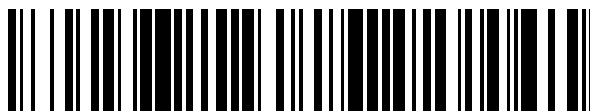


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 085**

51 Int. Cl.:
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06025229 .3**
96 Fecha de presentación: **03.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1923073**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2008**

54 Título: **MEDICACIÓN DE COMBINACIÓN CON UN INHIBIDOR DE PDE-5.**

30 Prioridad:
06.06.2003 DE 10325813

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.02.2012

73 Titular/es:
**UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG
STEFAN-MEIER-STRASSE 8
79104 FREIBURG, DE**

72 Inventor/es:
**Kreisel, Wolfgang y
Peter Deibert**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 374 085 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

Medicación de combinación con un inhibidor de PDE-5.

El invento se refiere a una nueva medicación para la profilaxis y/o terapia en el caso de hipertensión portal (alta presión en la zona de la vena porta), así como de enfermedades o, respectivamente, complicaciones médicas estrechamente relacionadas con ella.

La hipertensión portal (alta presión de la vena porta, es decir alta presión en la zona de la vena porta) es la causa, entre otras, de temidas hemorragias del tracto gastro-intestinal superior. La mayoría de las veces se trata de una hemorragia de las "varices esofágicas", es decir varices que se forman en el conducto alimentario porque la corriente sanguínea por el hígado está impedida y la sangre se busca una corriente circulatoria periférica. Otra complicación problemática de la hipertensión portal son las hemorragias de las varices del fundus. Junto a ellas, se conocen otras graves complicaciones de la hipertensión portal o que ponen en riesgo la vida (encefalopatía hepática, síndrome hepato-renal, síndrome hepato-pulmonar, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, perturbaciones del metabolismo a causa de un riego sanguíneo del hígado disminuido).

La complicación hemorrágica aguda se trata con medicamentos (por ejemplo vasopresina y análogos, somatostatina y análogos, antagonistas del receptor de angiotensina-2) y/o o por procedimientos endoscópicos (tamponamiento con globo, esclerización, "banding" (ligamiento) de varices, terapia por inyección con resinas acrílicas, TIPS (stent-shunt portosistémico transyugular). La profilaxis primaria o, respectivamente, secundaria tiene lugar convencionalmente por terapia medicamentosa (β -bloqueantes no cardioselectivos; nitratos), endoscópica (escleroterapia, ligamiento de varices, TIPS) u operativa (operaciones de "shunt" (desvío)). Por la profilaxis medicamentosa mediante administración de β -bloqueantes o nitratos se consigue una disminución de la presión de la vena porta por disminución de la frecuencia cardíaca, de la resistencia periférica de los vasos y de la presión sanguínea sistémica (véase bibliografía S. Chung, J. Gastroenterol. Hepatol. 2002, 17:355-360; y G. Mc. Cormack y P.A. Mc Cormick, Drugs 1999, 57:327-335).

Pero precisamente en el ejemplo de los nitratos se pone de manifiesto el dilema de los principios activos que actúan generalmente de forma vasodilatadora tal como se expone claramente por G. García-Tsao: "Portal hypertension". Current Opinion in Gastroenterology, 2003, 19, págs. 250-258; y R. Wiest y R.J. Groszmann: "The Paradox of Nitric Oxide in Cirrhosis and Portal Hypertension: Too Much, Not Enough", Hepatology 35, nº 2, 2002, págs. 478-491: Una reducción de la resistencia periférica de los vasos o, respectivamente, de la presión sanguínea sistémica puede aumentar incluso la retención de sangre hacia el hígado y, con ello, puede incluso empeorar la situación patológica.

Esto significa que incluso un probable incremento general de la circulación sanguínea o, respectivamente, de la vasodilatación, que se provoca por medio de un medicamento, no significa automáticamente que este medicamento provoque un incremento de la circulación sanguínea del hígado y/o tenga efecto alguno contra la hipertensión portal. Los medicamentos establecidos tales como los β -bloqueantes, vasopresina y sus derivados, somatostatina y sus derivados disminuyen la presión de la vena porta porque reprimen la afluencia arterial al hígado. Sin embargo, por ello se empeora aún más el riego (portal) general del hígado ya de por sí dañado. Por eso, desde hace muchos años se buscan sustancias que, de forma más o menos selectiva, reduzcan la presión de la vena porta. Se desea especialmente poder aplicar una terapia por la cual se pueda incrementar el riego portal del hígado, sin modificar con ello de manera decisiva la perfusión arterial del hígado.

A los problemas de la terapia medicamentosa hay que añadir, además, que la hipertensión portal es una manifestación patológica de etiología muy compleja y de múltiples facetas y que no se debe equiparar con el estado patológica y anatómicamente definido de la cirrosis hepática. Diferente a la cirrosis hepática como tal, la hipertensión portal puede ser una consecuencia de la cirrosis hepática, pero también totalmente de otras causas, como se indica en la siguiente exposición:

(I) Prehepática:

Trombosis en la región de la arteria porta
Fístulas arterio-venosas
Cualquier enfermedad con un bazo claramente aumentado (riego sanguíneo hacia el hígado incrementado)

(II) Intrahepática:

a) *Presinusoidal*:

Esquistosomiasis (bilharziasis)
Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
Cirrosis biliar primaria (aún antes de convertirse en una verdadera cirrosis)
Síndrome mieloproliferativo, por ejemplo leucemia mielosa crónica, osteomielifibrosis
Enfermedades sistémicas linfáticas

Colagenosis (por ejemplo lupus eritematoso sistémico, esclerodermia)
 Fibrosis hepática congénita
 Fibrosis hepáticas de otro origen
 M. Osler (formaciones arterio-venosas defectuosas congénitas, entre otras también en el hígado)
 "Hipertensión portal idiopática" (PH sin causa conocida)

b) *Sinusoidal:*

Cirrosis hepática
 Hiperplasia regenerativa nodular
 Daños hepáticos tóxicos
 Hepatitis de transcurso grave

c) *Postsinusoidal:*

Cirrosis hepática
 Daño hepático tóxico
 Síndrome oclusivo de venas hepáticas (VOD = veno-occlusive disease)
 Hiperplasia nodular regenerativa
 Hepatitis de transcurso grave

(III) Posthepáticas:

Insuficiencia cardiaca del lado derecho
 Insuficiencia tricuspidal
 Pericarditis constrictiva
 Síndrome de Budd-Chiari (trombosis de las venas hepáticas)
 Formaciones defectuosas de las venas hepáticas
 Compresión de las venas hepáticas (por ejemplo por tumores)

Los conceptos de profilaxis y terapia de la hipertensión portal no presentan hasta el momento una suficiente tasa de éxito. Ni las complicaciones hemorrágicas ni las otras numerosas enfermedades o complicaciones médicas de la hipertensión portal se pueden tratar terapéuticamente o prevenir hasta ahora satisfactoriamente.

Por lo tanto, es objeto de la invención ampliar y mejorar las posibilidades terapéuticas de la profilaxis primaria y/o secundaria y/o de la terapia de la hipertensión portal y de las enfermedades o, respectivamente complicaciones, asociadas o emparentadas con ella.

Este problema se soluciona con la utilización conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3. Otro objeto de la invención se indica en la reivindicación 5. Perfeccionamientos preferidos de los objetivos conformes a la invención se definen en las reivindicaciones subordinadas.

Con la presente invención se crea un punto de partida bioquímico o, respectivamente, farmacológico totalmente nuevo que abre mejores posibilidades terapéuticas para la profilaxis y/o terapia de la hipertensión portal y de las enfermedades o, respectivamente complicaciones, asociadas o emparentadas con ella. Como base de este nuevo punto de partida y de las posibilidades terapéuticas mejoradas se encontró sorprendentemente que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 están en condiciones de reducir claramente la presión de la vena porta, aumentar el diámetro de la vena porta y aumentar significativamente el flujo de la vena porta.

Los inhibidores que son específicos en relación a la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) (actualmente se conocen en el ser humano 11 tipos de fosfodiesterasa) son en sí conocidos, sin embargo para otras indicaciones que las de la presente invención o, respectivamente, fueron examinadas en diferente relación.

El sector de indicación más conocido es la perturbación de la erección masculina (MED, impotencia) (véase documento WO 94/28902 A), y el principio activo más conocido desarrollado para este fin es el compuesto sildenafil (INN) (véase artículo sinóptico sobre este y otros inhibidores de PDE 5 para este fin U. Gresser y C.H. Gleiter en Eur. J. Med. Res. 2002, 435-446). Quinazolinas con actividad inhibitora de cGMP-fósforodiesterasa se describen por ejemplo en J. Med. Chem. 1993, 36:3765 y sig. y en J. Med. Chem. 1994, 37:2106 y sig.. El documento WO 02/060449 A describe una formulación farmacéutica que contiene un inhibidor de PDE 5 combinado con nitratos (prizolo[4,3-d]pirimidinas y nitratos o tienopirimidinas y nitratos). La formulación farmacéutica se describe para la preparación de un medicamento que supuestamente podría ser posible para el tratamiento de una serie de enfermedades diferentes: angina, hipertensión sanguínea, hipertensión pulmonar, fallo cardiaco congestivo (CHF), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cor pulmonale, insuficiencia cardiaca del lado derecho, arteriosclerosis, condiciones para una permeabilidad reducida de los vasos cardíacos, enfermedades vasculares periféricas, ataque de apoplejía, bronquitis, asma alérgico, asma crónico,

5 rinitis alérgica, glaucoma, síndrome de intestino irritable, tumores, insuficiencia renal y cirrosis hepática. El documento WO 02/062343 A2 describe una formulación farmacéutica que contiene al menos un inhibidor de PDE 5 y, al menos, un antagonista del receptor de endotelina, para la preparación de un medicamento que fue propuesto para las mismas enfermedades que en el documento WO 02/060449 A y, además, para fallos de erección y para el tratamiento de enfermedades sexuales femeninas. El documento EP 1 097 711 A2 describe la utilización de determinados inhibidores de PDF 5, por ejemplo sildenafil, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. H.A. Ghofrani et al. (Pulmologie 56, 665-672 (2002) describen sildenafil para el tratamiento de la hipertensión pulmonar y posiblemente también de la insuficiencia cardíaca incipiente.

10 Además, N.García Jr. et al. informan en Digestive Disease Week 2001, Abstract A-391, así como I. Colle et al. en Digestive Disease Week 2003, Abstract nº S1553, en los respectivos resúmenes, sobre ensayos experimentales en animales en cuanto a efectos hemodinámicos sistémicos o, respectivamente, espláncnicos o portales de sildenafil en la rata. Se eligen en cada caso condiciones de ensayo muy artificiales, administrando esta sustancia por vía i.v. o intraarterial (en la arteria mesentérica superior) en dosis muy elevadas (0,1, 1 y 10 mg/kg de peso corporal en el caso de García et al., y 0,01-10 mg/kg de peso corporal en el caso de Colle et al.). Se observó que en un espacio de tiempo muy corto (claramente inferior a 5 minutos) disminuye la resistencia arterial de los vasos; en lo referente a la presión portal-venosa los datos de García et al. y Colle et al. son contradictorios. Los experimentos artificiales con animales apuntan a un efecto vasodilatador general, no fisiológico, de poca duración, es decir no-selectivo del sildenafil a continuación de la administración intravasal en la rata.

20 Sin embargo, la particular eficacia de inhibidores de PDE 5 solos o en combinación con otros principios activos contra la hipertensión portal, especialmente en combinación con sustancias represoras de la frecuencia cardíaca, de forma alternativa a sustancias que actúan sobre el aporte sanguíneo arterial al hígado, tales como β -bloqueantes o vasopresina, análogos de vasopresina tal como terlipresina, somatostatina o análogos de somatostatina tal como octreotida, para la profilaxis primaria o secundaria y/o para la terapia en caso de hipertensión portal, especialmente para el tratamiento de complicaciones hemorrágicas, no se tiene en cuenta en los documentos citados, ni las hipotéticas indicaciones de los citados documentos sobre los resultados especiales encontrados conforme a la invención acerca de una disminución significativa de la presión de la vena porta y de un significativo incremento del flujo de la vena porta permiten sacar conclusiones. Frente a los experimentos con animales de García et al. y Colle et al. se obtuvieron en el ser humano conforme a la invención efectos cualitativa y cuantitativamente diferentes.

30 La presente invención pone a disposición la utilización de inhibidores de PDE 5 para la profilaxis primaria y secundaria y/o para la terapia contra la hipertensión portal, así como contra estados patológicos o riesgos que están asociados a la hipertensión portal. Especialmente, estas son las enfermedades siguientes: complicaciones hemorrágicas de la hipertensión portal, especialmente en el caso de hemorragias de varices esofágicas, varices del fundus y/o en el caso de gastropatía hipertensora portal, también las enfermedades del síndrome hepato-renal, síndrome hepato-pulmonar, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y ascitis.

35 Además de esto, el empleo de un inhibidor de PDE 5 o de una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de PDE 5 está indicado para la profilaxis y/o terapia contra afecciones o estados patológicos, los cuales por una disminución de la presión de la vena porta y/o por aumento del flujo de la vena porta pueden ser atenuadas o prevenidas por ello. En este caso, entran en consideración otras enfermedades o estados patológicos que se pueden prevenir o mitigar o incluso curar por el riego mejorado del hígado, que se consigue por reducción de la presión de la vena porta y/o por incremento del flujo de la vena porta. En primera línea, estas son enfermedades o, respectivamente, estados patológicos que se caracterizan por perturbaciones del metabolismo o de la circulación sanguínea en relación con el hígado, por ejemplo perturbaciones de desintoxicación, degradación reducida o perturbada de medicamentos, falsa degradación de sustancias, aparición de una circulación periférica del hígado, debilidad de las defensas, estancamiento de la sangre en el bazo y enfermedades subsiguientes tales como leucocitopenia, trombocitopenia, perturbación de la síntesis de factores de coagulación, perturbaciones de la función cerebral y similares.

40 Pero el efecto de inhibidores de PDE-5 sobre el incremento del riego sanguíneo portal se puede aprovechar también en el caso de un hígado sano, el cual por sustancias tóxicas endógenas o por consumo de medicamentos, de drogas y/o de alcohol o por sustancias exógenas parecidas, especialmente tóxicas, puede estar en peligro. Cuando se metaboliza una sustancia en el hígado, lo cual es especialmente el caso en las mencionadas sustancias aportadas de forma exógena, y también de forma típica en otras clases de sustancias endógenas o exógenas, su metabolismo se puede influir de forma preestablecida por un incremento del riego sanguíneo del hígado, que resulta de la afluencia incrementada desde la vena porta sin incremento de la presión de la propia vena porta. De este modo, se puede potenciar la degradación metabólica en el hígado de la sustancia endógena o de la sustancia aportada de forma exógena.

50 La sustancia cuyo metabolismo se debe influir se puede seleccionar del grupo que se compone de medicamentos, drogas o sustancias tóxicas tales como alcohol etílico. La influencia sobre el metabolismo de la sustancia comprende un incremento del flujo de la vena porta y, por ello, ventajosamente un incremento del riego sanguíneo del hígado. En el caso de la utilización con la sustancia aportada de forma exógena, ésta se puede ingerir simultáneamente con, después o especialmente antes de la administración del inhibidor de PDE 5 o de una composición farmacéutica que contenga el inhibidor de PDE 5.

Especialmente en el caso de ascitis es particularmente adecuada una combinación de un inhibidor de PDE 5 con un diurético arbitrario, por ejemplo furosemida (ejemplo de un diurético de asa) o espironolactona (un antagonista de aldosterona), para potenciar el efecto profiláctico o curativo.

5 Las mediciones de presión de la vena porta, diámetro de la vena porta y flujo de la vena porta se pueden realizar con métodos conocidos, por ejemplo de modo no invasivo por mediciones Doppler-sonográficas (véase por ejemplo A. Albillos et al., J. Hepatol. 27, 496-504 (1997)), o invasivo por determinación del gradiente de presión hepatovenoso (HVPG) (véase J.P. Tasu et al., Clin. Radiol. 57, 746-752 (2002) o de la presión de oclusión de las venas hepáticas (WHVP = wedged hepatic vein pressure).

10 Como inhibidores de PDE 5 son adecuados para su utilización conforme a la invención los inhibidores de PDE 5 en sí conocidos a partir de los documentos anteriormente citados y, debido a la especial selectividad para PDE 5 frente a otras fosfodiesterasas, especialmente las siguientes sustancias: sildenafil (INN), es decir 1- {[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil}-4-metil(3,4-metilendioxfenil)-12,12a-dihidro-6H-pirazino[1,2:1,2]-pirido[5,4-b]indol-1,4(2H,3H)-diona, y vardenafil (véanse arriba estructuras U. Gresser y C.H. Gleiter). A ellas pertenecen también las formas modificadas o análogas de estas sustancias, conocidas por el experto en la materia, y a las que se atribuye igualmente una inhibición de PDE 5.

15 Significativo para el sorprendente éxito de los inhibidores de PDE 5 como principio activo, especialmente en las indicaciones anteriormente descritas, podría ser la selectividad sorprendentemente diferenciada del efecto sobre los vasos relevantes en la hipertensión portal del ser humano, observada en el marco de la presente invención: mientras que la resistencia vasal de los vasos arteriales que alimentan el hígado permanece inalterable o incluso aumenta (y, de forma correspondiente, el riego arterial del hígado permanece igual o disminuye), el flujo portal se incrementa significativamente. Puesto que especialmente el riego fisiológico arterial y portal son complementarios, es decir que el riego portal decrece, cuando el riego portal aumenta, y viceversa – se supone que, en virtud de la complementariedad, el efecto selectivo en el punto diana se manifiesta en la sorprendente efectividad.

20 Puesto que los efectos se complementan en cada caso de forma favorable, conforme a la invención se puede realizar preferentemente una combinación mediante la utilización, en una formulación conjunta o en formulaciones separadas (medicación combinada), del inhibidor de PDE 5 en combinación con otro principio activo contra la hipertensión portal. El principio activo combinado se puede elegir especialmente del grupo de vasopresina y sus análogos tal como terlipresina, y somatostatina y sus análogos tal como octreotida, para contribuir a un incremento sinérgico de la resistencia vasal arterial y para restringir por ello el aporte sanguíneo arterial al intestino e hígado (véase la complementariedad fisiológica del riego sanguíneo del hígado, anteriormente mencionada). Alternativamente, también se pueden utilizar los principios activos que reprimen la frecuencia cardíaca, especialmente los β -bloqueantes. Una combinación del inhibidor de PDE 5 con nitratos/nitratos orgánicos y/o sin antagonistas del receptor de endotelina se puede suprimir según deseo e indicación, para que no aparezcan efectos o riesgos contrarios, especialmente en el caso de los nitratos/nitratos orgánicos anteriormente descrito.

25 El inhibidor de PDE 5 como principio activo puede estar contenido junto con un soporte y/o agente(s) de extensión y/o coadyuvante(s) farmacológicamente aceptables en formulaciones adecuadas para su administración a pacientes humanos. El principio activo o la composición puede presentar una consistencia sólida, semisólida, tipo gel o tipo hidrogel, líquida o una consistencia análoga y tener la forma de, por ejemplo, una solución, una suspensión, un polvo, un comprimido, una píldora, una cápsula, una formulación de liberación retardada y similares. Las composiciones contienen de manera adecuada una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de PDE 5 junto con una cantidad adecuada de un soporte o vehículo, para disponer la forma para la administración adecuada al paciente.

30 Estas formulaciones pueden contener, por ejemplo, solas o en combinación: aditivos farmacológicamente adecuados tales como almidón, celulosa y derivados de celulosa, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, gel de sílice, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada desecada, glicerina, propileno, glicol, agua, etanol u otro alcohol y análogos; líquidos estériles tales como agua, soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, y/o aceites, incluidos aceites de petróleo, aceites de origen animal, vegetal o sintético tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y análogos. La forma de administración puede ser una forma de administración típica, por ejemplo oral, parenteral, especialmente para inyección, un sistema transdermal, nasal o para inhalación. Para hemorragias agudas entran especialmente en consideración inyecciones intravenosas (i.v.) de un inhibidor de PDE 5 y, preferentemente, en combinación con un principio activo que reprima la frecuencia cardíaca y, de forma alternativa, el aporte de sangre arterial al hígado, como con β -bloqueantes, alternativamente con vasopresina o somatostatina o, respectivamente, sus derivados.

35 Para su administración, el inhibidor de PDE 5 y eventualmente el principio activo de combinación citado está contenido de forma adecuada en una de las composiciones, formulaciones o disposiciones anteriormente citadas, y ciertamente en una cantidad eficaz para el ser humano para la profilaxis o terapia de las enfermedades o estados patológicos anteriormente citados. Por ejemplo, una cantidad adecuada, referida a la cantidad total, es en cada caso al menos de 0,0001% en peso, normalmente 0,01 a 20% en peso, preferentemente 0,01 a 10% en peso. Como dosis es adecuada una cantidad de principio activo de al menos 0,0001 mg/kg, por ejemplo en un intervalo de 0,0001 a 1000 mg/kg,

preferentemente 0,01 a 100 mg/kg y, especialmente, 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente tratado, administrándose la dosis individual en cada caso una o varias veces al día o semanalmente y, en el caso de formulaciones de liberación retardada o lenta, eventualmente aún menos, de forma local o sistémica tal como se ha descrito.

5 Se ha puesto de manifiesto que los efectos del inhibidor de PDE 5 pueden ser diferentes según el tipo de administración y la dosis. Sorprendentemente se observó un efecto especialmente selectivo del inhibidor de PDE 5 sobre la hipertensión portal, cuando el inhibidor de PDE 5 o, respectivamente, la composición farmacológica que contiene el inhibidor de PDE 5 se administraba por vía oral y, especialmente, cuando la dosis era baja a moderada, por ejemplo en el caso de una dosis del inhibidor de PDE 5 administrada desde 0,01 a 10 y especialmente desde 0,1 a 1,5 mg de inhibidor de PDE 5 por kg de peso corporal. Como comparación: una concentración en suero máxima del inhibidor de PDE 5 alcanzada después de una administración oral de este tipo se sitúa claramente por debajo de la concentración en suero de este inhibidor de PDE 5 que se alcanza después de la inyección o infusión (i.v., i.a., o i.m.) del inhibidor de PDE 5 con una concentración de 0,01 mg/kg de peso corporal. Se puede suponer que el efecto particularmente efectivo del inhibidor de PDE 5 en el caso de la administración oral de la dosis descrita se basa en un efecto "First Pass" por el hígado.

Si a pesar de ello se tiene en consideración una inyección como forma de administración, entonces la concentración de la dosis se debería elegir preferentemente de forma correspondientemente baja, por ejemplo de 0,01 mg/kg de peso corporal.

20 Por consiguiente, en general la dosis por toma se sitúa ventajosamente en un intervalo en el cual se garantiza con seguridad un efecto selectivo sobre los vasos diana (determinable, por ejemplo, por aumento del flujo sanguíneo portal al tiempo que la resistencia permanece igual o se incrementa) (definido como Índice de resistividad Ri), por ejemplo menos de 1,5 (más preferido, menos de 1,0) mg/kg de peso corporal en el caso de administración oral, menos de 0,01 (más preferido menos de 0,005) mg/kg de peso corporal en el caso de inyección o inhalación, y menos de 0,005 (más preferido, menos de 0,001) mg/kg de peso corporal por minuto en el caso de infusiones.

25 En cuanto a los principios activos combinados o a la sustancia de la medicación de combinación o de preparación aportada exógenamente, a degradar metabólicamente, el experto en la materia, en función del caso a medicar y de lo requerido, puede elegir en cada caso las formas, las composiciones y las cantidades a administrar que sean habituales para los principios activos combinados o para las sustancias aportadas de forma exógena. Independientemente de la forma de administración del PDE 5 entran por tanto en consideración los soportes, agentes de extensión, coadyuvantes, etc. adecuados, farmacológicamente aceptables y las formulaciones adecuadas a los principios activos eventualmente combinados de la medicación de combinación o de preparación.

La producción de un medicamento o, respectivamente de una medicación de combinación, así como la administración medicinal para la profilaxis y/o terapia se desprenden sin más para el experto en la materia a partir de la descripción anterior.

35 La particular eficacia de los inhibidores de PDE 5 para los especiales sectores de indicación, anteriormente citados, resulta como sigue:

Hipertensión portal.

Complicaciones hemorrágicas, etc.:

40 En un estudio piloto se determinó parcialmente un claro incremento del diámetro de la vena porta y de la vena del bazo. La velocidad máxima del flujo sanguíneo en la vena porta y en la vena del bazo sólo se redujo escasamente. La resistencia del riego sanguíneo arterial del hígado no presentaba apenas modificación alguna, o incluso aumentó. Frente a esto, el flujo de la vena porta a través del hígado aumentó claramente (por ejemplo parcialmente en más del 30%).

45 Por la reducción de la presión y el fomento del flujo en la circulación de la vena porta se puede prevenir, por lo tanto, la formación de colaterales entre el sistema de la vena porta y el sistema vascular venoso y, por consiguiente, la formación de varices esofágicas y/o varices del fundus o, respectivamente, por una disminución de la presión de la vena porta por administración de inhibidores de PDE 5 se puede evitar la aparición de una hemorragia o de una hemorragia recidiva. Por la rápida respuesta fisiológica y la provocación del efecto "disminución de la presión de la vena porta" poco después o inmediatamente tras la toma del inhibidor de PDE 5 también es posible una terapia de la complicación hemorrágica aguda.

50 Síndrome hepato-renal:

Esta enfermedad representa un empeoramiento de la función renal con un fallo de regulación, aunque el propio riñón esté intacto. La terapia convencional, es decir el aporte de volumen, administración de albúmina o de terlipresina no es satisfactoria.

Conforme a la invención, por utilización de inhibidores de PDE 5 se incrementa el flujo sanguíneo a través del hígado, de modo que cabe esperar que sangre de la vena porta sea llevada a la circulación sistémica y, con ello, se pueda esperar una mejora del síndrome hepato-renal.

Síndrome hepato-pulmonar

5 Esta enfermedad está asociada con una hipertensión portal y una infraalimentación arterial con oxígeno. Los síntomas son disnea y disminución de la capacidad de rendimiento. Aparecen aquí uniones en cortocircuito entre las ramas de las arterias pulmonares y las venas pulmonares. Por ello, la sangre pobre en oxígeno en parte no se enriquece de nuevo con oxígeno en el pulmón.

10 Por disminución conforme a la invención de la presión de la vena porta y, por consiguiente, del efecto positivo sobre la hipertensión portal cabe esperar también aquí una mejora del síndrome hepato-pulmonar.

Encefalopatía hepática

15 Esta enfermedad es igualmente un estado patológico asociado con la hipertensión portal con daños o enfermedades cerebrales no inflamatorias. Por el riego portal disminuido la sangre procedente del tracto gastro-intestinal se desintoxica menos en el hígado, especialmente cuando al mismo tiempo existe una circulación colateral. También aquí se espera un claro efecto positivo, puesto que debido a una clara mejora del riego hepático fluye menos sangre alrededor del hígado y, así, la sangre puede ser desintoxicada mejor.

Otras enfermedades o estados patológicos, cuya situación mejora por descenso de la presión de la vena porta y/o por incremento del flujo de la vena porta:

20 De forma correspondiente, hay una serie de enfermedades o estados patológicos que se pueden prevenir, o mitigar o incluso curar por un mejor riego del hígado. Puesto que la causa de estas enfermedades la forman precisamente el fallo circulatorio o fallo metabólico del hígado, que corre paralelo con la hipertensión portal, o, respectivamente, la circulación periférica formada alrededor del hígado. Por consiguiente, a estas otras enfermedades o estados patológicos, pertenecen por ejemplo fallos de desintoxicación, una degradación de medicamentos disminuida o perturbada, falsa degradación de sustancias, aparición de una circulación periférica alrededor del hígado, debilidad de las defensas, fallos de síntesis de los factores de coagulación, fallos de la función cerebral, retención de la sangre en el bazo y subsiguientes enfermedades tales como leucocitopenia, trombocitopenia, etc.

25 Por consiguiente, por el descenso de la presión de la vena porta y/o por incremento del flujo de la vena porta podrá ser mejorado, conforme a lo esperado, el estado de estas o parecidas enfermedades.

Otros conceptos de combinación

30 Cuando a consecuencia del incremento de flujo de la vena porta corre ventajosamente paralela a ella un incremento del riego sanguíneo del hígado, cabe esperar que también en el caso del hígado normal, sano, se influya sobre el metabolismo de una sustancia metabolizada en el hígado. A las sustancias cuyo metabolismo se influye de esta manera pertenecen las sustancias endógenas tóxicas y, especialmente, las sustancias aportadas de forma exógena tales como medicamentos, drogas o sustancias tóxicas tales como alcohol etílico. Por ello, se pueden mitigar o eliminar los efectos negativos de estas sustancias sobre el organismo. Además, de esta manera, en el caso de una medicación combinada del inhibidor de PDE 5 con otra sustancia terapéutica, se puede influir de forma preestablecida sobre la cinética farmacológica de esta sustancia terapéutica combinada.

35 Estas otras medicaciones de combinación o de preparación amplían, por consiguiente, de forma ventajosa, los conceptos de terapia de enfermedades totalmente diferentes, las cuales se relacionan en cada caso con la sustancia terapéutica combinada y, ciertamente, independientemente de la presencia o el peligro potencial de una hipertensión portal.

Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea

Por reducción de la presión en el sistema de la vena porta mejorará el estado de la ascitis conforme a lo esperado.

40 A continuación, la invención se explica con más detalle a través de ejemplos representativos, mediante la utilización de un inhibidor de PDE 5 como ejemplo.

Ejemplos

1ª serie de ejemplos

45 En diez personas de ensayo voluntarias se midió por la mañana, antes del desayuno, los valores de base del riego hepático mediante habituales métodos de ultrasonidos o, respectivamente, de ultrasonidos-Doppler. Después se administró a cada voluntario 100 mg de sildenafil por vía oral. Por término medio, 90 minutos después de la toma de este principio activo se repitieron las mediciones..

Los parámetros de medición y los resultados se han recopilado en la siguiente tabla.

5 Los resultados muestran un escaso descenso de la presión sanguínea arterial y un claro incremento del diámetro de la vena porta y de la vena del bazo. Las velocidades máximas de flujo sanguíneo en la vena porta, respectivamente en la vena del bazo, prácticamente no disminuyeron, tampoco variaron apenas los valores de la resistencia de los vasos arteriales arteria hepática común y tronco celíaco. Por el contrario, el flujo sanguíneo de la vena porta aumentó en un 32,5%. A partir de esto, en el caso de la toma de una cantidad eficaz de un inhibidor representativo de la fosfodiesterasa 5 se puede deducir una reducción de la presión de la vena porta.

TABLA

Parámetros de medición (unidad)	MW	SD	Modificación por sildenafil (absoluta)	Modificación por sildenafil (en %)
Presión sanguínea sistólica (mm Hg)	122	10,5	-12,21	-10,0
Presión sanguínea diastólica (mm Hg)	80,5	5,5	-7,64	-9,5
Diámetro de la vena porta (mm)	11,7	0,9	1,5	<u>+12,8</u>
Vmáxima de la vena porta (cm/s)	30,5	7,9	-1,63	-5,3
Diámetro de la v. esplénica (mm)	7,7	0,7	1,0	<u>+13</u>
Vmáxima de la v. esplénica (cm/s)	20,14	4,4	-0,47	-2,3
Índice de resistividad de la a. hepática común	0,67	0,07	+0,03	<u>+4,48</u>
Índice de resistividad del tronco celíaco	0,75	0,05	-0,115	-1,5
Flujo de la vena porta (l/mm)	0,83	0,22	+0,27	<u>+32,5</u>
MV: valor medio SD: desviación estándar Vmáx: velocidad de flujo máxima n = 10 (en caso de flujo de la vena porta n = 5)				

10 2ª serie de ejemplos

En otro estudio se sometió a 16 voluntarios sanos y a 15 pacientes con hipertensión portal (causa: cirrosis hepática en estadio Child A) al siguiente tratamiento:

15 En los voluntarios y en los pacientes se midió, en ayunas (10 horas de carencia de alimentos) primero la frecuencia de pulso y presión sanguínea en estado postrado, a continuación los parámetros de la hemodinámica hepática por sonografía dúplex.

Sonografía dúplex

20 La presión de la vena porta se deduce de los valores obtenidos por aplicación del aparato Siemens Elegra con un escáner sectorial de 3,5 MHz (K. Haag et al., Am. J. Roentgenol 1999; 172: 631 – 635). Cada medición se llevó a cabo un total de tres veces. Se utilizó el valor medio del total de las tres mediciones. Las mediciones se llevaron a cabo en posición semiincorporada.

En las mediciones de los flujos y del volumen de flujo, el ángulo de incidencia sónica se situaba por debajo de 60°. El plano de corte se eligió fundamentalmente de tal manera que el vaso aparece en su transcurso longitudinal con respecto a la representación.

Se dispusieron previamente los siguientes puntos de medición y mediciones:

- 5 Vena porta:
Representación en el transcurso del ligamento hepatoduodenal, en el plano de corte de la confluencia venosa hasta la distribución en el tronco principal derecho e izquierdo de la vena porta.

Mediciones del calibre de la vena porta.

Mediciones de flujo en la vena porta, así como en sus troncos intrahepáticos principales.

- 10 La determinación del volumen de flujo en la vena porta, vena esplénica y vena mesentérica tuvo lugar por sonografía dúplex, proporcionadas por las opciones del aparato, y por cálculo con ayuda de la fórmula : $\text{Flujo} = \pi * d^{2/4} * V_{\text{max}}/2^{*60}$, indicándose d en cm y V_{max} en cm/s.

Vena esplénica

Representación en sección transversal en el epigastrio medio, medición de calibre y flujo.

- 15 Vena mesentérica superior

Representación a lo largo de su transcurso desde la confluencia venosa, medición de calibre y flujo.

Tronco celíaco, arteria esplénica, arteria hepática común:

Representación en sección transversal en el epigastrio medio, medición pocos centímetros por debajo de la bifurcación, determinación del índice Pourcelot ($Ri = (V_{\text{max[sistólica]}} - V_{\text{max[diastólica]}}) / V_{\text{max[sistólica]}}$).

- 20 En la vena hepática común se documentó especialmente la dirección de flujo a continuación de una estenosis relevante del tronco (aquí se presentaría un cambio de sentido del flujo).

Toma del medicamento:

- 25 Los participantes del estudio recibieron en cada caso 10 mg de vardenafil por vía oral. Transcurrida una hora se midió la presión sanguínea y la frecuencia del pulso en estado postrado, se extrajeron 10 ml de suero para el control del espejo del vardenafil y se realizó una nueva medición de la hemodinámica hepática por sonografía dúplex (como en la medición inicial anteriormente indicada). Tras una latencia de al menos 24 horas después de la ingestión del medicamento tuvo lugar una exploración final para la medición de la hemodinámica hepática después de finalizar el efecto del vardenafil.

Resultados:

- 30 Los resultados de las mediciones hemodinámicas antes del (V), 1 h después de la administración oral (N) y en la exploración final (A) se muestran en las figuras 1 a 3. El diámetro de la vena porta aumenta un poco en los pacientes (Fig. 1). En el caso de los voluntarios normales permanece igual. Debido al inhibidor de PDE 5, el flujo portal aumenta sorprendentemente de forma significativa en el caso de los voluntarios y aún más claramente en el caso de los pacientes (Fig.2), mientras que no se refuerza la circulación arterial del hígado (Fig. 3); se aprecia incluso una subida de los valores Ri para la arteria hepática y el tronco celíaco. Por el contrario, los valores de Ri de la arteria mesentérica superior permanecen sin influencia.

- 40 La Fig. 4 muestra un ejemplo de una medición continua en el caso de un paciente individual (causa de la hipertensión portal: cirrosis hepática) después de la administración oral de 10 mg de vardenafil. De forma parecida a prácticamente todos los demás pacientes, el incremento de la velocidad de flujo en la vena porta (cm/s) y sobre todo del flujo de la vena porta (l/min) ya se puede determinar claramente al cabo de aproximadamente 15 min. El efecto parece que se acusa al máximo al cabo de 20-30 min, sin embargo se mantiene también durante al menos una hora.

Ejemplo 3

- 45 Conforme al estudio descrito en la 2ª serie de ejemplos, los efectos de la administración oral de vardenafil se llevaron a cabo en dos pacientes, los cuales presentaban una circulación patológica colateral o, respectivamente, periférica, atribuible a una cirrosis hepática. En este caso, antes y después de la administración única oral de 10 mg de vardenafil se midió el flujo en la circulación periférica portosistémica de manera doppler-sonográfica: una vez en el caso de una paciente de V. coronaria ventricular y varices esofágicas, otra vez con una paciente de V. umbilical abierta de nuevo.

Como resultado se encontró que todo el flujo en la vena porta se incrementaba, mientras que el flujo en la vena coronaria ventricular o, respectivamente, en la vena umbilical se reducía en aproximadamente 30%.

5 Con este resultado se pone de manifiesto el efecto extraordinariamente beneficioso de que por el incremento del flujo portal en el caso de una afluencia arterial invariable, podía disminuir la presión portal y, por consiguiente, se podía reprimir la circulación periférica. Por reducción del flujo debido a la circulación periférica disminuye el riego de hemorragias varicosas, así como de otras complicaciones, enfermedades o, respectivamente, estados patológicos asociados a la existencia de la circulación periférica.

Ejemplo 4

10 En un paciente con cirrosis hepática debida a una hepatitis C crónica se midió de forma invasiva la presión oclusiva de las venas hepáticas, la cual puede ser equiparada con la presión de la vena porta. Para ello, bajo control por rayos X se introdujo a través de la vena yugular interna un catéter de globo en una pequeña vena hepática. Cuando la punta del catéter se encuentra libre en el lumen de la pequeña vena se puede medir entonces la presión libre de las venas hepáticas. Cuando se hincha el globo (el diámetro de esta pequeña vena hepática es de pocos mm) se forma una presión de estancamiento en la punta del catéter, la cual corresponde a la presión de la vena porta. En el caso del
15 paciente examinado, la presión de la vena porta, antes de la administración oral de un medicamento se encontraba en 31 mm Hg. Ya al cabo de 10 minutos después de la administración de 10 mg de vardenafil se manifestó una tendencia a bajar, y 25 minutos después de la ingestión de la sustancia se encontraba en 26 mm Hg.

20 Con ello, por medición directa de la presión se confirmó que las conclusiones a partir de las mediciones indirectas de la hemodinámica del hígado son ciertas: mediante inhibidores de PDE 5 en el caso de pacientes con hipertensión portal se disminuye la presión de la vena porta

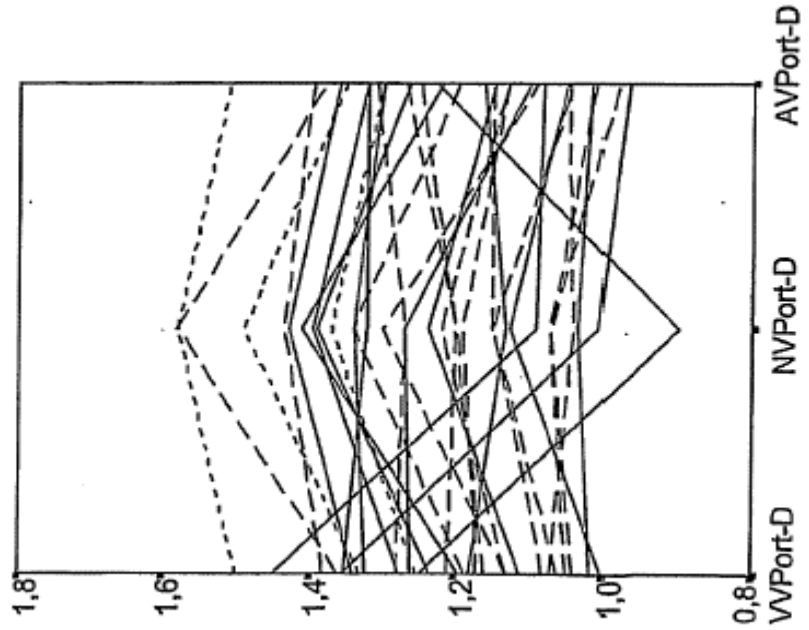
REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE 5) o de una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de PDE 5, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o terapia de la hipertensión portal.
- 10 2. Utilización de un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE 5) o de una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de PDE 5, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o terapia frente a una o varias de las siguientes enfermedades o, respectivamente complicaciones: complicaciones hemorrágicas de la hipertensión portal, síndrome hepato-renal, síndrome hepato-pulmonar, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y ascitis.
- 15 3. Utilización de un inhibidor de PDE 5 o de una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de PDE 5, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o terapia frente a enfermedades o estados patológicos las cuales por reducción de la presión de la vena porta y/o por incremento de flujo de la vena porta pueden ser mitigadas o prevenidas por ello.
- 20 4. Utilización conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3 frente a hemorragias de varices esofágicas y/o de varices del fundus.
- 25 5. Utilización de un inhibidor de PDE 5 o de una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de PDE 5, para la preparación de un medicamento para influir sobre el metabolismo de una sustancia, comprendiendo la influencia un incremento de flujo de la vena porta y, por ello, un incremento del riego hepático.
- 30 6. Utilización conforme a la reivindicación 5, comprendiendo la influencia una degradación metabólica reforzada en el hígado de la sustancia aportada de forma exógena.
- 35 7. Utilización conforme a la reivindicación 5 o 6, de modo que la sustancia es una sustancia aportada de forma exógena, la cual se ha de ingerir simultáneamente con, después o especialmente antes de la utilización del inhibidor de PDE 5 o de la composición farmacéutica que contiene el inhibidor de PDE 5, y/o que la sustancia exógena se selecciona del grupo constituido por medicamentos, drogas o sustancias tóxicas tales como alcohol etílico.
- 40 8. Utilización conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionándose el inhibidor de PDE 5 del grupo constituido por sildenafil, tadalafil y vardenafil.
9. Utilización conforme a una de las reivindicaciones precedentes para la profilaxis y/o terapia en el ser humano.
10. Utilización conforme a una de las reivindicaciones precedentes, administrándose el inhibidor de PDE 5 o la composición farmacéutica que contiene el inhibidor de PDE 5 por vía oral.
11. Utilización conforme a la reivindicación 10, siendo la dosis individual del inhibidor de PDE 5 en el caso de administración oral de 0,01 a 10, especialmente 0,1 a 1,5 mg de inhibidor de PDE 5 por kg de peso corporal.
12. Utilización conforme a una de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con una sustancia que se selecciona del grupo de los β -bloqueantes, de la vasopresina y sus análogos y somatostatina y sus análogos.

Fig. 1

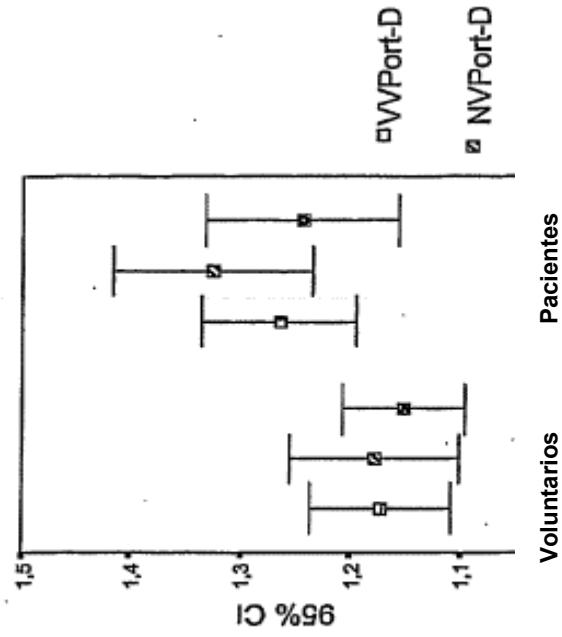
Diámetro de la vena porta

Transcursos individuales



antes del vardenafil (VVPort-D)
 después del vardenafil (NVPort-D)
 Exploración final (AVPort-D)

Estadística



GRUPO

Voluntarios después - antes: $p=0,881$

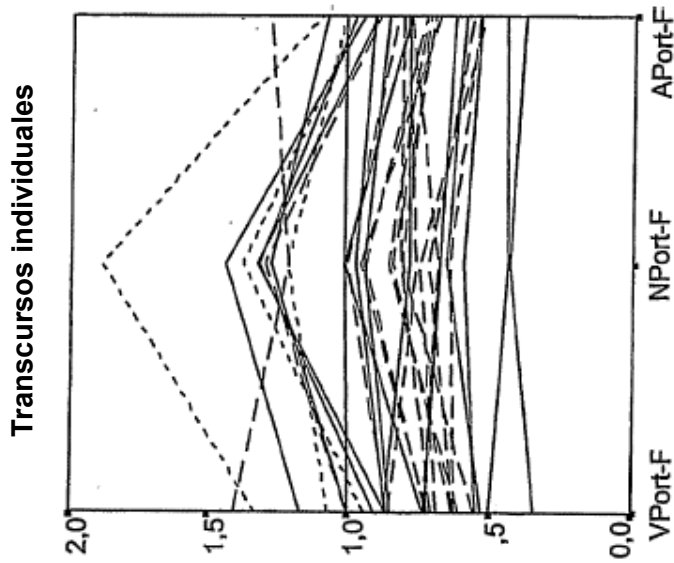
Pacientes después - antes: $p=0,115$

Probanden nachher - vorher: $p=0,881$

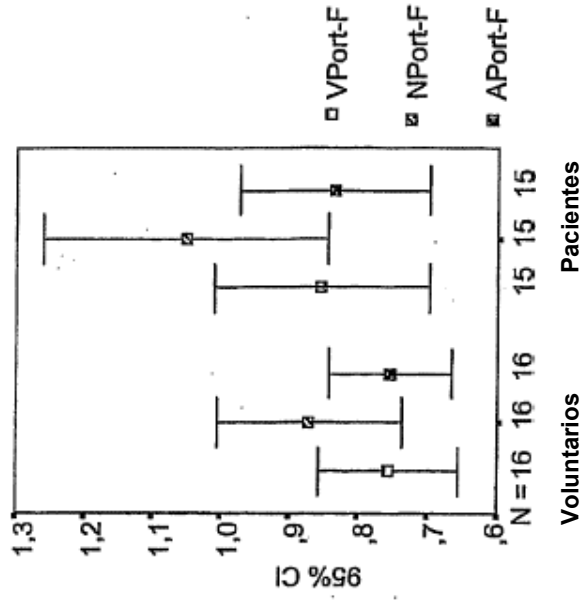
Patienten nachher - vorher: $p=0,115$

Fig. 2

Flujo portal



antes del vardenafil (VPort-D)
 después del vardenafil (NPort-D)
 Exploración final (APort-D)



GRUPO

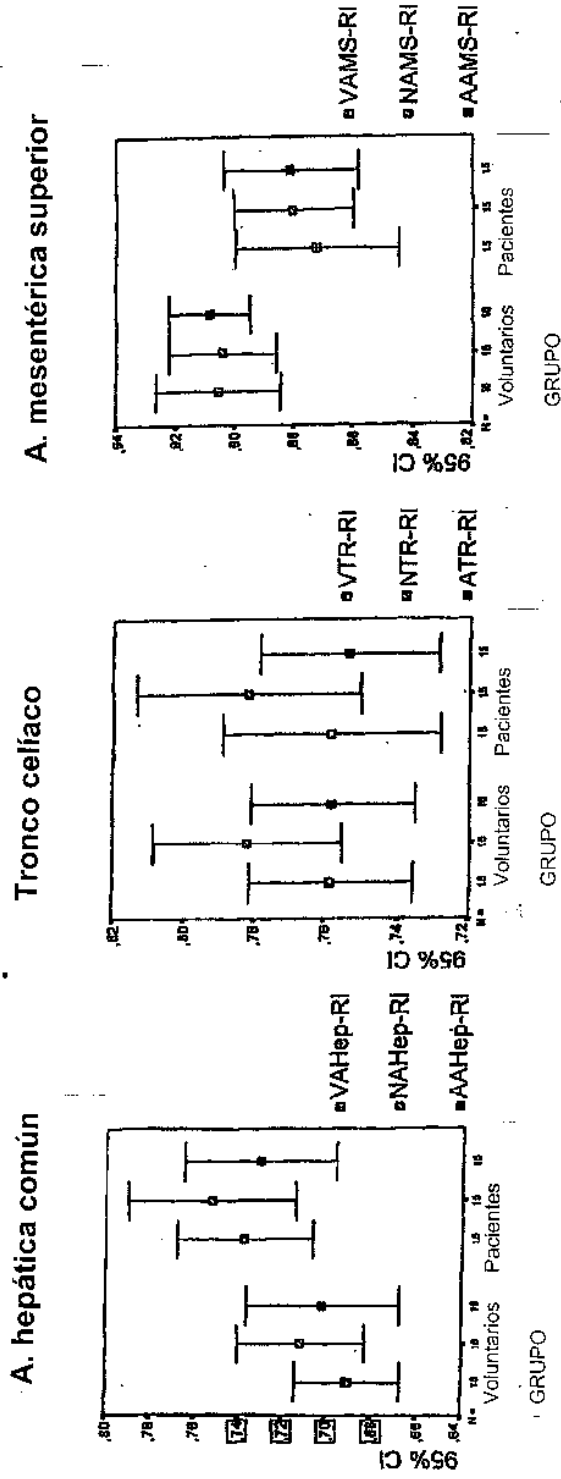
Voluntarios después - antes: $p=0,04$

Pacientes después - antes: $p=0,02$

Fig. 3

Indices de resistividad

V = antes del vardenafil
 N = después del vardenafil
 A = exploración final



Voluntarios después de vard. - antes de vard.

p = 0,005

p = 0,028

Pacientes después de vard. - antes de vard.

p = 0,007

p=0,824

p=0,235

Fig. 4

