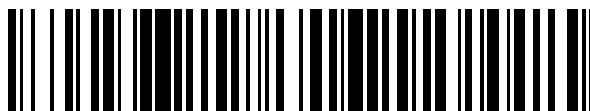


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 176**

51 Int. Cl.:

A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 31/5578 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2009** **E 17191033 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019** **EP 3300729**

54 Título: **Composiciones terapéuticas que contienen macitentan**

30 Prioridad:

13.08.2008 WO PCT/IB2008/053252

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
27.05.2020

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

CLOZEL, MARTINE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

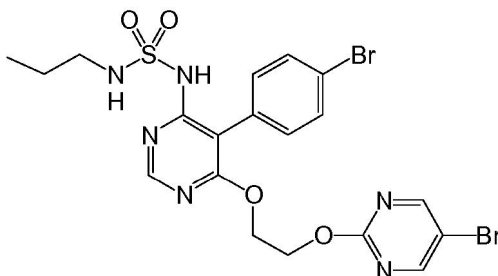
ES 2 763 176 T3

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 terapéuticas que contienen macitentan

La presente invención se refiere a un producto que contiene macitentan, es decir el compuesto de fórmula (I) siguiente



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, en combinación con por lo menos un compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP), como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como este producto para uso terapéutico, de manera simultánea, separada o durante un período de tiempo, en el tratamiento de una enfermedad en la cual está involucrada la endotelina, concretamente la hipertensión pulmonar.

La publicación PCT WO 02/053557 describe antagonistas del receptor de endotelina, incluyendo el compuesto de fórmula (I) y el uso de dichos antagonistas del receptor de endotelina en el tratamiento de diversas enfermedades en las cuales está involucrada la endotelina (por ejemplo, falla cardíaca, angina pectoris, hipertensión pulmonar y sistémica, y disfunción eréctil).

Los compuestos que tienen propiedades agonistas del receptor de prostaciclina (IP) han sido descritos principalmente en los siguientes documentos:

- Patente de los Estados Unidos de Norteamérica número US 4.683.330, que describe el compuesto treprostinil y sales y análogos del mismo;
- La patente número US 4.539.333, que describe epoprostenol sódico;
- La patente número US 4.692.464, que describe el compuesto iloprost y sales y análogos del mismo;
- La patente número US 4.474.802, que describe el compuesto beraprost y sales y análogos del mismo;
- La patente número US 7.205.302, que describe, entre otros, derivados 5,6-difenilpirazina que tienen propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP), y sales y análogos de los mismos, y en particular los compuestos conocidos bajo los nombres de código MRE-269 y NS-304 (K. Kuwano et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (2007), 322(3), 1181-1188).

Paralelamente, el documento WO 2004/017993 describe el uso del antagonista del receptor de endotelina bosentan junto con el agonista del receptor de prostaciclina epoprostenol sódico para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar.

El solicitante ha descubierto que la combinación de macitentan con un compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) resulta en un potente efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades en las cuales está involucrada la endotelina. De manera adicional, se espera que los efectos secundarios posibles relacionados con los compuestos que tienen propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) (por ejemplo, rubor o hipotensión sistémica) se vean disminuidos.

Un primer objeto de esta invención se relaciona entonces con un producto que contiene macitentan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un (y preferentemente un) compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un objeto adicional de esta invención es un producto que contiene macitentan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un (y preferentemente un) compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso terapéutico, de manera simultánea, separada, o durante un período de tiempo, en el tratamiento de una enfermedad en la cual está involucrada la endotelina.

Los siguientes párrafos proveen definiciones de los diversos términos empleados en la presente solicitud de patente, y están destinados a ser aplicados de manera uniforme a través de la memoria descriptiva y

reivindicaciones, salvo que una definición diferente presentada explícitamente provea un significado más amplio o más restrictivo.

Macitentan es el INN actualmente propuesto para el compuesto de fórmula (I) y por lo tanto este nombre será empleado para designar el compuesto de fórmula (I) en la presente solicitud de patente.

“De manera simultánea” o “simultáneamente”, cuando se refiere a un uso terapéutico, significa en la presente solicitud de patente, que el uso terapéutico al que se hace referencia consiste en la administración de dos o más ingredientes activos por la misma ruta en el mismo momento.

“De manera separada” o “separadamente”, cuando se refiere a un uso terapéutico, significa en la presente solicitud de patente, que el uso terapéutico al que se hace referencia consiste en la administración de dos o más ingredientes activos a aproximadamente el mismo momento por al menos dos rutas diferentes.

Por administración terapéutica “durante un período de tiempo” se quiere decir en la presente solicitud de patente la administración de dos o más ingredientes en momentos diferentes, y en particular un método de administración de acuerdo con el cual la administración completa de uno de los ingredientes activos es completada antes de que comience la administración del otro o de los otros ingredientes. De esta manera es posible administrar uno de los ingredientes activos durante varios meses antes de la administración de otro ingrediente o ingredientes activos. En este caso, no ocurre una administración simultánea. Otra administración terapéutica durante un período de tiempo consiste en la administración en el tiempo de dos o más ingredientes activos de la combinación empleando diferentes frecuencias de administración para cada uno de los ingredientes activos, con lo cual en ciertos momentos en el tiempo ocurre la administración simultánea de todos los ingredientes activos de la combinación, mientras que en otros momentos de tiempo puede ocurrir la administración de sólo una parte de los ingredientes activos de la combinación (por ejemplo, en el caso de una combinación de macitentan con NS-304, la administración terapéutica durante un período de tiempo podría ser tal que macitentan será administrado una vez al día mientras que NS-304 será administrado dos veces por día).

Por “enfermedad en la cual está involucrada la endotelina” se quiere decir, en particular, hipertensión, hipertensión pulmonar (incluyendo hipertensión arterial pulmonar), arteriopatía diabética, falla cardíaca, disfunción eréctil, angina pectoris o fibrosis pulmonar.

Por “compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP)” se quiere decir un compuesto que, cuando se lo somete a la “Prueba para la determinación de EC₅₀ de agonista receptor de prostaciclina (IP)” descrito en la presente solicitud de patente, este presenta un valor EC₅₀ menor o igual que 500 nM.

Los ejemplos específicos de compuestos que tienen propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) incluyen treprostnil y sus sales farmacéuticamente aceptables, epoprostenol y sus sales farmacéuticamente aceptables, iloprost y sus sales farmacéuticamente aceptables, beraprost y sus sales farmacéuticamente aceptables, 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-N-(metilsulfonil)acetamida (NS-304) y sus sales farmacéuticamente aceptables, y ácido {4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}acético (MRE-269) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales de adición ácidas y/o básicas orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Se puede hacer referencia a “Salt selection for basic drugs”, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201–217.

Además, cualquier referencia a macitentan o a un compuesto que tenga propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) debe ser entendida como refiriéndose también a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según sea apropiado y conveniente.

Preferentemente, el producto de acuerdo con esta invención será tal que macitentan y el compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) están destinados a un uso terapéutico que tiene lugar de manera simultánea o durante un período de tiempo.

De acuerdo con una variante preferida de esta invención, macitentan y el compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) están destinados a ser administrados de manera simultánea.

De acuerdo con otra variante preferida de esta invención, macitentan y el compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) están destinados a ser administrados durante un período de tiempo.

El período de tiempo destinado al uso terapéutico de un producto de acuerdo con esta invención será al menos una semana, y preferentemente, al menos uno o más meses (por ejemplo, seis meses). Este período de tiempo también puede ser toda la vida del paciente que recibe el producto. De acuerdo con un modo particular de

administración de acuerdo con esta invención, la administración de macitentan será alternada con la administración de un compuesto que tenga propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP), y el intervalo entre tales administraciones no excederá de dos o tres días (y más preferentemente no excederá de un día). De acuerdo con otro modo particular de administración de acuerdo con esta invención, en el caso de una combinación de macitentan con NS-304, la administración terapéutica durante un período de tiempo debiera ser tal que macitentan sea administrado una vez por día mientras que NS-304 sea administrado dos veces al día.

Preferiblemente, el compuesto que tiene propiedades agonistas del receptor de prostaciclina (IP) se seleccionará de 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-N-(metilsulfonil)acetamida (NS- 304) y sus sales farmacéuticamente aceptables, y el ácido {4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}acético (MRE-269) y sus sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la invención, el compuesto que tiene propiedades agonistas del receptor de prostaciclina (IP) es 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-N-(metilsulfonil)acetamida (NS-304) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, la ruta de administración de macitentan y del compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) es la misma. En particular, La ruta de administración común para macitentan y para el compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) será la vía oral.

Si bien las dosis de administración exactas de un producto de acuerdo con esta invención deben ser determinadas por el médico tratante, se espera que una dosis de 0,05 a 2 mg (y preferentemente 0,1 a 1 mg) de macitentan por kg del peso corporal del paciente y por día sea apropiada. De manera similar, se espera que una dosis de 0,5 a 30 □g (y preferentemente 1,5 a 15 □g) de un compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) por kg de peso corporal del paciente provista dos veces por día sea apropiada.

Preferiblemente, la enfermedad que se pretende tratar por un producto de acuerdo con esta divulgación se seleccionará de hipertensión, hipertensión pulmonar, arteriopatía diabética, insuficiencia cardíaca, disfunción eréctil, angina de pecho y fibrosis pulmonar. Más preferiblemente, la enfermedad que se pretende tratar por un producto de acuerdo con esta divulgación se seleccionará de hipertensión e hipertensión pulmonar. En particular, la enfermedad que se pretende tratar por un producto de acuerdo con esta invención es la hipertensión pulmonar (y especialmente la hipertensión arterial pulmonar).

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principios activos, macitentan o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, en combinación con por lo menos un (y preferiblemente un) compuesto que tiene propiedades agonistas del receptor de prostaciclina (IP), como se define en las reivindicaciones , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como por lo menos un excipiente.

Por otra parte, las preferencias indicadas por el producto de acuerdo con esta invención son por supuesto aplicables mutatis mutandis a las composiciones farmacéuticas y a los usos de esta invención.

En los siguientes ejemplos se describen realizaciones particulares de la invención, que sirven para ilustrar la invención.

Ejemplos

Para ilustrar la utilidad de esta invención, la asociación de macitentan, administrado de manera oral a una dosis de 10 mg/kg por día, con NS-304, administrado de manera oral a una dosis de 1 mg/kg dos veces por día, puede ser estudiada en dos modelos de hipertensión diferentes, específicamente el modelo en rata de la hipertensión pulmonar con monocrotalina y el modelo en rata espontáneamente hipertensa. Por supuesto, se pueden ensayar Otras asociaciones de manera similar. Los protocolos que pueden ser empleados se detallan en la sección titulada "Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención", a continuación en este texto.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención

Métodos experimentales:

Los métodos experimentales descritos a continuación pueden ser empleados para mostrar las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención.

Modelo en rata de hipertensión pulmonar con monocrotalina.

Se adquieren ratas Wistar macho de Harlan (Holanda) y se las mantiene bajo condiciones de acuerdo con las pautas locales (Oficina veterinaria del cantón de Basel-Landschaft). Todas las ratas son alojadas bajo condiciones de clima controlado con un ciclo de 12:12 horas de luz:oscuridad, y libre acceso a comida y agua. Se implanta un sistema de telemetría usando anestesia mediante la inhalación de isoflurano al 2,5% (en 70% de O₂ + 30% de N₂O). Bajo condiciones asépticas, se implanta un transmisor de presión mediante radio-frecuencia,

dispuesto en la cavidad peritoneal, y se inserta una catéter sonda en la arteria pulmonar. El transmisor es cosido a la musculatura abdominal y se cierra la piel. Una plataforma receptora transforma la señal de radio en una entrada digitalizada, la que es enviada a un computador personal dedicado (Compaq, Deskpro). Las mediciones de presión sanguínea arterial pulmonar son calibradas mediante el uso de una entrada de referencia de la presión ambiente. Las unidades de telemetría son adquiridas de Data Sciences (St. Paul, MN, USA). Se administra monocrotalina (MCT; Sigma Chemicals, St Louis, MO, USA) como una única inyección subcutánea (sc) (60 mg/kg) de un volumen de 3 ml/kg, y ratas de control que coinciden en edad reciben un volumen idéntico de solución salina.

Variante 1: Evaluación del efecto crónico:

Los animales son asignados aleatoriamente en grupos experimentales, y se inicia el tratamiento dentro de las 24 horas después de la inyección de MCT, por una duración de 4 semanas. Macitentan y el compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) son administrados mediante vía oral. Se miden los efectos de macitentan, del compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) y su combinación sobre la presión sanguínea arterial pulmonar mediante la recolección de datos a intervalos de 5 minutos. Para cada rata se calculan las medias horarias de la presión sanguínea arterial pulmonar. Al final del registro, las ratas son sacrificadas. El corazón es retirado y pesado, y se calcula la relación entre el peso del órgano y el peso corporal (BW). El ventrículo derecho (RV) y el ventrículo derecho más el tabique (septum) son separados y pesados; la razón RV/BW es empleada como un índice de la hipertrofia del ventrículo derecho. Mientras más baja es la razón RV/BW, más importante es el efecto de los ítems ensayados para reducir la hipertrofia ventricular.

Variante 2: Evaluación del efecto agudo:

Cuatro semanas después de la inyección de MCT, las ratas se hacen pulmonarmente hipertensas y los efectos respectivos de una única administración oral de Macitentan, del compuesto que tiene propiedades de agonista del receptor de prostaciclina (IP) y de su combinación es evaluado respecto de la media de la presión arterial pulmonar.

Modelo de ratas espontáneamente hipertensas

Se emplea el mismo protocolo que en el modelo en ratas de hipertensión pulmonar con monocrotalina, salvo porque se reemplazan las ratas tratadas con monocrotalina por ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Las ratas SHR son adquiridas de Harlan (Holanda).

Prueba para la determinación del EC50 del agonista de receptor de prostaciclina (IP):

Se cultivan células CHO que expresan de manera estable el receptor IP humano en medio de Ham F-12 que contiene 10% de suero bovino fetal en una atmósfera humidificada de 95% de aire y 5% de CO₂ a 37 °C. Las células son sembradas a una concentración de 1 x 10⁵ células/ pocillo en placas de 24 pocillos y son cultivadas por 48 horas. A continuación de lavado e incubación con tampón de ensayo durante 1 hora a 37 °C, las células son expuestas a diversas concentraciones del compuesto de ensayo en presencia de IBMX (500 µM). Después de la remoción del sobrenadante, la reacción es detenida mediante la adición de 0,2 M de ácido perclórico. Las células que se adhieren son congeladas durante 2 h a -80 °C y son descongeladas para extraer el AMPc intracelular. Los sobrenadantes son recolectados en tubos, neutralizados en una solución 2 M de KHCO₃, y luego son centrifugados a 14.000 g durante 10 min a 4 °C para obtener muestras para la medición de los niveles de AMPc empleando un sistema EIA. El contenido de proteína de los restos celulares adheridos a las placas de cultivo es medido luego de solubilización en una solución 1 N de NaOH. Los niveles de AMPc son expresados como pmol de AMPc/ mg proteína. El valor EC50 es determinado a partir de análisis de regresión no lineal de la curvas de concentración – respuesta, y es definido como el negativo del logaritmo de la concentración del compuesto de ensayo que provoca una respuesta que es la mitad del efecto máximo observado.

Resultados experimentales:

Ejemplo 1: Efecto agudo de macitentan, NS-304 y de su combinación en la media de la presión arterial pulmonar en ratas tratadas con monocrotalina:

Se llevan a cabo experimentos en ratas Wistar macho pulmonarmente hipertensas tratadas con monocrotalina de acuerdo con el modelo de monocrotalina tal como se describe en la sección "Modelo en ratas de hipertensión pulmonar con monocrotalina" de la parte titulada "Métodos experimentales".

25 a 30 días después del tratamiento con monocrotalina, se forman y estudian cuatro grupos de 6 ratas:

- el primer grupo no tratado ni con macitentan ni con NS-304 (grupo de control);
- el segundo grupo es tratado sólo con macitentan (10 mg/kg por os);
- el tercer grupo es tratado sólo con NS-304 (30 mg/kg por os);

- el cuarto grupo es tratado con una combinación de macitentan (10 mg/kg por os) y NS-304 (30 mg/kg por os).

Se mide la presión arterial pulmonar durante el tiempo. La relación entre la presión arterial pulmonar y el tiempo se presenta en un gráfico. El área bajo la curva (AUC) es calculada para cada grupo de ratas después de la administración oral de diferentes tratamiento(s) (Se encuentra un área positiva si la media de la presión sanguínea arterial pulmonar aumenta, y se encuentra un área negativa si la presión sanguínea arterial pulmonar disminuye). Los resultados así obtenidos se resumen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Grupo de ratas [tratamiento]	AUC
Grupo 1 [control: sin tratamiento]	106 ± 134
Grupo 2 [tratamiento con macitentan (10 mg/kg por os)]	-381 ± 147
Grupo 3 [tratamiento con NS-304 (30 mg/kg por os)]	-99 ± 128
Grupo 4 [tratamiento con macitentan (10 mg/kg por os) y NS-304 (30 mg/kg por os)]	-758 ± 164

Estos datos obtenidos en el modelo de hipertensión arterial pulmonar con monocrotalina confirman el efecto sinérgico de la combinación de macitentan y NS-304 en el tratamiento de ratas que de manera previa han sido sometidas a la administración de monocrotalina.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** El macitentan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, en donde el macitentan se administra en combinación con un compuesto que tiene propiedades agonistas del receptor de prostaciclina (IP) que es 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 **2.** El macitentan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación con 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el macitentan y la 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida se administran por vía oral.
- 15 **3.** El macitentan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación con 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el macitentan se administra una vez al día, y la 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida se administra dos veces al día.
- 20 **4.** El macitentan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación con 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.
- 25 **5.** Un compuesto que tiene propiedades agonistas del receptor de prostaciclina (IP) que es 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, en donde la 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida se administra en combinación con macitentan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 **6.** Un compuesto que tiene propiedades agonistas del receptor de prostaciclina (IP) que es 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación con macitentan de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida y el macitentan se administran por vía oral.
- 35 **7.** Un compuesto que tiene propiedades agonistas del receptor de prostaciclina (IP) que es 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación con macitentan de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en donde la 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida se administra dos veces al día y el macitentan se administra una vez al día.
- 40 **8.** Un compuesto que tiene propiedades agonistas del receptor de prostaciclina (IP) que es 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi}-*N*-(metilsulfonil)acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en combinación con macitentan de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde dicha hipertensión pulmonar es hipertensión arterial pulmonar.

45