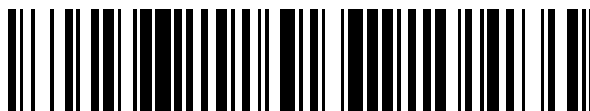


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 718**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2010 E 10700938 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2387404**

54 Título: **Estimuladores y activadores de sGC en combinación con inhibidores de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil**

30 Prioridad:

17.01.2009 EP 09000619

17.02.2009 EP 09002177

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SANDNER, PETER;
STASCH, JOHANNES-PETER y
BÖTTCHER, MICHAEL-FRIEDRICH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 493 718 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

Estimuladores y activadores de sGC en combinación con inhibidores de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil

La presente invención se refiere a guanilato ciclasa soluble (sGC) y a fosfodiesterasas (PDE) y a la farmacología de los estimuladores de sGC, activadores de sGC e inhibidores de PDE. Más particularmente, la invención se refiere al uso de estimuladores de sGC y de activadores de sGC en combinación con inhibidores de la PDE5 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina (DEM), en particular para el tratamiento de la DEM de pacientes difíciles de tratar y de pacientes no respondedores, o no completamente respondedores, a los inhibidores de la PDE5. La presente invención define en las reivindicaciones. La materia objeto que no está comprendida en el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención.

Antecedentes de la invención

Los nucleótidos cíclicos, adenosina monofosfato cíclico (APMc) y guanosina monofosfato cíclico (GMPc) se descubrieron hace décadas y representan una de las vías de segundo mensajero más importantes dentro de las células. Está bien establecido que la regulación de las agrupaciones intracelulares de GMPc tiene un considerable impacto sobre la fisiología, y la patofisiología es un principio básico de la intervención farmacológica (Eugenov y col. 2006). Además del tratamiento de trastornos cardiovasculares, pulmonares o del SNC existe considerable evidencia de que un incremento en los niveles de CMPC es una opción terapéutica muy eficaz también para trastornos urológicos (Sandner y col. 2007a). Se ha demostrado que los inhibidores de la PDE5 podrían ser útiles para el tratamiento del la HPB sintomática, que se caracteriza por vejiga hiperactiva (VHA) y síntomas de las vías urinarias inferiores (SVUI) (Porst y col. 2007, Koehler y McVary 2008). No obstante, más sorprendente y bien establecido es el efecto del GMPc sobre la función del pene.

Durante los últimos años, los conocimientos básicos sobre la función del pene y la disfunción eréctil (DE) se ha aclarado mucho y están cubiertos por diversas publicaciones científicas y también ampliamente revisados (De Tejada y col. 2004). Varios neurotransmisores, incluidos el NO, la oxitocina y la dopamina, se han reconocido como neurotransmisores pro-eréctiles, necesarios para la erección del pene. El óxido nítrico, durante la estimulación sexual directa o psicogénica, es sintetizado por la NO sintasa neuronal (sNOS) en los terminales nerviosos de las neuronas parasimpáticas, no adrenérgicas, no colinérgicas (NANC) en el pene, además de por la NO sintasa endotelial (eNOS) en las células endoteliales de los vasos sanguíneos y los espacios lacunares de los cuerpos cavernosos, activa la guanilato ciclasa soluble (sGC) de las células del músculo liso. Esta producción de NO tiene como resultado un incremento de los niveles intracelulares de GMPc, que conduce a la relajación del músculo liso en el cuerpo cavernoso y en las arteriolas penianas. La relajación del músculo liso arterial se acompaña de un incremento del flujo sanguíneo en el cuerpo del pene y un aumento de tamaño del tejido cavernoso, que, en último término, tiene como resultado la erección del pene. (Schultheiss y Stief 1999, Lue 2000) (figura 2). El nivel de GMPc está regulado por su velocidad de síntesis a través de la guanilato ciclasa (sGC) y su hidrólisis en el GMP fisiológicamente inactivo por las fosfodiesterasas hidrolizantes de GMPc. La PDE5 es la más importante en el cuerpo cavernoso humano y la inhibición de la PDE5 conduce a un incremento de los niveles de GMPc.

Por tanto, el incremento de los niveles de GMPc a través de los inhibidores de la PDE5 es la terapia de primera línea aprobada y el tratamiento de referencia de la disfunción eréctil (Shabsigh y col. 2006, Sandner y col. 2007b).

No obstante, la liberación de NO por los nervios NANC y/o el endotelio está alterada en afecciones patológicas, tales como diabetes y/o cardiopatías coronarias, hipertensión o lesión de la médula espinal, que, en consecuencia, conduce a la reducción de la síntesis del GMPc. Debido a una limitada producción de NO endotelial o neuronal, la eficacia de los inhibidores de la PDE5 en estos pacientes está limitada o los inhibidores de la PDE5 son ineficaces. Aunque la clase de inhibidores de la PDE5 representa una opción terapéutica altamente eficiente en la población general con DE, el 30-50% de los pacientes con DE no responde suficientemente a los inhibidores de la PDE5 (Shabsigh y col. 2004, De Tejada 2004). La eficacia clínica de la inhibición de la PDE5 necesita, como mínimo, una señal de NO con el fin de inducir algún recambio de GMPc, en caso contrario, la inhibición de la PDE5 no podrá incrementar el GMPc intracelular e inducir vasorelajación. Es decir, la destrucción completa de los nervios cavernosos durante la prostatectomía radical o neuropatías diabéticas graves podrían ser afecciones patológicas que limitan principalmente el éxito del tratamiento con inhibidores de la PDE5 (De Tejada 2004). Por tanto, nuevos principios terapéuticos dentro del sistema de NO/GMPc que estimulan activamente la producción de GMPc en los cuerpos cavernosos (p. ej., con donantes de NO) constituyen otra vía de investigación y podrían ser capaces de superar también la DE resistente a PDE5. No obstante, también los pacientes con DE leve y moderada obtendrán ventajas de la estimulación y activación de la guanilato ciclasa. Por tanto, los compuestos que activan la sGC de un modo independiente de NO podrían, de este modo, ofrecer una ventaja considerable sobre las terapias actuales.

Recientemente se han identificado dos clases de compuestos que activan la sGC de forma independiente de NO, los estimuladores de sGC dependientes de hemo, tales como BAY 41-2272 de acuerdo con el compuesto de la fórmula (2), BAY 41-8543 de acuerdo con el compuesto de la fórmula (1) BAY 63-2521 de acuerdo con el compuesto de la fórmula (3) y los activadores de sGC independientes de hemo, tales como BAY 58-2667, de acuerdo con el compuesto de la fórmula (5) y HMR-1766 de acuerdo con el compuesto de la fórmula (6), (para una revisión, véase

Evgenov y col., 2006).

Se ha demostrado, preclínicamente, que la estimulación de la guanilato ciclasa podría usarse para el tratamiento de la DE. Los estimuladores de la sGC, como YC-1 (Ko y col. 1994, Mizusawa y col. 2002), BAY 41-2272 (Stasch y col. 2001), A-350619 (Miller y col. 2003) o BAY 63-2521 (Münter y col. 2002) se habían investigado preclínicamente. El estimulador de la sGC BAY 41-2272 podría relajar los tejidos cavernosos humanos y de conejo in vitro (Kalsi y col. 2003, Baracat y col. 2003). El mismo compuesto y también BAY 63-2521 indujeron erecciones estables en conejos tras aplicaciones intravenosas y orales in vivo (Bischoff y col. 2003; Münter 2002). Además, se ha demostrado que la activación de la sGC con BAY 41-2272 podría tener ventajas en ratas con DE grave inducida por diabetes en las que los inhibidores de la PDE5 tenían una eficacia moderada (Kalsi y col. 2004). Estos resultados muestran que el incremento del GMPc mediante la estimulación de la sGC podría dar como resultado una opción terapéutica alternativa para la DE, además de los inhibidores de la PDE5. Dado que las erecciones dependen críticamente del óxido nítrico (NO) y de los niveles de cMPC, el 30-40% no responde a los inhibidores de la PDE5 debido a la baja producción endógena de NO/GMPc. Para este tipo de no respondedores a la PDE5, la estimulación directa o activación de la guanilato ciclasa soluble (sGC) mediante un estimulador de sGC podría ser capaz de superar esta falta de eficacia. No obstante, el uso de estos compuestos, basados en la distribución ubicua de la sGC en diferentes tejidos, está claramente limitado por los efectos sobre la presión arterial sistémica.

Por tanto, los inventores investigaron combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, de acuerdo con el compuesto de fórmula (4), con inhibidores de la PDE5, es decir vardenafilo in vivo en modelos de animales.

Los inventores han encontrado in vivo en los modelos de animales que:

- Los estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, podían producir significativas erecciones en conejos y ratas en el intervalo del vardenafilo (Ejemplo 1).
- los estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, como tratamiento independiente, son eficaces en modelos de DE resistente a PDE5 de conejos en los que los inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, no funcionaban (Ejemplo 1).
- los estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, como tratamiento independiente, produjeron una disminución sustancial de la presión arterial en conejos y ratas (Ejemplo 5), limitando el uso de estimuladores de sGC y activadores de sGC como tratamientos independientes.
- las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, son eficaces en los modelos de DE resistente a inhibidores de PDE5 en conejos (Ejemplo 2).
- las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, mostraron efectos más que aditivos en los modelos de DE resistente a PDE5 de conejos (Ejemplo 2).
- las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, son eficaces en los modelos de DE resistente a inhibidores de PDE5 en ratas, es decir, en el modelo de DE de ratas L-NAME (Ejemplo 3) y en el modelo de DE de rata con compresión del nervio cavernoso (Ejemplo 4).
- las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, no muestran efectos aditivos ni más que aditivos sobre la presión arterial en conejos y ratas (Ejemplo 5).
- las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, son seguras, con un perfil hemodinámico similar a vardenafilo (Ejemplo 5).
- las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, son eficaces en el modelo de DE de conejo en el intervalo de vardenafilo y sildenafil sobre la función del pene en conejos que normalmente responden al tratamiento con inhibidores de PDE5, es decir, con vardenafilo. (Ejemplo 6)
- las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, presentan tasas de respuesta significativamente mayores en conejos que normalmente responden a inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, sildenafil, tadalafilo. (Ejemplo 7)
- Estudio clínico (ejemplo 8)

Por tanto, los inventores han encontrado completamente inesperadamente que las combinaciones de estimuladores de sGC o activadores de sGC con inhibidores de PDE5 no sólo tienen efectos aditivos, sino sobreaditivos, sobre la

erección del pene en modelos animales de conejos y ratas. En estos modelos, los inhibidores de PDE5 no funcionan y los estimuladores de sGC y activadores de sGC sólo poseen una eficacia moderada.

Además, no se observó ningún efecto sobreaditivo sobre la presión arterial sistémica. Las combinaciones, en contraste con los estimuladores de sGC y activadores de sGC por separado, mostraron únicamente una modesta disminución de la presión arterial. Debido a los fuertes efectos de los estimuladores de sGC y activadores de sGC sobre la presión arterial sistémica, esto fue, de nuevo, inesperado.

Además, los inventores han encontrado que la combinación evita los efectos secundarios hemodinámicos usando únicamente una dosis baja del componente estimulador de sGC.

Por último, se pudieron identificar las proporciones óptimas de los componentes por separado, los estimuladores de sGC y activadores de sGC y el inhibidor de la PDE5 en la combinación. Al usar dosis similares de estimuladores de sGC o de activadores de sGC y del inhibidor de la PDE5 o al reducir la dosis del estimulador de sGC o del activador de sGC hasta un factor de 1/10 y 1/20 de la dosis del inhibidor de la PDE5.

Los intervalos de dosis preferidas son de 0,1 mg a 1 mg del estimulador de sGC o del activador de sGC, y de 2,5 a 20 mg del inhibidor de la PDE5.

Una dosis preferida es de 1 mg del estimulador de sGC o del activador de sGC, y 10 mg del inhibidor de la PDE5.

Otra dosis preferida es de 1 mg del estimulador de sGC o del activador de sGC y 20 mg del inhibidor de la PDE5.

Otra dosis preferida es de 0,5 mg del estimulador de sGC o del activador de sGC y 10 mg del inhibidor de la PDE5.

Otra dosis preferida es de 0,5 mg del estimulador de sGC o del activador de sGC y 20 mg del inhibidor de la PDE5.

Además, los inventores han mostrado que las combinaciones de estimuladores de sGC o de activadores de sGC con inhibidores de la PDE5 presentan actividad completa sobre la erección del pene en modelos animales en los que los inhibidores de la PDE5 ya han sido eficaces, aunque produjeron una tasa de respondedores sustancialmente mayor en comparación con los inhibidores de PDE5.

Por tanto, la combinación podría tener superioridad sobre los inhibidores de PDE5 en la población de DE genera con respecto a fallos del tratamiento.

En resumen, los inventores han descubierto que las combinaciones de estimuladores de sGC o activadores de sGC con inhibidores de PDE5 no sólo tienen efectos aditivos, sino sobreaditivos, sobre la erección del pene en modelos animales de conejos y ratas, Pero no muestran este efecto sobreaditivo sobre la presión arterial.

Debido a esta eficacia sobreaditiva de las combinaciones de estimuladores de sGC o activadores de sGC con inhibidores de PDE5, estas combinaciones son altamente eficaces en la DE en la que funcionan los inhibidores de PDE5, pero producirán mayores tasas de respondedores al primer intento.

Debido a esta eficacia sobreaditiva de las combinaciones de estimuladores de sGC o activadores de sGC con inhibidores de PDE5, estas combinaciones son altamente eficaces en la DE en la que no funcionan los inhibidores de PDE5 y los estimuladores de sGC o activadores de sGC por separado tienen una eficacia moderada.

Por tanto, las combinaciones de estimuladores de sGC o activadores de sGC con inhibidores de PDE5 presentarán sustanciales ventajas para el tratamiento de la DE en comparación con el tratamiento de la DE en la población general de DE, pero, especialmente, tendrán ventajas sustanciales en la población de DE difícil de tratar.

Divulgación de la invención

Trastornos urológicos abordados por los agentes terapéuticos de la invención que, en particular, y con una ventaja sustancial, se pueden tratar con los estimuladores de sGC o activadores de sGC en combinación con inhibidores de PDE5, son los trastornos genitourinarios que comprenden Disfunción Sexual Masculina (DSM).

La DSM se define por "la incapacidad para conseguir y/o mantener una erección del pene para un rendimiento sexual satisfactorio" (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)"

La DSM se refiere además a pacientes con DSM leve, moderada y grave.

La DSM se refiere también a la DSM causada por, es decir, de origen psicogénico, orgánico, vascular, endocrinológico, neurogénico, arteriogénico, inducida por fármacos, fibrótico.

La DSM también se refiere a trastornos de la eyaculación, tal como eyaculación precoz (EP), anorgasmia (incapacidad para llegar al orgasmo) o trastornos del deseo, tal como el trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH)

En general, los pacientes con DSM leve se beneficiarán de la combinación de estimuladores de sGC o activadores de sGC con inhibidores de PDE5 y esto proporciona una ventaja sobre los procedimientos de tratamiento ya conocidos en la técnica, es decir los inhibidores de PDE5.

- 5 En particular, los pacientes con DSM moderada y grave se beneficiarán de la combinación de estimuladores de sGC o activadores de sGC con inhibidores de PDE5 y este tratamiento proporciona una ventaja sustancial sobre los procedimientos de tratamiento ya conocidos en la técnica, es decir los inhibidores de PDE5.

Además, las combinaciones de estimuladores de sGC o activadores de sGC específicos con inhibidores de PDE5 presentan una sustancial ventaja sobre los efectos secundarios de hipotensión por encima de los procedimientos de tratamiento ya conocidos en la técnica, es decir donantes de NO, estimuladores de sGC o activadores de sGC.

- 10 La invención proporciona estimuladores de sGC o activadores de sGC en combinación con inhibidores de PDE5 que son útiles para el tratamiento de trastornos urológicos, especialmente de la DEM, y que son superiores en cuanto a eficacia sobre los procedimientos de tratamiento ya conocidos.

- 15 La invención proporciona estimuladores de sGC o activadores de sGC en combinación con inhibidores de PDE5 que son útiles para el tratamiento de trastornos urológicos, especialmente de la DEM, y que son superiores en cuanto al perfil de efectos secundarios sobre los procedimientos de tratamiento ya conocidos.

La invención proporciona estimuladores de sGC o activadores de sGC en combinación con inhibidores de PDE5 que son útiles para el tratamiento de trastornos urológicos, especialmente de la DEM, en el que el estimulador de sGC o activador de sGC se administra al mismo intervalo de dosis que el inhibidor de PDE5 y después se reduce la dosis a 1/10 y/o 1/20 de la dosis del inhibidor de PDE5.

- 20 La invención proporciona estimuladores de sGC o activadores de sGC en combinación con inhibidores de PDE5 que son útiles para el tratamiento de trastornos urológicos, especialmente de la DEM, en el que el intervalo de dosis del estimulador de sGC o activador de sGC es de 0,1 a 1 mg y el intervalo de dosis del inhibidor de PDE5 es de 2,5 a 20 mg. El primer estudio con la administración combinada de un estimulador de sGC y un inhibidor de PD5 se realizó en sujetos masculinos sanos (Ejemplo 8).

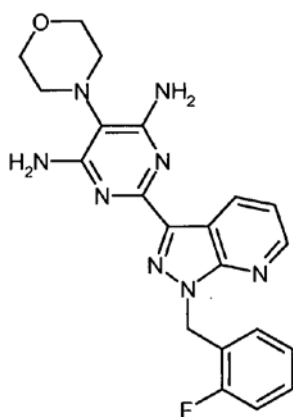
- 25 El estimulador de la guanilato ciclasa (sGC) y el activador de sGC es, preferentemente, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 30
- 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(4-morfolinil)-4,6-pirimidin-diamina (1), descrita también como el ejemplo 16 en el documento WO 00/06569,
 - 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-(4-piridinil)4-pirimidinamina (2), descrita también como el ejemplo 1 en el documento WO 02/42301,
 - metil-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil-(metil)carbamato (3), descrito también como el ejemplo 8 en el documento WO 03/095451,
 - metil-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil-carbamato (4), descrito también como el ejemplo 5 en el documento WO 03/095451, y

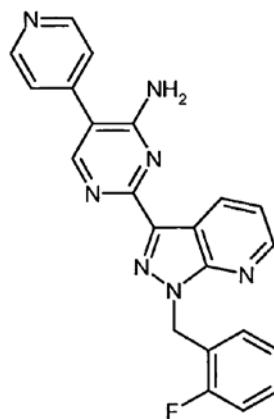
- 35
- Ácido 4-({(4-carboxibutil)[2-(2-1[4-(2-feniletil)bencil]oxi}fenil)etil]amino metil) benzoico (5), descrito también como el ejemplo 8a en el documento WO 01/019780,

y

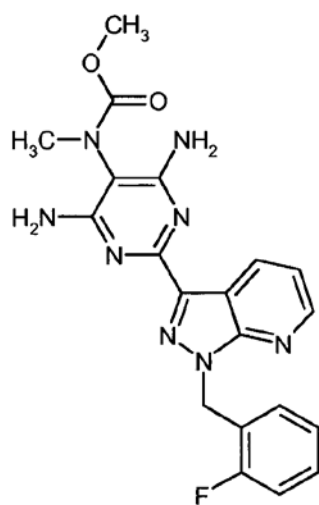
- 40
- Sal de sodio de 5-cloro-2-(5-clorotiofen-2-sulfonilamino-N-(4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil)-benzamida (6) descrita en el documento WO 00/02851,
 - 2-(4-cloro-fenilsulfonilamino)-4,5-dimetoxi-N-(4-(tiomorfolin-4-sulfonil)-fenil)-benzamida (7) descrita en el documento WO 00/02851,



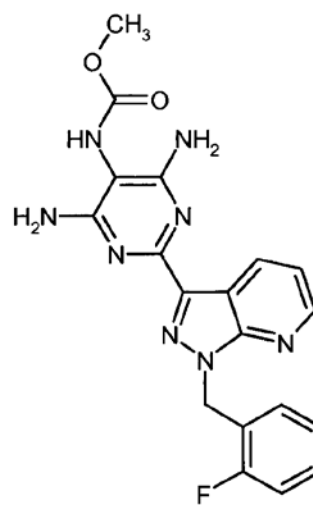
(1)



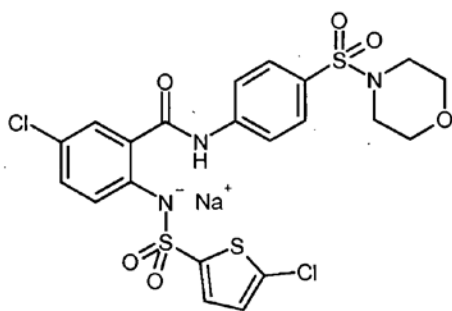
(2)



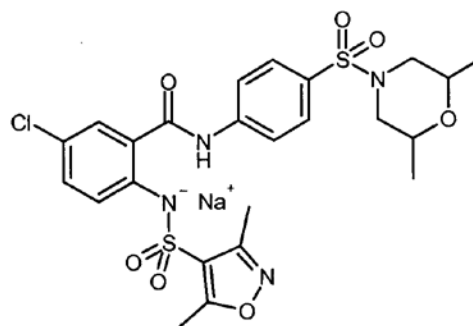
(3)



(4)

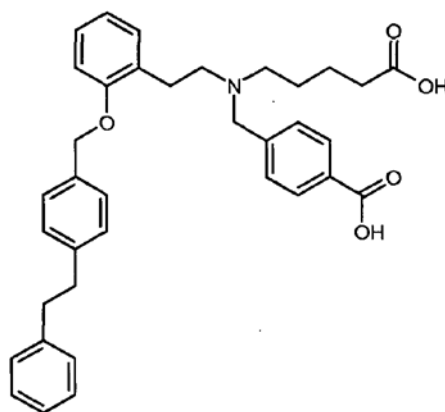


(6)



(7)

5 Los compuestos (1), (2), (3), (4), (6) y (7) son estimuladores conocidos de la guanilato ciclasa soluble (sGC) que se han descrito anteriormente para el tratamiento de la angina de pecho estable o la disfunción eréctil.



(5)

El compuesto (5) se conoce como activador de la sGC.

Los inhibidores de la PDE-5 que son útiles para el tratamiento combinado de los trastornos urológicos son, en particular, Tadalafilo ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-Hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilen-dioxifenil)pirazino(1',2':1,6)pirido(3,4-b)indol-1,4-diona), Vardenafilo (2-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil)-5-metil-7-propil-3H-imidazo(5,14)(1,2,4)triazin-4-ona), Sildenafil (3-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-7-metil-1-9-propil-1-2,4,7,8-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-3,8,10-trien-5-ona), Udenafilo 5-[2-propiloxi-5-(1-metil-2-pirrolidiniletanamidosulfonil)fenil]-metil-3-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona, Dasantafilo 7-(3-bromo-4-metoxibencil)-1-etil-8-[[[(1,2)-2-hidroxiciclopentil]amino]-3-(2-hidroxietil)-3,7-dihidro-1-purin-2,6-diona, Avanafilo 4-[[[(3-cloro-4-metoxifenil)metil]amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, Mirodenafilo, Lodenafilo, UK 369.003, UK 371.800, SLx 2101 of Surface Logix, LAS 34179Triazolo[1,2-]xantina, 6-metil-4-propil-2-[2-propoxi-5-(4-metilpiperazin)sulfonil]fenil-, o sales, hidratos o hidratos de sales de los inhibidores de PDE5 mencionados con anterioridad.

Se formula una composición farmacéutica de la invención de modo que sea compatible con su vía de administración prevista. Ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral por ejemplo intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (p. ej., inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles (cuando sean hidrosolubles) y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol farmacéuticamente aceptable como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenes, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro sódico en la composición.

Normalmente, las composiciones orales incluyen un diluyente inerte o un transportador comestible. Se pueden introducir en cápsulas de gelatina o comprimirse en forma de comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y usar en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un transportado fluido para usar como colutorio, en las que el compuesto en el transportador fluido se aplica por vía oral y se tritura y expectora o traga.

Agentes de unión y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles se pueden incluir como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los ingredientes siguientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz, un lubricante tal como estearato de magnesio o o esteroleos; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o sabor a naranja.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos se liberan en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un recipiente o dispensado presurizado que contiene un propelente adecuado, por ejemplo un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por vía transmucosa o transdérmica. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes adecuados para atravesar la barrera.

Normalmente dichos penetrantes se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa se puede conseguir mediante el uso de pulverizadores nasales o supositorios. Para administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, salvas, geles o cremas, como en general se conocen en la técnica.

- 5 Los compuestos también se pueden preparar en forma de supositorios (p. ej., con bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para liberación rectal.

En una forma de realización, los compuestos activos se preparan con transportadores que protegerán al compuesto frente a la rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluidos implantes y sistemas de liberación microencapsulada. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico.

En otra forma de realización, la invención proporciona estimuladores de sGC o activadores de sGC en combinación con inhibidores de PDE5 y su uso para la preparación de composiciones farmacéuticas para DEM, de modo que estas combinaciones comprenden bien i) composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene una acción estimuladora o activadora de sGC y actividad inhibitoria de PDE-5 o bien ii) composiciones farmacéuticas que comprenden un estimulador de sGC y activador de sGC y al menos un inhibidor de PDE-5 como una combinación fija en una unidad de aplicación, o bien iii) un kit de partes que contiene al menos dos grupos de composiciones farmacéuticas, en el que cada conjunto consta de al menos una preparación farmacéutica que comprende un inhibidor de PDE-5 en unidades de al menos una dosis y al menos una preparación farmacéutica que comprende un y activador de sGC y estimulador de sGC en unidades de al menos una dosis, de modo que cada unidad de aplicación de dichas composiciones farmacéuticas se administra en combinación, secuencialmente, en forma de una única dosis o en múltiples dosis.

En particular, la presente invención proporciona:

Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad comprendida en un grupo de enfermedades que consiste en DEM, especialmente DEM leve, moderada y grave, que contiene

25 Metil-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5- pirimidinilcarbamato (4), y Vardenafilo (2-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil)-5-metil-7-propil-3H-imidazo(5,1-f)(1,2,4)triazin-4-ona), o sales, hidratos o hidratos de sales de los mismos.

El uso de una combinación de metil-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato (4) y Vardenafilo (2-(2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil)-5-metil-7-propil-3H-imidazo(5,1-f)(1,2,4)triazin-4-ona para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad comprendida en un grupo de enfermedades que consiste en DEM, especialmente DEM leve, moderada y grave.

Una composición farmacéutica que contiene metil-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinil-carbamato (4) y Vardenafilo o una sal, un hidrato o un hidrato de una sal de este inhibidor de PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, que comprende DM leve, moderada y grave.

Con el fin de aclarar el efecto de los estimuladores de sGC y activadores de sGC solos y en combinación con vardenafilo se realizaron experimentos.

En concreto, los estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, solos y en combinación con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, se analizaron en 3 modelos animales (Ejemplo 1, 2, 3, 4) en los que inhibidores de PDE5 son ineficaces. Además, los estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, solos y en combinación con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, se analizaron in vivo sobre los efectos hemodinámicas en animales conscientes (Ejemplo 5).

Las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, son eficaces en los modelos in vivo de DE resistente a inhibidores de PDE5 en conejos y ratas (Ejemplo 1, 2, 3, 4, 5).

Las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, mostraron efectos más que aditivos en los modelos in vivo de DE resistente a PDE5 de conejos y ratas (Ejemplo 3).

Los estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, como tratamiento independiente, produjeron una disminución sustancial de la presión arterial en conejos y ratas.

Las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, no muestran efectos aditivos ni más que aditivos sobre la presión arterial en conejos y ratas (es decir, Ejemplo 5).

Las combinaciones de estimuladores de sGC y activadores de sGC, es decir BAY 60-4552, con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, son seguras, con un perfil hemodinámico similar a vardenafilo.

La forma de realización preferida de la invención es una combinación de metil-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato (4), en la que la combinación comprende de 0,1 a 1 mg del estimulador o activador de sGC y de 2,5 a 20 mg del inhibidor de PDE5.

Otra forma de realización preferida de la invención es una combinación de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso como medicamento.

Otra forma de realización preferida de la invención es el uso de una combinación tal como se ha divulgado con anterioridad para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual masculina (DEM).

10 Otra forma de realización preferida de la invención es una combinación como se ha divulgado con anterioridad para el uso en Disfunción Sexual Masculina (DEM)

Otra forma de realización preferida de la invención es el uso de una combinación tal como se ha divulgado con anterioridad para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual masculina (DEM), en los casos en los que el paciente sufre una resistencia al inhibidor de PDE5.

15 Otra forma de realización preferida de la invención es una combinación tal como se ha divulgado con anterioridad para el uso en la disfunción sexual masculina (DEM), en los casos en los que el paciente sufre una resistencia al inhibidor de PDE5.

Otra forma de realización preferida de la invención es una formulación farmacéutica que comprende al menos una combinación tal como se ha divulgado con anterioridad.

20 Otra forma de realización preferida de la invención es una formulación farmacéutica que comprende al menos una combinación como se ha divulgado con anterioridad para el uso en Disfunción Sexual Masculina (DEM)

Otra forma de realización preferida de la invención es una formulación farmacéutica que comprende al menos una combinación tal como se ha divulgado con anterioridad para el uso en la disfunción sexual masculina (DEM), en los casos en los que el paciente sufre una resistencia al inhibidor de PDE5.

25 Parte experimental:

Ejemplo 1

El modelo de DE en conejos conscientes descrito anteriormente (Bischoff y Schneider 2001) se usó para la investigación de la disfunción eréctil. En resumen: Conejos de tipo chinchilla machos conscientes (3-4 kg) se trataron oralmente con los compuestos de ensayo o con vehículo mediante sonda, seguido de inyección i.v. del nitroprusiato sódico (SNP) donante de NO en la vena de la oreja, 90 minutos después de las aplicaciones orales. Las inyecciones de SNP se realizaron en un contexto de dosis altas (0,2 mg/kg de SNP i.v.) y un contexto de dosis bajas (0,02 mg/kg de SNP i.v.) correspondiente a la población general de DE y a la población de DE no respondedora a PDE5, respectivamente. La longitud del pene se cuantificó a intervalos de 5 minutos tras la inyección del SNP. La función eréctil se midió tras la aplicación oral de los compuestos de ensayo, es decir vehículo, inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, estimuladores de sGC, es decir BAY 60-4552, o combinaciones de inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo con estimuladores de sGC, es decir BAY 60-4552.

Con el fin de reflejar la baja producción de NO/cGMP en una población de DE resistente a PDE5, la dosis de SNP inyectada en la vena de la oreja 90 minutos después de la aplicación de los compuestos de ensayo se dividió por 10 a 0,02 mg/kg de SNP i.v.. En contraste con el experimento anterior con dosis altas de SNP, vardenafilo, como los otros inhibidores de PDE5 sildenafil y tadalafil (no mostrados), no pudo producir ninguna erección fisiológicamente relevante. En contraste, 3 y 10 mg/kg de BAY 60-4552 pudieron inducir erecciones fisiológicamente relevantes en los conejos, aunque no se alteró el suministro de NO. Estos resultados demuestran que el estimulador de sGC BAY 60-4552 pudo superar las condiciones de bajos niveles de NO/cGMP y podrían ser útiles para el tratamiento de la DE resistente a PDE5 (Figura 1).

Ejemplo 2

La combinación de 1 mg/kg de vardenafilo, que no es eficaz en el modelo mencionado anteriormente, con 3 mg/kg de BAY 60-4552 se analizó en el modelo de dosis bajas de SNP como se ha descrito en el Ejemplo 1. Esta y otras combinaciones analizadas del estimulador de sGC con vardenafilo produce efectos sobreaditivos sobre la erección del pene. Se indujeron erecciones del pene dependientes de la dosis combinando vardenafilo 0,3 mg/kg con 3, 1, 0,3 mg/kg de BAY 60-4552 (Figura 2a). Además, se indujeron erecciones del pene dependientes de la dosis combinando vardenafilo 1 mg/kg con 3, 1, 0,3 y 0,1 mg/kg de BAY 60-4552 (Figura 2b). La FDC que contiene vardenafilo 1 mg/kg y 0,1 mg/kg de BAY 60-4552 seguían produciendo erecciones relevantes que fueron mayores que las producidas por BAY 60-4552 como tratamiento independiente (no mostrado).

Estos datos indican los efectos sobreaditivos de las combinaciones del estimulador de sGC, es decir BAY 60-4552, y el inhibidor de PDE5, es decir vardenafilo, sobre la función del pene. Estos resultados también indican la superioridad sobre el inhibidor de PDE5 o el estimulador de sGC o activador de sGC como tratamientos independientes.

5 Ejemplo 3

La presión intracavernosa que refleja la erección del pene se midió tal como se ha descrito anteriormente (Giuliano y col. 1993, Sandner 2008b). En resumen: Ratas Wistar macho (150-250 g) se anestesiaron con isoflurano, tras la laparotomía se implantó un catéter de presión en el cuerpo cavernoso y el nervio cavernoso se preparó cuidadosamente para la estimulación por campo eléctrico (EFS). La presión intracavernosa se registra mediante un transductor de presión (MLT0698) y se amplificó y almacenó con el sistema PowerLab®. Para la indicción de la DE y aplicación de los compuestos de ensayo se implantó un catéter venoso en la vena femoral. Se realizó la inyección de L-NAME (3 mg/kg en bolo i.v) bloqueando las NO sintasas para inducir DE. 10 minutos después de la inyección de L-NAME se aplicaron los compuestos de ensayo (Placebo, BAY 60-4552, Vardenafilo y la combinación).

En una primera serie de experimentos, L-NAME pudo bloquear la elevación de la PIC. FDC con 10 µg/kg de BAY 60-4552 produjo un efecto significativo cuando se comparó con el grupo de L-NAME-vehículo. La combinación de 30 µg/kg mostró un efecto sobreaditivo e incrementó la AUC derivada de la PIC en el tiempo más de lo observado en los controles tratados con L-NAME (Figura 3). Estos datos demostraron que las combinaciones de BAY 60-4552 y vardenafilo son muy eficaces en el modelo de DE con L-NAME y pudieron restablecer completamente la función eréctil en un modelo de enfermedad, lo que también refleja la población no respondedora a PDE5. Estos datos también indican la sustancial ventaja de las combinaciones mencionadas con anterioridad sobre las opciones terapéuticas actuales para la DE en estos pacientes difíciles de tratar.

Ejemplo 4

Los pacientes sometidos a una prostatectomía radical no responden a los inhibidores de PDE5, ya que los nervios cavernosos se destruyen, al menos en parte, y eliminan durante la cirugía, lo que tiene como resultado la incapacidad de producir NO e inducir elevación de GMPc en los cuerpos cavernosos. Esta compresión del nervio podría simularse en ratas anestesiadas y generar de este modo un modelo de DE para la población con DE difícil de tratar que no responden, o no lo hacen completamente, al tratamiento con inhibidores de PDE5.

La lesión por compresión del nervio cavernoso tuvo como resultado una significativa disfunción eréctil si se compara con animales operados de forma ficticia. La aplicación de una combinación de un inhibidor de PDE5, es decir vardenafilo con un estimulador de sGC, es decir BAY 60-4552, dio como resultado una recuperación completa de estos animales y la PIC no fue significativamente diferente de la del grupo animales operados de forma ficticia. En este modelo, la misma dosis del inhibidor de PDE5, es decir 30 µg/kg de vardenafilo, con el estimulador de sGC, es decir 30 µg/kg de BAY 604552, produjo la recuperación completa (Figura 4). Estos datos indican que la combinación de un inhibidor de PDE5, es decir vardenafilo, con un estimulador de sGC o un activador de sGC, es decir BAY 604552, puede inducir erecciones significativas también después de daños en el nervio cavernoso. Estos datos también indican la sustancial ventaja de las combinaciones mencionadas con anterioridad sobre las opciones terapéuticas actuales para la DE en estos pacientes difíciles de tratar, es decir pacientes sometidos a una prostatectomía.

Ejemplo 5

Los efectos hemodinámicas de vardenafilo, BAY 60-4552 por separado y en combinación se analizaron cuidadosamente en conejos chinchilla machos conscientes, como se ha descrito anteriormente (Sandner 2008a). En resumen, se usaron implantantes telemétricos (C50 PXT-DSI®) Los señales se recibieron con placas receptoras RMC1-DSI®, se recopilaron y se analizaron con un software de plataforma fisiológica PONEMAH®.

La aplicación de un inhibidor de PDE5, es decir vardenafilo (1 mg/kg, vía oral) produjo una disminución baja en la presión arterial media (-4 mm HG), acompañada de un incremento del latido cardíaco (+14 lpm). El estimulador de sGC, es decir BAY 60-4552 de forma independiente produjo de forma dependiente de la dosis una disminución de la presión arterial de 5, -11, -22 mmHg para las dosis de 1, 3 y 10 mg/kg, respectivamente, que se acompañó por un incremento en la frecuencia cardíaca de +24, +51 y +103 lpm. La combinación del inhibidor de PDE5, es decir vardenafilo, con el estimulador de sGC, es decir BAY 60-4552, produjo una disminución de la presión arterial de -3 y -4 mmHg y un incremento en la frecuencia cardíaca de +7 y +24 lpm en la combinación de 1+1,01 y 0,3+0,3 mg/kg, respectivamente. Por tanto, el incremento de la eficacia de FDC en la función DE no se acompañó de efectos secundarios hemodinámicos en comparación con vardenafilo (Figura 5).

Ejemplo 6

El modelo de DE con conejos conscientes descrito anteriormente (Bischoff y Schneider 2001) se usó para la investigación de la función eréctil tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Las inyecciones de SNP se realizaron en un contexto de dosis alta (0,2 mg/kg de SNP i.v.) correspondiente a la población De general en la que los inhibidores de PDE5 eran completamente efectivos. La longitud del pene se cuantificó a intervalos de 5 minutos tras la inyección

del SNP. La función eréctil se midió tras la aplicación oral de los compuestos de ensayo, es decir vehículo, inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, estimuladores de sGC, es decir BAY 60-4552, o combinaciones de inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo con estimuladores de sGC, es decir BAY 60-4552.

- 5 Los inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, y las combinaciones de inhibidores de PDE5 y estimuladores o activadores de sGC, es decir vardenafilo + BAY 60-4552, mostraron un intervalo de eficacia similar, que estaba en el límite superior de los efectos que se pudieron observar en estos experimentos.

Ejemplo 7

- 10 El modelo de DE en conejos conscientes descrito en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 6 se usó para la evaluación de las tasas de respondedores. Las inyecciones de SNP se realizaron en un contexto de dosis altas (0,2 mg/kg de SNP i.v.) correspondiente a la población general de DE en la que los inhibidores de PDE5 eran completamente activos. La longitud del pene se cuantificó a intervalos de 5 minutos tras la inyección del SNP. "No respuesta" se definió como una longitud del pene ≤ 5 mm durante todos los periodos de observación tras la inyección de SNP. La longitud del pene se cuantificó tras el tratamiento con inhibidores de PDE5, es decir vardenafilo, sildenafil, tadalafilo, o la combinación de un estimulador de sGC o activador de sGC, es decir BAY 60-4552, con un inhibidor de PDE5, es decir vardenafilo

15 Al citar los fallos de primera vez en el modelo de DE en conejos a dosis alta de SNP. En el que el inhibidor de PDE5 inducía erecciones significativas (Figura 6), se identificaron tasas significativamente mayores de respondedores en los grupos que recibieron la terapia de combinación. (Tabla 1).

Ejemplo 8

- 20 Se realizó un estudio de fase I (nº 14441) para investigar la influencia de la co-administración de diferentes dosis únicas del inhibidor de PDE5 "vardeafilo" (formulación en comprimidos) sobre la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de dosis orales únicas del estimulador de sGC "BAY 60-4552" (solución oral) en sujetos machos sanos. El estudio se diseñó como estudio aleatorizado, con enmascaramiento sencillo, controlado con placebo, con comparación de grupos y de escalada de la dosis. En 5 etapas de dosis (ED), se coadministraron 25 1,0 mg de BAY 60-4552 con 2,5 mg (ED 1), 5,0 mg (ED 2), 10 mg (ED 3) y 20 mg de vardenafilo (ED 4) y en Ed 5, 2,0 mg de BAY 60-4552 se co-administraron con 20 mg de vardenafilo. Cada etapa de dosis se realizó con 9 sujetos macho sanos tratados con la combinación de vardenafilo y BAY 60-4552 y 3 recibieron placebos, respectivamente.

- 30 Hasta la fecha, las dosis máximas co-administradas fueron 2,0 mg de BAY 60-4552 y 20 mg de vardenafilo. Las 5 etapas de dosis fueron seguras y bien toleradas. No se produjeron muertes. Todos los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada. Los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco de aparición durante el tratamiento más frecuentes fueron dolor de cabeza, rubor, erección espontánea, congestión nasal, cansancio, reacción ortostática y sensación de presión en los ojos. Todos estos acontecimientos adversos se comunicaron en estudios anteriores realizados con vardenafilo o BAY 60-4552.

- 35 Tras la co-administración de vardenafilo y BAY 60-4552 se observaron de 1 a 2 erecciones espontáneas en cada etapa de dosis. No se observaron erecciones espontáneas tras el tratamiento con placebo. La incidencia de erección espontánea no estaba relacionada con la dosis, ni de vardenafilo ni de BAY 60-4552. En comparación con el placebo, la frecuencia cardíaca Δ (1 hora después de la ingesta del fármaco) se incrementó en aproximadamente 10 latidos/min de forma independiente de la dosis de BAY 60-4552 o de vardenafilo administrada (figura a). El efecto sobre la presión arterial diastólica se representó en la figura b) y principalmente relacionada con las dosis de BAY 40 60-4552. La Figura C muestra los cambios de los niveles de GPCr. EL intervalo de los cambios en las constantes vitales observados tras la co-administración del estimulador de sGC y el inhibidor de PDE5 fue menor o similar que cuando se administraron 5 mg, 10 mg o 20 mg de vardenafilo solo (Véase el estudio nº 0094).

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el electrocardiograma (ECG), la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los parámetros de laboratorio clínico, la hematología y el análisis de orina.

- 45 Vardenafilo en combinación con 1 mg o 2 mg de BAY 60-4552 mostraron AUC y $C_{\max}$ proporcionales a la dosis en el intervalo de 2,5 mg a 10 mg, mientras que se observó una exposición ligeramente mayor a la proporcional al nivel de 20 mg de vardenafilo. Vardenafilo se absorbió (mediana del $t_{\max}$ de 0,75 a 1 h) y eliminó rápidamente con una semivida de 3 a 5 h. La exposición a BAY 60-4552 aumentó en proporción a la dosis tras la administración de dosis de 1 mg a 2 mg en combinación con Vardenafilo (2,5 mg a 20 mg). BAY 60-4552 alcanzó las concentraciones 50 máximas en plasma tras 0,5-1 hora (mediana del $t_{\max}$) y se eliminó con una semivida de 13 a 14 h. La exposición de vardenafilo y BAY 60-4552 tras la administración concomitante fue consistente con los datos históricos recogidos tras la administración de cada compuesto solo. Esto avala la expectativa de ninguna interacción farmacocinética entre ambos compuestos en base al hecho de que ni vardenafilo ni BAY 60-4552 son inhibidores o inductores de las enzimas metabólicas implicadas. La farmacocinética de BAY 60-4552 es lineal en el tiempo.

- 55 Estudios previos han mostrado que la administración por separado e independiente de 2,0 mg de BAY 60-4552 y la sola administración de 20 mg de vardenafilo, respectivamente, no tenía ningún efecto clínicamente relevante sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial. En base a los datos preclínicos para la co-administración de 60-4552 y

vardeafil (ratas, conejos), incluso a dosis mayores, se espera que los efectos sobre el sistema cardiovascular sean bajos y no clínicamente relevantes.

Referencias:

- 5 Baracat JS, Teixeira CE, Okuyama CE et al. (2003): Relaxing effects induced by the soluble guanylyl cyclase stimulator BAY 41-2272 in human and rabbit corpus cavernosum. *Eur. J. Pharmacol* 477(2):163-169
- Bischoff E, Schneider K. (2001): A conscious-rabbit model to study vardenafil hydrochloride and other agents that influence penile erection. *Int. J. Impot. Res.* 13: 230-235
- Bischoff E, Schramm M, Straub A et al. (2003): BAY 41-2272: a stimulator of soluble guanylyl cyclase induces nitric oxide-dependent penile erection in vivo. *Urology* 61:464-467.
- 10 De Tejada IS (2004) Therapeutic strategies for optimizing PDE5 inhibitor therapy in patients with erectile dysfunction considered difficult or challenging to treat. *Int J Impot Res* 216:40-42
- Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM et al. (2006) NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 5(9):755-68
- 15 Giuliano F, Bernabe J, Jardin A et al. (1993): Antierectile role of the sympathetic nervous system in rats. *J. Urol.* 150:519-524
- Kalsi JS, Ralph DJ, Madge DJ et al. (2004): A comparative study of sildenafil, NCX-911 and BAY41-2272 on the anococcygeus muscle of diabetic rats. *Int. J. Impot. Res.* 16:479-485
- Ko FN, Wu CC, Kuo SC et al. (1994) YC-1, a novel activator of platelet guanylate cyclase. *Blood* 84(12):4226-4233
- 20 Köhler TS and McVary KT. (2008): The Relationship between Erectile Dysfunction and Lower 20.Urinary Tract Symptoms and the Role of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Eur. Urol.* 2008 Sep 4. [Epub ahead of print]
- Lue TF (2000) Erectile dysfunction. *New Eng. J. Med.* 342:1802-1813
- Miller LN, Nakane M, Hsieh GC et al. (2003): A-350619: a novel activator of soluble guanylyl cyclase. *Life Sci.* 72(9):1015-1025
- 25 Mizusawa H, Hedlund P, Brioni JD et al. (2002): Nitric oxide independent activation of guanylate cyclase by YCA causes erectile response in rat. *J. Urol.* 167(5):2276-2281
- Münter K, Weigand S, Bischoff E. (2002): BAY 63-2552: Its Effect on Penile Erections in Concious Rabbits. *BSP-Pharma Report PH 32390*
- 30 Porst H, Sandner P, Ulbrich E. (2008): Vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr. Urol. Rep.* 9:295-301.
- Sandner P, Hütter J, Tinel H et al. (2007a): PDE5 inhibitors beyond erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 19(6):533-543
- 35 Sandner P. (2008a): Efficacy and safety of the sGC stimulator BAY 60-4552 alone and in combination with the PDE5 inhibitor vardenafil (BAY 38-9456) for the treatment of PDE5-resistant Erectile Dysfunction. (BSP-Pharma-report in preparation)
- Sandner P. (2008b): Efficacy of the fixed dose combination of the sGC stimulator BAY 69-4552 in combination with the PDE5 inhibitor vardenafil (BAY 38-9456) in rat ED models. (BSP-Pharma-10.report in preparation)
- Sandner P., Svenstrup N., Tinel H. et al. (2007b): PDE5 inhibitors and erectile dysfunction (ED). *Expert Opin. Ther. Patents* 18:21-33
- 40 Schultheiss D and Stief CG (1999) Physiology and pathophysiology of erection: consequences for present medical therapy of erectile dysfunction. *Andrologia* 31(Suppl 1):59-64
- Shabsigh R (2004): Therapy of ED: PDE-5 Inhibitors. *Endocrine.* 23:135-141.
- Shabsigh R, Seftel AD, Rosen RC et al. (2006):Review of time of onset and duration of clinical efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in treatment of erectile dysfunction. *Urology.*68:689 -696
- 45 Stasch JP, Becker EM, Alonso-Alija C et al. (2001): NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. *Nature* 8:212-215

Tabla 1: Número de animales no respondedores a los inhibidores de PDE5 vardenafilo, sildenafil, tadalafil y a combinaciones en el modelo de De de conejos con dosis altas de SNP (0,2 mg/kg i.v.).

Figura 1: Eficacia dependiente de NO del inhibidor de PDE5 vardenafilo (1 mg/kg p.o.) y el estimulador de sGC BAY 60-4552 (0,3 mg/kg y 10 mg/kg p.o.) sobre la erección del pene en conejos macho conscientes.

5 Figura 2A: Efectos del inhibidor de PDE5 vardenafilo, sildenafil, tadalafil, el estimulador de sGC BAY 60-4552 y combinaciones de vardenafilo y BAY 60-4552 sobre la erección del pene en conejos macho conscientes a bajos niveles de SNP (0,02 mg/kg i.v.).

10 Figura 2B: Efectos del inhibidor de PDE5 vardenafilo, sildenafil, tadalafil, el estimulador de sGC BAY 60-4552 y combinaciones de vardenafilo y BAY 60-4552 sobre la erección del pene en conejos macho conscientes a bajos niveles de SNP (0,02 mg/kg i.v.).

Figura 3: El efecto de BAY 60-4552 y vardenafilo en combinación de dosis fija (0,03 mg/kg de vardenafilo i.v. + 0,03 o 0,01 mg/kg de BAY 60-4552 i.v., respectivamente) sobre la presión intracavernosa (PIC) en ratas anestesiadas tratadas con L-NAME con DE. Los datos son la media + SEM.

15 Figura 4: El efecto de BAY 60-4552 y vardenafilo en combinación de dosis fija (0,03 mg/kg de BAY 60-4552 i.v. + 0,03 mg/kg de vardenafilo i.v.) sobre la respuesta eréctil producida por la estimulación del nervio cavernoso a frecuencias de estimulación crecientes en ratas anestesiadas con DE inducida por compresión del nervio cavernoso bilateral- Los datos son la media + SEM.

20 Figura 5: Efectos del vehículo (placebo), el inhibidor de PDE5 vardenafilo, el estimulador de sGC, BAY 60-4552 y combinaciones de vardenafilo y BAY 60-4552 [en mg/kg p.o.] sobre la frecuencia cardíaca (panel superior) y la presión arterial media (panel inferior) Los datos son la media + SEM.

Figura 6: Efectos del inhibidor de PDE5 vardenafilo y sildenafil, y combinaciones de vardenafilo y BAY 60-4552 sobre la erección del pene en conejos macho conscientes a bajos niveles de SNP (0,2mg/kg i.v.).

Figura 7: Cambio en la frecuencia cardíaca (frente a los valores basales) La frecuencia cardíaca se calculó manualmente a partir de un intervalo de 1 min en el ECG.

25 Figura 8: Cambio en la presión arterial diastólica (frente a los valores basales)

REIVINDICACIONES

1. Combinación de metil-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-5-pirimidinilcarbamato (4), y vardenafilo.
- 5 2. Uso de la combinación de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de la disfunción sexual masculina (DEM) en los casos en los que el paciente sufre resistencia a un inhibidor de PDE5..
3. Combinación de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la disfunción sexual masculina (DEM) en los casos en los que el paciente sufre resistencia al inhibidor de PDE5.
4. Formulación farmacéutica que comprende la combinación de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 5. Formulación farmacéutica que comprende la combinación de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la disfunción sexual masculina (DME) en los casos en los que el paciente sufre resistencia al inhibidor de PDE5.

Figura 1:

Eficacia dependiente de NO del inhibidor de PDE5 vardenafilo □ (1 mg/kg p.o.) y el estimulador de sGC BAY 60-4552 (■ 0,3 mg/kg y □ 10 mg/kg p.o.) sobre la erección del pene en conejos macho conscientes.

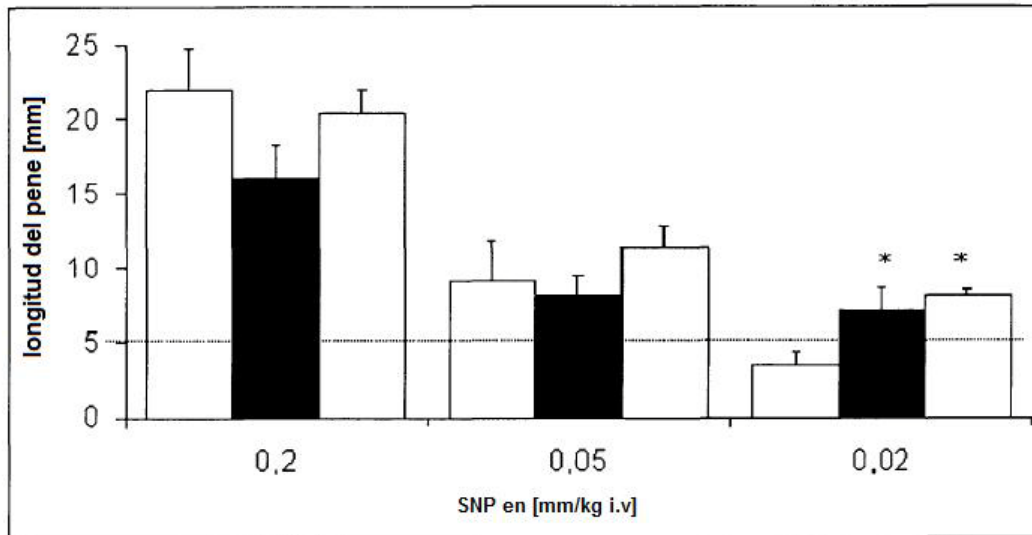


Figura 2A

Efectos del inhibidor de PDE5 vardenafilo, sildenafil, tadalafilo, el estimulador de sGC BAY 60-4552 y combinaciones de vardenafilo y BAY 60-4552 sobre la erección del pene en conejos macho conscientes a bajos niveles de SNP (0,02mg/kg i.v.).

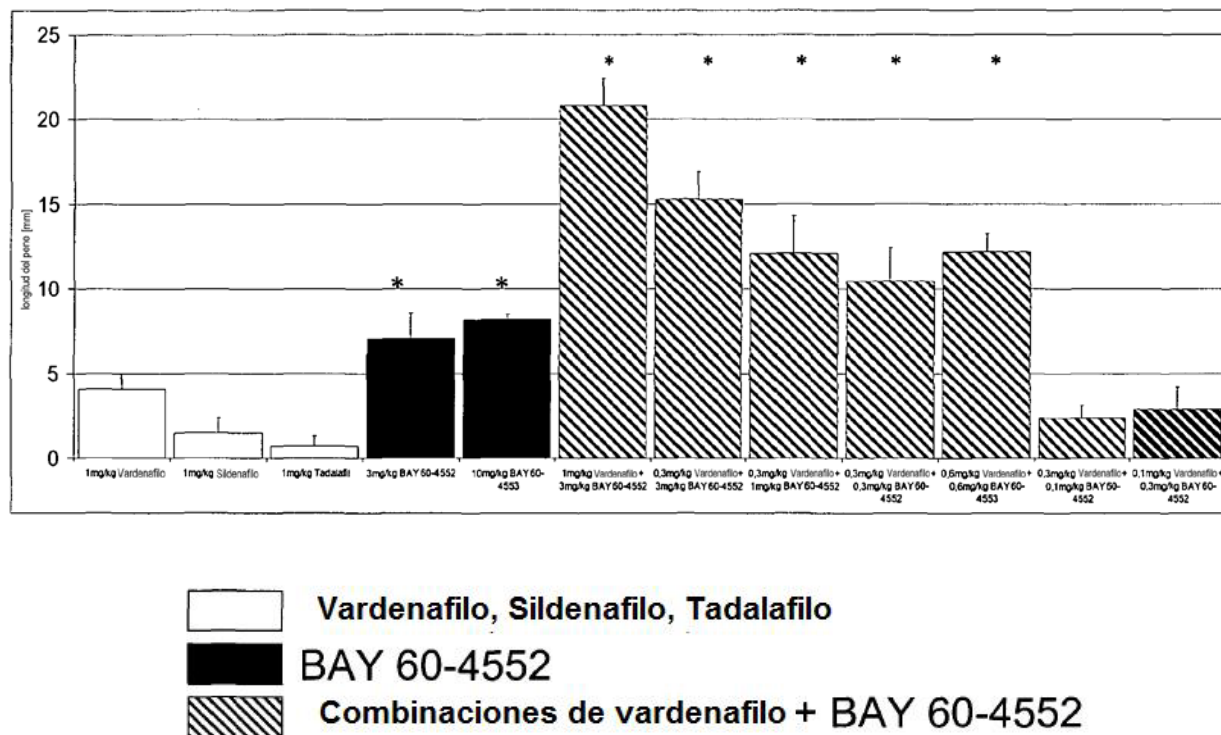


Figura 2B

Efectos del inhibidor de PDE5 vardenafilo, sildenafilo, tadalafilo, el estimulador de sGC BAY 60-4552 y combinaciones de vardenafilo y BAY 60-4552 sobre la erección del pene en conejos macho conscientes a bajos niveles de SNP (0,02 mg/kg i.v.).

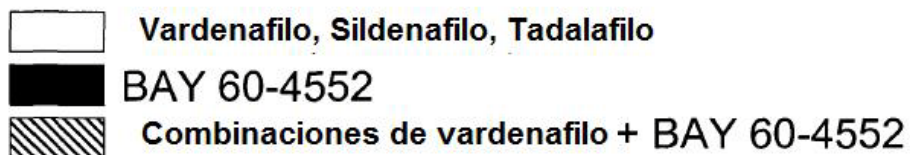
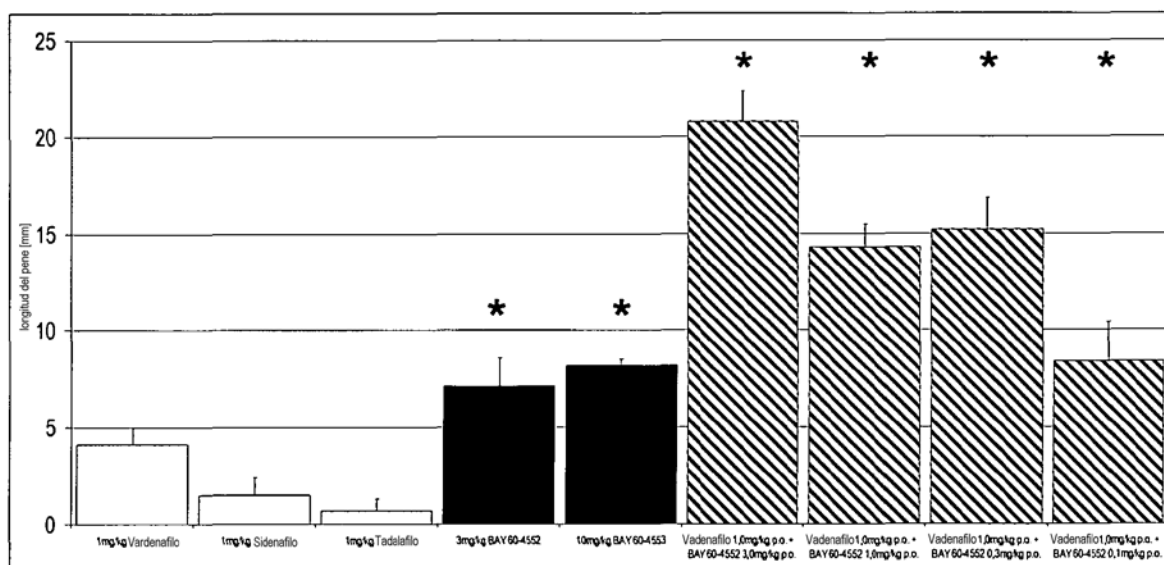


Figura 3:

El efecto de BAY 60-4552 y vardenafilo en combinación de dosis fija (0,03 mg/kg de vardenafilo i.v. + 0,03 o 0,01 mg/kg de BAY 60-4552 i.v., respectivamente) sobre la presión intracavernosa (PIC) en ratas anestesiadas con DE tratadas con L-NAME. Los datos son la media + SEM.

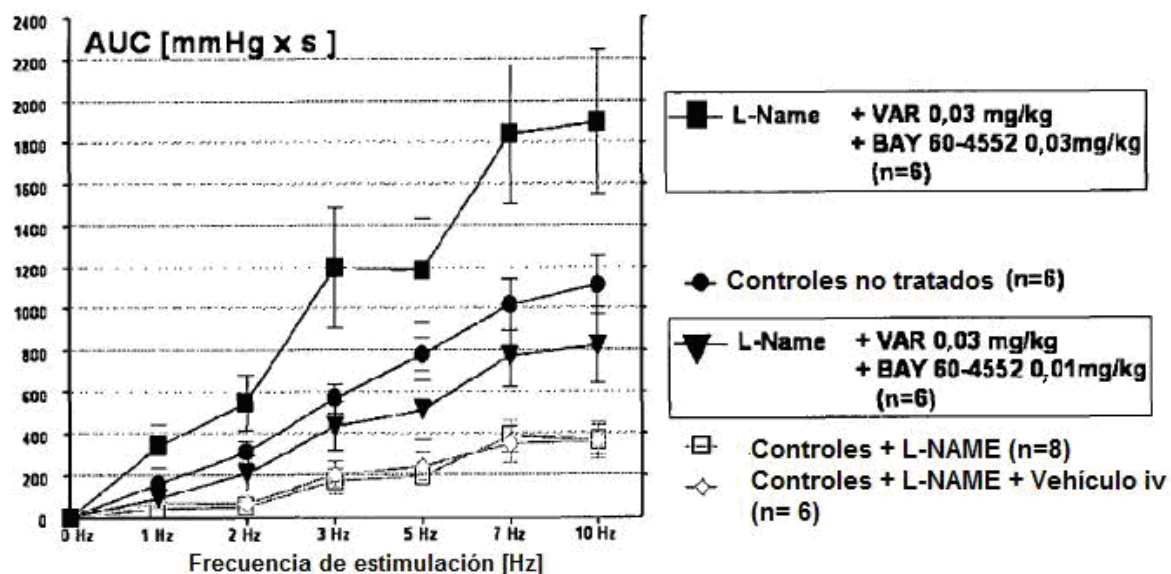


Figura 4:

El efecto de BAY 60-4552 y vardenafilo en combinación de dosis fija (0,03 mg/kg de BAY 60--4552 i.v + 0,03 mg/kg de vardenafilo i.v.) sobre la respuesta eréctil producida por la estimulación del nervio cavernoso a frecuencias de estimulación crecientes en ratas anestesiadas con DE inducida por compresión del nervio cavernoso bilateral- Los datos son la media + SEM.

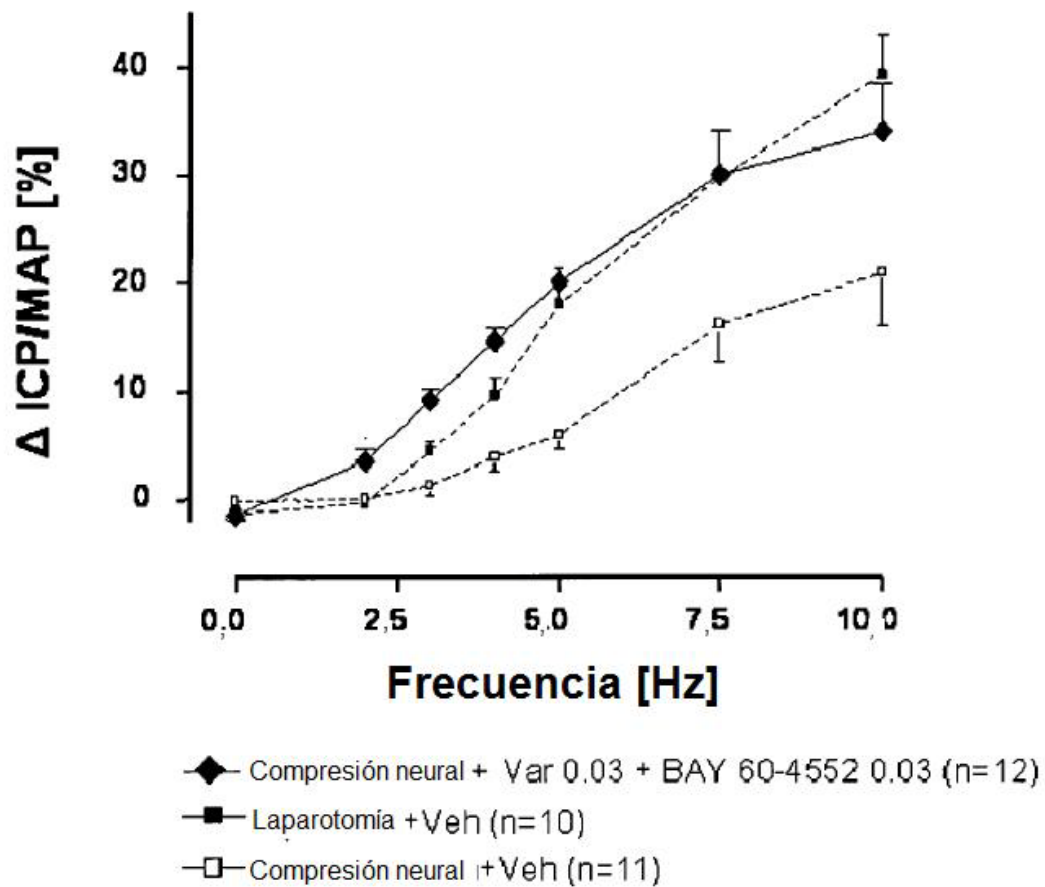


Figura 5:

Efectos del vehículo (placebo), el inhibidor de PDE5 vardenafilo, el estimulador de sGC, BAY 60-4552 y combinaciones de vardenafilo y BAY 60-4552 [en mg/kg p.o.] sobre la frecuencia cardíaca (panel superior) y la presión arterial media (panel inferior) Los datos son la media + SEM.

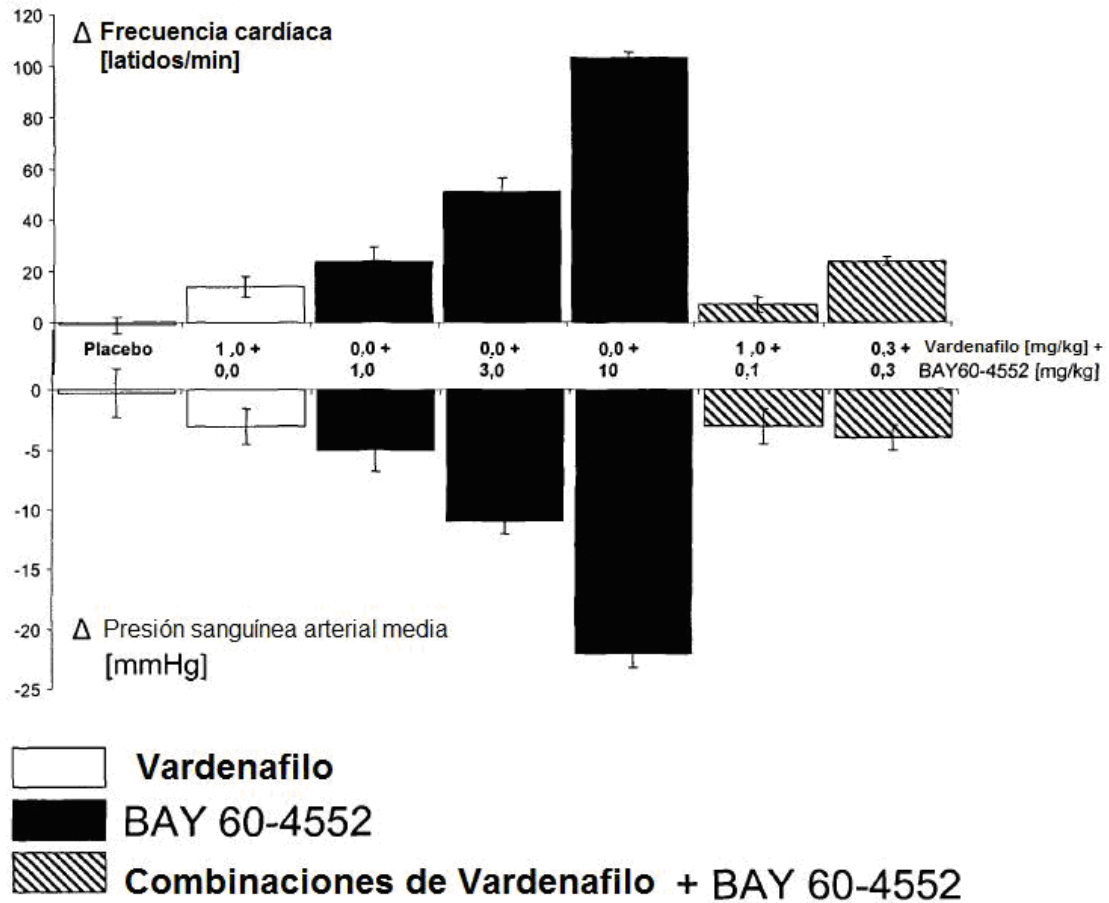


Figura 6:

Efectos del inhibidor de PDE5 vardenafilo y sildenafil, y combinaciones de vardenafilo y BAY 60-4552 sobre la erección del pene en conejos macho conscientes a niveles altos de SNP (0,2mg/kg i.v.).

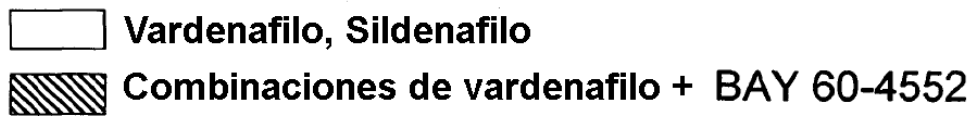
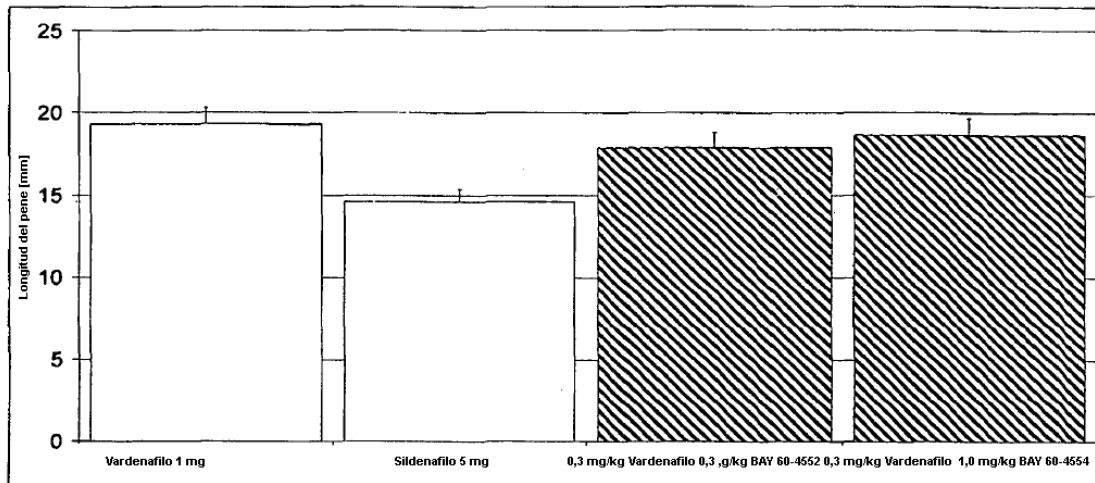


Figura 7:

Cambio en la frecuencia cardíaca (frente a los valores basales) La frecuencia cardíaca se calculó manualmente a partir de un intervalo de 1 min en el ECG-

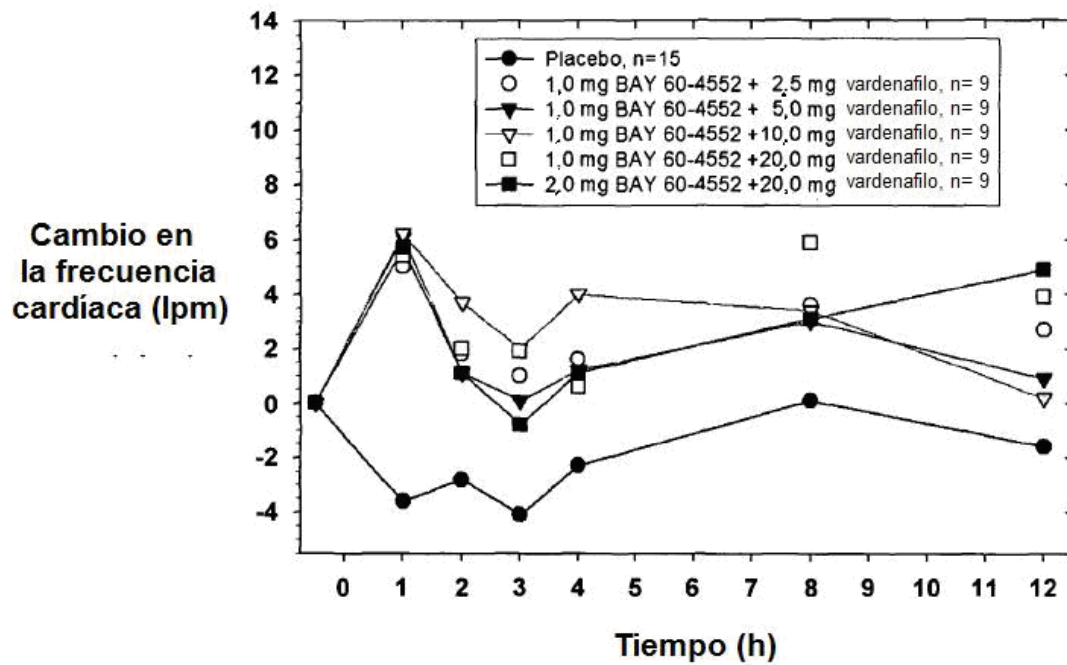


Figura 8:

Cambio en la presión arterial diastólica (frente a los valores basales)

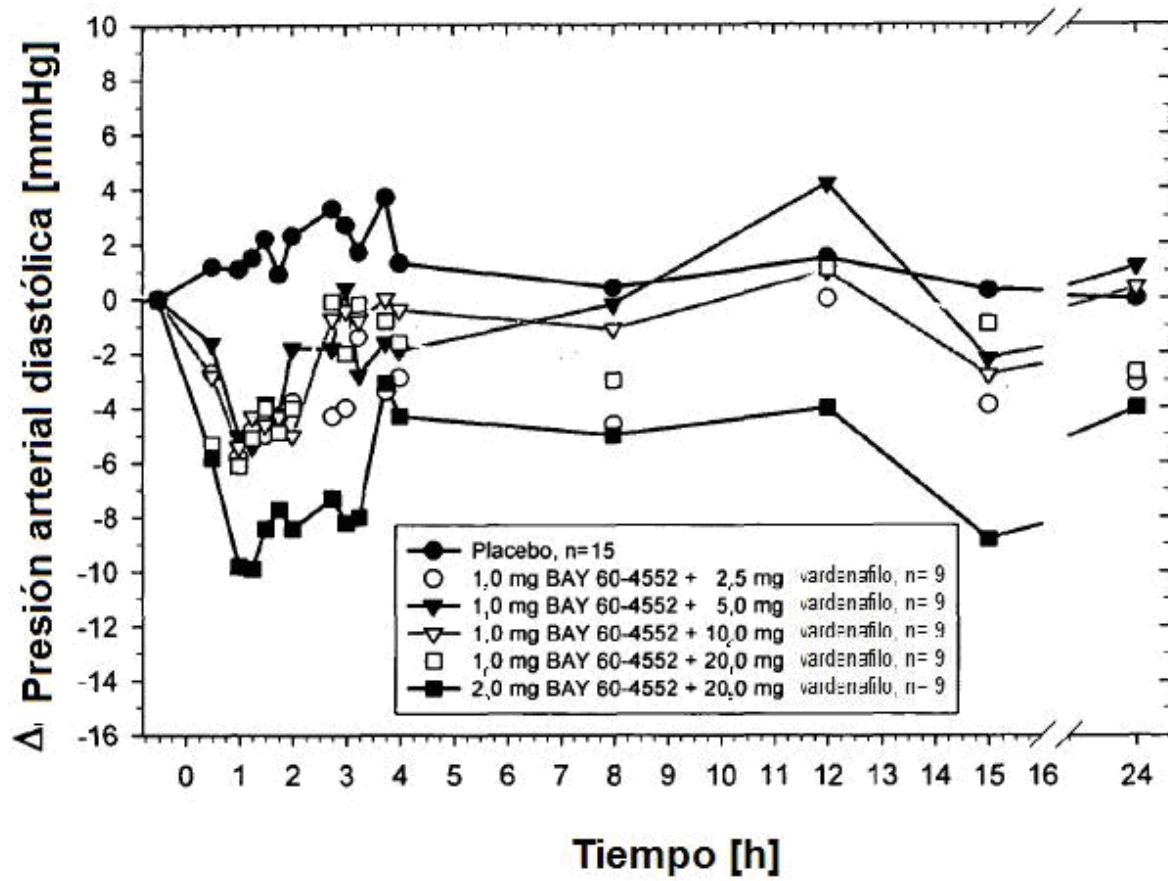


Tabla 1:

Número de animales no respondedores a los inhibidores de PDE5 vardenafilo, sildenafil, tadalafilo y a combinaciones en el modelo de De de conejos con dosis altas de SNP (0,2 mg/kg i.v.).

tratamiento	n conejos	n no respondedores (≤ 5 mm)	% no respondedores
Vardenafilo 0,3 mg/kg p.o.	15	4	27
Vardenafilo 1,0 mg/kg p.o.	10	0	0
Sildenafil 0,3 mg/kg p.o.	15	7	47
Sildenafil 1,0 mg/kg p.o.	14	2	14
Sildenafil 5,0 mg/kg p.o.	10	1	10
Tadalafilo 0,3 mg/kg p.o.	15	8	53
Tadalafilo 1,0 mg/kg p.o.	15	5	33
Vardenafilo 0,3 mg/kg p.o.+BAY 60-4552 0,3 mg/kg	15	0	0
Vardenafilo 0,3 mg/kg p.o.+BAY 60-4552 0,1 mg/kg	10	0	0