



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **333501**

(13) **B1**

NORGE

(51) **Int Cl.**

A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20055941	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.05.19 PCT/EP2004/50869
(22)	Inng.dag	2005.12.14	(85)	Videreføringsdag	2005.12.14
(24)	Løpedag	2004.05.19	(30)	Prioritet	2003.05.22, EP, 03011609
(41)	Alm.tilgj	2005.12.14			
(45)	Meddelt	2013.06.24			

(73)	Innehaver	Takeda GmbH, Byk-Gulden-Strasse 2, DE-78467 KONSTANZ, Tyskland
(72)	Oppfinner	Armin Hatzelmann, Alter Wall 3, DE-78467 KONSTANZ, Tyskland Christian Schudt, Schuetzenstrasse 20, DE-78462 KONSTANZ, Tyskland Thorsten Dunkern, Waldstrasse 29A, DE-78333 STOCKACH, Tyskland Friedrich Grimminger, Grabenstrasse 5, DE-35510 BUTZBACH, Tyskland Hossein Ardeschir Ghofrani, Theodor-Storm-Strasse 5, DE-35398 GIESSEN, Tyskland
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Anvendelse av en sammensetning omfattende en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor
(56)	Anførte publikasjoner	WO 02064584 A1, COMPTON C.H. ET AL., "Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study, The Lancet, vol. 358, no. 9278, 2001, s. 265-270, MCPHERSON M.A. ET AL., "A cyclic nucleotide PDE5 inhibitor corrects defective mucin secretion in submandibular cells containing antibody directed against the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein", FEBS Letters, vol. 464, no. 1-2, 1999, s. 48-52, GHOFRANI H.A. ET AL., "Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial", The Lancet, vol. 360, no. 9337, 2002, s. 895-900
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen vedrører den kombinerte administrasjon av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor for behandlingen av en sykdom hvor fosfodiesterase 4 (PDE4) og/eller fosfodiesterase 5 (PDE5) aktivitet er skadelig.

Anvendelse av en sammensetning omfattende en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor

Oppfinnelsens anvendelsesområde

- 5 Oppfinnelsen vedrører kombinasjonen av visse kjente aktive forbindelser for terapeutiske formål. Substansene anvendt i kombinasjonen i henhold til oppfinnelsen er kjente aktive forbindelser fra fosfodiesterase 4 (PDE4)-inhibitorklassen og kjente aktive forbindelser fra fosfodiesterase 5 (PDE5) inhibitorklassen. Deres kombinerte anvendelse i betydningen i henhold til oppfinnelsen for terapeutiske formål har enda ikke blitt beskrevet i teknikkens stand.

10

Teknikkens stand

- I den friske lunge til mennesker, både ved hvile og under trening, er det alltid områder med god og dårlig eller absolutt ingen ventilasjon som eksisterer samtidig side ved side (ventilasjonsinhomogenitet). En fremdeles ukjent mekanisme sikrer at det er liten eller ingen perfusjon av kapillarene i umiddelbar nærhet av alveoli med liten eller ingen ventilasjon. Dette skjer for å minimere ineffektiv perfusjon av områder i lungene som ikke er involvert i gassutveksling. Under kroppslig trening endres ventilasjonsfordelingen (rekruttering av ny alveoli) og det er økt perfusjon av det relevante kapillarbed. Følgelig, når det er mindre ventilasjon på grunn av fysiologiske eller patologiske prosesser (luftveisobstruksjon), reduseres kapillarstrømmen gjennom vasokonstriksjon. Denne prosess refereres til som "hypoksisk vasokonstriksjon" (Euler-Liljestrand-mekanisme). Når denne tilpasningsmekanisme svekkes ("feiltilpasning"), kan det, til tross for adekvat ventilasjon og normal perfusjon av lungene, være et mer eller mindre utpreget sammenbrudd av gassutvekslingsfunksjonen, som bare kan kompenseres utilstrekkelig til tross for en ytterligere økning i ventilasjon eller perfusjon. Under disse tilstander er det områder som ikke ventileres, men er godt perfuserte (shunt-strømningsperfusjon) og de som er godt ventilerte, men ikke perfuserte (dødromsventilasjon). Konsekvensene av denne ventilasjon/perfusjonsfeiltilpasning er hypoksemi (svekkelse i gassutveksling med en assosiert minskning i den arterielle oksygenmetning), bortkastet perfusjon (uøkonomisk perfusjon av uventilerte områder) og bortkastet ventilasjon (uøkonomisk ventilasjon av dårlig perfuserte områder).

30

- I pasienter med inflammatoriske og degenerative lungelidelser slik som, for eksempel, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), bronkitt, bronkialastma, pulmonarfibroser, emfysem, interstitiale pulmonarlidelser og lungebetennelser er det observert å være delvis eller fullstendig respiratorisk svikt. Årsaken er inadekvat tilpasning av de intrapulmonare perfusjonstilstander til det inhomogene mønster av ventilasjonsfordelingen. Feiltilpasningen skyldes effekten av vasoaktive (inflammatoriske) mediatorer som får makt over den fysiologiske tilpasningsmekanisme og delvis fra strukturelle endringer av lungekapillarene som utvikles under sykdomsutvikling. Denne effekt er spesielt åpenbar under trening og når oksygenbehovet økes og det manifesteres ved dyspné (hypoksi) og begrensning av yteevne.

35

Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er et stort offentlig helseproblem beregnet å være nummer fem i 2020 som en verdensomfattende sykdomsbyrde i henhold til en studie publisert av Verdens banken / Verdens helseorganisasjon [Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy - lessons from the global burden of disease study. Science 1996; 274:740-3]. KOLS er en sykdomstilstand kjennetegnet ved luftstrømsbegrensning som ikke er fullstendig reversibel, også ved behandling med bronkodilatorer. Luftstrømsbegrensningen er vanligvis både progressiv og assosiert med en abnormal inflammatorisk respons av lungene på skadelige partikler eller gasser (f.eks. sigarettøyk). KOLS er kjennetegnet ved kronisk inflammasjon overalt i luftveiene, parenkym og pulmonar vaskulatur. Denne inflammasjon skiller seg mekanistisk tydelig fra den ved astma, som kan forklare den begrensede nytte av kortikosteroidbehandling i stabil sykdomshåndtering av disse pasienter. I tillegg er andre prosesser antatt å være viktige i patogenesen av KOLS, dvs. strukturelle endringer/remodulering av luftveiene samt av de pulmonare kapillarer som fører til redusert blodperfusjon og en endotelial dysfunksjon. Hittil er ikke en helbredende terapi for KOLS tilgjengelig. I anvendelse er antikolinergiske legemidler (ipratropium-bromid, tiotropium-bromid og oxitropium-bromid) og kort- og langtidsvirkende β -adrenoreseptoragonister (salmeterol, terbutalin-sulfat). β 2-agonistbehandling kan assosieres med flere bieffekter slik som takykardi, urofølelse, søvnforstyrrelser og skjelving. Observerte bieffekter av tiotropium-bromid- og ipratropium-bromidbehandling er utviklingen av en tørr munn, skjelving, takykardi og obstipasjon. Antiinflammatorisk virkende kortikosteroider er ikke fullstendig etablert for KOLS-behandling, fordi deres virkninger i den daglige håndtering av stabil KOLS er svært små, bare gir symptomatisk lindring, ikke forbedrer overlevelse og bieffekter (f.eks. utvikling av "soor"-øsofagitt) må vurderes.

Bronkialastma er en utbredt kronisk inflammatorisk sykdom som på verdensbasis berører 5 % av voksne og 5-15 % av alle barn. I U.S. lider 14 million mennesker av astma av disse legges hvert år 500.000 inn på sykehus og mer enn 5.000 dør som det kliniske endepunkt på astma. Ved astma fører inflammasjon til luftstrømsbegrensning i lungene på grunn av akutt bronkokonstriksjon, opphovning av luftveisveggen, kronisk slimpluggdannelse og luftveisremodulering. Strukturelt store og små luftveier fylles med plugg bestående av en blanding av slim, serumproteiner, inflammatoriske celler og cellerester. I tillegg kan infiltrasjonen med eosinofile granulocytter og lymfocytter, en hypertrofi av epitelial "goblet" og glatte muskelceller, en mikrovaskulær lekkasje, en epiteldisruptur og en basalmembran fortykning observeres. Under status asthmaticus kan en sterk ventilasjon/perfusjonsfeiltilpasning observeres. I terapi anvendes kort- og langtidsvirkende β 2-agonister. Imidlertid er uønskede bieffekter beskrevet inklusive takykardi, urofølelse, søvnforstyrrelser og skjelving. Kromoglykat (DNCG) anvendes ofte for behandlingen av barn. Bieffekter hovedsakelig beskrevet for DNCG er bronkospasmer, hoste, gastrointestinale bieffekter og dermatitt. Avhengig av astmapasienten anvendes kortikosteroider via den inhalerende, orale og intravenøse (under status asthmaticus) administrasjonsrute. Avhengig av administrasjonsruten kan bieffekter forekomme slik som osteomalasi, utviklingen av Cushings syndrom, depresjon, adipositas, induksjon av diabetes mellitus og en forsterket ømfintlighet for infeksjoner.

Revmatoid artritt (RA) er de mest vanlige revmatiske sykdommer som berører 0,5 % av alle mennesker i Tyskland og ca 2,1 million mennesker i USA. Kjennetegn på RA er bilateral skrøpelighet, varme, hovne ledd, leddinflammasjon, tretthet, sporadisk feber, langvarig smerte og stivhet om morgenen. I RA angriper immunsystemet celler inne i leddkapselen hvilket fører til en autoimmun inflammasjon kalt synovitt. I tillegg til den lokale inflammasjon i leddene foreviser revmatoide pasienter en økt frekvens for kardiovaskulær sykdom forårsaket av en assosiert vaskulitt [Bacon, P.A. et al. The role of endothelial cell dysfunction in the cardiovascular mortality of RA. *Int. Rev. Immunol.* 2002, 21(1): 1-17]. Endotelial dysfunksjon forårsaker endringer i endotelialavhengig vasodilatasjon [Hurlimann, D. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis *Circulation* 2002; 106(17): 2184-2187]. Medikamenter vanligvis anvendt for å behandle RA gir lindring av smerte og inflammasjon. Reduksjon av smerte, opphovning og inflammasjon oppnås ved behandling med analgetika (f.eks. acetaminofen) og ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDer, f.eks. ibuprofen, celekoksib og rofekoksib). For å forandre forløpet av sykdommen anvendes sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDer) (f.eks. gold (Myochrysin), antimalariamidler (Plaquenil), penicillamin (Depen)). Kortikosteroider slik som prednison og metylprednisolon anvendes også på grunn av deres antiinflammatoriske og immunsuppressive effekter.

De 3', 5'-cykliske nukleotid fosfodiesteraser (PDEer) omfatter en stor klasse av enzymer delt i minst elleve forskjellige familier som strukturelt, biokjemisk og farmakologisk er ulike hverandre.

PDE4er er karakteriserte ved selektiv, hydrolytisk degradering med høy affinitet av second messenger cyklisk nukleotid, adenosin 3', 5'-cyklisk monofosfat (cAMP). Flere selektive og potente inhibitorer av PDE4ene har blitt oppdaget i løpet av de siste årene for behandling av KOLS eller astma.

Kjente PDE4-inhibitorer er gjennomgått i Dal Piaz et al. [Dal Piaz V et al. (2000) *European Journal of Medicinal Chemistry* 35: 463] og Wolda [Wolda SL. PDE4 Inhibitors and chronic obstructive pulmonary disease. *Emerging Drugs*, Ashley Publications, London, GB, Vol. 5, No. 3, 2000, s. 309-319].

Compton et al. (Compton CH et al. (2001) *Lancet* 358: 265) beskriver effektiviteten av vedlikeholdsbehandling av KOLS-pasienter med PDE4-inhibitoren Cilomilast.

PDE5er er karakterisert ved selektiv, hydrolytisk degradering med høy affinitet av second messenger cyklisk nukleotid, guanosin 3', 5'-cyklisk monofosfat (cGMP). En hel rekke PDE5-hemmende substanser er kjent fra teknikkens stand og er beskrevet som potente og effektive substanser for behandlingen av erektil dysfunksjon og pulmonal hypertensjon.

Ghofrani et al. (Ghofrani HA et al. (2002) Lancet 360: 895) beskriver effekter av en sildenafilterapi på pasienter med lungefibrose og pulmonal hypertensjon. Ghofrani et al. demonstrerer at Sildenafil virker selektivt i godt ventilerte områder av lungene ved å forbedre gassutvekslingen.

- 5 McPherson et al. (McPherson et al. (1999) FEBS Letters 464: 48) demonstrerer at en PDE 5-inhibitor gjenoppretter defekten i isoproterenol-indusert mucinsekresjon i celler, som ligner på fenotypen av celler involvert i cystisk fibrose.

- 10 Torphy et al. (Torphy TJ et al. (2000) Trends in Pharmacological Sciences 21: 157) beskriver i en rapport at virkningen av PDE4-inhibitorer i KOLS og RA skyldes deres velkjente suppressjon av frigivelsen av inflammatoriske mediatorer, som TNF og IL-12, fra forskjellige inflammatoriske celler (nøytrofiler, makrofager). I den samme rapport beskriver Torphy et al. anvendelsen av PDE5-inhibitorer for behandlingen av erektil dysfunksjon.

- 15 WO 02064584 beskriver piperinoderivater som er PDE4-inhibitorer. Disse forbindelsene kan brukes til å behandle bl.a. bronkitt, allergisk bronkitt, bronkial astma, emfysema, KOLS, RA, AIDS og MS.

Oppsummering av oppfinnelsen

- 20 Oppfinnelsen vedrører farmasøytiske sammensetninger omfattende en PDE4-inhibitor i kombinasjon med en PDE5-inhibitor for å forebygge eller redusere inntreden av symptomer på KOLS og anvendelsen av dessa for å behandle eller redusere alvorligheten av KOLS.

Spesielt vedrører den sammensetninger for å behandle KOLS.

- 25 I denne forbindelse er det en gjenstand av den foreliggende oppfinnelse å gjøre tilgjengelig en viss terapi, som oppfyller de følgende betingelser:

- 30 - Uttalt antiinflammatorisk virkning og
- Omtilpasningseffekt og/eller antiremodelleringseffekt.

- 35 I henhold til foreliggende oppfinnelse refererer begrepet "omtilpasningseffekt" til evnen til den kombinerte anvendelse av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor til å utvide kar i den pulmonale sirkulasjon og, på samme tid, å legge om blodstrømmen innenfor lungene i favør av de godt ventilerte områder i lungene. Derved reduseres den sykdomsassosiert shunt-perfusjon innenfor lungene. Omtilpasning fører til en forbedring i gass utvekslingsfunksjonen både ved hvile og under fysisk trening og derved til en forbedring i arteriell oksygenmetning.

I henhold til foreliggende oppfinnelse refererer begrepet "antiremodellerings-effekt" til evnen til den kombinerte anvendelse av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor til å gjenopprette den svekkede balanse mellom proliferasjon og celledød av glatte muskelceller, fibroblaster og epitelceller og/eller til å redusere usedvanlig stor produksjon av ekstracellulær matriks i lungens vaskulatur.

5

Det har nå blitt funnet at den kombinerte anvendelse av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor oppfyller de ovennevnte betingelser.

Følgelig vedrører oppfinnelsen i et første aspekt den kombinerte anvendelse av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor for å forebygge eller redusere inntreden av symptomer på KOLS, eller å behandle eller redusere alvorligheten av KOLS, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.

I et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes det anvendelsen av en kombinasjon av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor for fremstillingen av et medikament for å forebygge eller redusere inntreden av symptomer på KOLS, eller for å behandle eller redusere alvorligheten av KOLS.. hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.

30

I et annet aspekt vedrører oppfinnelsen en fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk sammensetning som er effektive for å forebygge eller redusere inntreden av symptomer på en sykdom hvor fosfodiesterase 4 (PDE4) og/eller fosfodiesterase 5 (PDE5) aktivitet er skadelig, eller for å behandle eller redusere alvorligheten av en sykdom hvor fosfodiesterase 4 (PDE4) og/eller fosfodiesterase 5 (PDE5) aktivitet er skadelig, hvilken fremgangsmåte omfatter å blande en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor med en farmasøytisk akseptabel bærer.

35

I et annet aspekt vedrører oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende som en fast kombinasjon en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor, og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropyl-metoksy-4-difluor-metoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)-benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.

I et annet aspekt vedrører oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende som en fast oral kombinasjon en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor, og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)-benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.

I et annet aspekt vedrører oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende som en fri kombinasjon (a) en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer og (b) en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropyl-metoksy-4-difluor-metoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)-benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.

I et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes det anvendelsen av en farmasøytisk sammensetning omfattende som en fast kombinasjon en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor, og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer for behandlingen av KOLS hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropyl-metoksy-4-difluor-metoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-

7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene..

5

I et annet aspekt vedrører oppfinnelsen anvendelsen av en farmasøytisk sammensetning omfattende som en fri kombinasjon (a) en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer og (b) en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer for behandlingen av KOLS, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropyl-metoksy-4-difluor-metoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)-benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido-[3,4-b]indol-1,4-dion (TADAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene..

10

15

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Kombinasjonsterapien, som er gjenstand av foreliggende oppfinnelse, omfatter administrering av en PDE4-inhibitor med en PDE5-inhibitor for å forebygge inntreden av en sykdom hvor fosfodiesterase 4 (PDE4) og/eller fosfodiesterase 5 (PDE5) aktivitet er skadelig.

20

Oppfinnelsen vedrører således den kombinerte anvendelse av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor i forebygging av symptomene på, eller behandling av en sykdom hvor fosfodiesterase 4 (PDE4) og/eller fosfodiesterase 5 (PDE5) aktivitet er skadelig.

25

Salter omfattet innenfor begrepet "farmasøytisk akseptable salter" refererer til ikke-toksiske salter av forbindelsene som generelt fremstilles ved å reagere en fri base med en passende organisk eller uorganisk syre eller ved å reagere syren med en passende organisk eller uorganisk base. Spesielt kan det nevnes de farmasøytisk akseptable uorganiske og organiske syrer vanligvis anvendt i farmasi. De passende er spesielt vannløselige og vannuløselige syreaddisjonssalter med syrer slik som, for eksempel, saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)-benzosyre, smørsyre, sulfosalisylysyre, maleinsyre, laurinsyre, eplesyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre, emboninsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre eller 1-hydroksy-2-naftoinsyre, syrene anvendes i saltfremstilling – avhengig av om det er en mono- eller polybasisk syre og avhengig av hvilket salt som er ønsket – i et ekvimolart kvantitativt forhold eller ett som skiller seg derfra.

30

35

Som eksempler på salter med baser nevnes litium-, natrium-, kalium-, kalsium-, aluminium-, magnesium-, titan-, ammonium-, meglumin- eller guanidiniumsaltene, også her anvendes basene i saltfremstilling i et ekvimolart kvantitativt forhold eller ett som skiller seg derfra.

- 5 Det er forstått at de nevnte aktive forbindelser og deres farmasøytisk akseptable salter også kan være til stede, for eksempel, i form av sine farmasøytisk akseptable solvater, spesielt i form av sine hydrater.

- 10 PDE4-inhibitorer som kan være nyttige anvendt i den foreliggende oppfinnelse inkluderer 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)-benzamid [INN: ROFLUMILAST] samt dets N-oksidi [3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksypyrid-4-yl)benzamid, fremstillingen av disse forbindelser og deres farmasøytisk akseptable salter samt deres anvendelse som
- 15 PDE4-inhibitorer er beskrevet i den internasjonale patentsøknad WO95/01338PDE4-inhibitoren er Roflumilast eller Roflumilast-N-oksidi. .

- 20 • PDE5-inhibitorer som med fordel kan anvendes i den foreliggende oppfinnelse inkluderer en forbindelse valgt fra TADALAFIL: (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion, fremstillingen av disse forbindelser og deres farmasøytisk akseptable salter samt deres anvendelse som PDE5-inhibitorer er beskrevet i patentsøknaden WO9519978;
- 25 • VARDENAFIL: 2-[2-etoksy-5-(4-etyl piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on, fremstillingen av disse forbindelser og deres farmasøytisk akseptable salter samt deres anvendelse som PDE5-inhibitorer er beskrevet i patentsøknaden WO9924433;
- 30 • SILDENAFIL: 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on, fremstillingen av disse forbindelser og deres farmasøytisk akseptable salter samt deres anvendelse som PDE5-inhibitorer er beskrevet i patentsøknaden EP0463756;

PDE5-inhibitorer i den foreliggende oppfinnelse inkluderer TADALAFIL, SILDENAFIL, VARDENAFIL, og de farmasøytisk akseptable salter av disse forbindelser.

- 35 Sykdommen er KOLS.

Frasen "en feiltilpasningskomponent" refererer til sykdomskomponenten kjennetegnet

1. ved en mer eller mindre uttalt kollaps av den alveolare gassutvekslingsfunksjon som resulterer i hypoksemi (svækkelse i gassutveksling med minskning i oksygeninnholdet i pasientens blod),

bortkastet perfusjon (uøkonomisk perfusjon av uventilerte områder) og bortkastet ventilasjon (uøkonomisk ventilasjon av dårlig perfuserte områder) og/eller

2. ved en mer eller mindre uttalt kollaps i perfusjon av skjelettmuskler som resulterer i bortkastet perfusjon av avspente muskelgrupper på bekostning av perfusjon av spente muskelgrupper.

5

I overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse fører feiltilpasningskomponenten av en sykdom til en begrensning i pasientens yteevne på grunn av en utilstrekkelig oksygenlevering til musklene i kombinasjon med en "sløsing" av kardiorespiratoriske reserver og resulterer således i en begrensning på muskulær yteevne. De kliniske symptomer er en begrensning på yteevne og treningsavhengig eller permanent dyspné.

10

I overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse skjer regulering av "perfusjonen/etterspørsels-tilpasning" i skjelettmuskler i analogi med lungen gjennom lokal frigivelse av endogene vasodilatorer (spesielt NO/cGMP). Den etterspørselsorienterte perfusjon er i favør av de belastede muskelgrupper (muskulær selektivitet), og innenfor muskelgruppene i favør av de spesielt belastede fibertyper (intramuskulær selektivitet). Belastningstypen, belastningsvarigheten og belastningsnivået bestemmer således under fysiologiske forhold de spesifikke perfusjonsprofiler i hvert tilfelle. Forskjellige inflammatoriske lidelser (f.eks. KOLS) kan føre til en perfusjon/etterspørselsfeiltilpasning. Konsekvensen er bortkastet perfusjon av avspente muskelgrupper på bekostning av perfusjon av spente muskelgrupper, som fører til en begrensning av muskulær yteevne.

15

20

Frasen "en remodelleringskomponent" refererer til strukturelle endringer i morfologien av luftveiene basert på vekstfaktorindusert proliferasjon av glatte muskelceller og fibroblaster i luftveiseepiteliumet og/eller vaskulaturen som fører til en hyperplasi.

25

Frasen "kombinert anvendelse" (eller "kombinasjon") omfatter administrasjonen av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor som del av et spesifikt behandlingsregime tiltenkt å gi en fordelaktig effekt fra samvirkningen av disse terapeutiske midler. Administrasjon av disse terapeutiske midler i kombinasjon utføres typisk over en definert tidsperiode (vanligvis minutter, timer, dager eller uker avhengig av kombinasjonsvalget). "Kombinert anvendelse" er generelt ikke ment å omfatte administrasjonen av to av disse terapeutiske midler som del av separate monoterapiregimer som tilfeldig og vilkårlig føre til kombinasjonene av den foreliggende oppfinnelse.

30

"Kombinert anvendelse" eller "kombinasjon" innenfor betydningen av den foreliggende oppfinnelse skal forstås å bety at de individuelle komponenter kan administreres samtidig (i form av et kombinasjonsmedikament – "fast kombinasjon") eller mer eller mindre samtidig, eller henholdsvis i rekkefølge (fra separate pakningsenheter – "fri kombinasjon"; direkte i rekkefølge eller ellers alternativt ved et relativt stort tidsintervall). Som et eksempel kunne ett terapeutisk middel tas om morgenen og ett senere på dagen. Eller i et annet scenario kunne ett terapeutisk middel tas en gang dagelig og det andre

35

to ganger i uken. Det er forstått at hvis individuelle komponenter administreres direkte i rekkefølge bør forsinkelsen i administrering av den andre komponent ikke være slik at den fordelaktige terapeutisk effekt av kombinasjonen mistes.

- 5
- Det skal forstås at foreliggende oppfinnelse dekker alle kombinasjoner av spesielle og foretrukne aspekter av oppfinnelsen beskrevet heri. Således refererer foreliggende oppfinnelse tydelig til en kombinasjon av sildenafil og roflumilast,
 - en kombinasjon av tadalafil og roflumilast,
 - en kombinasjon av vardenafil og roflumilast,

10

Samtidig administrasjon kan bevirkes ved enhver passende rute og oppnås fortrinnsvis, for eksempel, ved å administrere de terapeutiske midler til individet som trenger det ved den orale rute, eller den intravenøse rute, eller den intramuskulære rute, eller ved subkutan injeksjon hvorved administrasjonsformen har et fast forhold av hvert terapeutiske middel.

15

Mer eller mindre samtidig administrasjon eller administrasjon i rekkefølge av hvert terapeutiske middel kan bevirkes ved enhver passende rute, inklusive, men ikke begrenset til, orale ruter, intravenøse ruter, intramuskulære ruter og direkte absorpsjon gjennom slimhinnevev. De terapeutiske midler kan administreres ved den samme rute eller ved forskjellige ruter. For eksempel kan begge terapeutiske midler av kombinasjonen administreres oralt. I et annet eksempel kan et første terapeutisk middel av den valgte kombinasjon administreres ved intravenøs eller subkutan injeksjon mens det andre terapeutiske middel i kombinasjonen kan administreres oralt. Sekvensen i hvilken de terapeutiske midler administreres er ikke smalt kritisk.

20

- 25
- Den mest foretrukne administrasjonsrute av en PDE4-inhibitor er den orale rute. I en annen foretrukket utførelsesform administreres PDE4-inhibitoren ved intravenøs infusjon eller injeksjon. I en ytterligere utførelsesform administreres PDE4-inhibitoren ved intramuskulær eller subkutan injeksjon. Andre administrasjonsruter er også overveid, inklusive intranasale og transdermale ruter, og ved inhalasjon.

- 30
- Den mest foretrukne administrasjonsrute av en PDE5-inhibitor er den orale rute. I en annen foretrukket utførelsesform administreres PDE5-inhibitoren ved intravenøs infusjon eller injeksjon. I en ytterligere utførelsesform administreres PDE5-inhibitoren ved intramuskulær eller subkutan injeksjon. Andre administrasjonsruter er også overveid, inklusive intranasale og transdermale ruter, og ved inhalasjon.

- 35
- De(t) terapeutiske mid(del/ler) av den foreliggende oppfinnelse kan administreres ved mange forskjellige metoder kjent i faget, selv om den foretrukne administrasjonsrute for en fast kombinasjon av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor i henhold til oppfinnelsen er den orale rute for mange terapeutiske applikasjoner. Den foretrukne administrasjonsrute for en fri kombinasjon av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor i henhold til foreliggende oppfinnelse er den orale rute.

I tilfelle av farmasøytiske sammensetninger, som er ment for oral administrasjon, formuleres de(t) terapeutiske mid(del/ler) for å gi medikamenter i henhold til prosesser kjent per se og velkjente for fagmannen. De terapeutiske midler anvendes som medikament, fortrinnsvis i kombinasjon med passende farmasøytisk bærer, i form av tabletter, belagte tabletter, kapsler, småkapsler, emulsjoner, suspensjoner, siruper eller løsninger, innholdet av det terapeutiske middel er fordelaktig mellom 0,1 og 95 vekt% og, ved det passende valg av bæreren, er det mulig å oppnå en farmasøytisk administrasjonsform nøyaktig skreddersydd til de(t) terapeutiske mid(del/ler) og/eller til den ønskede virkningsinntreden (f.eks. en vedvarende frigivelsesform eller en enterisk form).

Fagmannen er velkjent med på grunnlag av hans/hennes fagkunnskap hvilke bærere eller eksipienser som er passende for de ønskede farmasøytiske formuleringer. I tillegg til løsningsmidler, geldannende midler, tabletteksipienser og andre aktive forbindelsesbærere, er det mulig å anvende, for eksempel, antioksidanter, dispergeringsmidler, emulgeringsmidler, skumdempingsmidler, smakskorrigerende midler, preservativer, løselighetsformidlere, fargestoffer eller permeasjonsfremmere og kompleksdannere (f.eks. cyklodekstriner).

Passende orale doseringsformer av roflumilast er beskrevet i den internasjonale patentsøknad WO03/070279.

De(t) terapeutiske mid(del/ler) doseres i en størrelsesorden vanlig for den individuelle dose. Det er mer sannsynlig mulig at de individuelle virkninger av de terapeutiske midler er gjensidig positivt påvirket og forsterket og således kan de respektive doser i den kombinerte administrasjon av de(t) terapeutiske mid(del/ler) reduseres sammenlignet med det normale.

I tilfelle av oral, intravenøs eller subkutan administrasjon av en PDE4-inhibitor vil den daglige dose sannsynlig være i området fra 0,001 til 3 mg/kg kroppsvekt av individet som skal behandles, fortrinnsvis ved administrasjon en gang om dagen.

I tilfelle av oral administrasjon av de UTVALGTE PDE4-Inhibitorer (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-(1-pyrimidin-2-yl-piperidin-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-ftalazin-1-on, (4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-2-(1-pyridin-2-ylmetyl-piperidin-4-yl)-4a,5,8,8a-tetrahydro-2H-ftalazin-1-on eller 2-{4-[(4aS, 8aR)-4-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-okso-4a,5,8,8a-tetrahydro-1H-ftalazin-2-yl]-piperidin-1-yl}-acetamid er den voksne daglige dose mellom 0,1 og 10 mg, fortrinnsvis mellom 0,5 og 2 mg.

I tilfelle av oral administrasjon av 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)-benzamid (ROFLUMILAST), er den voksne daglige dose i området fra 50 – 1000 µg, fortrinnsvis i området fra 250 – 500 µg, fortrinnsvis ved administrasjon en gang om dagen.

I tilfelle av oral, intravenøs eller subkutan administrasjon av en PDE5-inhibitor vil den daglige dose sannsynlig være i området fra 0,001 til 3 mg/kg kroppsvekt av individet som skal behandles, fortrinnsvis ved administrasjon en gang om dagen.

- 5 Tablettformuleringer for sildenafil, tadalafil og vardenafil er kommersielt tilgjengelig henholdsvis under varemerkene Viagra®, Cialis® og Levitra®.

- Kommersielt tilgjengelige tablettformuleringer for sildenafil inneholder 25, 50 eller 100 mg sildenafil. I henhold til oppsummeringen av produktkarakteristika for sildenafil, som en monoterapi administreres
- 10 PDE5-inhibitoren sildenafil generelt oralt til voksne i en daglig dose på 25, 50 eller 100 mg.

- Kommersielt tilgjengelige tablettformuleringer for vardenafil inneholder 5, 10 eller 20 mg vardenafil. I henhold til oppsummeringen av produktkarakteristika for vardenafil, som en monoterapi administreres
- 15 PDE5-inhibitoren vardenafil generelt oralt til voksne i en daglig dose på 5, 10 eller 20 mg.

- Kommersielt tilgjengelige tablettformuleringer for tadalafil inneholder 10 eller 20 mg tadalafil. I henhold til oppsummeringen av produktkarakteristika for tadalafil, som en monoterapi administreres PDE5-inhibitoren tadalafil generelt oralt til voksne i en daglig dose på 10 eller 20 mg.

20 **Eksempler**

Administrasjon av kombinasjonen

Eksempel 1

- 25 Pasienter som lider av KOLS som definert av "Global Initiative for chronic obstructive lung disease" (Pauwels R.A., et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1256-1276) administreres oralt én tablett roflumilast (omfattende 500 µg roflumilast) per dag og en gang daglig en tablett av
- 30 Viagra (omfattende 50 mg sildenafil).

Eksempel 2

- 35 Pasienter som lider av KOLS som definert av "Global Initiative for chronic obstructive lung disease" (Pauwels R.A., et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1256-1276) administreres oralt én tablett roflumilast (omfattende 500 µg roflumilast) per dag og hver andre dag en tablett av Cialis (omfattende 10 mg Tadalafil).

Eksempel 3

Pasienter som lider av KOLS som definert av "Global Initiative for chronic obstructive lung disease" (Pauwels R.A., et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1256-1276) administreres

5 oralt én tablett Roflumilast (omfattende 500 µg Roflumilast) per dag og en gang daglig en tablett av Levitra (omfattende 10 mg Vardenafil).

Anvendbarhet

På grunn av deres PDE4- og PDE5-hemmende egenskaper er kombinasjoner av foreliggende oppfinnelse anvendbare i human- og veterinærmedisin, hvori – som et eksempel –kombinasjonene nyttige for å forebygge eller redusere inntredenen av symptomer på en sykdom, eller for å behandle eller redusere alvorligheten av en sykdom i en pasient som trenger det, i hvilken sykdommen er KOLS.. Sykdommene er av varierende opprinnelse og er kjennetegnet ved en inflammatorisk komponent, en feiltilpasningskomponent og strukturelle endringer i morfologien av luftveiene (remodelleringskomponent). Således er den kombinerte anvendelse av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse anvendbar for å forebygge eller redusere inntredenen av inflammasjon, eller for å behandle eller redusere alvorligheten av inflammasjon, feiltilpasning og remodellering.

Overraskende har det blitt funnet at den kombinert anvendelse av en PDE4- og en PDE5-inhibitor i behandlingen av KOLS, bronkialastma, allergisk bronkitt, kronisk bronkitt, kronisk hjertesvikt, nefritt, revmatoid artritt eller emfysem er overlegen en behandling med enten en PDE4-inhibitor eller en PDE5-inhibitor fordi den kombinerte anvendelse av en PDE4- og en PDE5-inhibitor fører til en synergistisk effekt. Denne synergistiske effekt tilskrives en intensiv mekanistisk krysstale mellom patomekanismene påvirket av PDE4-inhibitorer og de av PDE5-inhibitorer. For eksempel kan immunceller involvert i KOLS, hvis aktivitet kan undertrykkes ved behandling med PDE4-inhibitorer, frigi cytokiner og vekstfaktorer, som induserer og påvirker strukturelle remodelleringsprosesser av vaskulatur. Disse remodelleringsprosesser er også under kontrollen av PDE5-inhibitorer, som er kjent for å påvirke proliferasjon. Således er kombinert anvendelse av en PDE4- og PDE5-inhibitor for behandlingen av KOLS, bronkialastma, allergisk bronkitt, kronisk bronkitt, kronisk hjertesvikt, nefritt, revmatoid artritt eller emfysem mer effektiv enn behandling med de individuelle inhibitorer. I tillegg tillater behandling av KOLS, bronkialastma, allergisk bronkitt, kronisk bronkitt, kronisk hjertesvikt, nefritt, revmatoid artritt eller emfysem ved anvendelse av en sammensetning omfattende en PDE4- og en PDE5-inhibitor tilpasningen av et doseskjema av begge inhibitorer for å få et nyttig forhold av plasmakonsentrasjoner av PDE4- og PDE5-inhibitoren ved å vurdere de forskjellige farmakokinetiske forløp til disse legemidler.

Farmasøytiske sammensetninger av foreliggende oppfinnelse kan foreskrives til pasienten i "pasientpakning" inneholdende hele behandlingsforløpet i en enkelt pakning. Pasientpakninger har en fordel over tradisjonelle ordinasjoner, hvor en farmasøyt deler en pasients forsyning av et farmasøytika fra en stort kvantumsforsyning, ved at pasienten alltid har tilgang til pakningsinnlegget inneholdt i pasientpakningen, som normalt mangler i tradisjonelle ordinasjoner. Innbefatningen av et pakningsinnlegg har blitt vist å forbedre pasients overensstemmelse med legens instruksjoner og fører derfor generelt til mer vellykket behandling. Det vil bli forstått at administrasjonen av kombinasjonen av foreliggende oppfinnelse ved hjelp av en enkelt pasientpakning, eller pasientpakninger av hver forbindelseskomponent, og inneholdende et pakningsinnlegg som instruerer pasienten til den korrekte anvendelse av oppfinnelsen er et ønskelig tilleggstrekk av oppfinnelsen. Således kan anvendelsen av en farmasøy-

tisk sammensetning av foreliggende oppfinnelse hjelpe en pasient (1) til å forebygge eller redusere inntreden av symptomer på KOLS, eller for å behandle eller redusere alvorligheten KOLS ved anvendelse av én kombinasjon, og (2) til å øke hans overensstemmelse på grunn av anvendelsen av en "pasientpakning".

Patentkrav

1. Anvendelse av en kombinasjon av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor for fremstillingen av et medikament for å forebygge eller redusere inntredenen av symptomer på KOLS, eller for å behandle eller redusere alvorligheten av KOLS, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluor-
5 metoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-
10 1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.
2. Anvendelse av en kombinasjon av en PDE4-inhibitor og en PDE5-inhibitor for fremstillingen av et medikament for å forebygge eller redusere inntredenen av symptomer på KOLS, eller for å behandle eller redusere alvorligheten av KOLS, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluor-
15 metoksy-N-(3,5-diklor-1-okso-pyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast-N-oksid) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on
20 (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.
- 25 3. Anvendelse ifølge krav 1, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 30 4. Anvendelse ifølge krav 1, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 35 5. Anvendelse ifølge krav 1, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Anvendelse eller ifølge krav 2, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksy-pyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast-N-oksidi) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7. Anvendelse eller ifølge krav 2, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksy-pyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast-N-oksidi) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonfyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Anvendelse eller ifølge krav 2, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksy-pyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast-N-oksidi) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonfyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende som en fast kombinasjon

- (a) en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og
- (b) en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor, og eventuelt
- (c) en farmasøytisk akseptabel bærer

hvor PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonfyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonfyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.

30

10. Farmasøytisk sammensetning omfattende som en fast oral kombinasjon

- (a) en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og
- (b) en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor, og eventuelt
- (c) en farmasøytisk akseptabel bærer

hvor PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonfyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-

etyl-piperazin-1-ylsulfonfyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende som en fri kombinasjon

- 5 (a) en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer og
(b) en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer

10 hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonfyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonfyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL)
15 og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende som en fast kombinasjon

- (a) en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og
(b) en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor, og eventuelt
20 (c) en farmasøytisk akseptabel bærer

hvor PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksy-pyrid-4-yl)-benzamid (Roflumilast-N-oksidi) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonfyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonfyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.
25

13. Farmasøytisk sammensetning omfattende som en fast oral kombinasjon

- 30 (a) en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og
(b) en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor, og eventuelt
(c) en farmasøytisk akseptabel bærer

hvor PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksy-pyrid-4-yl)-benzamid (Roflumilast-N-oksidi) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonfyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonfyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.
35

14. Farmasøytisk sammensetning omfattende som en fri kombinasjon

(a) en effektiv mengde av en PDE4-inhibitor og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer og

5 (b) en effektiv mengde av en PDE5-inhibitor og eventuelt en farmasøytisk akseptabel bærer

hvor PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksy-pyrid-4-yl)-benzamid (Roflumilast-N-oksider) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er valgt fra gruppen bestående av 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-10 1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL), 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) og de farmasøytisk akseptable saltene av disse forbindelsene.

15 **15. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvor PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.**

20 **16. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvor PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er 2-[2-etoksy-5-(4-etyl-piperazin-1-ylsulfonyl)fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.**

30 **17. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 9 til 11, hvor PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklorpyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.**

35 **18. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, hvor PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksy-pyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast-N-oksider) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-heksahydro-2-metyl-6-(3,4-metylendioksy-fenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (TADALAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.**

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksy-pyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast-N-oksidi) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er 2-[2-etoksy-5-(4-etyl)piperazin-1-ylsulfonyl]fenyl]-5-metyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (VARDENAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, hvori PDE4-inhibitoren er 3-cyklopropylmetoksy-4-difluormetoksy-N-(3,5-diklor-1-oksy-pyrid-4-yl)benzamid (Roflumilast-N-oksidi) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og PDE5-inhibitoren er 5-[2-etoksy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulfonyl)fenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (SILDENAFIL) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.