

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 944**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/505</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4985</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/422</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/48</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/53</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)		
<b>A61P 9/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2011 PCT/US2011/056404**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12051559**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2011 E 11833507 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2637664**

54 Título: **Composiciones y métodos de tratamiento de hipertensión pulmonar**

30 Prioridad:

**26.05.2011 US 201161490454 P**  
**15.06.2011 US 201161497475 P**  
**15.10.2010 US 393529 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.08.2017**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)**  
**333 Lakeside Drive**  
**Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BELARDINELLI, LUIZ;**  
**GILLIES, HUNTER, CAMPBELL;**  
**LIANG, FAQUAN;**  
**SHRYOCK, JOHN y**  
**YANG, SUYA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 627 944 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos de tratamiento de hipertensión pulmonar

5 **Campo**

La presente divulgación se refiere a métodos para el tratamiento y/o la prevención de hipertensión pulmonar mediante la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de un antagonista de receptor de endotelina de tipo A selectivo y un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5. La presente divulgación se refiere también a formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para dicha administración.

**Antecedentes**

Anteriormente, la hipertensión pulmonar (HP) se clasificaba en primaria (idiopática) o secundaria. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado la hipertensión pulmonar en cinco grupos:

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar (HAP);
- Grupo 2: HP asociada a enfermedad del ventrículo izquierdo;
- Grupo 3: HP asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia;
- Grupo 4: HP debida a enfermedad trombo y/o embólica crónica; y
- Grupo 5: Miscelánea (p.ej., sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis y compresión de los vasos pulmonares).

Véase, por ejemplo, Rubin (2004) Chest 126:7-10.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un tipo concreto de HP y es una enfermedad grave, progresiva, que puede ser mortal que afecta a la vasculatura pulmonar y que se caracteriza por una profunda vasoconstricción y una proliferación anormal de las células del músculo liso en las paredes de las arterias pulmonares. Una severa constricción de los vasos sanguíneos en los pulmones desemboca en presiones muy altas en la arteria pulmonar. Estas presiones arteriales altas hacen difícil que el corazón bombee sangre a través de los pulmones para oxigenarse. Los pacientes con HAP sufren una extrema dificultad respiratoria ya que el corazón trata de bombear en contra de estas altas presiones. Los pacientes con HAP desarrollan normalmente significativos aumentos de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y elevaciones sostenidas de la presión arterial pulmonar (PAP), que finalmente desembocan en fallo del ventrículo derecho y la muerte. Los pacientes con diagnóstico de HAP tienen un mal pronóstico y su calidad de vida está igualmente comprometida, con una esperanza de vida media de 2 a 5 años desde el momento del diagnóstico si no reciben tratamiento.

Endotelina-1 (ET-1) es el miembro principal de una familia de potentes péptidos vasoconstrictores, conocidos por su papel esencial en la fisiología cardiovascular de los mamíferos. ET-1 se sintetiza *de novo* y se libera desde las células endoteliales como respuesta a diversos factores, entre los que se incluyen angiotensina II, catecolaminas, citocinas, hipoxia y fuerzas de cizallamiento. Dos subtipos de receptores, receptor de endotelina tipo A (ET<sub>A</sub>) y receptor de endotelina tipo B (ET<sub>B</sub>) median los efectos de ET-1. En los seres humanos el receptor ET<sub>A</sub> se expresa preferentemente en las células del músculo liso vascular y es el principal responsable de los efectos vasoconstrictores de ET-1. En cambio, los receptores ET<sub>B</sub> se encuentran principalmente en el endotelio vascular y su activación tiene como resultado la vasodilatación a través de la producción de óxido nítrico y prostaciclina. El receptor ET<sub>B</sub> también participa en la regulación de las concentraciones de ET-1 en la circulación, a través de efectos en la expresión de la enzima de conversión de endotelina (ECE-1) y la síntesis y reabsorción de ET-1 por las células endoteliales.

Ambrisentan es un antagonista del receptor endotelina (ARE) clase ácido propanóico, no sulfonamida con alta afinidad (~12 pM) para el receptor ET<sub>A</sub>. Ambrisentan está aprobado para su venta por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de HAP, con una administración diaria, y se distribuye en el mercado con el nombre comercial Letairis®. Otros antagonistas del receptor tipo A selectivos incluyen sitaxentan, atrasentan, y BQ-123.

Otros fármacos, como los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (inhibidor de PDE 5), están aprobados asimismo para su uso en el tratamiento de PAH. Los inhibidores de PDE 5 son fármacos utilizados para bloquear la acción de degradación de fosfodiesterasa tipo 5 en la GMP cíclica en la pared arterial del músculo liso dentro de los pulmones y en las células del músculo liso que revisten los vasos sanguíneos que irrigan el cuerpo cavernoso del pene.

Tadalafil es un inhibidor de PDE 5; en la actualidad, se distribuye en el mercado con el nombre Adcirca® para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar. La dosis aprobada para hipertensión arterial pulmonar es 40 mg (dos comprimidos de 20-mg) una vez al día. Los efectos adversos de tadalafil incluyen hipotensión, pérdida de visión, pérdida de audición y priapismo. Por tanto, es enormemente deseable contar con métodos para aumentar la eficacia anti-HP de los inhibidores de PDE 5 y ARE tipo A selectivos y reducir asimismo los posibles efectos adversos. Otros inhibidores de PDE 5 en el mercado o en desarrollo incluyen avanafil, lodenafil, mirodenafil, citrato de sildenafil, vardenafil y udenafil.

En la Solicitud de Patente estadounidense No. 2008/0139593 se describe un método para tratar hipertensión pulmonar que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentan a un paciente, en el que, el momento basal, el período de tiempo desde el primer diagnóstico del estado del paciente es como máximo aproximadamente dos años. También se describe ambrisentan en combinación con uno o más fármacos adecuados seleccionados entre prostanoides, inhibidores de PDE 5 como sildenafil, tadalafil, y vardenafil, ARE, bloqueadores del canal de calcio, arilalquilaminas, derivados de dihidropiridina, derivados de piperacina y otros compuestos adecuados para su uso en terapia de combinación.

Se ha evaluado ya la seguridad y tolerancia de la combinación de fármacos ambrisentan-tadalafil en voluntarios sanos en Spence, R. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, vol.98, no. 12, diciembre 2009.

Actualmente, se ha descubierto que la combinación de un ARE tipo-A y un inhibidor de PDE 5 tiene una acción conjunta beneficiosa que tiene como resultado una potente relajación de las contracciones pulmonares. Por ejemplo, la acción conjunta de ambrisentan y tadalafil proporciona una potenciación de la eficacia en la reducción de la contracción inducida por endotelina de aortas y arterias pulmonares de ratas.

### Sumario de la divulgación

La presente divulgación describe la administración de un antagonista de receptor de endotelina de tipo A selectivo (ARE tipo A selectivo) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (inhibidor de PDE 5) que actúa conjuntamente relajando las contracciones pulmonares y/o inhibiendo presión arterial pulmonar (PAP) inducida por hipoxia. La capacidad para relajar la contracción pulmonar o inhibir PAP es útil para el tratamiento y la prevención de hipertensión pulmonar en pacientes, así como otras afecciones diversas, que se describen en el presente documento. Esta terapia de combinación supone una potenciación de los efectos terapéuticos cuando se administra el ARE tipo A selectivo en una dosis terapéuticamente eficaz y se administra el inhibidor de PDE 5 en una dosis terapéuticamente eficaz. Uno u otro, el ARE tipo A selectivo y el inhibidor de PDE 5, o ambos, se pueden administrar en una cantidad inferior a la de sus correspondientes dosis terapéuticas normales gracias a su acción conjunta.

Ciertas relaciones de los dos agentes, incluso, aumenta la eficacia de la acción conjunta, de manera que es sustancialmente superior a la suma de la eficacia de la administración de cada agente por separado (es decir, la administración de un solo agente). En uno de sus aspectos, la relación de la cantidad de ARE de tipo A selectivo y la cantidad de inhibidor de PDE 5 para conseguir dicha potenciación de la eficacia puede estar comprendida entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:3. Alternativamente, la relación de la cantidad del ARE tipo A selectivo y la cantidad del Inhibidor de PDE 5 puede estar comprendida entre 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 o 1:10 y aproximadamente 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:15 o 1:20. En otro aspecto, dichas combinaciones pueden conseguir una eficacia de al menos aproximadamente 5 %, o alternativamente 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % más que la suma de la eficacia de la administración por separado de cada agente.

Entre los ejemplos no exhaustivos de ARE tipo A selectivo se incluyen ambrisentan y sitaxentan y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De acuerdo con la invención, el ARE tipo A selectivo es ambrisentan. Entre los ejemplos de inhibidores de PDE 5 se incluyen, sin limitación, tadalafil, avanafil, lodenafil, mirodenafil, citrato de sildenafil, vardenafil y udenafil y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De acuerdo con la invención, el Inhibidor de PDE 5 es tadalafil.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos, la presente divulgación concierne a un método para el tratamiento y/o prevención de hipertensión pulmonar en un paciente que lo necesita. Dicho método comprende la administración de una cantidad terapéutica de ambrisentan, o una sal del mismo, en combinación con tadalafil, o una sal del mismo, en el que la relación de la cantidad de ambrisentan o una sal del mismo y la cantidad de tadalafil o una sal del mismo está en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:10, o alternativamente entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:5, o alternativamente aproximadamente 1:3.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento o prevención de hipertensión pulmonar en un paciente que lo necesita que comprende la administración al paciente de cantidades terapéuticas de ambrisentan o una sal del mismo en combinación con tadalafil o una sal del mismo, en el que la efectividad de la administración del ambrisentan y el tadalafil es al menos aproximadamente 25 %, o alternativamente 40 % o 50 %, más que la suma de la efectividad de la administración del ambrisentan y el tadalafil por separado.

Asimismo, en uno de sus aspectos, se proporciona un método para el tratamiento o prevención de hipertensión pulmonar en un paciente que lo necesita, que comprende la administración al paciente, una vez al día, de cantidades terapéuticas de ambrisentan o una sal del mismo en combinación con tadalafil o una sal del mismo, en el que la relación entre la cantidad de ambrisentan, o una sal del mismo, y la cantidad de tadalafil o una sal del mismo es aproximadamente 1:3.

En cualquiera de los modos de realización descritos en el presente documento, hipertensión pulmonar comprende hipertensión arterial pulmonar (HAP), incluyendo, pero sin limitarse sólo a ellas, HAP idiopática, HAP familiar o HAP

asociada a otra enfermedad o afección. En uno de los aspectos, la HAP de referencia es la clase I, II, III o IV según la clasificación de la OMS.

### Breve descripción de los dibujos

5 Tal como se utiliza en todas las Figuras, la abreviatura "AMB" se refiere a ambrisentan, "TAD" se refiere a tadalafil, "BOS" se refiere a bosentan, y "MAC" se refiere a macitentan.

10 La **FIG. 1** demuestra que ambrisentan (10 nM) y tadalafil (30 nM), en combinación, relajaron la contracción inducida por endotelina en aortas y arterias pulmonares de rata con una eficacia significativamente mayor que la administración de cada uno de estos fármacos por separado. Los datos se expresan como la media  $\pm$  SEM, n=3. \*p<0,01 con respecto a monoterapia de 10 nM Ambrisentan o 30 nM tadalafil.

15 La **FIG. 2** demuestra que la combinación de ambrisentan y tadalafil presentó más efectos aditivos que la monoterapia de cada fármaco por separado y, por tanto, que existe una acción conjunta beneficiosa entre ambrisentan y tadalafil. No obstante, dicha acción conjunta no se observó con un ARE no selectivo, como bosentan y macitentan, cuando se administró con tadalafil. \*p<0,01 con respecto a Ambrisentan (AMB) o Tadalafil (TAD). #p<0,05 con respecto a la administración por separado de Bosentan (BOS), Macitentan (MAC) y TAD o una combinación de AMB con TAD. ---: representa el efecto aditivo previsto de AMB con TAD.

20 La **FIG. 3** presenta los efectos de TAD con AMB o BOS para atenuar la contracción inducida por ET-1 de anillos aórticos de rata. Los datos se expresan como la media  $\pm$  SEM. \*p<0,01 frente a 10 nM AMB o 30 nM TAD. #p<0,05 con respecto a 100 nM BOS o 30 nM TAD. ---: representa el efecto aditivo de AMB con TAD. Los datos demuestran que el efecto de la combinación de AMB y TAD es mayor que el efecto aditivo de cada uno de los fármacos (indicado con la línea de puntos), en cambio el efecto combinatorio de BOS y TAD no.

25 La **FIG. 4** son gráficas de la contracción de los efectos de TAD en combinación con AMB o BOS en contracción inducida por ET-1 de anillos aórticos de rata (arriba: sin tratamiento; centro AMB+TAD; abajo: BOS+TAD). Se demuestra que la combinación de AMB y TAD (centro) relajó la contracción de manera más significativa de la combinación de BOS y TAD (abajo).

30 La **FIG. 5** demuestra que el endotelio está relacionado con la acción conjunta o el efecto aditivo de los antagonistas de receptor de ET con TAD.

35 La **FIG. 6** demuestra que en presencia de BQ-788, un antagonista de receptor de endotelina de tipo B selectivo, el efecto de la combinación de AMB con TAD se redujo significativamente. Esto indica que el receptor de ET de tipo B participa en el efecto de la acción conjunta de AMB con TAD.

40 La **FIG. 7** ilustra las señales de ET-1 y PDE5 en células endoteliales y células del músculo liso.

La **FIG. 8** ilustra el mecanismo que subyace tras la acción conjunta entre un ARE tipo A selectivo y un inhibidor de PDE 5 que se dirige a la vasorelajación de dos formas diferentes.

45 La **FIG. 9** ilustra la ausencia de acción conjunta beneficiosa entre un ARE no selectivo o un ARE de tipo B selectivo y un Inhibidor de PDE 5 que se dirigen a la misma ruta.

La **FIG. 10** demuestra la acción conjunta de TAD con AMB en un modelo de animal con hipertensión arterial pulmonar (HAP) *in vivo*.

### 50 Descripción detallada de la divulgación

#### 1. Definiciones y parámetros generales

55 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, se pretende que siguientes las palabras y expresiones tengan el significado que se expone a continuación, con la salvedad de que el contexto en el que se utilicen lo indique de otra forma.

60 Ha de señalarse que, tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones, las formas en singular "un", "uno" y "el" incluyen los determinantes en plural a no ser que el contexto lo dicte de otra forma claramente. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéuticamente aceptable" en una composición incluye dos o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y así sucesivamente.

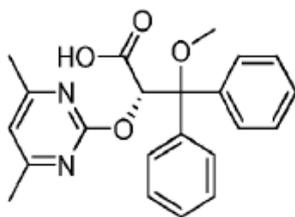
65 Se pretende que la expresión "que comprende" signifique que la composición y los métodos incluyen los elementos citados, pero sin excluir otros. "Que consiste esencialmente en", cuando se utiliza para definir composiciones y métodos, significará excluyendo otros elementos sin ninguna importancia esencial para la combinación para el uso pretendido. Por tanto, una composición que consiste esencialmente en elementos, tal como se definen en el

presente documento, no excluirá contaminantes traza derivados del método de aislamiento y purificación ni vehículos farmacéuticamente aceptables como solución salina tamponada con fosfatos, conservantes y similares. "Que consiste en" significará excluyendo más que elementos traza de otros ingredientes y etapas del método sustanciales para la administración de las composiciones de la presente divulgación. Los modos de realización definidos con estos términos entran dentro del alcance de la presente divulgación.

Un "antagonista de receptor de endotelina" (ARE) es un agente que bloquea los receptores de endotelina. Existen al menos dos receptores de endotelina conocidos principales, ETA y ETB, siendo ambos receptores acoplados a proteína G cuya activación tiene como resultado la elevación del calcio libre intracelular. Existen tres tipos principales de ARE: antagonistas de receptor tipo-A selectivo, p.ej. sitaxentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, que afectan a receptores A de endotelina; antagonistas duales, p.ej. bosentan, macitentan, tezosentan, que afectan a receptores de endotelina tanto A como B; y antagonistas de receptor de tipo B selectivos, p.ej. BQ-788, que afecta a receptores B de endotelina.

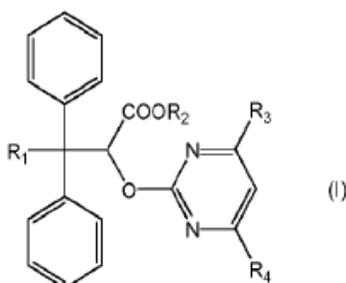
Un "antagonista de receptor de endotelina tipo A selectivo" o "ARE tipo A selectivo" se dirige selectivamente al receptor de endotelina de tipo A.

"Ambrisentan" o "AMB" se describe en las patentes estadounidenses Nos: 5.703.017; 5.932.730 y 7.109.205. Se refiere al compuesto químico, ácido (2S)-2-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]-3-metoxi-3,3-difenilpropanoico y tiene la siguiente fórmula química:



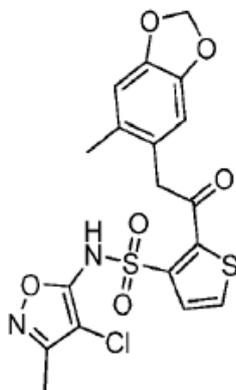
Ambrisentan está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para un tratamiento de HAP una vez al día y se distribuye en el mercado con el nombre comercial Letairis®. En Europa, Ambrisentan está aprobado con el nombre comercial Volibris®.

"Ambrisentan" puede incluir los metabolitos de ambrisentan descritos en la publicación de patente estadounidense No. 2010/0204163. Los metabolitos de ambrisentan incluyen compuestos que tienen la siguiente fórmula química:



en la que R<sup>1</sup> es -OH o -OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> es -H, alquilo inferior o glicosidilo; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente -CH<sub>3</sub>, -C(O)H o -CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>, en la que R<sub>6</sub> es -H o un grupo hidrocarbilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono.

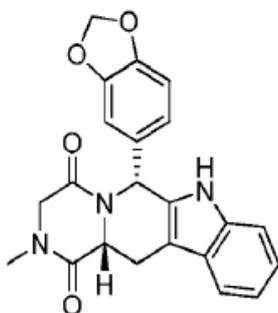
"Sitaxentan" se refiere al compuesto químico *N*-(4-cloro-3-metil-1,2-oxazol-5-il)-2-[2-(6-metil-2H-1,3-benzodioxol-5-il)acetil]tiofen-3-sulfonamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Sitaxentan se describe en Barst RJ et al., (2004) American Journal of Respiratory Critical Care Medicine 169 (4): 441-7. Sitaxentan tiene la siguiente fórmula química:



Sitaxentan se distribuía en el mercado como Thelin® para el tratamiento de HAP en 2008 pero, más tarde, fue retirado del mercado, en 2010.

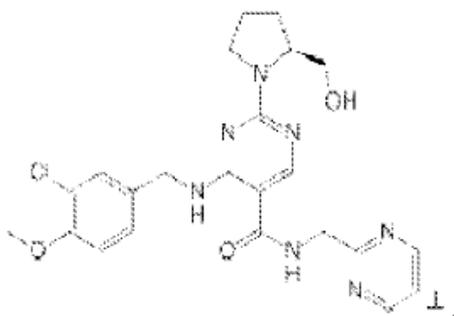
5 Un "inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5" o "Inhibidor de PDE 5" se refiere a un agente que bloquea la acción de degradación de la fosfodiesterasa tipo 5 en la GMP cíclica en el músculo liso de la pared arterial dentro de los pulmones y en las células del músculo liso que revisten los vasos sanguíneos que irrigan el cuerpo cavernoso del pene. Los inhibidores de PDE 5 se utilizan para el tratamiento de hipertensión pulmonar y en el tratamiento de disfunción eréctil. Entre los ejemplos de inhibidor de PDE 5 se incluyen, sin limitación, tadalafil, avanafil, lodenafil, mirodenafil, citrato de sildenafil, vardenafil y udenafil y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la presente invención, el inhibidor de PDE 5 es tadalafil.

15 "Tadalafil" o "TAD" se describe en las patentes estadounidenses 5.859.006 y 6.821.975. Se refiere al compuesto químico (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino [1', 2':1,6] pirido[3,4-b]indole-1,4-diona y tiene la siguiente fórmula química:



20 Tadalafil se distribuye en el mercado actualmente en forma de píldora para el tratamiento de disfunción eréctil (DE) con el nombre comercial Cialis® y con el nombre comercial Adcirca® para el tratamiento de PAH.

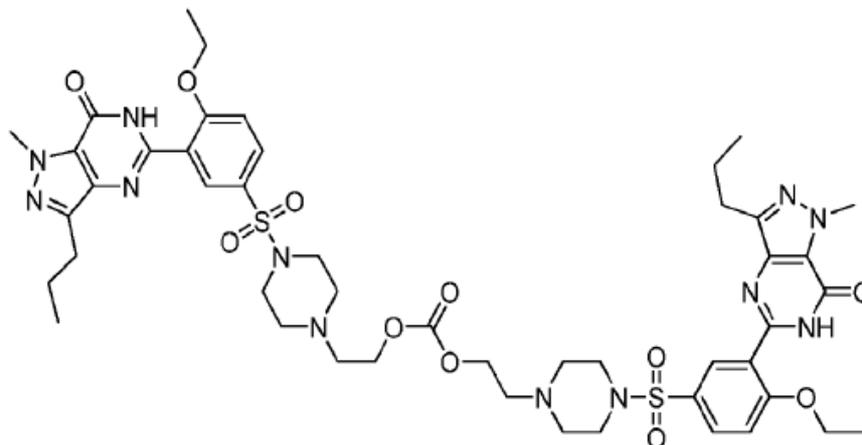
"Avanafil" se refiere al compuesto químico 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-N-(2-pirimidinilmetil)-5-pirimidincarboxamida y sus sales farmacéuticamente aceptables. Avanafil se describe en Limin M. et al., (2010) Expert Opin Investig Drugs, 19(11):1427-37. Avanafil tiene la siguiente fórmula química:



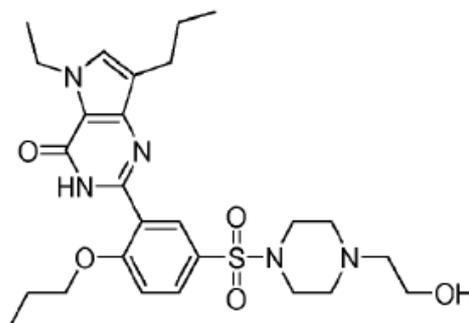
Avanafil está siendo desarrollado para disfunción eréctil. Actualmente, Avanafil no lleva asociado un nombre comercial pero Vivus Inc. lo está desarrollando.

30

"Lodenafil" se refiere al compuesto químico, bis-(2-{4-[4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)-bencenosulfonil]piperazin-1-il}-etil)carbonato y tiene la siguiente fórmula química:

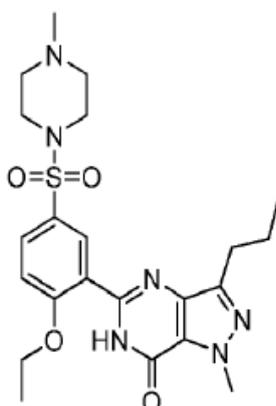


- 5 Hay más información disponible sobre lodenafil en Toque HA et al., (2008) European Journal of Pharmacology, 591(1-3):189-95. Lodenafil lo fabrica Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos en Brasil y se vende allí con la marca Helleva®. Se ha sometido a ensayos clínicos en Fase III, pero aún no ha sido aprobado para su uso en Estados Unidos por la FDA de EE.UU.
- 10 "Mirodenafil" se refiere al compuesto químico 5-etil-3,5-dihidro-2-[5-((4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)sulfonil)-2-propoxifenil]-7-propil-4H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4-ona y tiene la siguiente fórmula química:



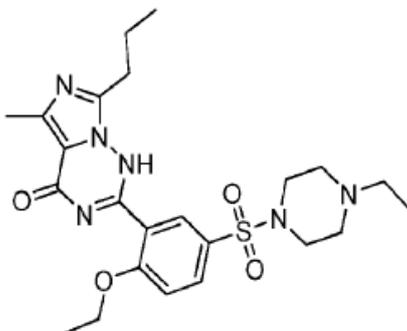
- 15 Se puede encontrar más información sobre mirodenafil en Paick JS et al., (2008) The Journal of Sexual Medicine, 5 (11):2672-80. Actualmente no está aprobado el uso de Mirodenafil en Estados Unidos, pero se están realizando ensayos clínicos.

- 20 "Citrato de sildenafil," se distribuye en el mercado con el nombre Viagra®, se describe en la patente estadounidense 5.250.534. Se refiere a 1-[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)fenilsulfonil]-4-metilpiperazine y tiene la siguiente fórmula química:



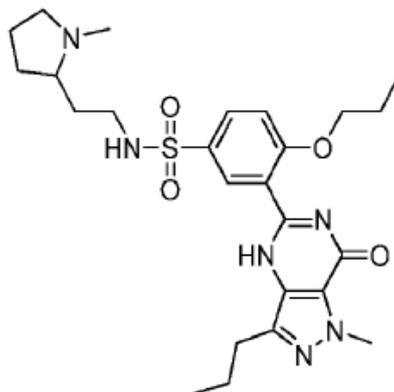
El citrato de sildenafil, comercializado como Viagra®, Revatio® y otros nombres comerciales, está indicado para tratar disfunción eréctil y PAH.

5 "Vardenafil" se refiere al compuesto químico, 4-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-9-metil-7-propil-3,5,6,8-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-3,7,9-trien-2-ona y tiene la siguiente fórmula química:



10 Vardenafil se describe en las patentes estadounidenses 6.362.178 y 7.696.206. Vardenafil se distribuye en el mercado con el nombre comercial Levitra® para el tratamiento de disfunción eréctil.

"Udenafil" se refiere al compuesto químico 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpiperidino-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida y tiene la siguiente fórmula química:



15 Se puede encontrar más información sobre udenafil en Kouvelas D. et al., (2009) Curr Pharm Des, 15(30):3464-75. Udenafil se distribuye en el mercado con el nombre comercial Zydena® pero no está aprobado para su uso en Estados Unidos.

20 Cada uno de los compuestos descritos, tal como se emplean en general, pueden incluir un ácido libre, una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal" se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que se deriva de varias contraiones orgánicos e inorgánicos fisiológicamente aceptables. Dichos contra iones son conocidos en la técnica e incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio y amonio, por ejemplo, tetraalquilamonio, y similares, cuando la molécula contiene una funcionalidad ácido; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácido orgánicos o inorgánicos como hidrocioruro, sulfato, fosfato, difosfato, nitrato, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, malato, maleato, besilato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, pamoato, salicilato, estearato, metanesulfonato, p-toluensulfonato, y oxalato, y similares. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las enumeradas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edición, pg. 1418 (1985) y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido se incluyen las formadas a partir de ácidos como yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos como algínico, ascórbico, antranílico, benzoico, canforsulfúrico, cítrico, embónico (pamoico), etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, gentísico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, isonicótico, isotiónico, láctico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, pantoténico, fenilacético, propiónico, sacárico, salicílico, esteárico, succínico, sulfínico, trifluoroacético y arilsulfónico, por ejemplo, ácidos bencenosulfónico y p-toluenesulfónico. Entre los ejemplos de sales de adición de base formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas se incluyen cloroprocaína, colina, N,N-dibenciletilendiamina,

dietanolamina, etilendiamina, lisina, meglumain (N-metilglucamina), y procaína, así como sales internamente formadas. Las sales que tienen un anión o catión no fisiológicamente aceptable entran dentro del alcance de la divulgación como útiles productos intermedios para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso no terapéutico, por ejemplo, en situaciones *in vitro*.

5 La presente divulgación contempla específicamente el uso de sales tanto de ambrisentan como de tadalafil y contempla además mezclas de sales de tadalafil y/o ambrisentan.

10 En ciertos modos de realización, ambrisentan y/o tadalafil, tal como se utilizan en el presente documento, no se ha ionizado suficientemente y puede estar en forma de co-cristal. En un modo de realización, la presente divulgación proporciona una composición de co-cristal que comprende un co-cristal de ambrisentan y/o tadalafil, en el que dicho co-cristal comprende ambrisentan y/o tadalafil y un formador de co-cristal. El término "co-cristal" se refiere a un material cristalino que comprende ambrisentan y/o tadalafil y uno o más formadores de co-cristal, como por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable. En ciertos modos de realización, el co-cristal puede tener unas mejores propiedades con respecto a la forma libre (es decir, la molécula libre, el zwitter ion, hidrato, solvato, etc.) o una sal (que incluye sales hidratadas y solvatadas). En otros modos de realización, la propiedad mejorada se selecciona del grupo que consiste en: mayor solubilidad, mayor disolución, mayor biodisponibilidad, mayor respuesta a dosis, menor higroscopicidad, una forma cristalina de un compuesto normalmente amorfo, una forma cristalina de un compuesto del que es difícil formar una sal o que no forma sal, menor diversidad de forma, morfología más deseable y similares. Los métodos para fabricar y caracterizar co-cristales son muy conocidos entre las personas especializadas en la técnica.

25 Se pretende que la expresión "terapia de combinación" para definir el uso del antagonista de endotelina de tipo A selectivo que se reivindica, ambrisentan, y el inhibidor de PDE 5 que se reivindica, tadalafil, abarque la administración de cada uno de los agentes en un modo secuencial en un régimen que proporcione efectos beneficiosos de la combinación de fármaco y se pretende asimismo que abarque la administración conjunta de estos agentes en una manera sustancialmente simultánea, como por ejemplo por ingestión oral de una sola cápsula que tiene una relación fija de dichos agentes activos o la ingestión de varias cápsulas por separado de cada uno de los agentes. "Terapia de combinación" incluirá asimismo la administración simultánea o secuencial por vía intravenosa, 30 intramuscular y otras rutas de administración parenteral en el organismo, incluyendo absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa, tal como los que se encuentran en los conductos sinusales. La administración secuencial también incluye una combinación de fármacos, en la que los elementos por separado se pueden administrar en diferentes momentos y/o por diferentes rutas, pero que actúan en combinación para proporcionar un efecto beneficioso, como por ejemplo una potenciación de su eficacia.

35 En un modo de realización en particular, una terapia de combinación consiste esencialmente en dos agentes activos, en concreto, el receptor de endotelina de tipo A selectivo que se reivindica y el Inhibidor de PDE 5 que se reivindica.

40 En otro modo de realización, una terapia de combinación es una combinación por tres vías que comprende el receptor de endotelina de tipo A selectivo que se reivindica, el Inhibidor de PDE 5 que se reivindica y un tercer agente activo eficaz para el tratamiento del estado de hipertensión pulmonar o una afección relacionada con ella. A modo ilustrativo, y no de forma exhaustiva, la combinación puede incluir un tercer agente activo seleccionado del grupo que consiste en prostanoides, inhibidores de fosfodiesterasa diferentes a tadalafil, antagonistas de receptor de endotelina distintos a ambrisentan, bloqueadores del canal de calcio, diuréticos, anticoagulantes, oxígeno y 45 combinaciones de ellos.

50 Se pretende que la expresión "terapéuticamente eficaz" califique la cantidad de cada agente para su uso en la terapia de combinación con la que se pueda conseguir la meta de la mejora de las funciones pulmonares, al mismo tiempo que se evita o se reduce los efectos secundarios adversos normalmente asociados a cada uno de los agentes. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de la actividad específica del agente terapéutico que se esté utilizando, la gravedad de la patología del paciente y la edad, el estado físico, la existencia de otras patologías y el estado nutricional del paciente. Por otra parte, otra medicación que pudiera estar recibiendo el paciente afectará en la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico que se administre.

55 "Acción conjunta" significa que el efecto terapéutico del inhibidor de PDE 5, tadalafil, cuando se administra en combinación con el antagonista de receptor de endotelina de tipo A selectivo ambrisentan (o vice-versa) es mayor que la suma de los efectos terapéuticos de los agentes cuando se administran por separado. La expresión "cantidad terapéutica" utilizada en el presente documento incluye una cantidad terapéutica inferior a la normal de uno o de 60 ambos fármacos, lo que significa que la cantidad requerida para el efecto deseado es menor que cuando se utiliza el fármaco por separado. Una cantidad terapéutica incluye también en los casos en los que el fármaco se administra a una dosis terapéutica normal y el otro fármaco se administra en una dosis terapéutica inferior a la normal. Por ejemplo, ambrisentan se podría administrar en una dosis terapéutica y tadalafil se podría administrar en una dosis terapéutica inferior a la normal para proporcionar una potenciación del resultado. En algunos modos de realización, 65 ambos fármacos se pueden administrar en una dosis terapéutica normal para obtener una eficacia muy superior.

El término “tratamiento” o “tratar” significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente, como por ejemplo, un mamífero, incluyendo: 1) prevención o protección contra la enfermedad o afección, es decir, conseguir que no se desarrollen los síntomas clínicos; 2) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener o suprimir de síntomas clínicos; y/o 3) aliviar la enfermedad o afección, es decir, conseguir una regresión de los síntomas clínicos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “prevenir” se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente que lo necesita. El tratamiento profiláctico se puede realizar proporcionando una dosis apropiada de un agente terapéutico a un paciente que está en riesgo de sufrir una dolencia, en virtud de lo cual se evita sustancialmente el inicio de dicha dolencia.

Las personas especializadas en la técnica entenderán que en medicina humana, no siempre es posible distinguir entre “prevenir” y “suprimir” ya que el episodio o episodios inductivos en última instancia pueden ser desconocidos, estar latentes o no se constatan en el paciente sino tras la aparición del episodio o episodios. Por tanto, tal como se utiliza en el presente documento, el término “profilaxis” ha de entenderse como un elemento de “tratamiento” que abarca tanto “prevenir” como “suprimir” tal como se define en el presente documento. Se pretende que el término “protección” tal como se utiliza en el presente documento incluya “profilaxis”.

El término “susceptible” se refiere a un paciente que ha tenido al menos un episodio de la afección indicada.

El término “paciente” se refiere normalmente a un “mamífero” que incluye, sin limitación, seres humanos, monos, conejos, ratones, animales domésticos, como perros y gatos, animales de granja, como vacas, caballos o cerdos y animales de laboratorio.

Tal como se utiliza en el presente documento “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Con la excepción y en la medida en que no sea incompatible con el principio activo, está contemplado el uso de cualquier medio o agente convencional en las composiciones terapéuticas. Se pueden incorporar en las composiciones principios activos suplementarios también.

“Administración intravenosa” es la administración de sustancias directamente en la vena, o “intravenosamente”. En comparación con otras rutas de administración, la ruta de administración intravenosa (IV) es la manera más rápida de administrar fluidos y medicaciones en todo el organismo. Una bomba de infusión puede permitir un control preciso sobre la velocidad de flujo y la cantidad total administrada, pero en los casos en los que un cambio en la velocidad de flujo no tenga unas consecuencias graves, o si no se dispone de bombas, se deja que el goteo fluya simplemente colocando la bolsa por encima del nivel del paciente y utilizando una pinza para regular la velocidad. Alternativamente, se puede utilizar un infusor rápido si el paciente requiere una alta velocidad de flujo y el dispositivo de acceso IV tiene un diámetro lo suficientemente grande como para acomodarlo. Puede ser un manguito inflable alrededor de la bolsa de líquido que sirve para impulsar el líquido hacia el paciente o un dispositivo eléctrico similar que pueda calentar también el líquido que se administra por fusión. Cuando el paciente requiere medicaciones únicamente en momentos concretos, se emplea infusión intermitente, que no requiere un líquido adicional. Se pueden utilizar las mismas técnicas que el goteo intravenoso (bombeo o goteo por gravedad) pero una vez que se ha administrado la dosis de medicación completa, se desconecta el tubo del dispositivo de acceso IV. Algunas medicaciones también se administran por impulso o bolo IV, es decir, se conecta una jeringuilla al dispositivo de acceso IV y se inyecta directamente la medicación (lentamente, si pudiera irritar la vena o causar un efecto demasiado rápido). Una vez inyectada la medicina en la corriente líquida de la intubación intravenosa, debe haber algún medio para asegurar que llega de la intubación al paciente. Por lo general, esto se lleva a cabo permitiendo que la corriente líquida fluya normalmente y transporte así la medicina a la corriente sanguínea; no obstante, a veces se utiliza una segunda inyección líquida, una “purga” seguido de una inyección para impulsar la medicina hacia la corriente sanguínea más deprisa.

“Administración oral” es una ruta de administración en la que la sustancia se toma por la boca, e incluye administración bucal, sublabial y sublingual, así como la administración enteral y a través del tracto respiratorio, a no ser que se realice a través de intubación, p.ej. de manera que la medicación no esté en contacto directo con ninguna mucosa oral. La forma normal para administración oral de agentes terapéuticos incluye el uso de comprimidos y cápsulas.

## 2. Métodos

De manera general, la presente divulgación se refiere a métodos de tratamiento o prevención de hipertensión pulmonar. El método comprende la administración de cantidades terapéuticas de un antagonista de receptor de endotelina de tipo A selectivo (ARE tipo A selectivo) y un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (inhibidor de PDE 5). En un aspecto en particular, el método comprende la administración de una cantidad terapéutica de tadalafil o una sal del mismo y una cantidad terapéutica de ambrisentan o una sal del mismo. En un modo de realización, se administra ambrisentan o tadalafil, o ambos, en una cantidad eficaz. Los dos agentes se pueden administrar por separado o

juntos en una dosis unitaria separada o combinada. Si se administran por separado, el ambrisentan se puede administrar antes o después de la administración de tadalafil.

Tal como se describe con más detalle en los Ejemplos que acompañan al presente documento, es evidente la acción conjunta de la combinación de ambrisentan (AMB) y tadalafil (TAD) para relajar las contracciones inducidas por endotelina y para inhibir la presión arterial inducida por hipoxia (PAP) en un modelo animal de hipertensión arterial pulmonar (HAP). Se pone de manifiesto dicha potenciación de la eficacia de la acción conjunta, ya que el efecto combinado es mayor que los efectos aditivos de la administración de cada fármaco por separado. En uno de los aspectos, dicha potenciación de la eficacia es al menos aproximadamente un 5 % de potenciación de la eficacia con respecto a la eficacia aditiva de la administración de cada uno de los fármacos por separado. Alternativamente, dicha potenciación es al menos aproximadamente 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %. Es decir, las combinaciones pueden conseguir una eficacia de al menos aproximadamente 5 %, o alternativamente 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % más que la suma de la eficacia de la administración de un agente u otro por separado.

Tal como se demuestra en los Ejemplos, dicha potenciación del efecto no existe con TAD y un ERA no selectivo, como bosentan (BOS) o macitentan (MAC). Por tanto, estos resultados indican que el receptor de endotelina de tipo B en el endotelio contribuye a un efecto potenciado de ambrisentan y tadalafil en la vasorrelajación. Tal como se ilustra en las **FIG. 8 y 9**, el efecto potenciado se debe a ambrisentan y tadalafil que actúan conjuntamente en el receptor de endotelina tipo A y las rutas de PDE 5 respectivamente. Por consiguiente, se observan efectos de potenciación similares con ARE tipo A selectivo y cualquier Inhibidor de PDE 5. Asimismo, una combinación de ARE tipo A selectivo y un inhibidor de PDE 5 también tiene como resultado una potenciación del efecto en el tratamiento de otras enfermedades y afecciones asociadas a la actividad del receptor de endotelina tipo A.

Tal como se indica con el mecanismo antes mencionado, el efecto de potenciación de la acción conjunta de ARE tipo A selectivo y un Inhibidor de PDE 5 depende de las cantidades de cada uno de los agentes por separado y/o las relaciones de dichas cantidades. En un aspecto, la relación entre la cantidad del ARE tipo A selectivo y la cantidad del Inhibidor de PDE 5, para conseguir dicha potenciación del efecto, puede ser entre aproximadamente 2:1, o alternativamente 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 o 1:10 y aproximadamente 1:3, o alternativamente aproximadamente 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:15 o 1:20.

En un aspecto, la relación de cantidades es una relación de cantidades molares de cada agente. En otro aspecto, la relación de cantidades es una relación en peso de cada agente.

En algunos modos de realización, la relación entre la cantidad del ARE tipo A selectivo y la cantidad del Inhibidor de PDE 5, para conseguir la potenciación del efecto, es en torno a 1:3, que puede ser por ejemplo entre aproximadamente 1:1,5 y aproximadamente 1:5, o alternativamente entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:4. En otro aspecto, la relación es una relación en peso de cada agente. En un aspecto, la cantidad de ambrisentan, o una sal del mismo, es entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg diariamente para un paciente humano. En otro aspecto, la cantidad de tadalafil, o una sal del mismo, es entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 30 mg diariamente para un paciente humano.

En algunos modos de realización, la relación entre la cantidad del ARE tipo A selectivo y la cantidad del Inhibidor de PDE 5, para conseguir una potenciación del efecto es en torno a 1:1, que puede estar comprendida por ejemplo entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2, o alternativamente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:2. En otro aspecto, la relación es una relación en peso de cada agente. En otro aspecto, la cantidad de ambrisentan o una sal del mismo es entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg diariamente para un paciente humano. En otro aspecto, la cantidad tadalafil o una sal del mismo es entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg diariamente para un paciente humano.

En algunos modos de realización, la relación entre la cantidad del ARE tipo A selectivo y la cantidad del Inhibidor de PDE 5, para conseguir el efecto de potenciación es en torno a 1:10, que puede estar por ejemplo entre aproximadamente 1:5 y aproximadamente 1:15, o alternativamente entre aproximadamente 1:8 y aproximadamente 1:12. En otro aspecto, la relación es en peso de cada agente. En un aspecto, la cantidad de ambrisentan, o una sal del mismo, es entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 5 mg diariamente para un paciente humano. En otro aspecto, la cantidad de tadalafil, o una sal del mismo, es entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 40 mg diariamente para un paciente humano.

En algunos modos de realización, la relación entre la cantidad del ARE tipo A selectivo y la cantidad del Inhibidor de PDE 5, para conseguir el efecto de potenciación es en torno a 1:4, que está por ejemplo entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:7, o alternativamente entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 1:5. En otro aspecto la relación es en peso de cada agente. En un aspecto, la cantidad de ambrisentan, o una sal del mismo, es entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg diariamente para un paciente humano. En otro aspecto, la cantidad de tadalafil, o una sal del mismo, es entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 40 mg diariamente para un paciente humano.

5 En algunos modos de realización, la relación entre la cantidad del ARE tipo A selectivo y la cantidad del Inhibidor de PDE 5, para conseguir el efecto de potenciación es en torno a 1:8, que está por ejemplo entre aproximadamente 1:5 y aproximadamente 1:10, o alternativamente entre aproximadamente 1:7 y aproximadamente 1:9. En otro aspecto, la relación es en peso de cada agente. En un aspecto la cantidad de ambrisentan, o una sal del mismo, es entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 5 mg diariamente para un paciente humano. En otro aspecto, la cantidad de tadalafil, o una sal del mismo, es entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 40 mg diariamente para un paciente humano.

10 Entre los ejemplos no exhaustivos de enfermedades o afecciones asociadas a la actividad de receptor de endotelina tipo A se incluyen hipertensión, hipertensión pulmonar, infarto de miocardio, angina de pecho, fallo renal agudo, insuficiencia renal, vasoespasmo cerebral, isquemia cerebral, hemorragia subaracnoidea, asma, aterosclerosis, coagulación intravascular, reestenosis post angioplastia, hipertensión causada por isquemia o intoxicación, fallo renal agudo causado por isquemia o intoxicación, síndrome de Raynaud y vías respiratorias asmáticas.

15 **Hipertensión pulmonar (HP)**

El estado de hipertensión pulmonar tratado a través del método de la presente divulgación puede comprender una o más de las afecciones reconocidas con arreglo a la clasificación de Venecia (2003) o de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (véase por ejemplo, Rubin (2004) Chest 126:7-10) o la clasificación más reciente Dana Point (Simonneau (2009) JACC 54:54:S43-S54):

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 25 1.1. Idiopática (HAPI)
- 1.2. Familiar (HAPF)
- 1.3. Asociada a: (HAPA)
  - 30 1.3.1. Enfermedades del tejido conectivo
  - 1.3.2. Cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha (incluyendo síndrome de Eisenmenger)
  - 1.3.3. Hipertensión portal
  - 1.3.4. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
  - 1.3.5. Fármacos y toxinas
  - 1.3.6. Otros: trastornos (tiroideos, enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía)
- 35 1.4. Asociada a alteración capilar o venosa significativa
  - 40 1.4.1. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP)
  - 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)
- 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

Grupo 2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda

- 45 2.1. Enfermedad auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón
- 2.2. Enfermedad valvular del lado izquierdo del corazón

Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia

- 50 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Síndrome de apneas durante el sueño
- 3.4. Hipoventilación alveolar
- 3.5. Exposición crónica a grandes alturas
- 55 3.6. Displasias pulmonares

Grupo 4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombo y/o embólica crónica

- 60 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
- 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
- 4.3. Embolia pulmonar no trombótica: (tumor, parásitos, material extraño)

Grupo 5. Misceláneas (sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumor, mediastinitis fibrosante)).

65 En un aspecto, el estado de hipertensión pulmonar comprende HAP (Grupo 1 OMS), por ejemplo, HAP idiopática,

HAP familiar o HAP asociada a otra enfermedad o afección.

La hipertensión pulmonar en el momento basal puede ser leve, moderada o severa, tal como se mide por ejemplo según la clase funcional según la OMS, que es una medida de la gravedad de la enfermedad en pacientes con hipertensión pulmonar. La clasificación funcional de la OMS es una adaptación de la escala de la New York Heart Association (NYHA) y se utiliza de forma rutinaria para valorar cualitativamente la tolerancia a la actividad, por ejemplo, llevando un seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (Rubin (2004) Chest126:7-10). En la escala de la OMS se reconocen cuatro clases funcionales:

- 5
- 10 Clase I: Hipertensión pulmonar sin limitación en la actividad física como resultado; la actividad física normal no causa injustificadamente disnea o fatiga, dolor en el pecho o pre-síncope;  
Clase II Hipertensión pulmonar con una ligera limitación en la actividad física como resultado; el paciente descansa sin malestar; la actividad física normal causa injustificadamente disnea o fatiga, dolor en el pecho o pre-síncope;
- 15 Clase III Hipertensión pulmonar con el resultado de una acusada limitación de la actividad física; el paciente descansa sin malestar; una actividad física inferior a la normal causa injustificadamente un aumento de la disnea o fatiga, dolor en el pecho y pre-síncope;  
Clase IV Hipertensión pulmonar con el resultado de incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas; el paciente manifiesta signos de insuficiencia en la parte derecha del corazón; pueden estar presentes disnea y/o fatiga incluso durante el descanso, aumenta el malestar con cualquier actividad física.
- 20

En un aspecto, el paciente en el momento basal presenta hipertensión pulmonar (*p.ej.*, PAH) de al menos la Clase I según OMS, por ejemplo Clases I, II o III según OMS.

- 25 En otro aspecto, el paciente, en el momento basal, presenta una media de la PAP en reposo de al menos aproximadamente 30 mmHg, por ejemplo, al menos aproximadamente 35, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 45 o al menos aproximadamente 50 mmHg.

- 30 Al aplicar los métodos de la presente divulgación a un paciente, se pueden conseguir uno o más de los siguientes objetivos:

- (a) ajuste de uno o más parámetros hemodinámicos hacia un nivel más normal, por ejemplo, reducción de la PAP y RVP media, elevando el gasto o índice cardíaco, o reduciendo PCP o PDFVI, con respecto al momento basal;
- 35 (b) mejora de función pulmonar con respecto al momento basal, por ejemplo, aumentando la capacidad de ejercicio o actividad; a modo ilustrativo, tal como se mide en una prueba de distancia de caminata de 6 minutos (DC6M) o actividad medida, o reduciendo el índice de disnea de Borg (IDB);
- (c) mejora de uno o más de los parámetros de calidad de vida con respecto al momento basal; por ejemplo, un aumento en la puntuación en al menos una de las escalas funcionales de cuestionario de la salud SF-36®;
- 40 (d) mejora general con respecto al momento basal de la gravedad de la afección, por ejemplo, por un movimiento a una clase funcional inferior según la escala de la OMS;
- (e) mejora de los resultados clínicos tras un período de tratamiento con respecto a las expectativas en ausencia de tratamiento (*p.ej.*, en una situación de ensayo clínico, tal como se mide en comparación con placebo), incluyendo un mejor pronóstico, extensión del período hasta un empeoramiento o reduciendo la probabilidad de un empeoramiento clínico, extendiendo la calidad de vida (*p.ej.*, retrasando la progresión a una clase funcional según la OMS superior o ralentizando el deterioro de uno o más parámetros de calidad de vida, como por ejemplo los parámetros del cuestionario de salud SF-36®), y/o aumentando la longevidad; y/o
- 45 (f) ajuste hacia un nivel más normal de uno o más marcadores moleculares que pueden ser predictivos de un resultado clínico (*p.ej.*, concentraciones en plasma de endotelina-1 (ET-1), troponina cardíaca T (cTnT) o péptido natriurético tipo B (PNB)).
- 50

- Lo que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento de HP, o en particular, HAP, puede variar dependiendo del estado de hipertensión pulmonar que se vaya a tratar, la gravedad de la afección, el peso corporal y otros parámetros del paciente como individuo, y el médico o profesional podrá establecerla fácilmente sin una experimentación indebida basándose en la divulgación del presente documento.
- 55

- A continuación, se describen varios parámetros y patrones clínicos para medir la eficacia de una terapia de HP, conocidos también entre las personas especializadas en la técnica. Por consiguiente, la eficacia de una terapia de HP, como por ejemplo cualquiera de las formulaciones de combinación de la presente divulgación, puede medirse con estos parámetros o patrones. Por otra parte, la eficacia relativa de una terapia, como por ejemplo la de una combinación de dos agentes, en comparación con la eficacia de las administraciones de cada agente por separado, se puede determinar con estos parámetros o patrones clínicos, al igual que en una situación no clínica. Entre los ejemplos de dichas situaciones no clínicas se incluyen, sin limitación, un ensayo *in vitro* o un estudio animal. En los Ejemplos se proporcionan ejemplos no exhaustivos de ensayos *in vitro*.
- 60
- 65

**A. Mejora de los parámetros clínicos**

En un aspecto, el paciente tratado experimenta, durante el tratamiento o tras él al menos uno entre:

- 5 (a) ajuste de uno o más parámetros hemodinámicos indicativos del estado de hipertensión pulmonar hacia un nivel más normal con respecto al momento basal;
- (b) aumento de la capacidad de ejercicio con respecto al momento basal;
- (c) Reducción del IDB con respecto al momento basal;
- (d) mejora de uno o más de los parámetros de calidad de vida con respecto al momento basal; y/o
- 10 (e) movimiento a una clase funcional inferior según la escala de la OMS.

Se puede utilizar cualquier medida adecuada de capacidad de ejercicio; en particular, se obtiene una medida adecuada en una prueba de distancia de caminata de 6 minutos (PDC6M) que mide la distancia que puede recorrer un paciente en 6 minutos, es decir, la distancia de caminata en 6 minutos (DC6M).

- 15 El índice de disnea de Borg (IDB) es una escala numérica para evaluar la disnea percibida (malestar al respirar). Mide el grado de jadeos tras haber completado la prueba de caminata de 6 minutos (DC6M), en la que un IDB de 0 indica ausencia de jadeos y 10 indica el máximo de jadeos.

En varios aspectos, una cantidad eficaz de terapia HP ajusta uno o más de los parámetros hemodinámicos indicativos del estado de hipertensión pulmonar hacia un nivel más normal. En uno de dichos aspectos, se reduce la PAP media, por ejemplo, en al menos aproximadamente 3 mmHg, o al menos aproximadamente 5 mmHg, con respecto al momento basal. En otro de dichos aspectos, se reduce la RVP. En otro aspecto más, se eleva PCP y PDFVI.

- 20 En varios aspectos, una cantidad eficaz de una terapia HP mejora la función pulmonar con respecto al momento basal. Se puede utilizar cualquier medida de la función pulmonar; a modo ilustrativo, aumenta DC6M o se reduce el IDB.

En uno de estos aspectos, aumento la DC6M desde el momento basal en al menos aproximadamente 10 m, por ejemplo al menos aproximadamente 20 m o al menos aproximadamente 30 m. En muchos casos, puede llegar a observarse que el método de este modo de realización puede ser eficaz para aumentar la DC6M hasta 50 m incluso más.

- 30 En otro de sus aspectos, se reduce el IDB, a modo ilustrativo tal como se mide siguiendo una prueba PDC6M desde el momento basal en al menos aproximadamente 0,5 puntos de índice. En muchos casos, puede llegar a observarse que el método de este modo de realización es eficaz para reducir el IDB en hasta 1 punto de índice completo o incluso más.

El cuestionario de salud SF-36® proporciona una escala auto-aplicable de varias preguntas que mide ocho parámetros de salud: función física, limitaciones de desenvolvimiento debido a problemas de salud, dolor corporal, salud general, vitalidad (energía y fatiga), función social, limitaciones de desenvolvimiento debido a problemas emocionales y salud mental (trauma psicológico y bienestar psicológico). La encuesta también proporciona un resumen de los componentes físicos y un resumen de los componentes mentales.

- 40 En varios aspectos, la cantidad eficaz de una terapia de HP puede mejorar la calidad de vida del paciente, a modo ilustrativo, tal como se mide con uno o más de los parámetros de salud registrados en un cuestionario SF-36®. Por ejemplo, se obtiene una mejora con respecto al momento basal en al menos uno de los parámetros relacionados con la salud física de SF-36 (salud física, desenvolvimiento físico, dolor corporal y/o salud general) y/o en al menos uno de los parámetros relacionados con la salud mental de SF-36 (vitalidad, funcionamiento social, desenvolvimiento emocional y/o salud mental). Dicha mejora puede adoptar la forma de un aumento de al menos 1, por ejemplo al menos 2 o al menos 3 puntos, en la escala para uno cualquiera de estos parámetros o más.

**B. Mejora del pronóstico**

- 55 En otro modo de realización, el método de tratamiento de la presente divulgación sirve para mejorar el pronóstico para un paciente que tiene un estado de hipertensión pulmonar. El tratamiento de este modo de realización puede proporcionar (a) una reducción de la probabilidad de que se produzca un episodio de empeoramiento clínico incluso durante el período de tratamiento, y/o (b) una reducción desde el valor basal de la concentración en suero de péptido natriurético cerebral (PNC) o NT pro-PNC o su pro-hormona N-terminal, NT-pro-PNC, en los que en el momento basal, el período de tiempo desde el primer diagnóstico de la afección del paciente no es superior a aproximadamente 2 años.

El período de tiempo desde el primer diagnóstico, en varios aspectos puede ser por ejemplo no superior a aproximadamente 1,5 años, no superior a aproximadamente 1 año, no superior a aproximadamente 0,75 años o no superior a aproximadamente 0,5 años. En un aspecto, la administración de ambrisentan puede comenzarse sustancialmente de forma inmediata, por ejemplo, aproximadamente u mes o aproximadamente una semana tras el

diagnóstico.

5 En este modo de realización, el período de tratamiento es lo suficientemente largo como para que se produzca el efecto señalado. Normalmente, cuanto más se prolongue el tratamiento mayores y más duraderos serán los beneficios. A modo ilustrativo, el período de tratamiento puede ser al menos aproximadamente un mes, por ejemplo al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 1 año. En algunos casos, la administración puede continuar sustancialmente durante el resto de vida del paciente.

10 Los episodios de empeoramiento clínico (EEC) incluyen muerte, trasplante de pulmón, hospitalización por hipertensión pulmonar, septostomía auricular, inicio de terapia de hipertensión arterial pulmonar adicional o un agregado de la misma. Por lo tanto, los tratamientos de la presente divulgación pueden ser eficaces para proporcionar una reducción de al menos aproximadamente 25 %, por ejemplo al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 75 % o al menos aproximadamente 80 %, de la probabilidad de muerte o trasplante de pulmón, hospitalización por hipertensión arterial pulmonar, septostomía auricular y/o inicio de una terapia para hipertensión pulmonar adicional durante período de tratamiento.

15 El tiempo de empeoramiento clínico del estado de hipertensión pulmonar se define como el período transcurrido desde el inicio de un régimen de tratamiento con ambrisentan y el primer episodio de un EEC.

20 En otro aspecto en particular, el método es eficaz para proporcionar una reducción desde el valor basal de al menos aproximadamente 15 %, por ejemplo al menos aproximadamente 25 %, al menos aproximadamente 50 % o al menos aproximadamente 75 %, in PNC o concentración NT-pro-PNC.

25 El estado de hipertensión pulmonar de acuerdo con este modo de realización puede comprender una o más de las afecciones incluidas en las clasificaciones de la OMS, Venecia (2003) o Dana Point (2009) antes descritas. En un aspecto, la afección comprende HAP (Grupo 1 según OMS), por ejemplo HAP idiopática, HAP familiar o HAP asociada a otra enfermedad.

30 En varios aspectos de este modo de realización, el paciente presenta en el momento basal HP (*p.ej.*, PAH) de Clase I–IV según OMS, por ejemplo Clase I, Clase II, Clase III o Clase IV tal como se ha descrito anteriormente.

35 En un modo de realización en particular, el paciente tiene en el momento basal una PAP en reposo de al menos aproximadamente 25 mmHg, por ejemplo al menos aproximadamente 30 mmHg, al menos aproximadamente 35 mmHg o al menos aproximadamente 40 mmHg.

En varios aspectos de este modo de realización, el paciente puede experimentar durante el período de tratamiento tras él, al menos uno entre:

- 40 (a) ajuste de uno o más parámetros hemodinámicos indicativos de la mejora del estado de hipertensión cardiopulmonar hacia un nivel más normal con respecto al valor basal;
- (b) mejora de la función cardiopulmonar; a modo ilustrativo un aumento de la capacidad de ejercicio o sustituto del mismo (*p.ej.* medidas de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar como pico  $VO_2$ ;  $VE/VCO_2$ ,  $PETCO_2$  y similares) o reducción del IDB con respecto al valor basal;
- 45 (c) mejora de uno o más parámetros de calidad de vida con respecto al valor basal; y/o
- (d) mantenimiento o movimiento a una clase funcional inferior según la escala de la OMS.

50 Por ejemplo, en un aspecto el paciente puede experimentar una mejora en la función cardiopulmonar con respecto al valor basal. Se puede utilizar cualquier medida de la función cardiopulmonar; a modo ilustrativo aumenta la DC6M o se reduce el IDB.

En dicho aspecto, mejora la DC6M desde el momento basal en al menos aproximadamente 10 m, por ejemplo, al menos aproximadamente 20 m o al menos aproximadamente 30 m. En muchos casos, se observa que el método de este modo de realización es eficaz para aumentar la DC6M en hasta 50 m o incluso más.

55 En otro aspecto más, el IDB, a modo ilustrativo, tal como se mide tras la PDC6M, se reduce desde el momento basal en al menos aproximadamente 0,5 puntos. En muchos casos, se ha observado que el método de este modo de realización es eficaz para reducir el IDB en hasta 1 punto de índice completo, o incluso más.

60 En otro aspecto, el paciente puede experimentar una mejora en la calidad de vida, a modo ilustrativo, tal como se mide según uno o más de los parámetros de salud registrados en un cuestionario SF-36®. Por ejemplo, se puede obtener una mejora con respecto al valor basal en al menos uno de los parámetros relacionados con la salud física de la SF-36 (salud física, desenvolvimiento físico, dolor del cuerpo y/o salud general) y/o al menos uno de los parámetros relacionados con la salud mental de la SF-36 (vitalidad, funcionamiento social, desenvolvimiento emocional y/o salud mental). Dicha mejora puede adoptar la forma de un aumento de al menos 1, por ejemplo al menos 2 o al menos 3 puntos, en la escala de uno cualquiera o más de estos parámetros.

65 En otro aspecto, el paciente puede experimentar un mantenimiento o mejora de la clase funcional según la escala de

la OMS.

### **C. Prolongación de la vida**

5 En otro modo de realización más, los métodos de tratamiento de la presente divulgación pueden prolongar la vida de un paciente que tiene un estado de hipertensión pulmonar desde el momento del inicio del tratamiento en al menos aproximadamente 30 días. Las variantes de las modalidades a modo ilustrativo de este método han sido expuestas anteriormente.

### **D. Extensión del tiempo de empeoramiento clínico**

10 Otro modo de realización más, con los métodos de la presente divulgación se puede extender el período de tiempo ante un empeoramiento clínico en un paciente que tiene un estado de hipertensión pulmonar y reducir la probabilidad de un episodio de empeoramiento clínico en al menos aproximadamente 25 %. Las variantes de las modalidades a modo ilustrativo de este método han sido expuestas anteriormente.

### **E. Otros objetivos de tratamiento**

20 En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, el paciente puede ser hombre o mujer. Por ejemplo, los fármacos combinados se pueden administrar a un paciente de sexo femenino de acuerdo con cualquiera de los métodos mencionados, incluyendo las variantes indicadas y las modalidades a modo ilustrativo. Alternativamente, se puede administrar ambrisentan a un paciente de sexo masculino, por ejemplo un paciente de sexo masculino en edad fértil, de acuerdo con cualquiera de los métodos mencionados, incluyendo las variantes indicadas y las modalidades a modo ilustrativo de las mismas.

25 En otro modo de realización, los métodos que se proporcionan en el presente documento son útiles para el tratamiento de un estado de hipertensión pulmonar en un paciente de sexo masculino en edad fértil, en el que la fertilidad del paciente no está sustancialmente comprometida. "No sustancialmente comprometida" en el presente contexto significa que la espermatogénesis no está sustancialmente reducida por el tratamiento y que no se han inducido cambios hormonales que sean indicativos o que están asociados a una menor espermatogénesis. La fertilidad masculina puede evaluarse directamente, por ejemplo, por recuento de esperma a partir de muestras de semen, o indirectamente, a través de los cambios hormonales, como hormona estimulante del folículo (HEF), hormona luteinizante (HL), inhbina B y testosterona.

35 En un modo de realización, se proporciona un método para el tratamiento de HAP en un paciente, en el que HAP está asociado a uno o más entre (a) defecto cardíaco congénito, (b) hipertensión portal, (c) uso de un fármaco o toxina distinta a anorexígeno, (d) trastorno tiroideo, (e) glucogenosis, (f) enfermedad de Gaucher, (g) telangiectasia hemorrágica hereditaria, (h) hemoglobinopatía, (i) trastorno mieloproliferativo, (j) esplenectomía, (enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o (1) hemangiomas capilar pulmonar. Las variantes y modalidades a modo ilustrativo de este método han sido expuestas anteriormente.

45 Asimismo, en otro modo de realización, se proporciona un método para el tratamiento de un estado de hipertensión pulmonar clasificado en los grupos 2-5 según la OMS en un paciente. Las variantes y modalidades a modo ilustrativo de este método han sido expuestas anteriormente. En un aspecto, la afección comprende enfermedad de auricular o ventricular del lado derecho del corazón y/o enfermedad valvular del lado izquierdo del corazón. En otro aspecto, la afección está asociada a una o más entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), síndrome de apnea durante el sueño, hipoventilación alveolar, exposición crónica a grandes alturas, displasias pulmonares, obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales y/o arterias pulmonares distales, embolia pulmonar no trombótica, sarcoidosis, histiocitosis X, linfagiomatosis y/o compresión de vasos pulmonares.

### **2.3 Dosificación**

55 Para todos los métodos que se acaban de describir, al menos uno entre o bien ambrisentan o una sal del mismo o bien tadalafil o una sal del mismo se administra en una dosis terapéutica inferior a la normal, que llega a ser terapéuticamente eficaz como consecuencia de la administración con el otro fármaco. No obstante, también se contempla que se puedan administrar tadalafil y ambrisentan en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunos modos de realización, se administra tadalafil en una dosis eficaz y se administra ambrisentan en una dosis terapéuticamente eficaz normal. En otro modo de realización, se administra ambrisentan en una dosis terapéutica inferior a la normal y se administra tadalafil en una dosis terapéuticamente eficaz normal. En otro modo de realización más, tanto ambrisentan como tadalafil se administran en dos terapéuticas inferiores a las normales. Se pretende que expresión "cantidades terapéuticas de tadalafil y ambrisentan o una sal de los mismos" abarque todas las posibles combinaciones de dosis terapéuticas normales e inferiores a las normales de ambrisentan y sus sales terapéuticamente aceptables y tadalafil o su sal terapéuticamente aceptable.

65 En algunos modos de realización, tadalafil o una sal del mismo y ambrisentan o una sal del mismo se administran

por separado o secuencialmente en un período de tiempo eficaz para proporcionar la potenciación de la eficacia.

Ambrisentan y tadalafil se pueden administrar al paciente tanto en una sola dosis o múltiples dosis a través de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares, como por ejemplo los descritos en las patentes y solicitudes de patente, entre los que se incluyen administración bucal, por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral o a través de un dispositivo impregnado o recubierto como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria. En un modo de realización, ambrisentan o una sal del mismo y tadalafil o una sal del mismo se administran por vía intravenosa.

En un modo de realización, se administran por vía oral ambrisentan o una sal del mismo y tadalafil o una sal del mismo. También se pueden administrar en una dosis unitaria combinada tadalafil o una sal del mismo y ambrisentan como, por ejemplo, en un comprimido.

Tal como se ha mencionado antes, se pueden administrar en una cantidad terapéutica o una cantidad eficaz tadalafil o una sal del mismo y ambrisentan o una sal del mismo. Por lo tanto, en algunos modos de realización, la cantidad of ambrisentan o una sal del mismo administrada está comprendida entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 100 mg diariamente o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg diariamente, o entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 50 mg diariamente, o entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 20 mg diariamente. Asimismo, la cantidad de tadalafil o una sal del mismo administrada está comprendida entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg diariamente o entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg diariamente, o entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 200 mg diariamente, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg diariamente, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg diariamente. Se puede administrar al paciente estas dosis diarias agregadas una o dos veces al día.

En un modo de realización, ya se administren en combinación o por separado ambrisentan y tadalafil, la relación entre la cantidad de ambrisentan o una sal del mismo y la cantidad de tadalafil y una sal del mismo puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:10, o alternativamente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:8, o alternativamente entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:5, o alternativamente entre aproximadamente 1:2,5 y aproximadamente 1:3,5 o en un aspecto en particular es aproximadamente 1:3.

Por otra parte, ambrisentan, o una sal del mismo, se administra como una formulación de liberación sostenida y/o tadalafil, o una sal del mismo, se administra como una formulación de liberación inmediata o de liberación sostenida. En la sección que se expone a continuación, se explica esto con mayor detalle.

En un modo de realización, a continuación, el paciente en tratamiento toma ya una dosis de mantenimiento de tadalafil comprendida entre 20 y 40 mg con una dosis normal una vez al día. A este régimen de dosificación se añade después ambrisentan a entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg. Al administrar dichas dosis terapéuticas de ambrisentan, se puede reducir la cantidad de tadalafil a entre aproximadamente 20-40 y aproximadamente 15-30 mg o aproximadamente 10-20 mg diariamente reduciendo en gran medida la incidencia de episodios adversos. Igualmente, al administrar dichas dosis terapéuticas de tadalafil, la cantidad de ambrisentan se puede reducir a entre aproximadamente 5-10 y aproximadamente 3-8 mg o aproximadamente 2-5 mg diariamente reduciendo así en gran medida la incidencia de episodios adversos.

### 3. Principios activos y composiciones

#### 3.1 Formulaciones farmacéuticas

Tal como se ha mencionado, se puede formular por separado una combinación de tadalafil y ambrisentan. Se pueden administrar las formas farmacéuticas que contienen cada uno de los principios activos secuencialmente o en momentos similares (es decir, en combinación o una después de la otra). En otro modo de realización, tadalafil y ambrisentan se formulan conjuntamente en una dosis unitaria combinada. Por consiguiente, en un modo de realización, la divulgación concierne a formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéutica de tadalafil o una sal del mismo, una cantidad terapéutica de ambrisentan o una sal del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro modo de realización, la formulación comprende una cantidad efectiva de ambrisentan o una sal del mismo y/o tadalafil o una sal del mismo. En ciertos modos de realización, las formulaciones se preparan para administración intravenosa u oral. En otro modo de realización más, los dos principios activos se formulan conjuntamente en una dosis unitaria combinada. En otro modo de realización más, los dos principios activos se formulan por separado para administración de terapia combinada.

### 3.2 Formulaciones conjuntas

En ciertos modos de realización de la presente divulgación, ambrisentan y tadalafil se formulan conjuntamente en una dosis unitaria combinada o forma farmacéutica unitaria adecuada para administración oral. En ciertos modos de realización, ambrisentan se prepara como una formulación de liberación sostenida. En ciertos modos de realización, tadalafil se formula para liberación inmediata o liberación sostenida.

En un modo de realización, la formulación es en forma de comprimido o en forma de cápsula. En un modo de realización, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de tadalafil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg de tadalafil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización más, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 200 mg de tadalafil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización más, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg de tadalafil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización más, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg de tadalafil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un modo de realización, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 100 mg de ambrisentan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg de ambrisentan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización más, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 50 mg de ambrisentan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro modo de realización más, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 20 mg de ambrisentan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro modo de realización, la relación entre la cantidad de ambrisentan o una sal del mismo y la cantidad de tadalafil o una sal del mismo, en la formulación, puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:10, o alternativamente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:8, o alternativamente entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:5, o alternativamente entre aproximadamente 1:2,5 y aproximadamente 1:3,5 o en un aspecto en particular es aproximadamente 1:3.

En dicho modo de realización, la composición de ambrisentan se coloca en una porción del comprimido que está separado, pero en contacto, con la porción del comprimido que contiene la composición de tadalafil. Debe entenderse que la forma farmacéutica unitaria puede comprender simplemente la composición de ambrisentan y la composición de tadalafil comprimidas en un comprimido multiestratificado o se puede procesar de forma convencional en otra forma farmacéutica unitaria convencional, como por ejemplo cápsulas. Los comprimidos o cápsulas multiestratificados adecuados para su uso en la presente divulgación se pueden fabricar aplicando los métodos conocidos en la técnica, con el empleo de la maquinaria normal.

Los comprimidos pueden comprender dos capas, es decir, una primera capa que comprende tadalafil y que se formula para liberación inmediata o sostenida, y una segunda capa que comprende ambrisentan y que se formula para liberación sostenida. Alternativamente, el comprimido multiestratificado puede comprender una capa interior y una capa exterior, en el que la capa interior comprende la formulación de ambrisentan de liberación sostenida y en el que la capa exterior comprende la capa de tadalafil de liberación inmediata o sostenida. En otro modo de realización, se formulan conjuntamente ambrisentan y tadalafil en una cápsula, en el que la cápsula permite la liberación inmediata o la liberación sostenida de tadalafil y la liberación sostenida de ambrisentan. Por ejemplo, la cápsula puede contener gránulos tanto de tadalafil como de ambrisentan, en la que se formulan los gránulos para que tadalafil esté disponible para liberación inmediata o liberación sostenida y ambrisentan se formula para liberación sostenida. Alternativamente, la cápsula puede contener una formulación de liberación inmediata o liberación sostenida líquida de tadalafil y una formulación de liberación sostenida sólida de ambrisentan. Sin embargo, dichos modos de realización son un ejemplo, no pretendiéndose limitar las formulaciones de la presente divulgación.

Se puede fabricar un comprimido multiestratificado por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida, como por ejemplo polvo o granulado, opcionalmente, mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o agente disgregante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, se pueden recubrir los comprimidos y ranurarse.

Los comprimidos pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen los principios activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes pueden ser por ejemplo diluyentes inertes, como carbonato cálcico o sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica,

povidona, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y disgregantes, como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden dejarse sin recubrir o se pueden recubrir a través de las técnicas conocidas entre las que se incluyen microencapsulación para retrasar la disgregación y absorción en el trato gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal como monoestearato de glicerina o diestearato de glicerilo, en solitario o con una cera.

### 3.3 Formulaciones adicionales

Las formulaciones contempladas también por la presente divulgación también pueden ser para administración por inyección, e incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de algodón o aceite de cacahuete, así como en forma de elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se pueden utilizar convenientemente para inyección, si bien son menos preferentes en el contexto de la presente divulgación. Se pueden emplear también etanol, glicerol, propilén glicol, polietilén glicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada por ejemplo con el uso de un recubrimiento, como por ejemplo lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, como por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, trimerosal y similares. Se contemplan las mismas formulaciones para administración de ambrisentan y tadalafil por separado.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el componente en la cantidad necesaria en el disolvente apropiado con los demás ingredientes diversos, tal como se han enumerado, según se requiera, seguido de esterilización por filtrado. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los distintos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios entre los antes enumerados. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferentes son las técnicas de secado al vacío y la técnica de liofilizado que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional que se desee a partir de una solución esterilizada por filtración previamente.

Las formas ideales de los aparatos para la administración de las nuevas combinaciones para hipertensión pulmonar y otros métodos de la divulgación consisten por ejemplo en (1) o bien una jeringuilla que comprende 2 compartimientos que contienen los 2 principios activos listos para su uso o bien (2) un kit que contiene dos jeringuillas listas para su uso.

Al fabricar la composición farmacéutica que incluye ambrisentan y tadalafil, normalmente se diluyen los principios activos con un excipiente o vehículo y/o se encierran dentro de dicho vehículo que pueda adoptar la forma de cápsula, sobrecito, papel u otro envase. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser en forma de material sólido, semisólido o líquido (como se ha mencionado antes), que actúa como vehículo, soporte o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grajeas, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como medio sólido o líquido), pomadas que contienen por ejemplo hasta un 10 % en peso de los compuestos activos, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones también pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes, como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes de humectación; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como metil- y propil hidroxibenzoatos; agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

Las composiciones de la presente divulgación se pueden formular también para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras la administración al paciente empleando los procedimientos conocidos en la técnica. Tal como se ha explicado, dada la reducida biodisponibilidad de ambrisentan, las formulaciones de liberación sostenida son preferentes generalmente. Los sistemas de entrega del fármaco de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. En las patentes estadounidenses Nos. 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Se proporcionan ejemplos de sistemas de liberación controlada.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosis unitaria. La expresión "formas de dosis unitaria" o "dosis unitaria combinada" se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosis unitarias para pacientes humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de los principios activos calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación a un excipiente farmacéutico adecuado (p.ej., un comprimido, una cápsula, una ampolla). Los agentes activos de la divulgación son eficaces a lo largo de un

5 amplio intervalo de dosificación y se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Debe entenderse, sin embargo, que será el médico quien determine la cantidad de cada agente activo administrada en realidad, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la ruta de administración seleccionada, los compuestos reales que se administren y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente como individuo, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

10 Para preparar las composiciones sólidas como comprimidos, se mezclan los principios activos principales con un excipiente farmacéutico para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se habla de estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, significa que los principios activos están dispersados de forma uniforme en la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras o cápsulas.

15 Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación se pueden revestir o se pueden componer de otra forma para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para protegerla de las condiciones ácidas en el estómago. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un elemento de dosis interior y un elemento de dosis exterior, presentándose éste segundo en forma de una cubierta sobre el primero. Ambrisentan y el (los) agente(s) que se administra conjuntamente pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el elemento interior pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden utilizar diversos materiales para dichas capas entéricas o recubrimientos, incluyéndose entre dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

20 Otros modos de realización de la divulgación adicionales incluyen kits que comprenden una cantidad terapéutica de ambrisentan o una sal del mismo y una cantidad terapéutica de tadalafil o una sal del mismo.

25 Los ejemplos que se exponen a continuación se incluyen para demostrar los modos de realización de la divulgación preferentes. Las personas especializadas en la técnica deberán apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que se exponen a continuación representan técnicas que según las indagaciones del autor de la invención funcionan en la práctica de la divulgación y que por tanto se pueden considerar como modos de realización preferentes en la práctica.

### Ejemplos

35 El Tadalafil tal como se utiliza en la presente divulgación está disponible en el mercado y se puede preparar a través de los métodos convencionales, como por ejemplo los que se describen en la patente estadounidense No. 5.859.006. Ambrisentan también está disponible en el mercado o se puede preparar a través de los métodos convencionales, como por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense No. 5.703.017. Por otra parte, las abreviaturas que se utilizan en ellos tienen los siguientes significados:

40  $\mu\text{M}$  = micromolar  
 $\mu\text{m}$  = micra  
 cm = centímetro  
 kg = kilogramo  
 45 mA = miliamperio  
 min = minuto  
 mm = milímetro  
 mM = milimolar  
 mpk = miligramo por kilogramo (peso corporal)  
 50 ms = milisegundo  
 nM = nanomolar  
 AMB = ambrisentan  
 TAD = tadalafil  
 BOS = bosentan  
 55 MAC = macitentan  
 ET-1 = endotelina-1

### EJEMPLO 1

60 **Ambrisentan y tadalafil relajan la contracción inducida por endotelina de aortas y arterias pulmonares de rata**

65 En este ejemplo se examinan los efectos farmacológicos de la combinación de ambrisentan y tadalafil en comparación con su efecto por separado, en relación con su capacidad para relajar preparaciones arteria pulmonar y aorta torácica de rata aisladas.

Actualmente se utiliza el antagonista de receptor de endotelina tipo A selectivo ambrisentan (Letairis®) y el inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 tadalafil (Adcirca®) para tratar hipertensión arterial pulmonar. Se relajaron anillos arteriales intrapulmonares intactos de rata aislados contraídos con 8 nM endotelina-1 (Et-1) con 10 nM de ambrisentan (de Gilead Sciences, Inc.) y 30 nM de tadalafil (de Sequoia Research Products Ltd, Pangbourne, RU) en un  $30 \pm 13$  % (media  $\pm$  SEM, n=3) y  $12 \pm 5$  % (n=3), respectivamente, en cambio la combinación de ambos fármacos relajó los anillos arteriales intrapulmonares intactos en un  $77 \pm 5$  % (FIG. 1, n=3, P<0,01 frente a la mono-administración de ambrisentan o tadalafil).

De manera similar, la mono-administración de 10 nM de ambrisentan y 30 nM de tadalafil relajó los anillos aórticos torácicos intactos de rata aislada en presencia de 8 nM de ET-1 en un  $32 \pm 3$  % (n=3) y  $16 \pm 4$  % (n=3), respectivamente. La combinación de 10 nM de ambrisentan y 30 nM de tadalafil relajó la contracción inducida por ET-1 de los anillos aórticos torácicos intactos en un  $81 \pm 7$  % (FIG. 1, n=3; P<0,01 frente a la mono-administración de ambrisentan o tadalafil). El valor IC<sub>50</sub> para tadalafil para relajar los anillos aórticos contraídos con ET-1 se redujo de 79 nM a 16 nM en presencia de 10 nM de ambrisentan.

En los anillos aórticos desnudos sin endotelio, tadalafil no inhibió la contracción inducida por ET-1 mientras que 10 nM de ambrisentan redujo la contracción en un  $26 \pm 7$  % (n=4); la combinación de fármacos no fue más eficaz que la mono-administración de ambrisentan.

Estos datos señalan que la combinación de ambrisentan y tadalafil inhibe la vasoconstricción inducida por endotelina y que se requiere el endotelio para producir su efecto de potenciación en la vasorrelajación.

## EJEMPLO 2

**ARE tipo A selectivo y el inhibidor de PDE 5 presentan una acción conjunta en la relajación de la contracción de arterias pulmonares inducida por endotelina, mientras que ARE no selectivo e inhibidor de PDE 5 no presentan dicha acción conjunta**

Este ejemplo confirma la acción conjunta beneficiosa de ambrisentan y tadalafil tal como se observa en el Ejemplo 1 y sigue investigando el mecanismo que subyace tras dicha acción conjunta.

Ambrisentan (Letairis®) es un antagonista de receptor de tipo A selectivo aprobado para el tratamiento de PAH. Bosentan (Tracleer®) es un antagonista de receptor de endotelina no selectivo (tipos A y B) para PAH. Macitentan (segunda generación de Bosentan) es un antagonista de receptor de endotelina no selectivo en fase III para PAH. Tadalafil (Adcirca® y Cialis®) es un Inhibidor de PDE 5 para HAP y disfunción eréctil (DE).

### **Método: Ensayo de función vascular ex-vivo**

Se aislaron arterias intrapulmonares (200-500  $\mu$ m) y aortas de ratas Sprague Dawley (300-320 g) y se cortaron en anillos de 1-2 mm. Se montaron los anillos en una miografía y se contrajeron con una concentración submáxima (8 nM) de ET-1. Se evaluaron Ambrisentan, Bosentan, Macitentan y Tadalafil por separado y en combinación en los anillos contraídos con ET-1.

### **Resultados:**

La **FIG. 2** muestra los efectos de Tadalafil con Ambrisentan, Bosentan o Macitentan para atenuar la contracción inducida por ET-1 en los anillos arteriales pulmonares de rata.

Se relajaron los anillos arteriales intrapulmonares intactos de rata aislados contraídos con 8 nM de endotelina-1 (ET-1) con 10 nM de ambrisentan y 30 nM de tadalafil en un  $29 \pm 1$  % (media  $\pm$  SEM, n=4) y  $22 \pm 2$  % (n=4), respectivamente, en cambio la combinación de los dos fármacos relajó los anillos arteriales intrapulmonares intactos en un  $85 \pm 3$  % (**FIG. 2**, n=4, P<0,01 frente a la mono-administración de ambrisentan o tadalafil).

En contraposición, la combinación de 30 nM de tadalafil con 100 nM de bosentan o 30 nM de macitentan, dos antagonistas de receptor de endotelina tipo A y B no selectivos, relajaron la contracción dependiente de ET-1 de los anillos arteriales intrapulmonares intactos en un  $50 \pm 4$  % (**FIG. 2**, n=4, P<0,05 frente a las mono-administraciones de bosentan y tadalafil o la combinación de ambrisentan con tadalafil) o  $48 \pm 8$  % (**FIG. 2**, n=7, P<0,05 frente a las mono-administraciones de macitentan y tadalafil o la combinación de ambrisentan con tadalafil). Las mono-administraciones de 100 nM de bosentan y 30 nM de macitentan produjeron un efecto vasorrelajante similar al de 10 nM de ambrisentan y relajaron los anillos arteriales intrapulmonares intactos contraídos con 8 nM de ET-1 en un  $25 \pm 1$  % (n=4) y  $31 \pm 2$  % (n=4), respectivamente.

La **FIG. 3** muestra los efectos de TAD con AMB o BOS para atenuar la contracción de anillos aórticos de rata inducida por ET-1. También en este caso, el efecto de la combinación de AMB y TAD fue prácticamente el doble de la suma de la administración de cada fármaco por separado. En contraposición, dicha potenciación de la eficacia no fue observada para la combinación de TAD y BOS.

En la **FIG. 4**, Los gráficos de contracción muestran los efectos de TAD en combinación con AMB o BOS en la contracción de anillos aórticos de rata inducida por ET (arriba; sin tratamiento; centro: AMB+TAD; abajo: BOS+TAD). Aparentemente, la combinación de AMB y TAD es mucho más eficaz que la combinación de BOS y TAD.

5 En anillos arteriales pulmonares desnudos sin endotelio, 30 nM de tadalafil no inhibieron la contracción inducida por ET-1, en cambio 10 nM de ambrisentan redujo la contracción en un  $23 \pm 4 \%$  (n=4); la combinación de fármacos no fue más eficaz que la mono-administración de ambrisentan (**FIG. 5**). La **FIG. 5**, por lo tanto, demuestra que el endotelio está relacionado con el efecto de los antagonistas de receptor ET con TAD.

10 En presencia de 1 mM de BQ-788, un antagonista de receptor de endotelina de tipo B selectivo, el efecto de la combinación de 10 nM de ambrisentan con 30 nM de tadalafil se redujo significativamente de  $85 \pm 3 \%$  (n=4) a  $56 \pm 7 \%$  (**FIG. 6**, n=4,  $P < 0,05$  frente a la combinación de ambrisentan con tadalafil) que está cercano al efecto aditivo de 30 nM de tadalafil con 100 nM de bosentan o 30 nM de macitentan. BQ-788 no tuvo efecto en la relajación al combinar tadalafil con bosentan (**FIG. 6**).

15 Estos datos señalan que la acción conjunta de ambrisentan y tadalafil para inhibir la vasoconstricción inducida por endotelina y el receptor de endotelina de tipo B en el endotelio contribuye al efecto de potenciación en la relajación. El mecanismo se explica y queda ilustrado en la **FIG. 7**. La **FIG. 7** ilustra la señalización de ET-1 y PDE5 en células endoteliales y células del músculo liso. Un ARE de tipo A selectivo como AMB y un inhibidor de PDE 5 como TAD se dirigen a la vasorelajación desde dos rutas diferentes que llevan una potenciación de la eficacia (**FIG: 8**), en cambio un ERA no selectiva o un ERA de tipo B selectivo y un inhibidor de PDE 5 no suelen tener dichos efectos beneficiosos ya que se dirigen a la misma ruta (**FIG. 9**).

20 Basándose en este mecanismo, por tanto, se puede extrapolar la acción conjunta observada en este ejemplo que se basa en la combinación de ambrisentan y tadalafil a otros ARE de tipo A selectivos e inhibidores de PDE 5.

**EJEMPLO 3**

30 **ARE tipo A selectivo e inhibidor de PDE 5 atenuaron hipertensión arterial pulmonar (HAP) inducida por hipoxia**

Este Ejemplo demuestra la acción conjunta de ambrisentan y tadalafil en un modelo animal de hipertensión arterial pulmonar (PAP).

35 **Método: Modelo animal de hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

Se alojaron ratas SD macho (225 -250 g) en cámaras en condiciones normóxicas (nivel del mar) o hipóxicas (10 % de oxígeno) durante 3 semanas.

40 Se administró a las ratas una dosis de vehículo (0,5 % de hidroxipropil metil celulosa (HPMC), 0,2 % de Tween 80, y 0,9 % de alcohol bencílico en agua), AMB o TAD (una vez al día) comenzando el día en el que fueron colocadas en las cámaras. Se recogió plasma al concluir el ensayo con los animales. En la Tabla 1 se enumeran los animales utilizados en este estudio, junto con los tratamientos que recibieron.

45 **Tabla 1**

Grupo	N	Manipulación	Tratamiento	Duración
1	8	Normoxia	Vehículo	3 semanas
2	12	Hipoxia	Vehículo	3 semanas
3	12	Hipoxia	10 mpk TAD	3 semanas
4	12	Hipoxia	1 mpk AMB	3 semanas
5	12	Hipoxia	10 mpk AMB	3 semanas
6	12	Hipoxia	1 mpk AMB+ 10 mpk TAD	3 semanas
7	12	Hipoxia	10 mpk AMB + 10 mpk TAD	3 semanas

50 Para AMB, 1 mg por kg de peso corporal (mpk) tuvo como resultado aproximadamente 17 nM concentración en plasma libre o sin unir cuando se administraron por separado o aproximadamente 13 nM concentración en plasma libre o sin unir cuando se administró en combinación con TAD. La concentración en plasma libre o sin unir para la dosis 20 mpk de AMB fue aproximadamente 104 nM en ambos casos. La concentración en plasma de TAD libre o sin unir fue aproximadamente 24 nM cuando se administraron por separado, o aproximadamente 26 nM cuando se administraron con AMB, ya fuera 1 mpk o 10 mpk.

**Resultados:**

5 En comparación con los animales tratados con el vehículo el tratamiento con mono-administración de TAD o AMB inhibió la presión arterial pulmonar media (mPAP) inducida por hipoxia (**FIG. 10**). TAD, 1 mpk AMB y 10 mpk AMB presentaron un  $23.2 \pm 1.3$  %,  $28.4 \pm 1.1$  % y  $42.1 \pm 2.4$  % de inhibición de PAP (mPAP  $\pm$  SEM), respectivamente.

10 Cuando se administraron en combinación, TAD y 1 mpk AMB llevó a un  $60.8 \pm 3.7$  % de inhibición de PAP, que fue estadística y significativamente más que el efecto aditivo de la administración de cada agente por separado ( $51.6 \pm 1.8$  %,  $p < 0,05$ ). Igualmente, la administración conjunta de TAD y 10 mpk de AMB consiguió un  $71,7 \pm 2.3$  % de inhibición de PAP que fue estadística y significativamente más que el efecto aditivo de la administración de cada agente por separado ( $65.3 \pm 1.9$  %,  $p < 0,05$ ).

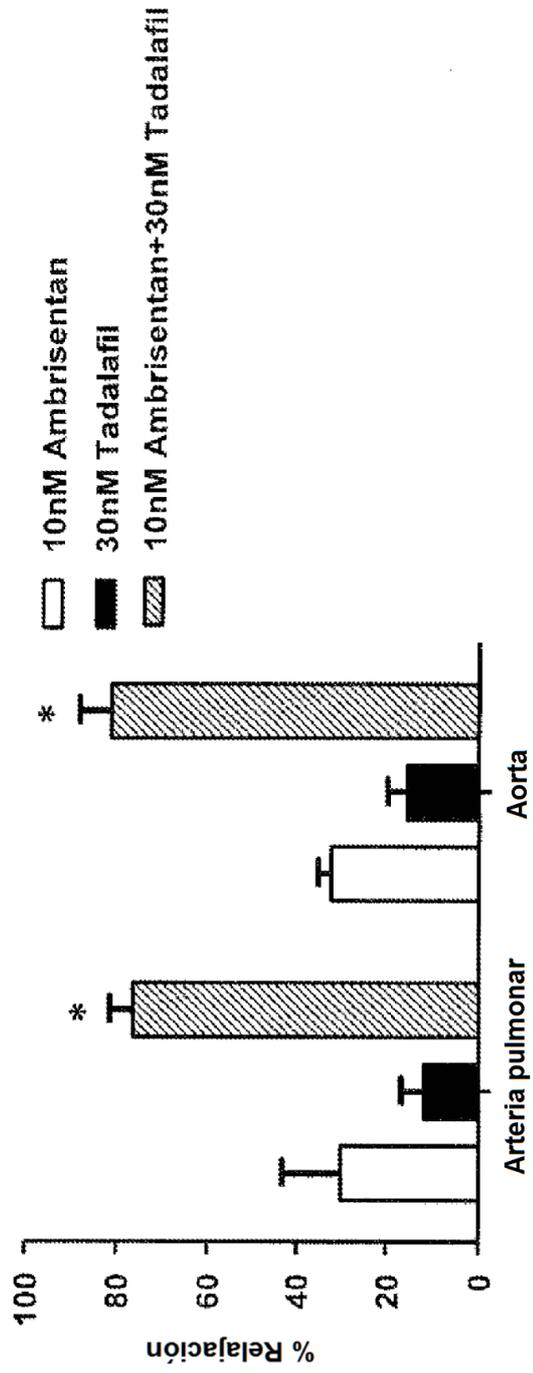
Por lo tanto, este ejemplo demuestra, *in vivo*, la acción conjunta de ambrisentan y tadalafil para inhibir PAH.

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en un paciente humano, ajustando uno o más parámetros hemodinámicos hacia un nivel más normal con respecto al valor basal, comprendiendo la composición: una cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentan o una sal del mismo en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de tadalafil o una sal del mismo,
- 10 en la que la relación en peso entre ambrisentan o sal del mismo a tadalafil o sal del mismo está en un intervalo de 1:1 a 1:10, y  
en la que la eficacia de administración de la cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentan o sal del mismo en combinación con la cantidad terapéuticamente eficaz de tadalafil o sal del mismo es superior a la suma de la eficacia de la administración de cada agente por separado.
- 15 2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación en peso entre ambrisentan o sal del mismo a tadalafil o sal del mismo está en un intervalo de 1:2 a 1:5.
3. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición se administra por vía oral o parenteral.
- 20 4. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición es un comprimido o una cápsula.
5. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentan o sal del mismo es de 1 mg a 100 mg diariamente.
- 25 6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentan o sal del mismo es de 2 mg a 20 mg diariamente.
- 30 7. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de tadalafil o sal del mismo es de 5 mg a 500 mg diariamente.
8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de tadalafil o sal del mismo es de 10 mg a 100 mg diariamente.
- 35 9. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición se administra una vez al día.
- 40 10. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la HAP es HAP idiopática, HAP familiar o HAP asociada a otra enfermedad o afección.
11. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la HAP en el momento basal es de Clases II, III o IV según la OMS.

FIG. 1



**FIG. 2**

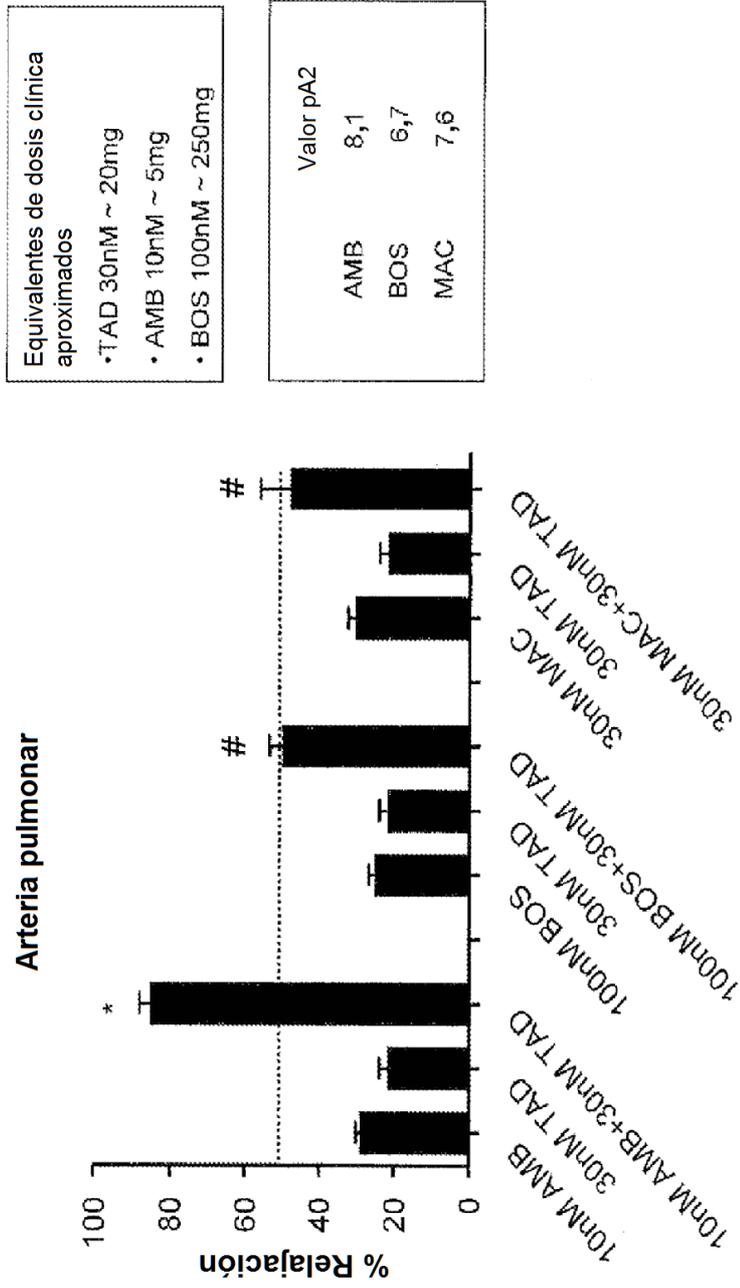
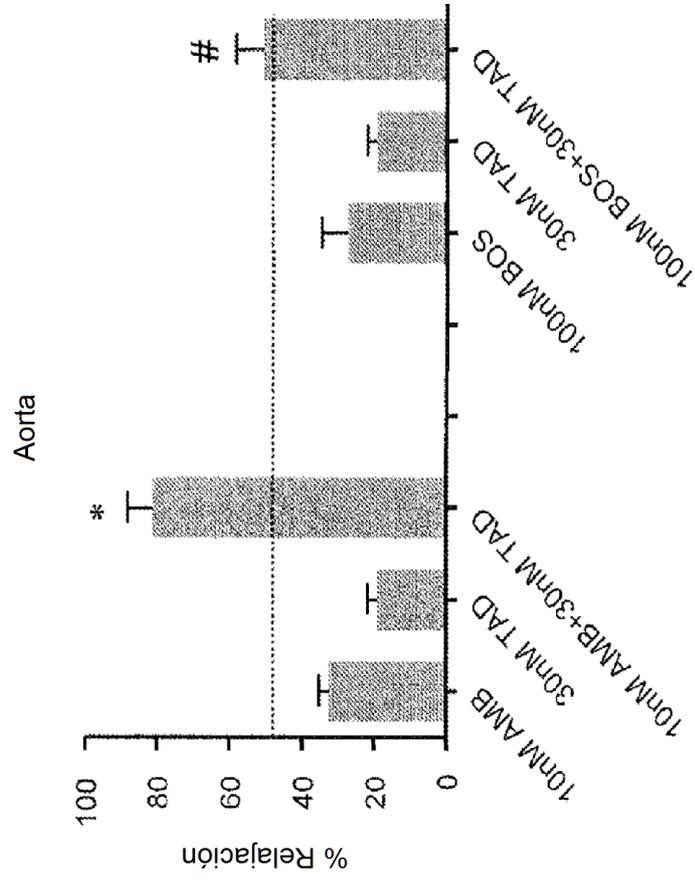
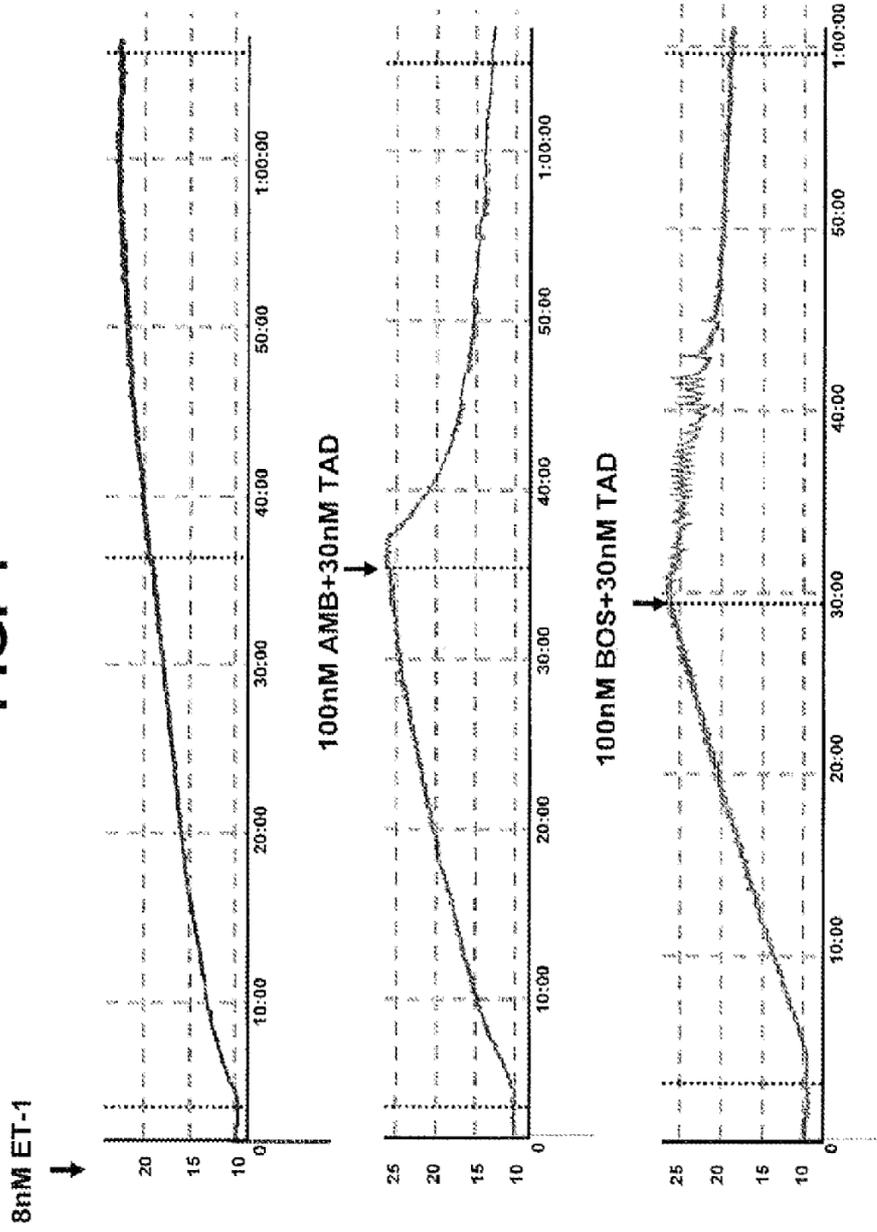


FIG. 3

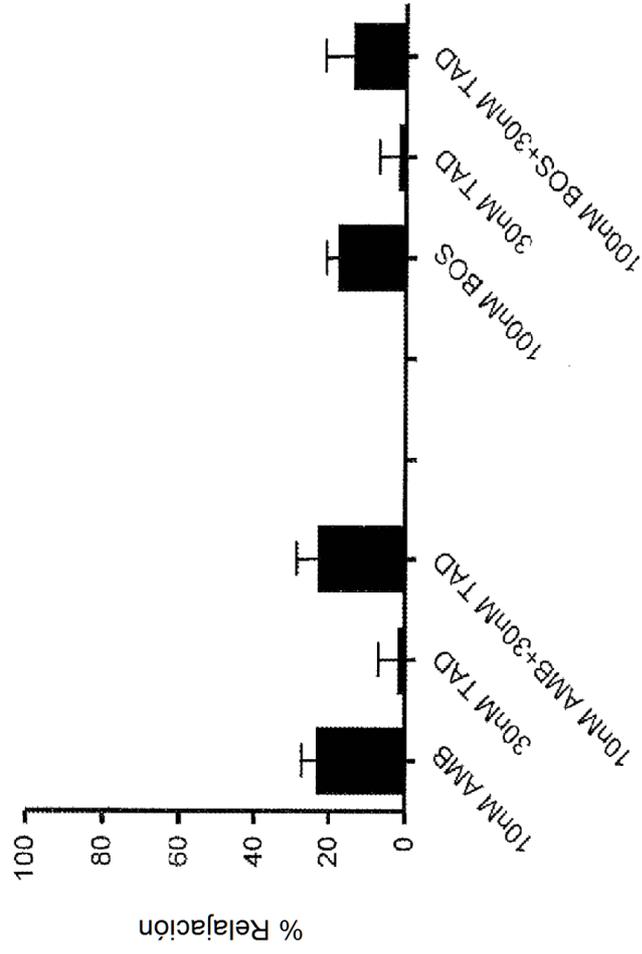


**FIG. 4**



**FIG. 5**

Arteria pulmonar desnuda



**FIG. 6**

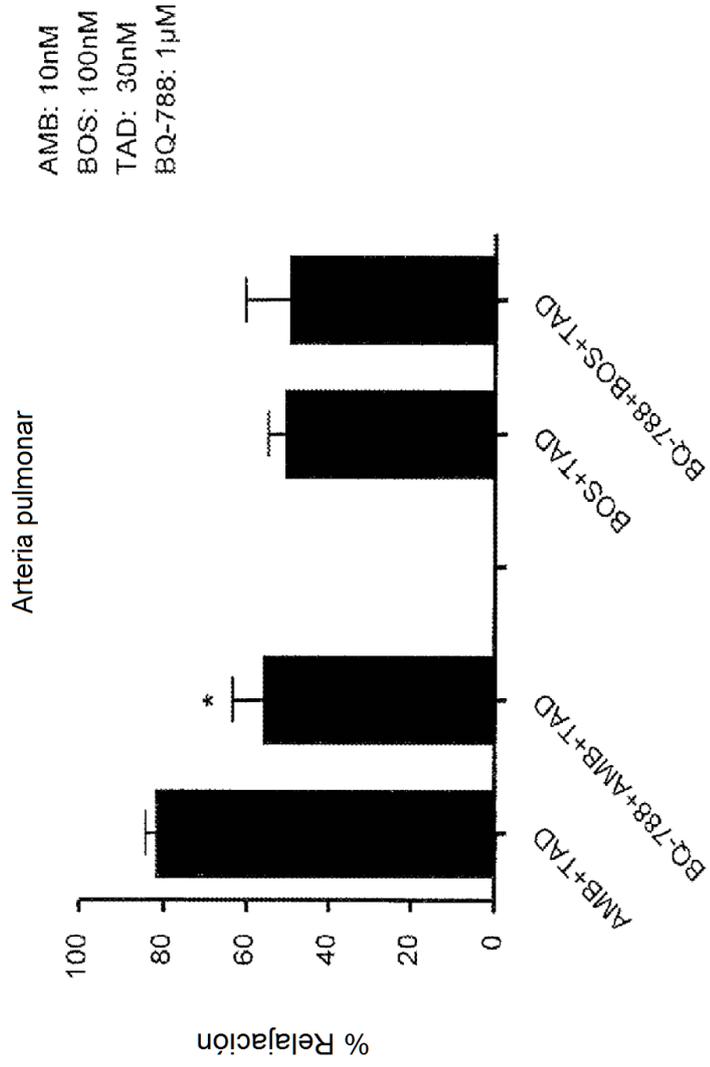


FIG. 7

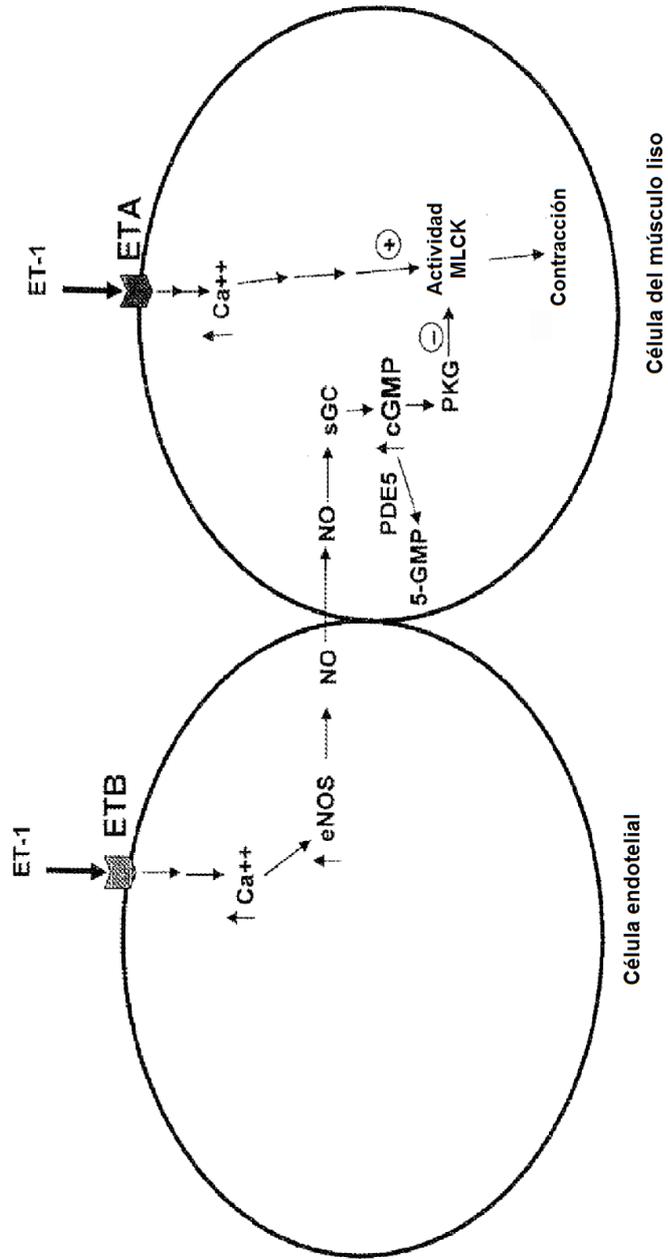


FIG. 8

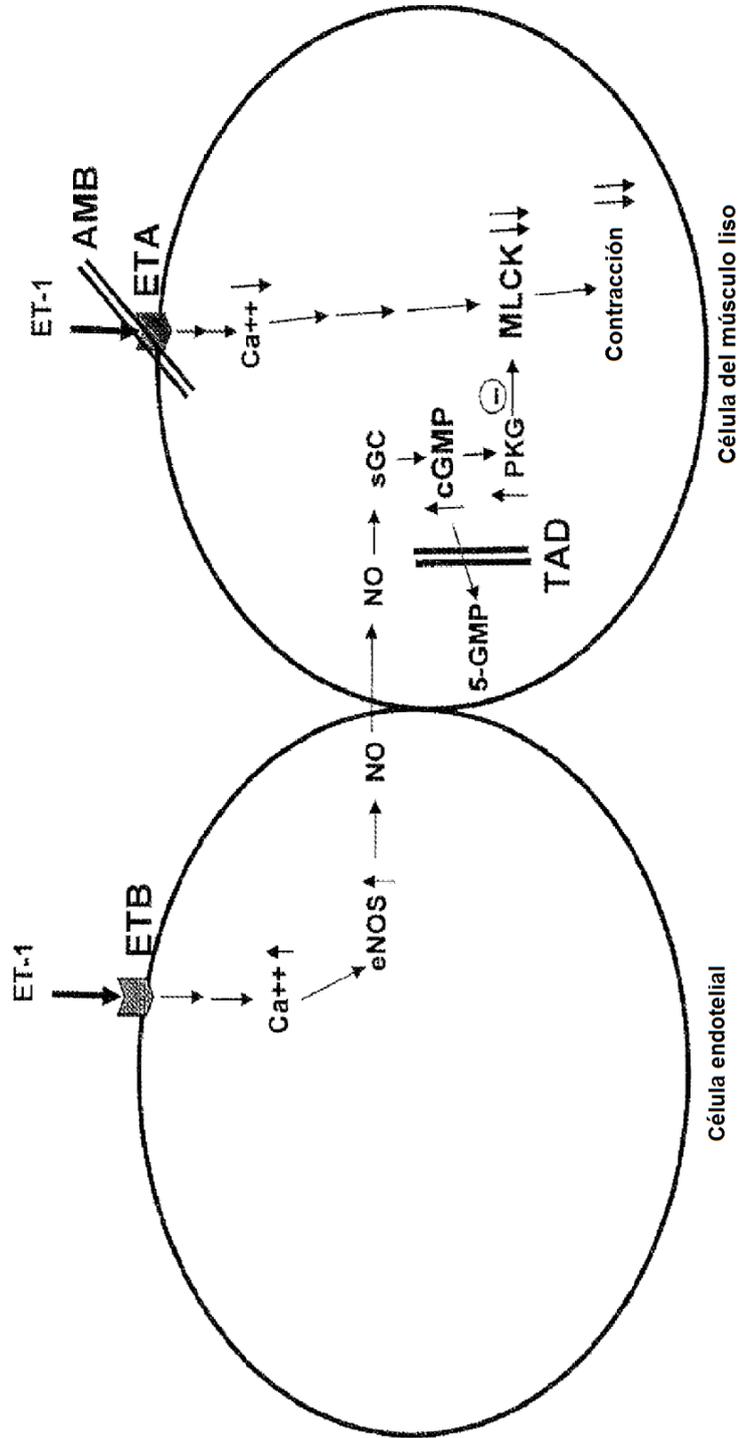
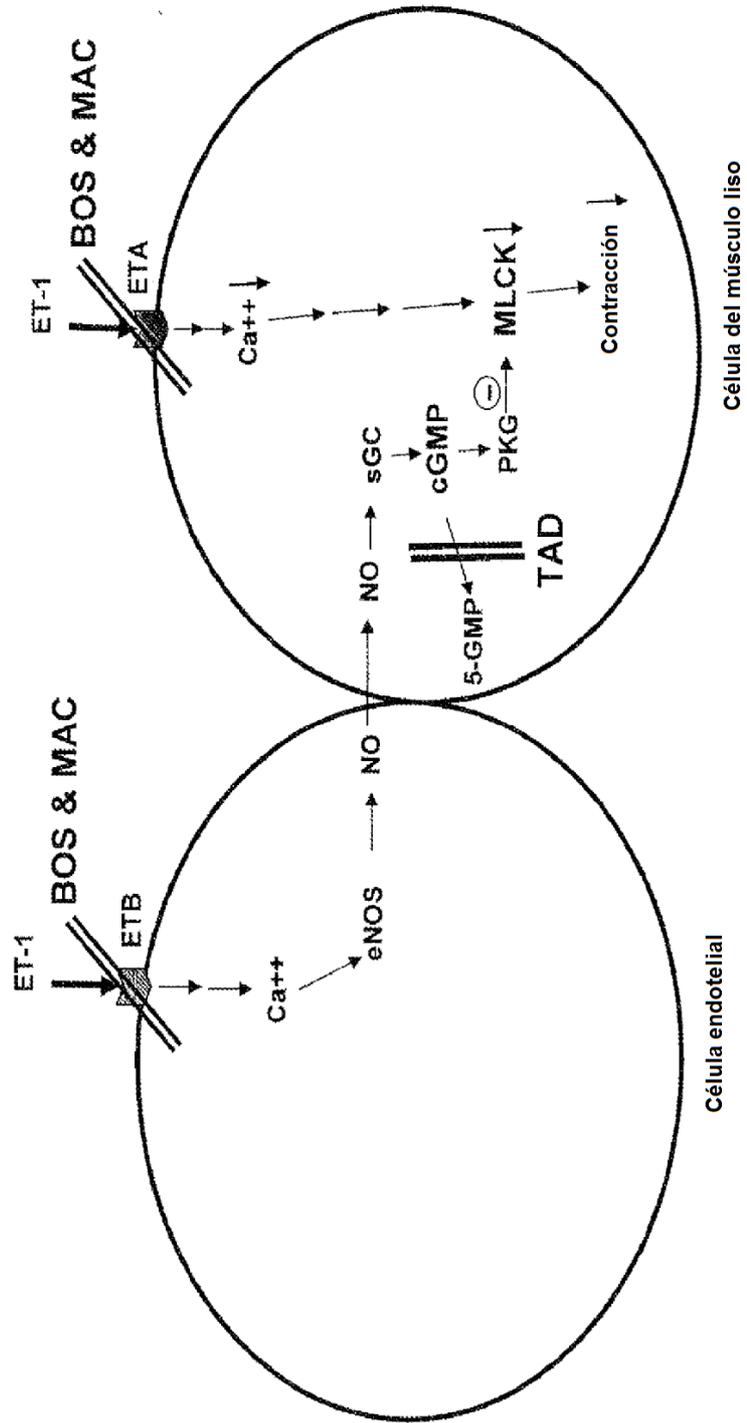
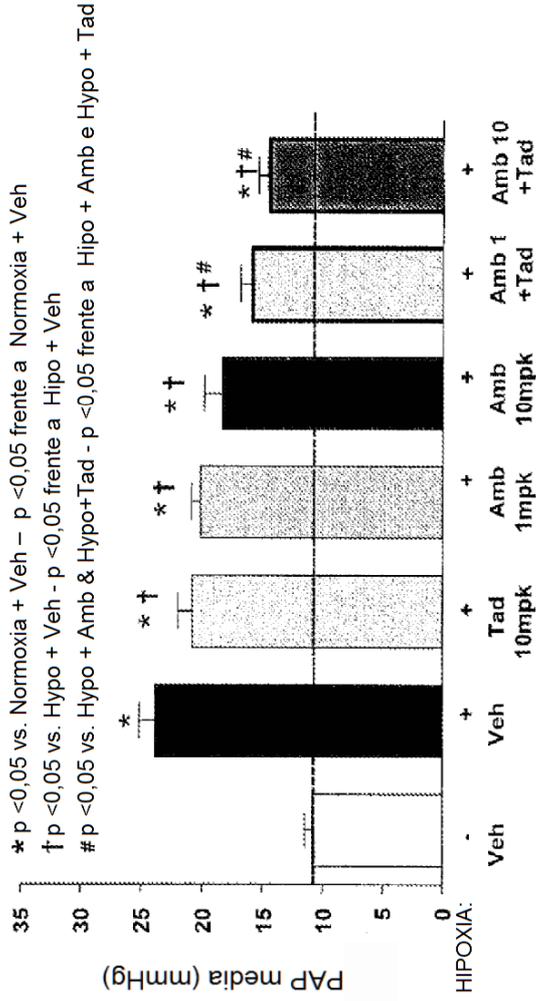


FIG. 9



**FIG. 10**



Grupo	n	% inhibición medida	% inhibición calculada (Σ)
TAD	11	23,2 ± 1,3	-
1 mpk AMB	12	28,4 ± 1,1	-
10 mpk AMB	12	42,1 ± 2,4	-
TAD + 1 mpk AMB	12	60,8 ± 3,7*	51,6 ± 1,8
TAD + 10 mpk AMB	11	71,7 ± 2,3*	65,3 ± 1,9

Datos expresados como Media ± SEM \*p <0,05 frente suma calculada (Σ) de % inhibiciones de TAD + AMB individuales