

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 32967 B1**
- (43) Date de publication : **02.01.2012**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/519; A61K 31/53;
A61K 45/06; A61K 31/195;
A61K 31/506; A61K 31/5377;
A61P 15/00**

-
- (21) N° Dépôt :
34016
- (22) Date de Dépôt :
14.07.2011
- (30) Données de Priorité :
17.01.2009 EP 09000619.8 ; 17.02.2009 EP 09002177.5
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2010/000029 07.01.2010
- (71) Demandeur(s) :
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Müllerstr. 178 13353 Berlin (DE)
- (72) Inventeur(s) :
SANDNER, Peter ; STASCH, Johannes-Peter ; BÖTTCHER, Michael-Friedrich
- (74) Mandataire :
CABINET GHARS

-
- (54) Titre : **STIMULATEURS SGC D'ACTIVATEURS SGC EN COMBINAISON AVEC DES INHIBITEURS PDE5 DANS LE TRAITEMENT DU DYSFONCTIONNEMENT ÉRECTILE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne la cyclase guanylate soluble (sGC) et des phosphodiésterases (PDE), ainsi que la pharmacologie des stimulateurs sGC, des activateurs sGC et des inhibiteurs PDE. Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation de stimulateurs sGC et d'activateurs sGC en combinaison avec des inhibiteurs PDE5, dans la préparation de médicaments destinés au traitement du dysfonctionnement érectile masculin (MED), et en particulier au traitement du MED pour des patients difficiles à traiter et des patients ne réagissant pas, ou pas totalement, aux inhibiteurs de PDE5.

مثيرات sGC أو منشطات sGC متحدة مع مثبطات PDE5 لمعالجة خلل وظيفة الانتصاب

الملخص

يتعلق الاختراع الحالي بكل من guanylate cyclase قابل للذوبان (sGC) و phosphodiesterases (PDEs) وأيضا فارماكولوجيا مثيرات sGC، منشطات sGC ومثبطات PDE. تحديدا أكثر، يتعلق الاختراع باستخدام مثيرات sGC ومنشطات sGC متحدة مع مثبطات PDE5 لتحضير أدوية لمعالجة خلل وظيفة انتصاب العضو الذكري (MED)، بصفة محددة لمعالجة MED في مرضى يصعب علاجهم ومرضى غير مستجيبين تماما لمثبطات PDE5 أو غير مستجيبين على نحو كامل لمثبطات PDE5.

32967 02 JAN 2012

بسم الله الرحمن الرحيم

مثيرات sGC أو منشطات sGC متحدة مع مثبطات PDE5 لمعالجة خلل وظيفة الانتصاب

الوصف التفصيليالمجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بكل من guanylate cyclase قابل للذوبان (sGC) و phosphodiesterases (PDEs) وأيضا فارماكولوجيا مثيرات sGC، منشطات sGC ومثبطات PDE. تحديدا أكثر، يتعلق الاختراع باستخدام مثيرات sGC ومنشطات sGC متحدة مع مثبطات PDE5 لتحضير أدوية لمعالجة خلل وظيفة انتصاب العضو الذكري (MED)، بصفة محددة لمعالجة MED في مرضى يصعب علاجهم ومرضى غير مستجيبين تماما لمثبطات PDE5 أو غير مستجيبين على نحو كامل لمثبطات PDE5.

الخلفية التقنية

تم اكتشاف nucleotides الدائرية، adenosine monophosphate دائري (cAMP) و ganosine monophosphate دائري (cGMP)، منذ عقود طويلة مضت وتمثل أحد أهم ممرات الرسل الثانية في الخلايا. من المرسخ بالفعل أن تنظيم تجمعات cGMP داخل الخلايا له تأثير جوهري على الفسيولوجيا والفسيولوجيا المرضية ويعد أحد المبادئ الأساسية للتدخل الفارماكولوجي (Eugenov et al. 2006). بجانب معالجة اضطرابات القلب والأوعية الدموية، الرئة أو CNS، هناك أدلة وفيرة على أن زيادة cGMP هو خيار فعال للغاية في معالجة اضطرابات المسالك البولية أيضا (Sandner et al. 2007a). لقد اتضح أن مثبطات PDE5 يمكن الاستفادة منها في معالجة BPH المصحوب بأعراض والمميز بفرط نشاط المثانة (OAB) وأعراض المسالك البولية السفلية (LUTS)

(Porst et al. 2007, Koehle and McVary 2008).

من المرسخ جيدا والهام للغاية هو تأثير cGMP الواقع على وظيفة القضيب. في السنوات الأخيرة، أصبح من الواضح المفهوم الأساسي لوظيفة القضيب وخلل وظيفة الانتصاب (ED) وشملها العديد من المجمعات العلمية ويمكن الرجوع إليها على نطاق واسع أيضا في (De Tejada et al. 2004). يتم إدراك المرسلات العصبية المتعددة المتضمنة NO، dopamine و oxytocin كمرسلات عصبية أولية للقضيب، الضرورية لانتصاب القضيب. يخلق nitric oxide، إما أثناء الاستثارة الجنسية المباشرة أو النفسية، بواسطة NO synthase

- عصبوني (nNOS) في الأطراف العصبية للعصبونات الباراسيمثاوية، غير الأدرينالية وغير الكولينرجية (NANC) في القضيبي وأيضاً بواسطة NO synthase البطانية (eNOS) في الخلايا البطانية للأوعية الدموية وتعمل الفراغات الفجوية للأجسام الكهفية على تنشيط guanylate cyclase قابل للذوبان (sGC) لخلية عضلة ملساء. إن إنتاج NO هذا يؤدي إلى زيادة مستويات cGMP داخل الخلايا، مما يعمل على ارتخاء العضلة الملساء في الجسم الكهفي وفي شرايين القضيبي. يصاحب ارتخاء العضلة الملساء الشريانية زيادة تدفق الدم إلى أجسام القضيبي وتضخم النسيج الكهفي مما يؤدي في النهاية إلى انتصاب القضيبي (Schultheiss and Stief 1999, Lue 2000) (شكل 2). يتم تنظيم مستوى cGMP، من خلال معدل تخليقه بواسطة (sGC) guanylate cyclase وتحلله مائياً إلى GMP غير نشط فسيولوجياً بواسطة phosphodiesterases التي تحلل مائياً - cGMP. إن PDE5 هو المادة الأكثر شيوعاً في الجسم الكهفي الأدمي ويؤدي تثبيط PDE5 إلى زيادة مستوى cGMP. لهذا تعد زيادة مستويات cGMP، من خلال مثبطات PDE5 هو الخط الأول للعلاج المقبول وهو الأسلوب الأمثل لمعالجة خلل وظيفة الانتصاب (Shabsigh et al. 2006, Sandner et al. 2007b).
- على أية حال، يختل إطلاق NO بواسطة أعصاب NANC و/أو إطلاق البطانة في حالات مرضية مثل مرض السكر و/أو المرض القلبي التاجي، ارتفاع الضغط، أو إصابة بالحبل الشوكي، مما يؤدي إلى انخفاض تخليق cGMP. بسبب محدودية إنتاج NO البطاني أو العصبوني، تكون فعالية مثبطات PDE5 في هؤلاء المرضى محدودة أو تكون مثبطات PDE5 غير فعالة. على الرغم من أن فئة مثبطات PDE5 تمثل خياراً عالي الكفاءة كعلاج في مرضى ED العام، لا يستجيب 30-50% من مرضى ED إلى مثبطات PDE5 بقوة (Sabsigh et al. 2004, De Tejada 2004). في النهاية تحتاج الفعالية الإكلينيكية لتثبيط PDE5 أدنى إشارة من NO لتقليل التحول المعين لمركب cGMP، بخلاف هذا لن يتمكن تثبيط PDE5 من زيادة cGMP داخل الخلايا وحث ارتخاء الأوعية الدموية. يعني هذا أن التلف الكامل للأعصاب الكهفية أثناء استئصال البروستاتا جذرياً أو يمكن أن تكون الاعتلالات العصبية السكرية الشديدة هي حالات مرضية تحد أساسياً من نجاح المعالجة بمثبطات PDE5 (De Tejada 2004). لهذا، من طرق البحث الأخرى هناك أسس معالجة جديدة في نظام NO/cGMP تستثير إنتاج cGMP بنشاط في الجسم الكهفي (مثلاً مع مانحي

(NO) وقد تتغلب أيضا على مرض ED الذي يقاوم PDE5. ويستفاد أيضا مرضى ED الطفيف إلى المتوسط من استثارة وتنشيط guanylate cyclase. لهذا تقدم المركبات التي تنشط sGC بطريقة لا تعتمد على NO مزايا هائلة عن العلاجات الحالية.

تم مؤخرا تحديد صنفين من المركبات ينشطان مثيرات sGC غير المعتمدة على NO والمعتمدة على حديد خلايا الدم الحمراء، مثل BAY 41-2272 طبقا لمركب من الصيغة (2)، BAY 41-8543 طبقا لمركب من الصيغة (1)، و BAY 63-2521 طبقا لمركب من الصيغة (3)، ومنشطات sGC غير معتمدة على حديد خلايا الدم الحمراء، مثل BAY 58-2667 طبقا لمركب من الصيغة (5)، و HMR-1766 طبقا لمركب من الصيغة (6)، (للمرجعة انظر (Evgenov et al., 2006).

10 لقد اتضح إكلينيكيًا مسبقًا أن استثارة guanylate cyclase يمكن استخدامها لمعالجة ED. يتم التحري إكلينيكيًا مسبقًا عن مثيرات sGC، مثل YC-1 (Miller et al. 2003) A-350619 أو BAY 63-2521 (Münter et al. 2002). إن مثير sGC مثل BAY 41-2272 يمكنه العمل على إرخاء الأنسجة الكهفية الأدمية والأرنبية في المعمل (Kalsi et al. 2003, Baracat et al. 2003). إن نفس المركب بل أيضا BAY 63-2521 يحثان الانتصاب الثابت في الأرانب بعد التطبيق في الوريد والتطبيق المعوي في الجسم الحي (Bischoff et al. 2003; Münter 2002). بالإضافة لهذا، لقد اتضح أن تنشيط sGC مع BAY 41-2272 له مزايا في الجرذان التي بها ED بسبب مرض السكر الشديد تصل فيها كفاءة مثبطات PDE5 إلى الدرجة المتوسطة (Kalsi et al. 2004). تبين هذه النتائج أن زيادة cGMP من خلايا استثارة sGC قد تقدم خيارا بديلا لعلاج ED بغض النظر عن مثبطات PDE5. لأن الانتصاب يعتمد بشكل كبير على مستويات nitric Oxide (NO) و cGMP، لا يستجيب 30-40% من المرضى إلى مثبطات PDE5 بسبب قلة إنتاج NO/cGMP داخلي المنشأ. بالنسبة لهذا النوع من غير المستجيبين إلى PDE5. فيمكن التغلب على هذا النقص في الكفاءة باستثارة أو تنشيط مباشرين لمادة guanylate cyclase قابل للدوبان (sGC) بواسطة مثير sGC. على أية حال، يتقيد بوضوح استخدام هذه المركبات- 25 بناء على التوزيع ubiquitous لمادة sGC في أنسجة مختلفة- بتأثيرها على ضغط الدم الجهازى.

لهذا تحرى المخترعون الحاليون عن اتحادات من مثبرات sGC ومنشطات sGC، أي vardenafil BAY 60-4552 طبقا لمركب من الصيغة (4)، مع مثبطات PDE5، أي vardenafil في الجسم الحي للنماذج الحيوانية.

لقد اكتشف المخترعون في النماذج الحيوانية أن:

- 5 \bar{n} مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552، يمكنها إظهار انتصاب كبير في الأرانب والجرذان في نطاق vardenafil (مثال 1).
- \bar{n} مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 كعلاج وحيد هي مثبرات فعالة في نماذج ED التي تقاوم PDE5 في الأرانب التي لا يؤثر فيها مثبطات PDE5، أي vardenafil (مثال 1).
- 10 \bar{n} مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 كعلاج وحيد تحدث انخفاضا ملحوظا في ضغط الدم في الأرانب والجرذان (مثال 5) مما يحد من استخدام مثبرات ومنشطات sGC كعلاج وحيد.
- \bar{n} اتحادات من مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، هي اتحادات فعالة في نماذج ED التي تقاوم مثبط PDE5 في الأرانب (مثال 2). 15
- \bar{n} اتحادات من مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، تظهر تأثيرات تزيد عن كونها تأثيرات إضافية في نماذج ED التي تقاوم مثبط PDE5 في الأرانب (مثال 2).
- \bar{n} اتحادات من مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، هي اتحادات فعالة في نماذج ED التي تقاوم مثبط PDE5 في الجرذان، أي في نموذج ED جرد L-NAME (مثال 3) وفي نموذج ED جرد لسحق العصب الكهفي في Cavernous Nerve Crush rat ED-model (مثال 4). 20
- \bar{n} اتحادات من مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، لا تظهر تأثيرات إضافية أو تزيد عن كونها إضافية على ضغط الدم في الأرانب والجرذان (مثال 5). 25

ñ اتحادات من مثيرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، هي اتحادات آمنة، مع نمط ديناميكي دموي مماثل لمركب vardenafil (مثال 5).

ñ اتحادات من مثيرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، هي اتحادات فعالة في نموذج ED أرنبى في نطاق vardenafil و sildenafil على وظيفة القضيب في الأرانب المستجيبة طبيعيا للمعالجة بمثبط PDE5، أي vardenafil (مثال 6).

ñ اتحادات من مثيرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، لها معدلات هائلة أعلى للاستجابة في الأرانب المستجيبة طبيعيا لمثبطات PDE5، أي Vardenafil، Sildenafil، Tadalafil (مثال 7).

ñ دراسة إكلينيكية (مثال 8).

لهذا، وجد المخترعون الحاليون على نحو غير متوقع تماما أن اتحادات من مثيرات أو منشطات sGC مع مثبطات PDE5 ليس لها فقط تأثيرات إضافية بل أيضا تأثيرات فوق الإضافية على انتصاب القضيب في النماذج الحيوانية في الأرانب والجرذان. في هذه النماذج، ليس لمثبطات PDE5 تأثير ويكون لمثيرات ومنشطات sGC فعالية متوسطة فقط.

بالإضافة لهذا، ليس هناك تأثير فوق الإضافي ظاهر على ضغط الدم الجهازى. إن الاتحادات- على العكس من مثيرات ومنشطات sGC- تظهر فقط انخفاضا معتدلا في ضغط الدم. على نحو غير متوقع تماما أيضا أن مثيرات ومنشطات sGC لها تأثيرات قوية على ضغط الدم الجهازى.

20 علاوة على هذا، وجد أن الاتحاد يجب حدوث آثار جانبية ديناميكية باستخدام مكون مثير sGC بجرعة قليلة فقط.

يمكن بالفعل في النهاية تحديد النسب المثلى للمكونات الفردية، مثيرات أو منشطات sGC ومثبط PDE5 في الاتحاد عند استخدام جرعات مماثلة لمثيرات أو منشطات sGC ومثبط PDE5 أو عند تقليل جرعة مثير أو منشط sGC إلى عامل 10/1 و 20/1 من جرعة مثبط PDE5.

25 تتراوح نطاقات الجرعة المفضلة بين 0.1 و 1 مجم من مثير أو منشط sGC ومن 2.5 إلى 20 مجم من مثبط PDE5.

إن الجرعة المفضلة تتمثل في 1 مجم من مثير أو منشط sGC و10 مجم من مثبط PDE5.

هناك جرعة أخرى مفضلة وهي 1 مجم من مثير أو منشط sGC و20 مجم من مثبط PDE5.

5 هناك جرعة أخرى مفضلة وهي 0.5 مجم من مثير أو منشط sGC و10 مجم من مثبط PDE5.

هناك جرعة أخرى مفضلة وهي 0.5 مجم من مثير أو منشط sGC و20 مجم من مثبط PDE5.

10 إضافة لما سبق، لقد أوضحنا أن اتحادات من مثيرات أو منشطات sGC مع مثبطات PDE5 لها نشاط كامل على انتصاب القضيب في النماذج الحيوانية التي تكون فيها مثبطات PDE5 مثبطات فعالة بالفعل على الرغم من حدوث معدل استجابة أعلى جوهرى مقارنة بمثبطات PDE5.

لذلك، قد يكون الاتحاد متفوقا على مثبطات PDE5 في مرضى ED العام نظرا لفشل المعالجة.

15 تلخيصا لما سبق، لقد اكتشفنا أن اتحادات من مثيرات أو منشطات sGC مع مثبطات PDE5 ليس لها فقط تأثيرات إضافية بل فوق الإضافية على انتصاب القضيب في النماذج الحيوانية في الأرانب والجرذان لكنها لا تظهر تأثيرا فوق الإضافي على ضغط الدم.

بسبب الكفاءة الإضافية الزائدة المذكورة لاتحادات من مثيرات أو منشطات sGC مع مثبطات PDE5، تعد هذه الاتحادات فعالة جدا في مرض ED الذي يكون فيه مثبطات PDE5 20 تأثير، لكنها تُحدث معدلات استجابة أعلى لتجربة أولى.

بسبب الكفاءة الإضافية الزائدة المذكورة لاتحادات من مثيرات أو منشطات sGC مع مثبطات PDE5، تعد هذه الاتحادات فعالة في مرض ED الذي يكون فيه مثبطات PDE5 بدون تأثير وتكون مثيرات ومنشطات sGC بمفردها ذات فعالية متوسطة.

لهذا، هناك مزايا جوهرية لاتحادات من مثيرات أو منشطات sGC مع مثبطات PDE5 25 لمعالجة مرض ED مقارنة بعلاج ED المعروف بالفعل في مرضى ED العام، لكن سوف يكون لها مزايا أساسية في صعوبة معالجة مرضى ED.

الكشف عن الاختراع

- 5 إن اضطرابات المسالك البولية التي يمكن التعامل معها بالعوامل العلاجية من الاختراع والتي يمكن معالجتها بصفة خاصة ومميزة جوهريا بواسطة مثبرات أو منشطات sGC المذكورة أعلاه في اتحاد مع مثبطات PDE5، تتمثل في اضطرابات بولية تناسلية مشتملة على خلل الوظيفة الجنسية لدى الذكور (MED).
- 5 يعرف MED بأنه "عدم القدرة على تحقيق و/أو الحفاظ على القضيب منتصبا للحصول على أداء جنسي مُرضٍ"
- (NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993)"
- يشير MED إضافيا إلى مرضى يعانون من MED طفيف أو متوسط أو شديد.
- 10 يشير كذلك MED إلى حدوث MED بسبب مثلا عامل نفسي، عضوي، وعائي، غدة صماء، عصبي، شرياني، بسبب عقار، أو بسبب عامل تليفي.
- يشير MED أيضا إلى اضطرابات في القذف مثل قذف مبكر (PE)، غياب هزة الجماع (عدم القدرة على تحقيق الرعشة الجنسية) أو اضطرابات في الرغبة مثل اضطراب الرغبة الجنسية المنخفضة (HSDD).
- 15 على نحو عام، يستفاد المرضى المصابين بمرض MED من اتحاد من مثبرات أو منشطات sGC معينة مع مثبطات PDE5 ويوفر هذا الاتحاد مزايا عما توفره طرق المعالجة المعروفة بالفعل في الفن، أي مثبطات PDE5.
- على نحو خاص، يستفاد المرضى المصابين بمرض MED متوسط وشديد من اتحاد من مثبرات أو منشطات sGC مع مثبطات PDE5 وتوفر هذه المعالجة مزايا جوهرية عما توفره طرق المعالجة المعروفة بالفعل في الفن، أي مثبطات PDE5.
- 20 إضافة لهذا، يكون لاتحادات من مثبرات أو منشطات sGC مزايا جوهرية بالنسبة إلى الآثار الجانبية المخفضة للضغط عما تقدمه طرق المعالجة المعروفة بالفعل في الفن، مثلا مانحي NO، مثبرات أو منشطات sGC.
- يوفر الاختراع مثبرات أو منشطات sGC في اتحاد مع مثبطات PDE5 مفيدة في معالجة اضطرابات المسالك البولية، تحديدا MED، وتقوم فعاليتها عن فعالية طرق المعالجة المعروفة بالفعل.
- 25

يوفر الاختراع مثبرات أو منشطات sGC في اتحاد مع مثبطات PDE5 مفيدة في معالجة اضطرابات المسالك البولية، تحديدا MED، ويفوق نمط التأثير الجانبي لها عن طرق المعالجة المعروفة بالفعل.

5 يوفر الاختراع مثبرات أو منشطات sGC في اتحاد مع مثبطات PDE5 مفيدة في معالجة اضطرابات المسالك البولية، تحديدا MED، والتي تجرع فيها مثبرات أو منشطات sGC في نفس النطاق ثم يجرع مثبط PDE5 إلى 10/1 و/أو 20/1 من جرعة مثبط PDE5.

10 يوفر الاختراع مثبرات أو منشطات sGC في اتحاد مع مثبطات PDE5 مفيدة في معالجة اضطرابات المسالك البولية، تحديدا MED، والتي يتراوح فيها نطاق الجرعة من مثبر أو منشط sGC بين 0.1 و 1 مجم ويتراوح نطاق الجرعة من مثبط PDE5 بين 2.5 و 20 مجم. تجرى الدراسة الأولى بإعطاء متحد من مثبر sGC ومثبط PDE5 على أشخاص ذكور أصحاء (مثال 8).

يفضل أن يكون مثبر (sGC) Guanylate cyclase ومنشط sGC مركباً منتقياً من المجموعة المكونة من:

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-morpholinyl)-4,6-pyrimidinediamine (1), 15

موصوف أيضا كمثال 16 في WO 00/06569، المندمجة هنا كمرجع،

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidin-amine (2),

موصوف أيضا كمثال 1 في WO 02/42301، المندمجة هنا كمرجع،

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate (3), 20

موصوف أيضا كمثال 8 في WO 03/095451، المندمجة هنا كمرجع،

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (4),

25 موصوف أيضا كمثال 5 في WO 03/095451، المندمجة هنا كمرجع، و

4-({(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl)benzyl] oxy}phenyl)ethyl]amino} methyl) benzoic acid (5),

موصوف أيضا كمثال 8a في WO 01/019780، المندمجة هنا كمرجع، و

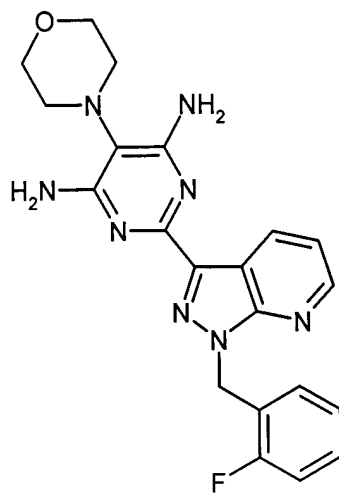
5-chloro-2-(5-chlorothiophene-2-sulfonylamino-N-(4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide sodium salt (6)،

موصوف في WO00/02851،

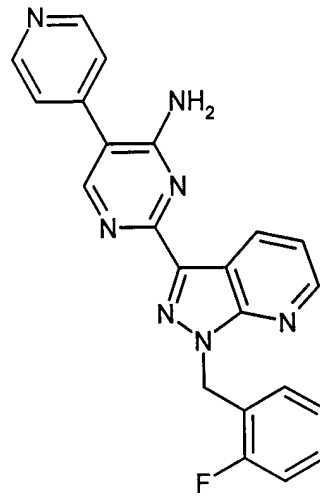
2-(4-chloro-phenylsulfonylamino)-4,5-dimethoxy-N-(4-(thiomorpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide (7)،

5

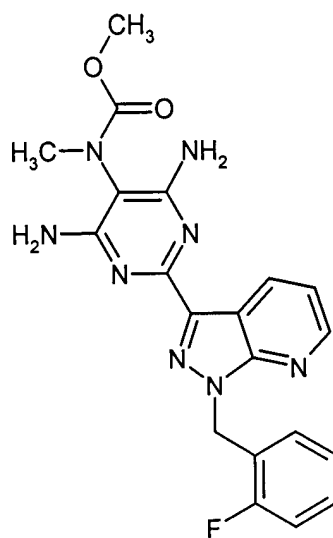
موصوف في WO00/02851،



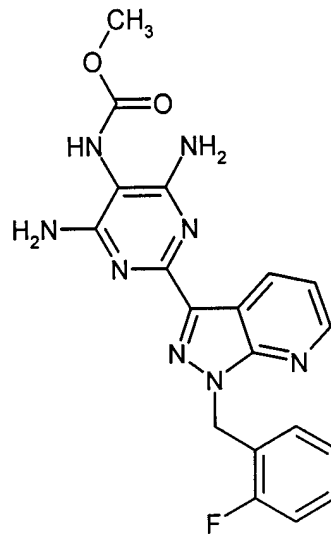
(1)



(2)

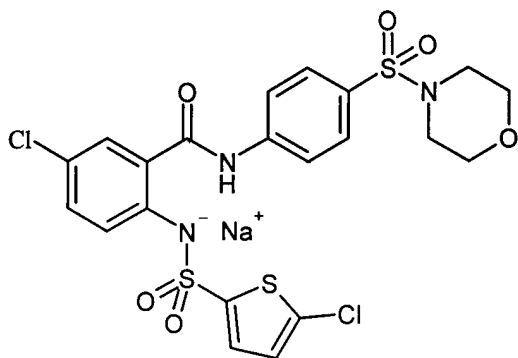


(3)

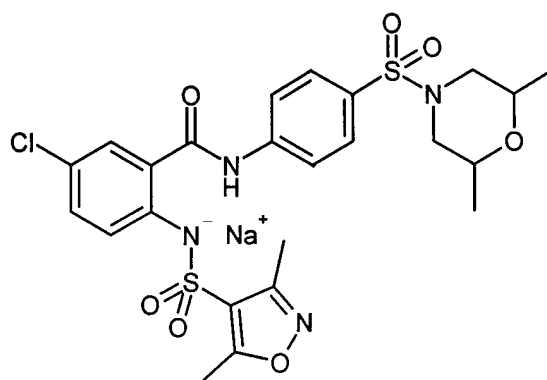


(4)

10

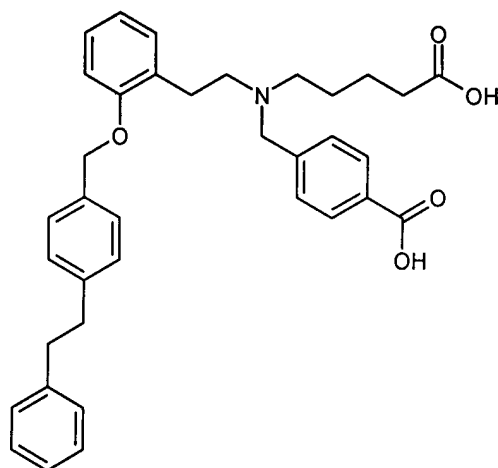


(6)



(7)

تعد مركبات (1)، (2)، (3)، (4)، (6) و (7) مثيرات معروفة guanylate cyclase قابل للذوبان (sGC) وصفت من قبل المعالجة الذبحة الصدرية المستقرة أو خلل وظيفة الانتصاب.



(5)

5

إن المركب (5) هو منشط sGC معروف.

إن مثبطات PDE-5 المفيدة في المعالجة الاتحادية لاضطرابات المسالك البولية هي تحديدا

Tadalafil ((6R,12aR) -2,3,6,7,12,12a -Hexahydro - 2 - methyl - 6 - (3,4 methylene -dioxypyhenyl) pyrazino(1',2':1,6) pyrido(3,4-b)indole-1,4-dione),

Vardenafil (2-(2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulfonyl)phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo (5,1-f) (1,2,4)triazin-4-one),

Sildenafil (3-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl-phenyl]- 7- methyl 1- 9-propy 1-2,4,7,8 tetrazabicyclo [4.3.0]nona -3,8,10-trien-5-one),

10

Udenafil 5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinylethylamidosulfonyl)phenyl]-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-one,
Dasantafil 7-(3-Bromo-4-methoxybenzyl)-1-ethyl-8-[[1,2)-2-hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-3,7-dihydro-1-purine-2,6-dione,
Avanafil 4-[[3-chloro-4-methoxyphenyl)methyl]amino}-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide,

،Surface Logix من *SLx 2101* ،UK 371.800 ،UK 369.003 ،Lodenafil ،Mirodenafil

*LAS 34179*Triazolo[1,2-]xanthine,6-methyl-4-propyl-2-[2-propoxy-5-(4-methyl piperazino)sulfonyl]phenyl-,

أو أملاح أو مواد منحلّة، أو مواد منحلّة من أملاح المثبطات PDE5 المذكورة سالفًا.
تصاغ تركيبة الاختراع الدوائية الموائمة لطريقة إعطائها المعينة. تتضمن أمثلة على طرق الإعطاء إعطاء عن غير الطريق المعوي مثلًا في الوريد، في الأدمة، تحت الجلد، معويًا (مثلًا بالاستنشاق)، عبر الأدمة (موضعيًا)، عبر مخاط وشرجيا. إن التركيبات الدوائية المناسبة للاستخدام بالحقن تتضمن محاليل مائية (قابلة للذوبان في الماء) أو مشتتات ومساحيق معقمة للتحضير المرئجل لمشتتات أو محاليل معقمة للحقن. يمكن أن تكون المادة الحاملة عبارة عن وسط مشتمت أو مذيب محتوي مثلًا على ماء، ethanol، polyol مقبول دوائيا مثل glycerol، propylene glycol، polyethylene glycol سائل، وخططات مناسبة من ذلك. يمكن الحفاظ على الميوعة الملائمة مثلًا باستخدام غلاف مثل lecithin، بالحفاظ على حجم الجسيم المطلوب في حالة مشتمت وباستخدام منشطات سطح. يمكن الحصول على تأثير مانع لوجود الكائنات الحية المتعضية بواسطة عوامل عديدة مضادة للبكتريا ومضادة للفطريات مثلًا parabens، chlorobutanol، phenol، ascorbic acid، thimerosal، إلخ. في حالات عديدة، يفضل أن تتضمن عوامل متواترة مثل السكريات، polyalcohols مثل maitol sorbitol sodium chloride في التركيبة.

تتضمن التركيبات المعوية عموما مادة تخفيف خاملة أو مادة حاملة صالحة للأكل. قد تغلف التركيبات في كبسولات gelatine أو تكبس في أقراص. لأغراض الإعطاء العلاجي المعوي، يمكن دمج المركب النشط مع مواد مسوغة ويستخدم في شكل أقراص، قرصات،

أو كبسولات. يمكن أيضا تحضير التركيبات المعوية باستخدام مادة حاملة مائعة تستخدم كغسول للفم، حيث يطبق المركب في المادة الحاملة المائعة معويا وسفها ومضمضتها أو بلعها.

5 يمكن إدخال عوامل ربط موائمة دوائيا، و/أو مواد مساعدة كجزء من التركيبة. قد تحتوي الأقراص، الحبات، الكبسولات، القرصات، إلخ على أي من المقومات التالية، أو مركبات لها طبيعة مماثلة: مادة رابطة مثل cellulose متبلور دقيق، صمغ tragacanth أو gelatin؛ مادة مسوغة مثل النشا أو lactose، عامل تفكك مثل Primogel، alginic acid، أو نشا ذرة؛ مادة مزلجة مثل magnesium stearate أو sterotes؛ مادة مزلقة مثل silicon dioxide غرواني؛ عامل تحلية مثل sucrose أو saccharin؛ أو عامل تنكيه مثل نعناع بستاني، methyl salicylate، أو نكهة برتقال. 10

للإعطاء بالاستنشاق، يتم توصيل المركبات في شكل رشاش رذاذ عقار من أداة توزيع أو حاوية مكيفة الضغط محتوية على مادة دافعة مناسبة، مثلا غاز مثل carbon dioxide، أو مرذذ.

15 يمكن أيضا أن يتم الإعطاء الجهازى بواسطة وسيلة عبر المخاط أو عبر الأدمة. بالنسبة للإعطاء عبر المخاط أو عبر الأدمة، تستخدم في المستحضر مواد مخترقة ملائمة للحاجز المراد اختراقه. تعد المواد المخترقة هذه مواد معروفة في الفن بشكل عام، وتتضمن للإعطاء عبر المخاط مثلا مواد منظفة، أملاح صفراء، ومشتقات fusidic acid. يمكن انجاز الإعطاء عبر المخاط من خلال استخدام رشاشات أنفية أو تحاميل. للإعطاء عبر الأدمة، تصاغ المركبات النشطة في مراهم، دهانات ملطفة، هلامات، أو كريمات معروفة في الفن بوجه عام. 20

يمكن أيضا تحضير المركبات في شكل تحاميل (مثلا مع قواعد تحميلية تقليدية مثل زبدة الكاكاو و glycerides أخرى) أو حقن شرجية للبقاء عند التوصيل الشرجي.

25 في أحد التجسيديات، تحضر المركبات النشطة مع مواد حاملة تحمي المركب من عملية الإزالة السريعة من الجسم، مثلا مستحضر متحكم في إطلاقه، متضمنا غرسات وأنظمة توصيل مكبسلة دقيقة. يمكن استخدام polymers قابلة للتحلل الحيوي ومتوائمة حيويا، مثل collagen، polyglycolic acid، polyanhydrides، ethylene vinyl acetate، و polyorthoesters، و polylactic acid.

في تجسيد آخر، يوفر الاختراع مثبرات أو منشطات sGC متحدة مع مثبطات PDE5 واستخدامها في تحضير تركيبات دوائية لمعالجة MED، حيث تشمل هذه التركيبات على إما (1) تركيبات دوائية مشتملة على مركب له تأثير مثير أو منشط sGC ونشاط تثبيطي يحدثه PDE-5، أو (2) تركيبات دوائية مشتملة على مثير ومنشط sGC واحد ومثبط PDE-5 واحد على الأقل كاتحاد ثابت في وحدة تطبيق واحدة، أو (3) مجموعة من أجزاء محتوية على مجموعتين على الأقل من التركيبات الدوائية، تتكون كل مجموعة من مستحضر دوائي واحد على الأقل مشتمل على مثبط PDE-5 في وحدات من جرعة واحدة على الأقل ومستحضر دوائي واحد على الأقل مشتمل على منشط أو مثير sGC في وحدات من جرعة واحدة على الأقل، حيث تعطى كل وحدة تطبيق من التركيبات الدوائية المذكورة متحدة معا، متعاقبة، أو كجرعات فردية أو متعددة.

وسائل تنفيذ الاختراع

يوفر الاختراع الحالي بصفة خاصة:

تركيبة دوائية لمعالجة مرض مندرج في مجموعة من الأمراض المتكونة من MED، تحديدا MED طفيف، متوسط وشديد وتحتوي على مركب واحد على الأقل منتقى من:

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-morpholinyl)-4,6-pyrimidinediamine (1), 15

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidin-amine (2),

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate (3), 20

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (4),

5-chloro-2-(5-chlorothiophene-2-sulfonylamino-N-(4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide sodium salt (6), 25

2-(4-chloro-phenylsulfonylamino)-4,5-dimethoxy-N-(4-(thiomorpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide (7),

و

4-((4-carboxybutyl)[2-(2-{4-(2-phenylethyl) benzyl}oxy)phenyl]ethyl)amino}methyl benzoic acid (5)

5

ومركب واحد على الأقل منتقى من:

Tadalafil ((6R,12aR) -2,3,6,7,12,12a -Hexahydro - 2 - methyl - 6 - (3,4-methylene-dioxyphenyl) pyrazino(1',2':1,6) pyrido(3,4-b)indole-1,4-dione),

Vardenafil (2-(2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulfonyl)phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo (5,1-f) (1,2,4)triazin-4-one),

10

Sildenafil (3-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl-phenyl]-7-methyl-9-propyl-2,4,7,8-tetrahydro-4,3,0]nona-3,8,10-trien-5-one),

Udenafil 5-[2-propyloxy-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl-ethyl-amidosulfonyl)phenyl]-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidine-7-one,

Dasantafil 7-(3-Bromo-4-methoxybenzyl)-1-ethyl-8-[[[(1,2)-2-hydroxycyclopentyl]amino]-3-(2-hydroxyethyl)-3,7-dihydro-1-purine-2,6-dione,

15

Avanafil 4-[[[(3-chloro-4-methoxy phenyl)methyl]amino]-2-[(2S)-2-(hydroxyl methyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-yl methyl)pyrimidine-5-carboxamide, 'Surface Logix من *SLx 2101* ،UK 371.800 ،UK 369.003 ،Lodenafil ،Mirodenafil

20 و/أو

*LAS 34179*Triazolo[1,2-xanthine,6-methyl-4-propyl-2-[2-propoxy-5-(4-methyl piperazino)-sulfonyl]phenyl

أو أملاح أو مواد منحلة، أو مواد منحلة من أملاح المثبطات PDE5 المذكورة آنفا.

استخدام مثير ومنشط sGC لتحضير تركيبة دوائية لمعالجة مرض مندرج في مجموعة

25 من الأمراض المتكونة من MED، تحديدا MED الطفيف، المتوسط والشديد،

استخدام اتحاد من واحد على الأقل من مثير أو منشط sGC ومثبط PDE5 واحد على الأقل لتحضير تركيبة دوائية لمعالجة مرض مندرج في مجموعة من الأمراض المتكونة من MED، تحديداً MED الطفيف، المتوسط والشديد،

استخدام مثير أو منشط sGC منتقى من مجموعة مثيرات ومنشطات sGC مثل

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-morpholinyl)-4,6-pyrimidinediamine(1), 5

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidin-amine (2),

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate (3), 10

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (4),

5-chloro-2-(5-chlorothiophene-2-sulfonylamino-N-(4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide sodium salt (6),

2-(4-chloro-phenylsulfonylamino)-4,5-dimethoxy-N-(4-(thiomorpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide (7), 15

و

4-({(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl) benzyl] oxy}phenyl)ethyl]amino}methyl) benzoic acid (5)

لتحضير تركيبة دوائية لمعالجة مرض مندرج في مجموعة الأمراض المتكونة من MED، تحديداً MED الطفيف، المتوسط والشديد، 20

استخدام اتحاد من واحد على الأقل من مثير ومنشط sGC منتقى من مجموعة مثيرات ومنشطات sGC مثل

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-morpholinyl)-4,6-pyrimidinediamine (1), 25

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidin-amine (2),

- methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate (3),
- methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (4),
- 5-chloro-2-(5-chlorothiophene-2-sulfonylamino-N-(4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide sodium salt (6), 5
- 2-(4-chloro-phenylsulfonylamino)-4,5-dimethoxy-N-(4-(thiomorpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide (7),
- و
- 4-((4-carboxybutyl)[2-(2-{{[4-(2-phenylethyl) benzyl] oxy}}phenyl)ethyl]amino) methyl benzoic acid (5) 10
- ومثبط PDE-5 واحد على الأقل منتقى من مجموعة مثبطات PDE-5 المتكونة من
- Vardenafil (2-(2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulfonyl)phenyl)-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo (5,1-f) (1,2,4) triazin-4-one),
- Sildenafil (3-[2-ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl-phenyl] - 7- methyl-9-propyl-1,2,4,7,8 tetrazabicyclo [4.3.0]nona -3,8,10-trien-5-one), 15
- و
- Tadalafil ((6R,12aR) -2,3,6,7,12,12a- Hexahydro -2-methyl-6- (3,4-methylene-dioxyphenyl)
- لتحضير تركيبة دوائية لمعالجة مرض مندرج في مجموعة من الأمراض المتكونة من MED، تحديدا MED الطفيف، المتوسط والشديد. 20
- طريقة لتحضير تركيبة دوائية لمعالجة الأمراض المذكورة أعلاه حيث ينتقى guanylate-cyclase القابل للذوبان من مجموعة المركبات المتكونة من:
- 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-morpholinyl)-4,6-pyrimidinediamine (1), 25
- 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidin-amine (2),

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate (3),

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (4),

5-chloro-2-(5-chlorothiophene-2-sulfonylamino-N-(4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide sodium salt (6), 5

2-(4-chloro-phenylsulfonylamino)-4,5-dimethoxy-N-(4-(thiomorpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide (7),

و

4-({(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl) benzyl] oxy}phenyl)ethyl]amino} methyl) benzoic acid (5). 10

استخدام تركيبة دوائية كما ذكرت أعلاه لاستثارة وتنشيط guanylate cyclase القابل للذوبان في كائن ثديي يعاني من مرض مندرج في مجموعة من الأمراض المتكونة من MED، تحديداً MED الطفيف، المتوسط والشديد،

استخدام تركيبة دوائية كما ذكرت أعلاه لاستثارة وتنشيط guanylate cyclase القابل للذوبان ولتنظيم نشاط PDE في كائن ثديي يعاني من مرض مندرج في مجموعة من الأمراض المتكونة من MED، تحديداً MED الطفيف، المتوسط والشديد، 15

مجموعة مكونة من أجزاء لمعالجة مرض مندرج في مجموعة من الأمراض المتكونة من MED، تحديداً MED الطفيف، المتوسط والشديد،

تركيبة دوائية محتوية على الأقل على: 20

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (4)

و/أو

4-({(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl) benzyl] oxy}phenyl)ethyl]amino} methyl) benzoic acid (5) 25

وعلى الأقل Sildenafil، Tadalafil، Udenafil، Dasantafil، Avanafil، Mirodenafil، UK 369.003، UK 371.800، SLx2101 و LAS34179 ويفضل Vardenafil أو

ملح، أو مادة منحلة مائياً، أو مادة منحلة مائياً من ملح المثبطات PDE5 المذكورة سابقاً، لمعالجة خلل وظيفة الانتصاب لدى الذكور والذي يشمل MED الطفيف، المتوسط والشديد.

تجرى تجارب لتوضيح تأثير مثبرات ومنشطات sGC بمفردها و متحدة مع vardenafil. بصفة خاصة، تختبر مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 بمفرده و متحد مع مثبطات PDE5، أي Vardenafil، في 3 نماذج حيوانية (مثال 1، 2، 3، 4) التي ليس فيها لمثبطات PDE5 فعالية. إضافة لهذا، تختبر مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 بمفرده أو في اتحاد مع مثبطات PDE5، أي Vardenafil، في الجسم الحي لإيضاح التأثيرات الديناميكية الدموية في حيوانات واعية (مثال 5).

تكون اتحادات من مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، فعالة في مرض ED يقاوم مثبط PDE5 في نماذج للجسم الحي في الأرانب والجرذان (مثال 1، 2، 3، 4، 5).

إن اتحادات من مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، تظهر تأثيرات تزيد عن كونها إضافية في نماذج لمرض ED يقاوم مثبط PDE5 في الأرانب والجرذان (مثال 3).

إن مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 كعلاج وحيد تؤدي إلى انخفاض جوهري في ضغط دم الأرانب والجرذان.

إن اتحادات من مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، لا تظهر تأثيرات إضافية أو تأثيرات تزيد عن كونها إضافية على ضغط دم الجرذان والأرانب (مثال 5).

تعد اتحادات من مثبرات ومنشطات sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبطات PDE5، أي vardenafil، اتحادات آمنة لها نمط ديناميكي دموي يماثل vardenafil.

يتمثل التجسيد المفضل من الاختراع هو اتحاد من مثبر أو منشط sGC واحد على الأقل منتقى من المجموعة المكونة من

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-morpholinyl)-4,6-pyrimidinediamine (1),

2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidin-amine (2),

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate (3),

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate (4),

5-chloro-2-(5-chlorothiophene-2-sulfonylamino-N-(4-(morpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide sodium salt (6), 5

2-(4-chloro-phenylsulfonylamino)-4,5-dimethoxy-N-(4-(thiomorpholine-4-sulfonyl)-phenyl)-benzamide (7),

و/أو

4-({(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl) benzyl] oxy}phenyl)ethyl]amino} methyl) benzoic acid (5) 10

مع مثبط PDE5 منتقى من المجموعة المكونة من Sildenafil، Vardenafil، UK 369.003، Lodenafil، Mirodenafil، Avanafil، Dasantafil، Udenafil، Tadalafil، UK 371.800، SLx2101 و LAS34179 والذي يشتمل فيه الاتحاد على 0.1-1 مجم من مثير أو منشط sGC و 2.5-20 مجم من مثبط PDE5. 15

يتمثل تجسيد آخر مفضل من الاختراع في اتحاد طبقا للبند 1 الذي فيه مثير sGC هو

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinyl(methyl)carbamate (3)

أو

methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-pyrimidinylcarbamate. 20

يكمن تجسيد مفضل آخر من الاختراع في اتحاد كما اتضح أعلاه يكون فيه مثبط PDE5 هو Sildenafil أو Vardenafil.

إن تجسيد مفضل آخر من الاختراع هو اتحاد طبقا للبند 1-3 للاستخدام كدواء.

إن تجسيد مفضل آخر من الاختراع هو استخدام اتحاد كما وصف أعلاه لتصنيع دواء لمعالجة خلل الوظيفة الجنسية لدى الذكور (MED). 25

إن تجسيد مفضل آخر من الاختراع هو اتحاد كما اتضح أعلاه للاستخدام في خلل الوظيفة الجنسية لدى الذكور (MED).

إن تجسيد مفضل آخر من الاختراع هو استخدام اتحاد كما وصف أعلاه لتصنيع دواء لمعالجة خلل الوظيفة الجنسية لدى الذكور (MED) في حالات يعاني فيها المريض من مقاومة مثبط PDE5.

إن تجسيد مفضل آخر هو اتحاد موضح أعلاه للاستخدام في خلل الوظيفة الجنسية لدى الذكور (MED) في حالات يعاني فيها المريض من مقاومة مثبط PDE5.

إن تجسيد مفضل آخر من الاختراع هو مستحضر دوائي مشتمل على اتحاد واحد على الأقل كما تبين أعلاه.

إن تجسيد مفضل آخر من الاختراع هو مستحضر دوائي مشتمل على اتحاد واحد على الأقل كما تبين أعلاه للاستخدام في خلل الوظيفة الجنسية لدى الذكور (MED).

يكن تجسيد مفضل آخر من الاختراع في مستحضر دوائي مشتمل على اتحاد واحد على الأقل كما تبين أعلاه للاستخدام في خلل الوظيفة الجنسية لدى الذكور (MED) في حالات يعاني فيها المريض من مقاومة مثبط PDE5.

15 طرق تطبيق الاختراع صناعيا

الجزء التجريبي:

مثال 1

يستخدم نموذج لمرض ED في أرناب واعية (Bischoff and Schneider 2001) للتحري عن وظيفة الانتصاب. لفترة قصيرة، تعالج معويا ذكور أرناب الشنشيلة الواعية (3-4 كجم) بمركبات الاختبار أو بوسط ناقل من خلال التغذية القسرية المعوية، يليها حقن في الوريد لمركب sodium nitro-prusside (SNP) يمنح NO في وريد الأذن، بعد 90 دقيقة من التطبيقات المعوية. تعطى حقنات SNP في إعداد عالي الجرعة (0.2 مجم/كجم من SNP في الوريد) وإعداد منخفض الجرعة (0.02 مجم/كجم من SNP في الوريد) إلى مرضى ED العام ومرضى ED غير المستجيبين لمثبط PDE5، على الترتيب. يقدر طول القضيب في فترات فاصلة 5 دقائق بعد حقن SNP. تقاس وظيفة الانتصاب بعد التطبيق المعوي لمركبات الاختبار، أي وسط ناقل، مثبطات PDE5، أي vardenafil، مثبرات sGC،

أي BAY 60-4552 أو اتحادات من مثبطات PDE5، أي vardenafil مع مثبّرات sGC أي BAY 60-4552.

لتوضيح انخفاض إنتاج NO/cGMP في مرضى ED التي تقاوم PDE5، تقلل جرعة SNP المحقونة في وريد الأذن بعد 90 دقيقة من مركبات الاختبار إلى 10 أضعاف لتصل إلى 0.02 مجم/كجم من SNP في الوريد. على العكس من التجربة السابقة مع جرعة عالية من SNP، لا يستطيع vardenafil مثل مثبطات PDE5 الأخرى sildenafil و tadalafil (غير مبيّن) أن يحدث أي انتصاب محدد فسيولوجيا. على العكس من هذا، تستطيع جرعة 3 و 10 مجم/كجم من BAY 60-4552 أن تحدث الانتصاب المحدد فسيولوجيا في الأرانب على الرغم من اختلال إمداد NO. توضح هذه النتائج أن مثبّر sGC BAY 60-4552 يمكنه التغلب على حالات ينخفض فيها NO/cGMP وقد يكون مفيدا في معالجة مرض ED الذي يقاوم PDE5 (شكل 1).

مثال 2

يختبر اتحاد من 1 مجم/كجم من Vardenafil، وهو مركب غير فعال في النموذج المذكور سالفًا، مع 3 مجم/كجم من BAY 60-4552 في نموذج SNP منخفض كما وصف في مثال 1. إن هذا الاتحاد واتحادات أخرى مختبرة من مثبّر sGC مع vardenafil تنتج تأثيرات إضافية مفرطة على انتصاب القضيب. يتم حث انتصاب القضيب اعتمادا على الجرعة عندما يتحد vardenafil 0.3 مجم/كجم مع 3، 1، 0.3 مجم/كجم BAY 60-4552 (شكل 2(أ)). إضافة لما سبق، يتم حث انتصاب القضيب بناء على الجرعة عندما يتحد vardenafil 1 مجم/كجم مع 3، 1، 0.3 و 0.1 مجم/كجم من BAY 60-4552 (شكل 2(ب)). إن FDC المحتوي على 1 مجم/كجم من vardenafil و 0.1 مجم/كجم من BAY 60-4552 يُحدث انتصاب أعلى مما يُحدثه BAY 60-4552 كعلاج وحيد (غير مبيّن). تشير هذه البيانات إلى أن التأثيرات الإضافية المفرطة لاتحادات من مثبّر sGC، أي BAY 60-4552 ومثبط PDE5، أي Vardenafil، على وظيفة القضيب. تدل أيضا هذه النتائج على تفوقه عن مثبط PDE5 أو مثبّر sGC أو منشط sGC كعلاج وحيد.

مثال 3

يقاس الضغط الكهفي الذي يوضح انتصاب القضيب كما وصف مسبقا

(Giuliano et al. 1993, Sadner 2008b).

لفترة قصيرة، تخدر جردان Wistar (150-250 جم) بمركب isofurane، بعد شق البطن تغرس قنطرة ضغط في الجسم الكهفي ويحضر بحرص العصب الكهفي لاستثارة المجال الكهربائي (EFS). يسجل الضغط الكهفي من خلال محول ضغط (MLT0698) ويكبر ويخزن بواسطة نظام PowerLab®. من أجل حث ED واستخدام مركبات الاختبار، تغرس قنطرة وريدية في الوريد الفخذي. يتم حقن L-NAME (مضغة وريدية 3 مجم/كجم) لإعاقة NO synthases لحث ED. بعد 10 دقائق من حقن L-NAME تطبق مركبات الاختبار (علاج وهمي، BAY 60-4552، Vardenafil والاتحاد).

في سلسلة أولى من التجارب، يستطيع L-NAME أن يعوق ارتفاع مستوى ICP. إن FDC مع 10 ميكروجرام/كجم من BAY 60-4552 ينتجان تأثيرا ملحوظا مقارنة بمجموعة الوسط الناقل L-NAME. يبين اتحاد 30 ميكروجرام/كجم تأثيرا إضافيا مفرطا وزيادة في AUC المشتق من ICP مع مرور الوقت أكثر مما هو ظاهر في الأمثلة المقارنة غير المعالجة بمركب L-NAME (شكل 3). تبين هذه البيانات أن اتحادات من BAY 60-4552 و vardenafil هي اتحادات فعالة للغاية في نموذج مرض ED المعالج بمركب L-NAME وتستطيع أن تعيد وظيفة الانتصاب بالكامل في نموذج مرض مظهرا أيضا مرضى غير مستجيبين إلى PDE5. تدل هذه البيانات إضافيا على المزايا الجوهرية للاتحادات المذكورة سالفا عن خيارات المعالجة الحالية لمرض ED في مرضى يصعب معالجتهم.

مثال 4

لا يستجيب المرضى بعد استئصال البروستاتا جذريا إلى مثبطات PDE5 بسبب تلف الأعصاب الكهفية جزئيا وإزالتها أثناء الجراحة مما يؤدي إلى تثبيط إنتاج NO وحث ارتفاع مستوى cGMP في الجسم الكهفي. يمكن محاكاة تهشم العصب هذا في الجرذان المخدرة معطية نموذج ED في مرضى ED غير مستجيبين للمعالجة بمثبط PDE5 أو غير مستجيبين لها على نحو كامل.

تؤدي الإصابة بتهشم العصب الكهفي الثنائي الجانبي إلى خلل ملحوظ في وظيفة الانتصاب عند مقارنته بحيوانات أجريت لها جراحة SHAM. يؤدي تطبيق اتحاد من مثبط PDE5، أي vardenafil، مع مثبر sGC، أي BAY 60-4552، إلى استعادة تامة للوظيفة في هذه الحيوانات ولا يختلف كثيرا ICP عن المجموعة التي أجريت عليها جراحة SHAM. في هذا النموذج، تؤدي نفس الجرعة من مثبط PDE5، أي 30 ميكروجرام/كجم من،

Vardenafil من مثير sGC، أي 30 ميكروجرام/كجم من BAY 60-4552، إلى استعادة تامة للوظيفة (شكل 4). تدل هذه البيانات على أن اتحاد من مثبط PDE5، أي vardenafil مع مثير أو منشط sGC، أي BAY 60-4552، يستطيع حث انتصاب ملحوظ أيضا بعد تلف العصب الكهفي. تشير هذه البيانات إلى أيضا المزايا الجوهرية للاتحادات المذكورة سالفًا عن الخيارات العلاجية الحالية لمرض ED في مرضى يصعب علاجهم، أي مرضى ما بعد استئصال البروستاتا.

مثال 5

تحلل بحرص التأثيرات الديناميكية الدموية لأجل vardenafil، BAY 60-4552 بمفرده أو متحد في أرناب الشنشيلة الذكور الواعية كما وصف مسبقا (Sandner 2008a). تُستخدم لفترة وجيزة غرسات للقياس عن بعد (C50 PXT-DSI®). يتم استلام الإشارات بواسطة أطباق مستقبل RMC1-DSI®، وتصنف وتحلل بواسطة برنامج قاعدة الفسيولوجيا PONEMAH®. إن تطبيق مثبط PDE5، أي Vardenafil (1 مجم/كجم معويا)، يعطي انخفاضا قليلا في متوسط ضغط الدم الشرياني (-4 مم Hg) يصاحبه زيادة في معدل نبض القلب (+14 نبضة في الدقيقة). إن مثير sGC، أي جرعة وحيدة من BAY 60-4552 يعطي انخفاضا في ضغط الدم -5، -11، -22 مم Hg في جرعة 1، 3 و 10 مجم/كجم على الترتيب، والذي يصاحبه زيادة في معدل نبض القلب +24، +51 و +103 نبضة في الدقيقة. ويقدم اتحاد من مثبط PDE5، أي vardenafil، مع مثير sGC، أي BAY 60-4552 انخفاضا في ضغط الدم -3 و -4 مم Hg وزيادة نبض القلب +7 و +24 نبضة في الدقيقة في اتحاد من 0.1+1 و 0.3+0.3 مجم/كجم، على الترتيب. لهذا، لا يصاحب زيادة فعالية FDC في وظيفة ED آثار جانبية ديناميكية دموية مقارنة بمركب vardenafil (شكل 5).

مثال 6

يستخدم نموذج ED أرناب واع موصوف مسبقا (Bischoff and Schneider 2001) للتحري عن وظيفة الانتصاب كما وصف في مثال 1. تعطى حقنات SNP في إعداد عالي الجرعة (0.2 مجم/كجم من SNP في الوريد) إلى مرضى ED العام الذي فيه تعد مثبطات PDE5 مثبطات نشطة تماما. يقدر طول القضيبي في فواصل زمنية 5 دقائق بعد حقن SNP. تقاس وظيفة الانتصاب بعد التطبيق المعوي لمركبات الاختبار، أي وسط ناقل، مثبطات

PDE5، أي vardenafil، أو اتحادات من مثبطات PDE5، أي vardenafil مع مثبرات sGC، أي BAY 60-4552.

أوضحت مثبطات PDE5، أي vardenafil واتحادات من مثبطات PDE5 ومثبرات أو منشطات sGC، أي vardenafil + BAY 60-4552 نطاقا مماثلا للفعالية تكمن في أقصى التأثيرات التي يمكن رؤيتها في التجربة.

مثال 7

يستخدم نموذج ED أرنب واع كما وصف في مثال 1 ومثال 6 لتقييم معدلات الاستجابة. تعطى حقنات SNP في إعداد عالي الجرعة (0.2 مجم/كجم من SNP في الوريد) إلى مرضى ED العام الذين تكون فيه مثبطات PDE5 مثبطات نشطة تماما. يقدر طول القضيب في فواصل زمنية 5 دقائق بعد حقن SNP. يعرف مصطلح "انعدام الاستجابة (Non response)" بأنه طول القضيب ≥ 5 مم أثناء فترات الملاحظة الكلية بعد حقن SNP. يقدر طول القضيب بعد المعالجة بمثبطات PDE5، أي vardenafil، sildenafil، و tadalafil، أو اتحاد من مثبر أو منشط sGC، أي BAY 60-4552 مع مثبط PDE5، أي vardenafil. عند عد مرات الفشل للمرة الأولى في نموذج ED أرنبي عند جرعة عالية من SNP - والذي فيه مثبط PDE5 يحث انتصاب ملحوظ (شكل 6) - تحدد المعدلات العالية الملحوظة للاستجابة في المجموعات التي تلقت علاج اتحاد (جدول 1).

مثال 8

تجرى دراسة I مرحلة واحدة (#14441) للتحري عن تأثير الإعطاء المشترك للجرعات الفردية المختلفة لمثبط PDE5 'vardenafil' (مستحضر في شكل قرص) على الأمان، إمكانية التحمل، الحركيات الدوائية والديناميكيات الدوائية للجرعات الفردية المعوية لمثبر sGC 'BAY 60-4552' (محلول معوي) في أشخاص ذكور أصحاء. تهيأ الدراسة كدراسة عشوائية، مجهولة لأحد الأطراف، بالمقارنة مع علاج وهمي، يتم فيها عمل مقارنات بين المجموعات ورفع تدريجي للجرعة. في 5 خطوات للتجريب (DS)، يعطى 1 مجم من BAY 60-4552 بصورة مشتركة مع 2.5 مجم (DS 1)، 5 مجم (DS 2)، 10 مجم (DS 3) و 20 مجم من vardenafil (DS 4) وفي DS 5، يعطى بصورة مشتركة 2 مجم من BAY 60-4552 مع 20 مجم من vardenafil. تجرى كل خطوة تجريب على 9 أشخاص

ذكور أصحاب معالجات باتحاد من vardenafil و BAY 60-4552 ويعالج 3 منهم بعلاجات وهمية، على الترتيب.

حتى اليوم، تكون أقصى جرعات الإعطاء المشترك هي 2 مجم من BAY 60-4552 و 20 مجم من vardenafil. تكون كل خطوات التجريب الخمس آمنة ويمكن تحملها جيدا. لم ينتج عن ذلك حالة وفاة. تتمثل كل الحالات الضارة في تراوح الشدة من طفيفة إلى متوسطة. من الحالات الضارة الأكثر شيوعا المتعلقة بعقار التي ظهرت بعد المعالجة هناك الصداع، التوهج، انتصاب تلقائي، احتقان الأنف، تعب، تفاعل انتصابي وإحساس بضغط في العين. تسجل كل هذه الحالات الضارة في الدراسات السابقة المجراة بمركب vardenafil أو BAY 60-4552.

10 بعد الإعطاء المشترك من BAY 60-4552 و vardenafil، يلاحظ انتصاب تلقائي من مرة إلى مرتين في كل خطوة تجريب. لا يلاحظ انتصاب تلقائي بعد المعالجة بالعلاج الوهمي. لا تتعلق حالة الانتصاب التلقائي بالعقار أو بمركب vardenafil أو BAY 60-4552. مقارنة بالعلاج الوهمي، يزيد Δ معدل نبض القلب (بعد ساعة من تناول العقار) بحوالي 10 نبضات/ دقيقة ليس بالاعتماد على الجرعة المعطاة من BAY 60-4552 أو vardenafil (شكل (أ)). يتضح تأثير المعالجة على ضغط الدم الانبساطي في شكل (ب) ويتعلق أساسيا بجرعات BAY 60-4552. يبين شكل (ج) التغيرات الحادثة في مستويات cGMP. إن نطاق التغيرات في العلامات الحيوية الملحوظة بعد الإظهار المشترك من مثبط sGC ومثبط PDE5 أقل أو مماثل لنطاق التغيرات عند إعطاء vardenafil بجرعة 5، 10 أو 20 مجم (انظر دراسة #0094).

20 ليست هناك تغيرات خاصة إكلينيكية في رسم القلب الكهربائي (ECG)، معدل نبض القلب، ضغط الدم والمعايير المعملية الإكلينيكية، ومبحث الدم وتحلل البول.

إن Vardenafil متحد مع 1 مجم أو 2 مجم من BAY 60-4552 يوضح AUC مناسب مع الجرعة و Cmax في نطاق من 2.5 إلى 10 مجم، بينما يلاحظ كشف أعلى قليلا من النسبي عند 20 مجم من مستوى vardenafil. يمتص سريعا Vardenafil (متوسط من 0.75 إلى ساعة) والتخلص منه مع عمر نصف 3-5 ساعات. يزيد كشف BAY 60-4552 تناسبيا مع الجرعة التالية لإعطاء جرعات 1-2 مجم في اتحاد مع vardenafil (2.5-20 مجم). يصل BAY 60-4552 إلى أقصى تركيز له في plasma بعد نصف ساعة إلى ساعة

(tmax المتوسط) ويتم التخلص منه مع عمر نصف 13 إلى 14 ساعة. يتواءم كشف vardenafil و BAY 60-4552 بعد الإعطاء المتلازم مع بيانات تاريخية مجمعة بعد إعطاء كل مركب بمفرده. إن هذه النتيجة تدعم افتراض عدم حدوث تفاعل بيني حركي دوائي بين كل المركبات بناء على أن vardenafil أو BAY 60-4552 لا يمثلان مثبطا أو محثا لأجل enzymes الأيضية المتدخلة في ذلك. يمثل الزمن الزمن الخطي الحركيات الدوائية لمركب BAY 60-4552. 5

أوضحت الدراسات السابقة أن الإعطاء المنفصل والفردي من 2 مجم من BAY 60-4552 والإعطاء الفردي من 20 مجم من vardenafil، على الترتيب، ليس له تأثير خاص إكلينيكي على معدل نبض القلب وضغط الدم. بناء على البيانات الإكلينيكية الأولية لإعطاء BAY 60-4552 و vardenafil (الجرذان، الأرانب)، حتى عند جرعات عالية، من المتوقع أن تقل التأثيرات الواقعة على جهاز القلب والأوعية الدموية وليست هامة إكلينيكيًا. 10

- 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 5
- 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 20
- Ko FN, Wu CC, Kuo SC et al. (1994) YC-1, a novel activator of platelet guanylate cyclase. *Blood* 84(12):4226-4233
- Köhler TS and McVary KT. (2008): The Relationship between Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms and the Role of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Eur. Urol.* 2008 Sep 4. [pub ahead of print] 25
- 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

Mizusawa H, Hedlund P, Brioni JD et al. (2002): Nitric oxide independent activation of guanylate cyclase by YC-1 causes erectile response in rat. *J. Urol.* 167(5):2276-2281 5

Münter K, Weigand S, Bischoff E. (2002): BAY 63-2552: Its Effect on Penile Erections in Concious Rabbits. *BSP-Pharma Report PH 32390*

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. 10

Sandner P, Hütter J, Tinel H et al. (2007a): PDE5 inhibitors beyond erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 19(6):533-543

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) 15

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-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 20

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. 25

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

Stasch JP, Becker EM, Alonso-Alija C et al. (2001): NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. *Nature* 8:212-215

شرح مختصر للرسومات

- جدول 1: عدد الحيوانات غير المستجيبة لمثبطات PDE5، sildenafil، vardenafil، و tadalafil واتحادات في إعدادات SNP عالي (0.2 مجم/كجم في الوريد) لنموذج ED أرنبى.
- شكل 1: فعالية معتمدة على NO لمثبط PDE5 vardenafil □ (1 مجم/كجم معويا) ومثبر sGC BAY 60-4552 (■ 3 مجم/كجم و □ 10 مجم/كجم معويا) على انتصاب القضيب في أرانب ذكور واعية. 5
- شكل 2(أ): تأثيرات مثبط PDE5، sildenafil، vardenafil، و tadalafil، مثبر sGC BAY 60-4552 واتحادات من vardenafil و BAY 60-4552 على انتصاب القضيب عند إعدادات SNP منخفضة (0.2 مجم/كجم في الوريد) في أرانب ذكور واعية.
- شكل 2(ب): تأثيرات مثبط PDE5، sildenafil، vardenafil، و tadalafil، مثبر sGC BAY 60-4552 واتحادات من vardenafil و BAY 60-4552 على انتصاب القضيب عند إعدادات SNP منخفضة (0.2 مجم/كجم في الوريد) في أرانب ذكور واعية. 10
- شكل 3: تأثير اتحاد جرعة ثابتة BAY 60-4552 و vardenafil (0.03 مجم/كجم من Vardenafil في الوريد + 0.03 أو 0.01 مجم/كجم من BAY 60-4552 في الوريد، على الترتيب) على الضغط الكهفي (ICP) في جرذان مصابة بمرض ED مخدرة ومعالجة بمركب L-NAME. إن البيانات هي متوسط + SEM. 15
- شكل 4: تأثير اتحاد جرعة ثابتة BAY 60-4552 و vardenafil (0.03 مجم/كجم BAY 60-4552 في الوريد + 0.03 مجم/كجم من vardenafil في الوريد) على استجابة الانتصاب التي تظهرها استثارة العصب الكهفي عند ترددات استثارة متزايدة في جرذان مخدرة مصابة بمرض ED بسبب إصابة تهشم العصب الكهفي الثنائي الجانبي. إن البيانات هي متوسط + SEM. 20
- شكل 5: تأثيرات الوسط الناقل (العلاج الوهمي)، مثبط PDE5 vardenafil، مثبر sGC BAY 60-4552 واتحادات من vardenafil و BAY 60-4552 [مجم/كجم معويا] على معدل نبض القلب (اللوحة العلوي) ومتوسط ضغط الدم الشرياني (اللوحة السفلي). إن البيانات هي متوسط + SEM. 25

شكل 6: تأثيرات مثبط PDE5 vardenafil و sildenafil واتحادات من vardenafil و BAY 60-4552 على انتصاب القضيب عند إعداد SNP عال (0.2 مجم/ كجم في الوريد) في أرانب ذكور واعية.

شكل 7: تغير معدل نبض القلب (مقارنة بخط القاعدة). يتم حساب معدل نبض القلب بواسطة اليد من فاصل زمني ECG دقيقة واحدة. 5

شكل 8: تغير ضغط الدم الانبساطي (مقارنة بخط القاعدة).

عناصر الحماية

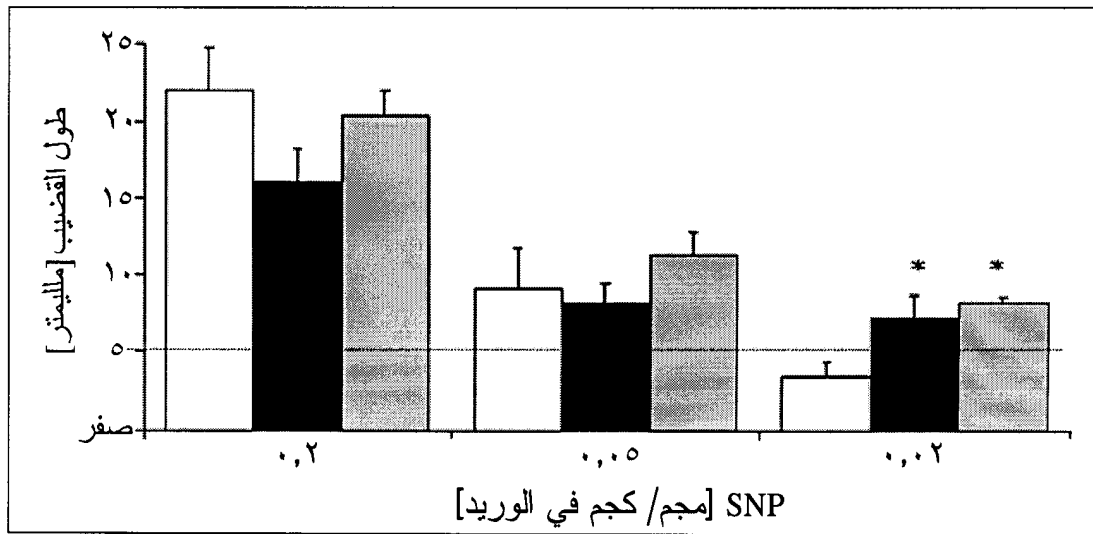
- 1 -1 اتحاد (combination) من مثير أو منشط sGC واحد على الأقل منتقى من المجموعة
المكونة من 2
- 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-morpholinyl)-4,6-
pyrimidinediamine (1), 3
4
- 2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-(4-pyridinyl)-4-pyrimidin-
amine (2), 5
6
- methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-
pyrimidinyl(methyl)carbamate (3), 7
8
- methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-
pyrimidinylcarbamate (4), 9
10
- 5-chloro-2-(5-chlorothiophene-2-sulfonylamino-N-(4-(morpholine-4-sulfonyl)-
phenyl)-benzamide sodium salt (6), 11
12
- 2-(4-chloro-phenylsulfonylamino)-4,5-dimethoxy-N-(4-(thiomorpholine-4-
sulfonyl)-phenyl)-benzamide (7), 13
14
- و/أو 15
- 4-({(4-carboxybutyl)[2-(2-{[4-(2-phenylethyl) benzyl] oxy}phenyl)ethyl]amino}
methyl) benzoic acid (5) 16
17
- مع مثبط PDE5 منتقى من المجموعة المكونة من Sildenafil، Vardenafil، 18
UK 369.003، Lodenafil، Mirodenafil، Avanafil، Dasantafil، Udenafil، Tadalafil 19
- UK 371.800، SLx2101 و LAS34179 والذي يشتمل فيه الاتحاد على 0.1-1 مجم من 20
مثير أو منشط sGC و 2.5-20 مجم من مثبط PDE5. 21
- 2- اتحاد (combination) طبقاً لعنصر الحماية 1 الذي فيه مثير sGC هو 1
- methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-5-
pyrimidinyl(methyl)carbamate (3) 2
3
أو 4

- 5-methyl-4,6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-pyrimidinylcarbamate. 5
- 6
- 1-3 اتحاد (combination) طبقا لعنصري الحماية 1 و 2 يكون فيه مثبط PDE5 هو 1
- 2 Vardenafil أو Sildenafil. 2
- 1-4 اتحاد (combination) طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 3 للاستخدام كدواء. 1
- 1-5 استخدام (use) اتحاد طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 3 لتصنيع دواء لمعالجة خلل الوظيفة 1
- 2 الجنسية لدى الذكور (MED). 2
- 1-6 اتحاد (combination) طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 3 للاستخدام في خلل الوظيفة 1
- 2 الجنسية لدى الذكور (MED). 2
- 1-7 استخدام (use) اتحاد طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 3 لتصنيع دواء لمعالجة خلل الوظيفة 1
- 2 الجنسية لدى الذكور (MED) في حالات يعاني فيها المريض من مقاومة مثبط PDE5. 2
- 1-8 اتحاد (combination) طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 3 للاستخدام في خلل الوظيفة 1
- 2 الجنسية لدى الذكور (MED) في حالات يعاني فيها المريض من مقاومة مثبط PDE5. 2
- 1-9 مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) مشتمل على اتحاد واحد على الأقل 1
- 2 طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 3. 2
- 1-10 مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) مشتمل على اتحاد واحد على الأقل 1
- 2 طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 3 للاستخدام في خلل الوظيفة الجنسية لدى الذكور (MED). 2
- 1-11 مستحضر دوائي (pharmaceutical formulation) مشتمل على اتحاد واحد على الأقل 1
- 2 طبقا لعناصر الحماية 1 إلى 3 للاستخدام في خلل الوظيفة الجنسية لدى الذكور (MED) في 2
- 3 حالات يعاني فيها المريض من مقاومة مثبط PDE5. 3

10/1

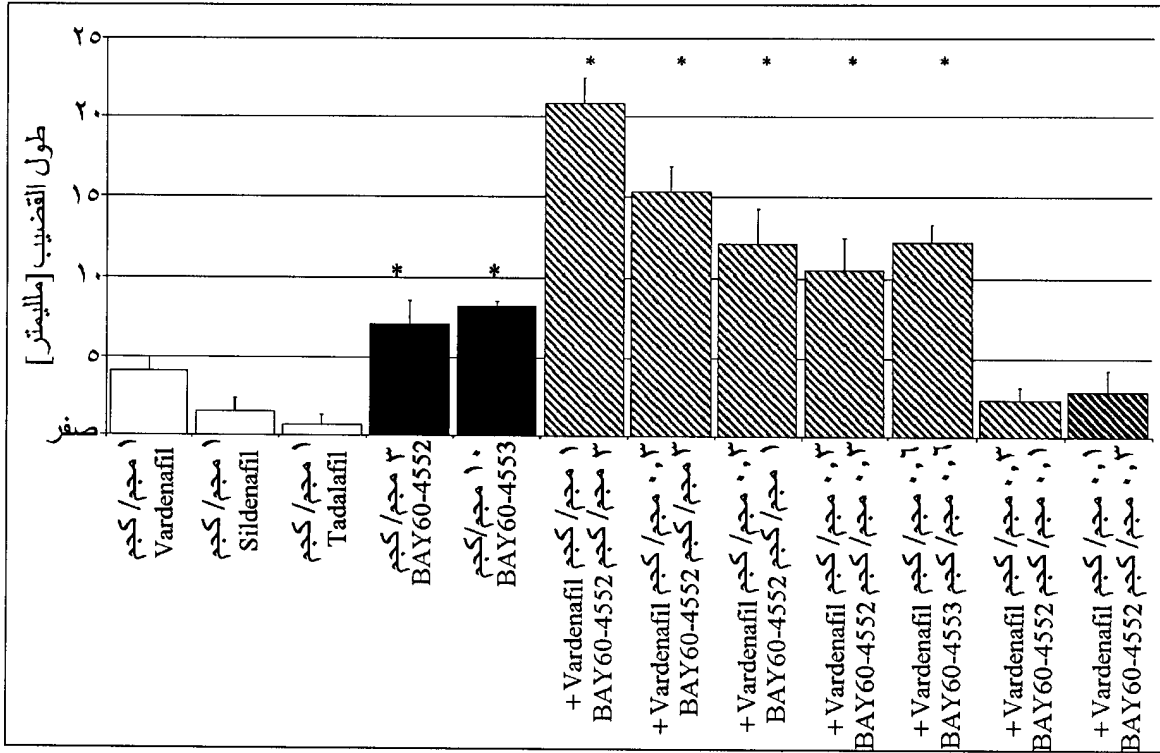
شكل 1


فعالية معتمدة على NO لمثبط PDE5 vardenafil (1 مجم/ كجم معويا) □
 ومثير sGC BAY 60-4552 (3مجم/ كجم معويا) ■ و(10 مجم/ كجم معويا) في انتصاب القضيب في ذكور أرانب واعية





شكل 2 (أ)

تأثيرات مثبط PDE5 vardenafil، sildenafil، tadalafil، ومثبر sGC BAY 60-4552 واتحادات من vardenafil و BAY 60-4552 في انتصاب القضيب عند SNP منخفض (0.02 مجم/كجم في الوريد) في أرانب ذكور واعية



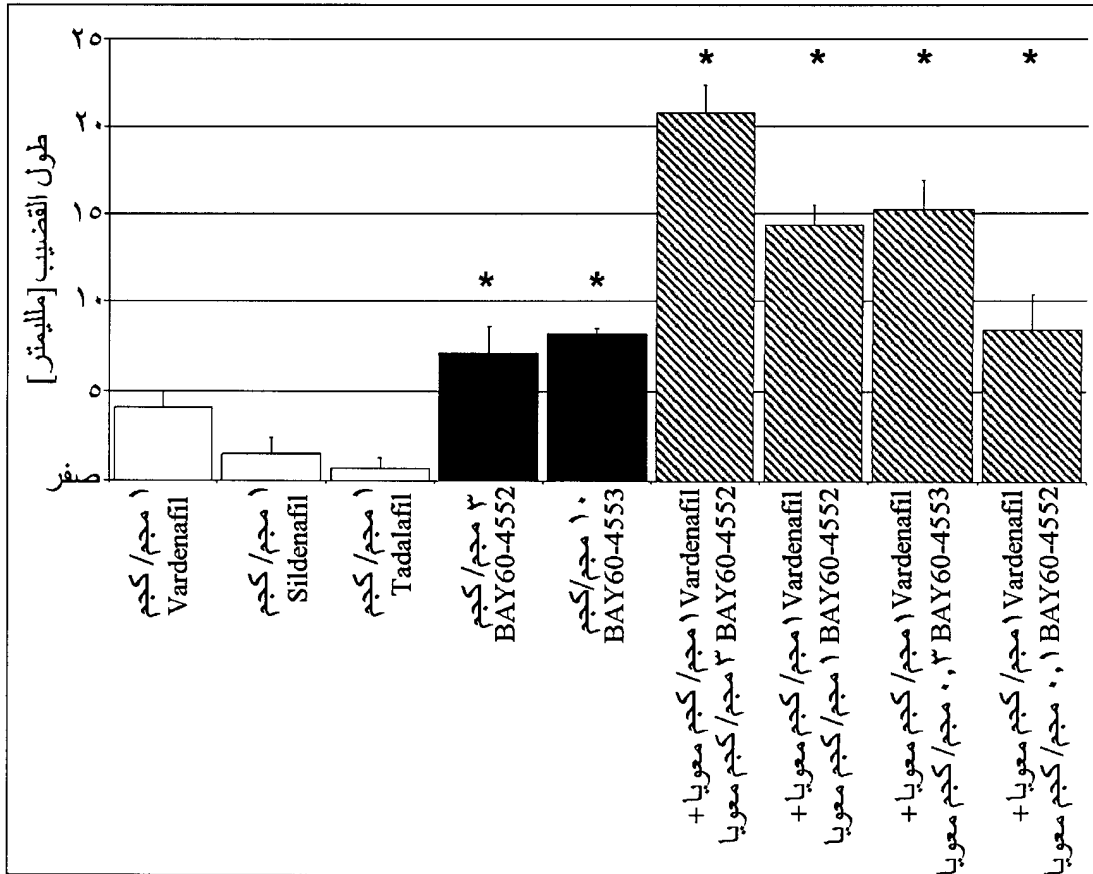
Tadalafil، Sildenafil، Vardenafil 

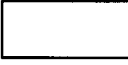
BAY60-4552 


اتحادات من Vardenafil و BAY60-4552 


شكل 2(ب)

تأثيرات مثبط PDE5 vardenafil، sildenafil، tadalafil، ومثبر sGC BAY 60-4552 واتحادات من vardenafil و BAY 60-4552 في انتصاب القضيب عند SNP منخفض (0.02 مجم/ كجم في الوريد) في أرانب ذكور واعية



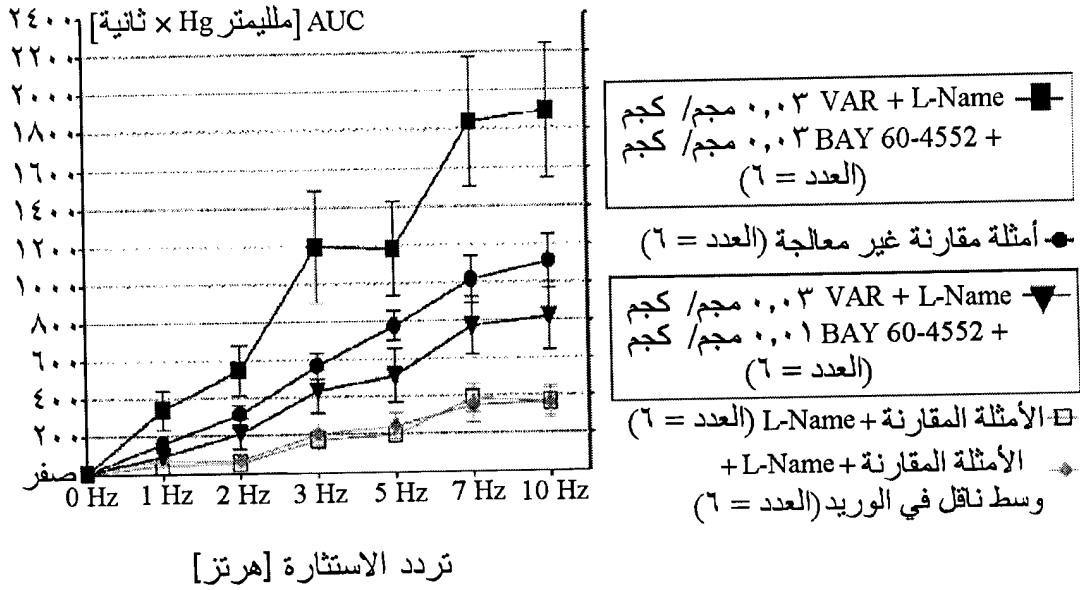
Tadalafil، Sildenafil، Vardenafil 

BAY60-4552 

اتحادات من Vardenafil + BAY60-4552 

شكل 3

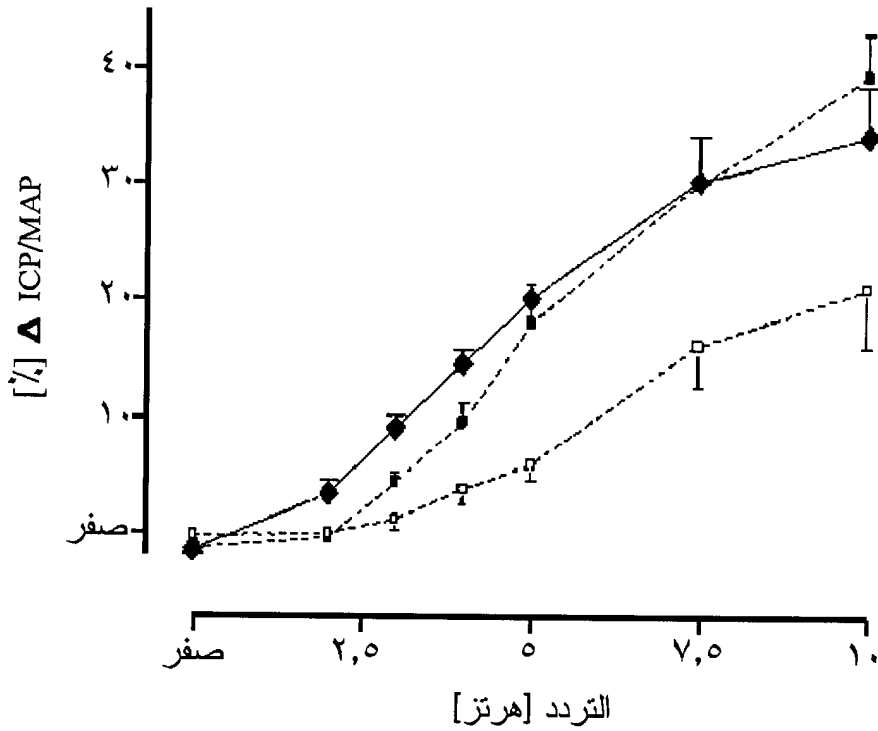
تأثير اتحاد جرعة ثابتة من BAY 60-4552 و vardenafil (0.03 مجم/ كجم من vardenafil في الوريد + 0.03 أو 0.01 مجم/ كجم من BAY 60-4552 في الوريد، على الترتيب) على الضغط الكهفي (ICP) في جردان مخدرة معالجة بمركب L-NAME مصابة بمرض ED. البيانات هي متوسط + SEM.



10/5

شكل 4

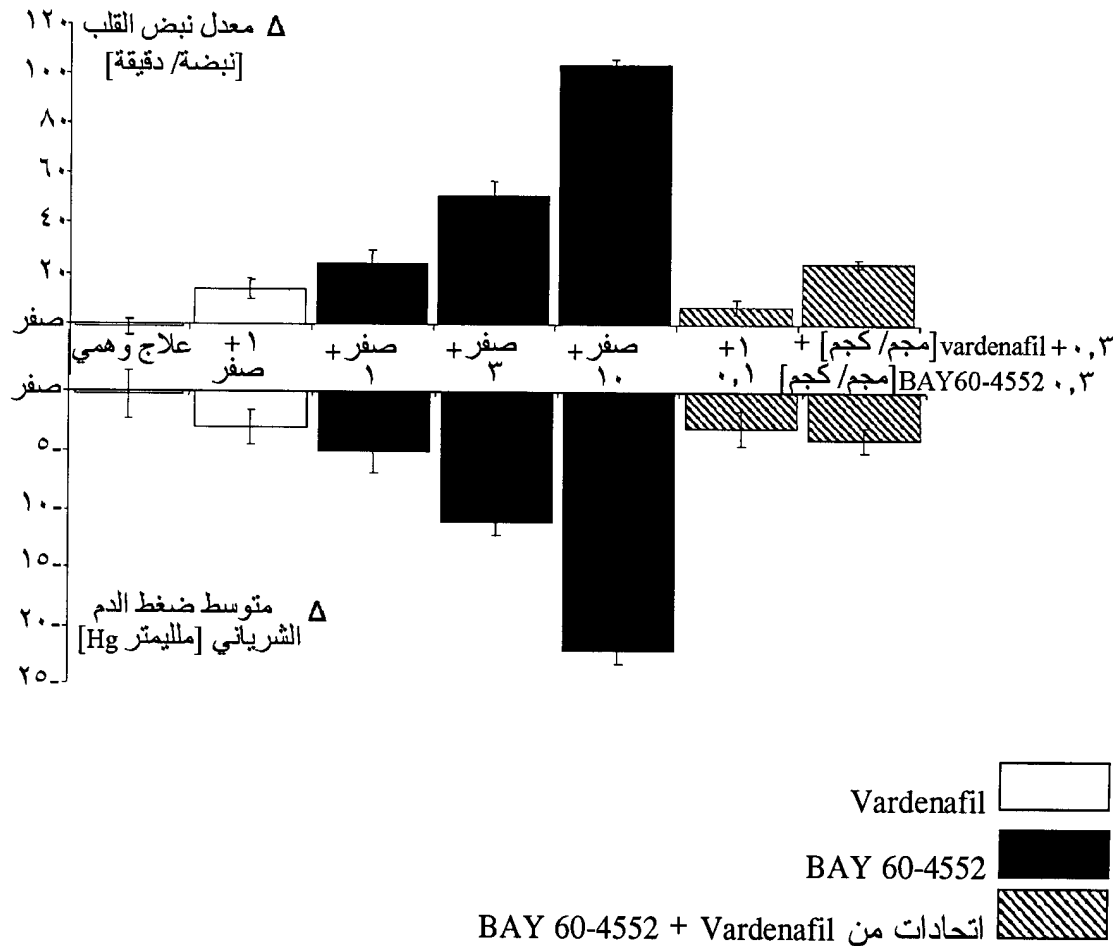
تأثير اتحاد جرعة ثابتة من BAY 60-4552 و vardenafil (0.03 مجم/كجم من BAY 60-4552 + 0.03 مجم/كجم من vardenafil في الوريد) على استجابة الانتصاب التي تظهر من خلال استثارة العصب الكهفي عند ترددات استثارة زائدة في جردان مخدرة مصابة بمرض ED بسبب إصابة بتهشم العصب الكهفي الثنائي الجانبي. البيانات هي متوسط + SEM.



- ◆ تهشم العصب + 0.03 Var + 0.03 BAY 60-4552 (العدد = 12)
- شق البطن + الوسط الناقل (العدد = 10)
- تهشم العصب + الوسط الناقل (العدد = 11)

شكل 5

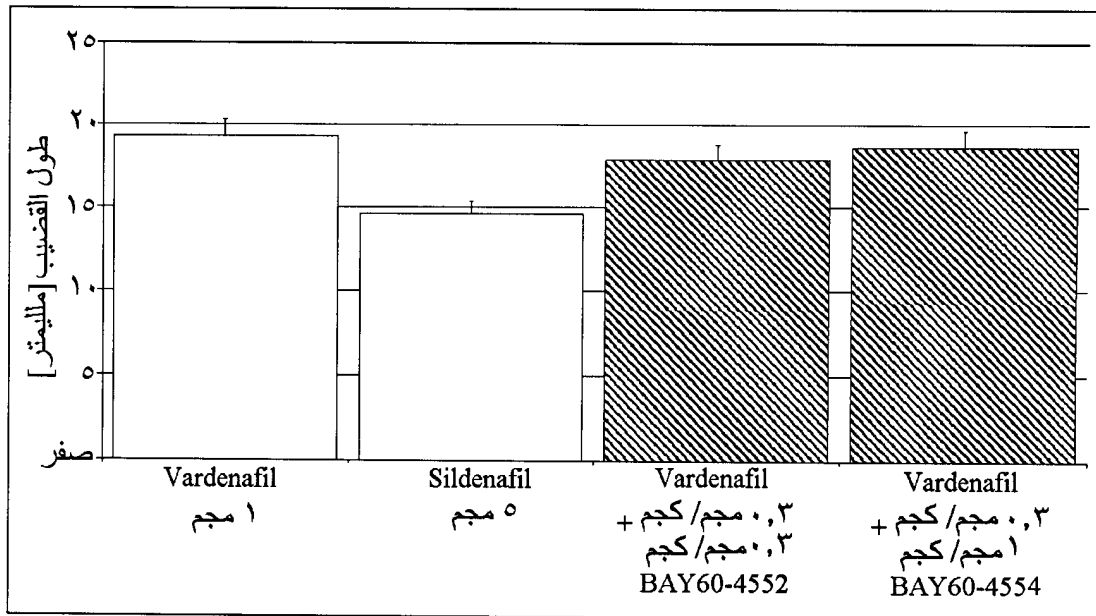
تأثيرات الوسط الناقل (العلاج الوهمي)، مثبط PDE5 vardenafil، مثبّر sGC
 BAY 60-4552 واتحادات من vardenafil و BAY 60-4552 [مجم/كجم معويا] على معدل
 نبض القلب (اللوّح العلوي) ومتوسط ضغط الدم الشرياني (اللوّح السفلي). البيانات هي
 متوسط + SEM.



10/7

شكل 6

تأثيرات مثبط PDE5 vardenafil و sildenafil واتحادات من vardenafil و BAY 60-4552 على انتصاب القضيب عند SNP عال (0.2 مجم/كجم في الوريد) في أرانب ذكور واعية.

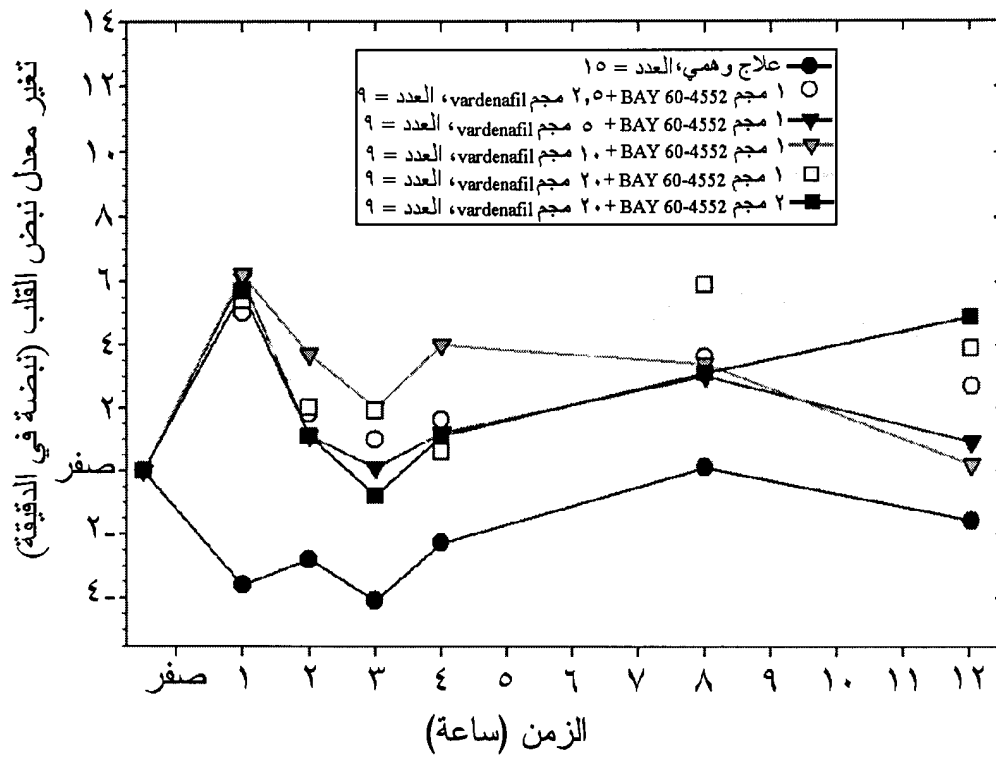


Sildenafil ،Vardenafil

اتحادات من BAY 60-4552 + vardenafil

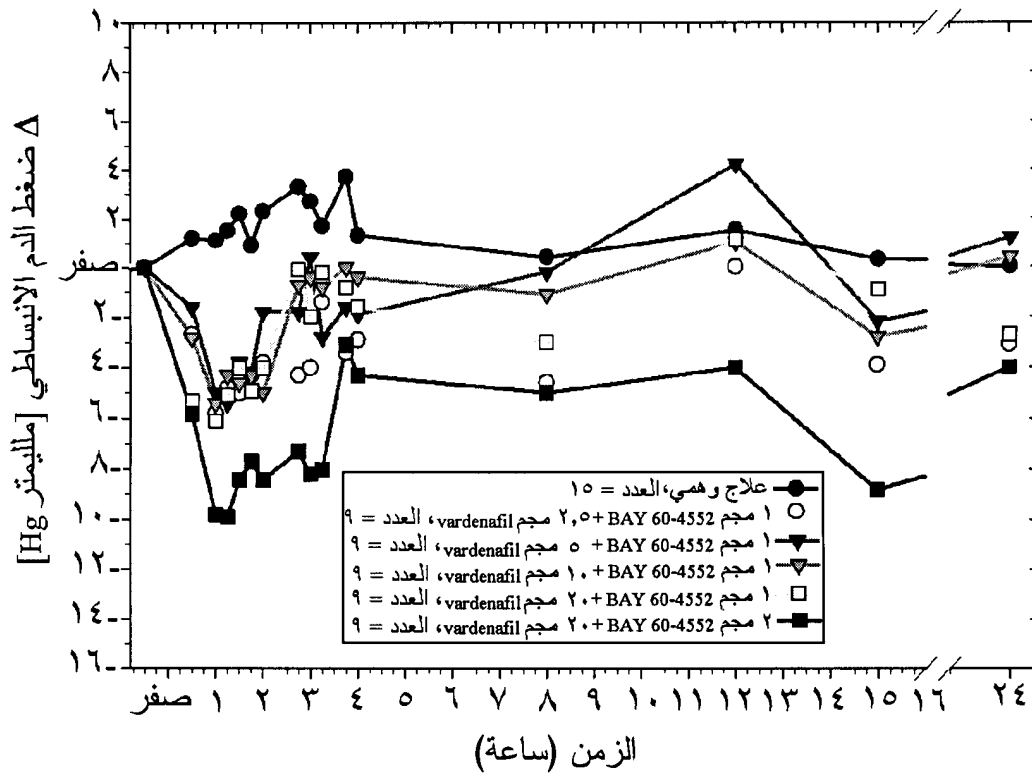
شكل 7

تغير معدل نبض القلب (مقارنة بخط القاعدة). يحسب معدل نبض القلب بواسطة اليد من فاصل زمني ECG دقيقة واحدة.



شكل 8

تغير ضغط الدم الانبساطي (مقارنة بخط القاعدة)



10/10

جدول 1

عدد الحيوانات غير المستجيبة لمثبطات PDE5، sildenafil، vardenafil، tadalafil واثحادات SNP عال (0.2 مجم/كجم في الوريد) لنموذج أرنب مصاب بمرض ED.

المعالجة	عدد الأرناب	عدد الحيوانات غير المستجيبة [° 5 ملليمتر]	% للحيوانات غير المستجيبة
Vardenafil 0.3 مجم/كجم معويا	15	4	27
Vardenafil 1 مجم/كجم معويا	10	صفر	صفر
Sildenafil 0.3 مجم/كجم معويا	15	7	47
Sildenafil 1 مجم/كجم معويا	14	2	14
Sildenafil 5 مجم/كجم معويا	10	1	10
Tadalafil 0.3 مجم/كجم معويا	15	8	53
Tadalafil 1 مجم/كجم معويا	15	5	33
Vardenafil 0.3 مجم/كجم معويا + BAY 60-4552 0.3 مجم/كجم	15	صفر	صفر
Vardenafil 0.3 مجم/كجم معويا + BAY 60-4552 0.1 مجم/كجم	10	صفر	صفر