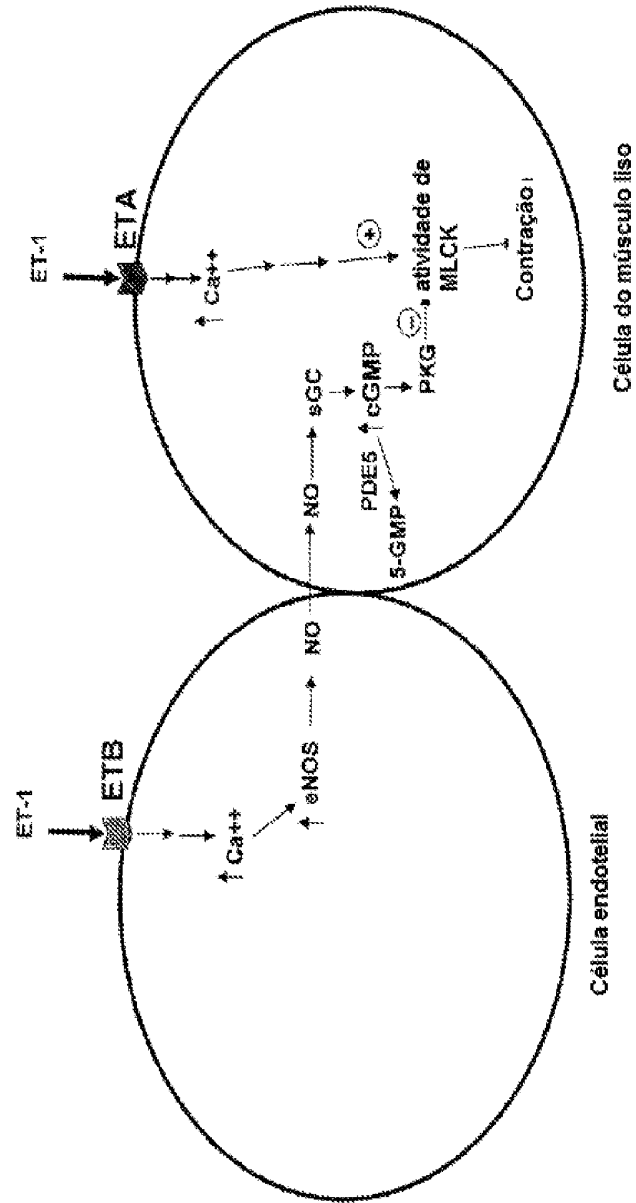


FIG. 8

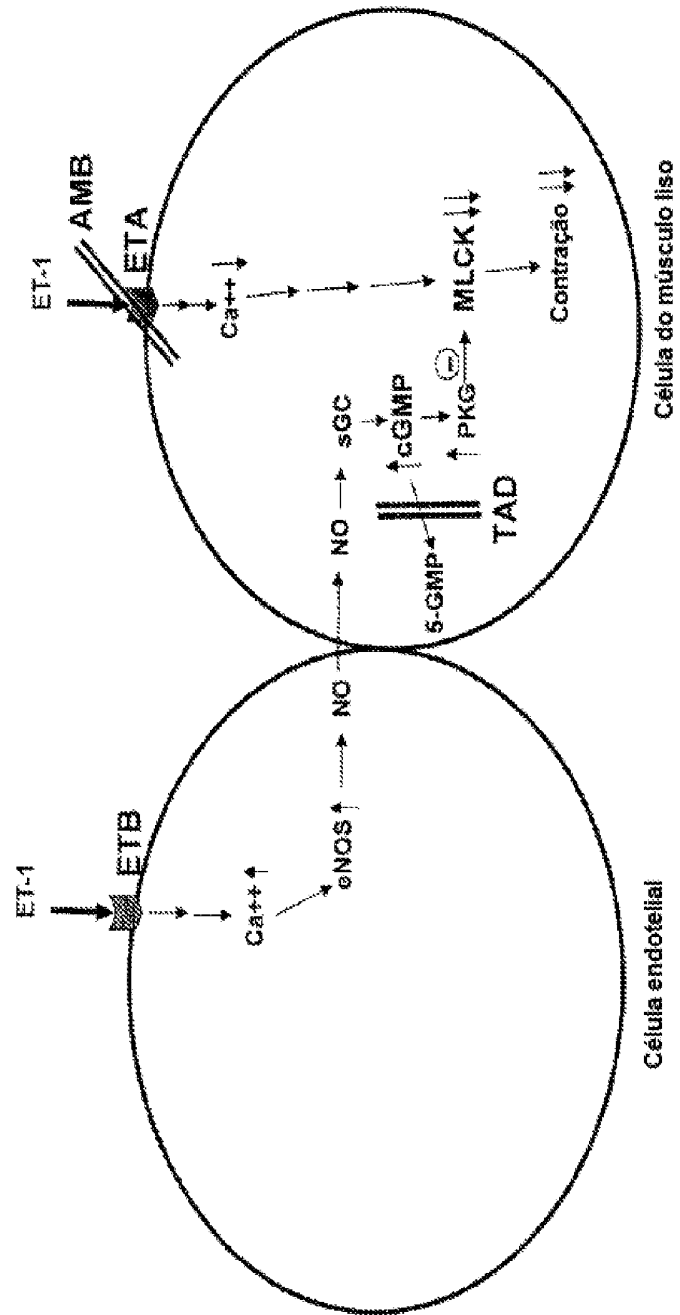
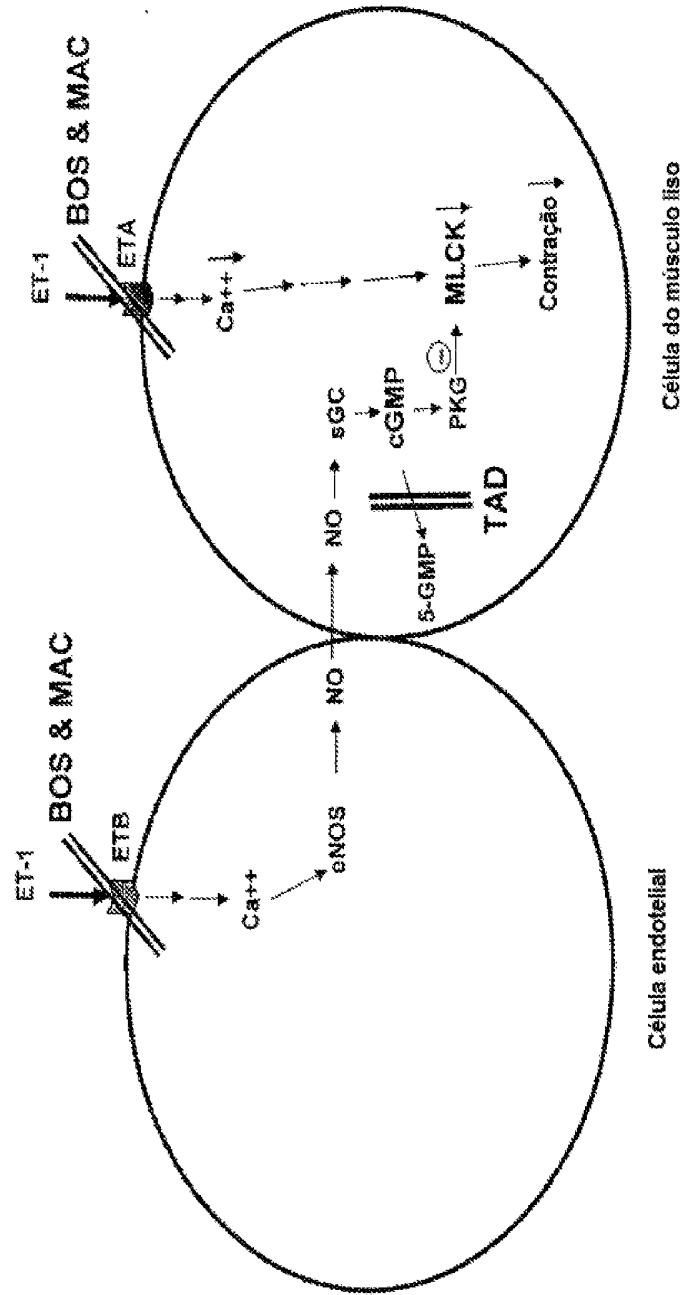
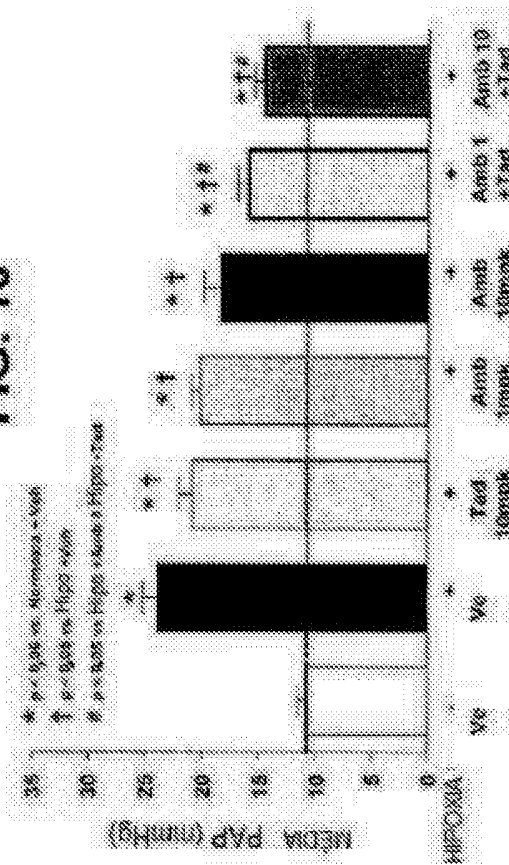


FIG. 9



**FIG. 10**



Grupo	n	% de inibição medida	% de inibição calculada (n)
Tead	11	52,7 ± 1,7	
10mpk	12	39,2 ± 1,1	
10mpk	13	40,7 ± 1,2	
10mpk	12	40,8 ± 1,2	61,7 ± 0,6
10mpk	11	31,7 ± 2,2	54,2 ± 1,9

Dados expressos como média ± SEM. \*p<0,05 vs. grupo calculado (n) de % de inibição individual de Tead+Amb.