



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 318 023**

(51) Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/185** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 33/26** (2006.01)

**A61P 15/10** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **02745439 .6**

(96) Fecha de presentación : **01.07.2002**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1413332**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

(54) Título: **Uso de derivados de ácidos 2,5-dihidroxibenceno-sulfónicos en la elaboración de un medicamento para potenciar el efecto de otros fármacos en el tratamiento de la disfunción eréctil.**

(30) Prioridad: **02.07.2001 ES 200101535**

(73) Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**  
**Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221**  
**08041 Barcelona, ES**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2009**

(72) Inventor/es: **Esteve-Soler, José y**  
**Sáenz de Tejada-Gorman, Íñigo**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2009**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

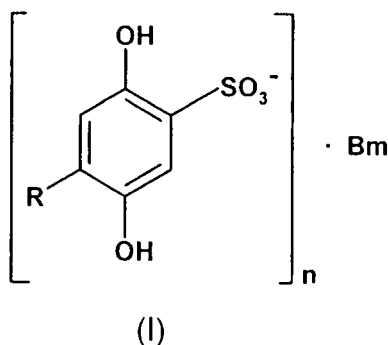
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de ácidos 2,5-dihidroxibenceno-sulfónicos en la elaboración de un medicamento para potenciar el efecto de otros fármacos en el tratamiento de la disfunción eréctil.

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere al empleo de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio para la elaboración de un medicamento que potencie los efectos del sildenafil o del nitroprusiato de sodio para promover la erección en el pene del hombre. Adicionalmente se describe el empleo de ácidos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de fórmula general (I), en la elaboración de medicamentos útiles en terapéutica para potenciar los efectos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 incluyendo sildenafil, vardenafil e IC-351, de los donadores de óxido nítrico incluyendo nitrato de amilo, nitroglicerina, nitroprusiato, nitrosotioles y nicorandilo, de los compuestos que aumentan el nivel de GMP cíclico en el tejido peneano y de otros compuestos destinados a promover la erección del pene en el hombre.



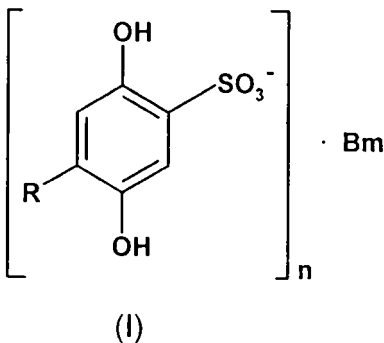
**Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere al empleo del 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio para la elaboración de un medicamento que potencie los efectos del sildenafil o de nitroprusiato de sodio para promover la erección en el pene del hombre. En WO 97/37647 se describe el empleo de derivados de ácidos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos, en particular del 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (dobesilato de calcio) en el tratamiento de la disfunción eréctil.

En estudios recientes hemos demostrado que el 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio tiene efectos a nivel de las arterias de resistencia del pene humano que resultan en una potenciación de los efectos del sildenafil, inhibidor de la fosfodiesterasa-5, y del nitroprusiato de sodio, donador de óxido nítrico, para promover la erección del pene en el hombre.

Es sabido que la respuesta terapéutica al sildenafil es variable según los pacientes y en muchos casos no supera el 50% [MS Rendell *et al*, JAMA 1999, 281: 421-426; R Virag, Urology 1999; 54: 1073-1077] lo que crea una situación de déficit terapéutico.

Los compuestos preconizados en el marco de la presente invención responden a la fórmula general (I):



en la cual:

- R      representa un átomo de hidrógeno o un grupo sulfonato ( $\text{SO}_3^-$ );  
 B      representa un ión calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) o un grupo dietilamonio [ $\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ];

n representa 1 ó 2; y

m representa 1 ó 2.

Los compuestos de los ejemplos que se indican a continuación se preparan según los procedimientos descritos anteriormente:

#### Ejemplo 1

2,5-Dihidroxibencenosulfonato de calcio (Dobesilato de calcio). "The Merck Index", 12 edición, Merck & Co., Whitehorse Station, N.J., USA, 1996.

#### Ejemplo de referencia 2

2,5-Dihidroxibencenosulfonato de dietilamonio (Etamsilato). "The Merck Index", 12 edición, Merck & Co., Whitehouse Station, N.J., USA, 1996.

#### Ejemplo de referencia 3

2,5-Dihidroxibenceno-1,4-disulfonato de bis-dietilamonio (Persilato de bis-dietilamonio). Patente francesa FR 73/17709 (número de publicación 2.201.888).

Para estudiar el efecto potenciador de los productos destinados a promover la erección del pene en el hombre se han realizado una serie de estudios en arterias de resistencia del pene humano, obtenidas de pacientes sometidos a la implantación de una prótesis peneana.

Los especímenes de cuerpo cavernoso humano se obtuvieron de pacientes con impotencia en el momento de la cirugía para la implantación de una prótesis, de acuerdo a lo previamente descrito (Gupta *et al.*; Br. J. Pharmacol., 116: 2201, 1995). Los tejidos se depositaron en solución M-400 (pH 7,4; 400 mOsm/kg. Composición en m/v: 4,19% manitol, 0,2%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0,97%  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , 0,11% KCl y 0,08%  $\text{NaHCO}_3$ ) a 4°C en el momento del explante y se transportaron al laboratorio para su utilización dentro de las 16 h siguientes.

Las arterias de resistencia del pene, arterias helicinas (con un diámetro luminal de 150-400  $\mu\text{m}$ ), que son las ramas terminales de las arterias profundas del pene, se diseccionaron cuidadosamente eliminando el tejido trabecular circundante y se seccionaron en segmentos arteriales de 2 mm de longitud, que se dispusieron sobre dos alambres de 40  $\mu\text{m}$  de diámetro en un miógrafo de Halpern-Mulvany (J.P. Trading, Aarhus, Denmark) para el registro de la tensión isométrica. Las cámaras contenían solución fisiológica (PSS) continuamente burbujeada con una mezcla de 95%  $\text{O}_2$ /5%  $\text{CO}_2$  para oxigenar y mantener un pH de 7,4. Las arterias se contrajeron con noradrenalina 1  $\mu\text{M}$  y se evaluaron las respuestas relajadoras tras la adición sobre las cámaras de cantidades crecientes de los distintos compuestos. La estimulación eléctrica transmural (EET) se realizó por medio de dos electrodos dispuestos de forma paralela al segmento arterial y conectados a un estimulador con corriente constante de salida (50 mA). Se aplicaron pulsos cuadrados de 0,3 ms de duración en trenes de 15 s con frecuencia variable (0,5; 1; 2 y 6 Hz).

#### *Efectos sobre la relajación de arterias de resistencia del pene humano promovida por un donador de óxido nítrico*

El dobessilato de calcio a una concentración 10  $\mu\text{M}$  aumenta de forma estadísticamente significativa la relajación producida por distintas concentraciones de nitroprusiato sódico (SNP), conocido donador de óxido nítrico (fig 1).

#### *Efectos sobre la relajación de las arterias de resistencia del pene humano promovida por sildenafil*

El dobessilato de calcio a una concentración 10  $\mu\text{M}$  aumenta de forma estadísticamente significativa la relajación producida por distintas concentraciones de sildenafil, inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (fig 2).

#### *Efectos sobre la relajación de las arterias de resistencia del pene humano promovida por la estimulación eléctrica de terminaciones nitrérgicas*

El dobessilato de calcio a una concentración 10  $\mu\text{M}$  aumenta de forma estadísticamente significativa la relajación producida por la estimulación eléctrica a frecuencias crecientes de las terminaciones nitrérgicas en arterias de resistencia del pene humano (fig 3). Este efecto es semejante e incluso mayor que el producido por sildenafil a una concentración 10 nM (fig 4).

El dobessilato de calcio a una concentración 10  $\mu\text{M}$  aumenta de forma estadísticamente significativa los efectos del sildenafil 10 nM sobre la relajación producida por la estimulación eléctrica a frecuencias crecientes de las terminaciones nitrérgicas en arterias de resistencia del pene humano (fig 4).

**REIVINDICACIONES**

5 1. Uso de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio para la elaboración de un medicamento que potencie los efectos del sildenafil para promover la erección en el pene del hombre.

2. Uso de 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio para la elaboración de un medicamento que potencie los efectos del nitroprusiato de sodio para promover la erección en el pene del hombre.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

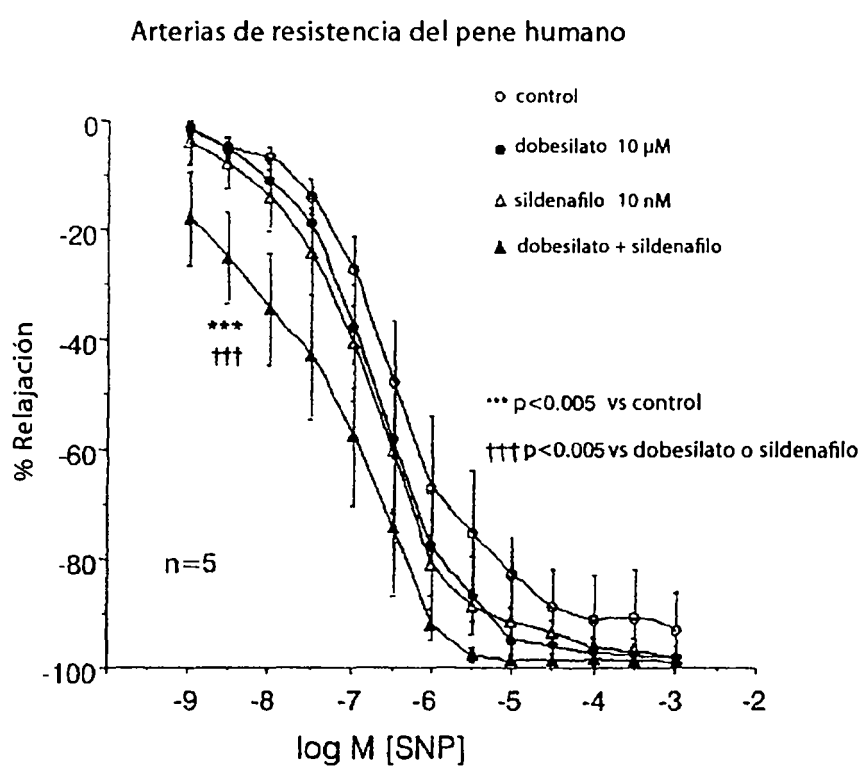


FIG.1

Arterias de resistencia del pene humano

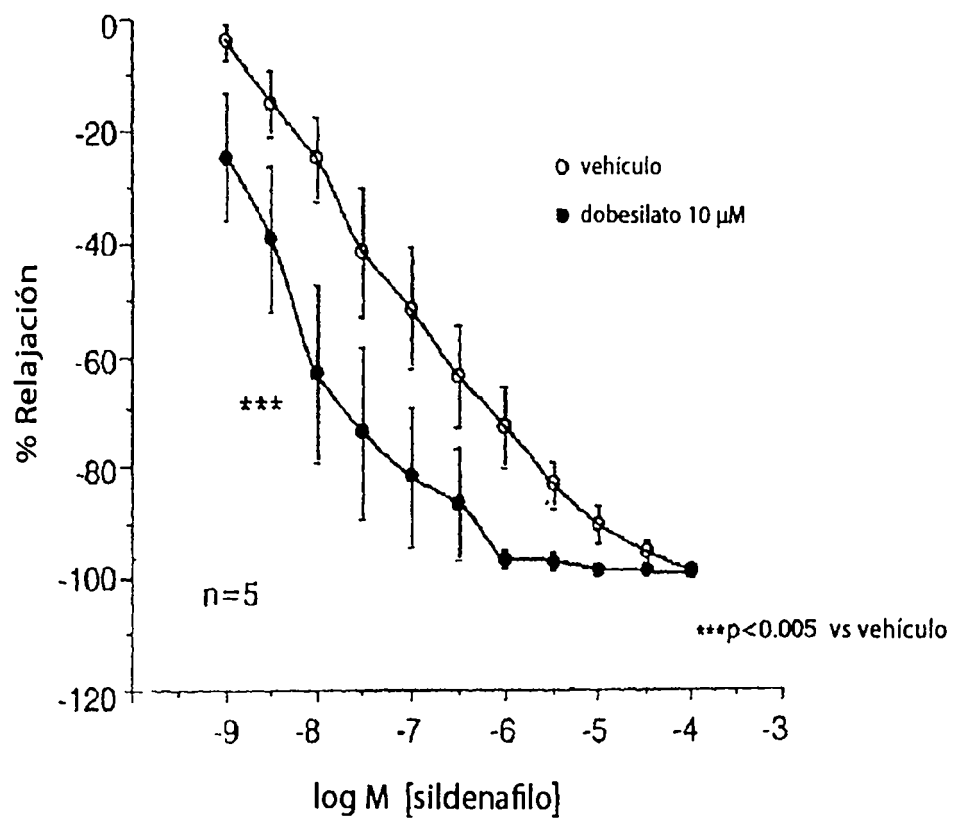
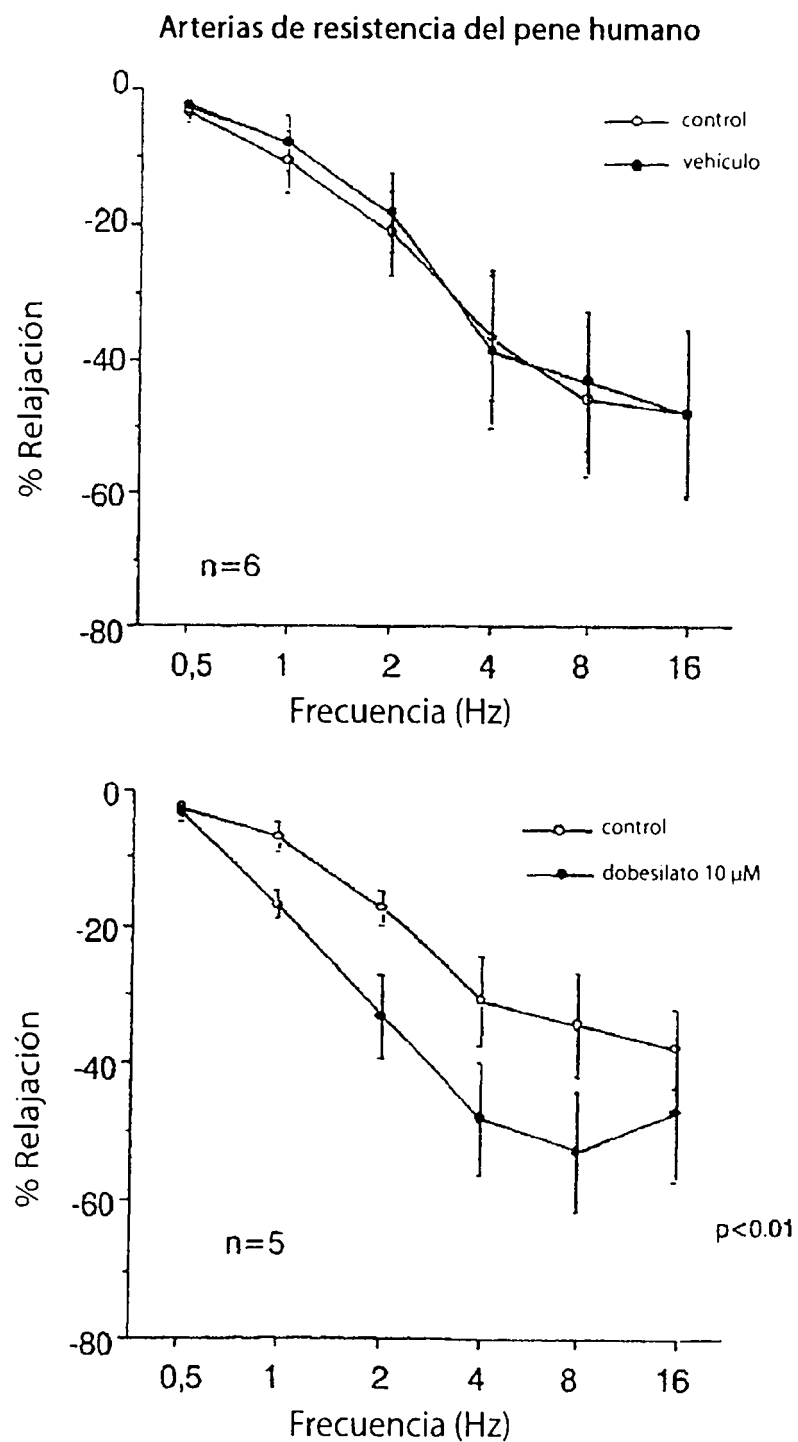
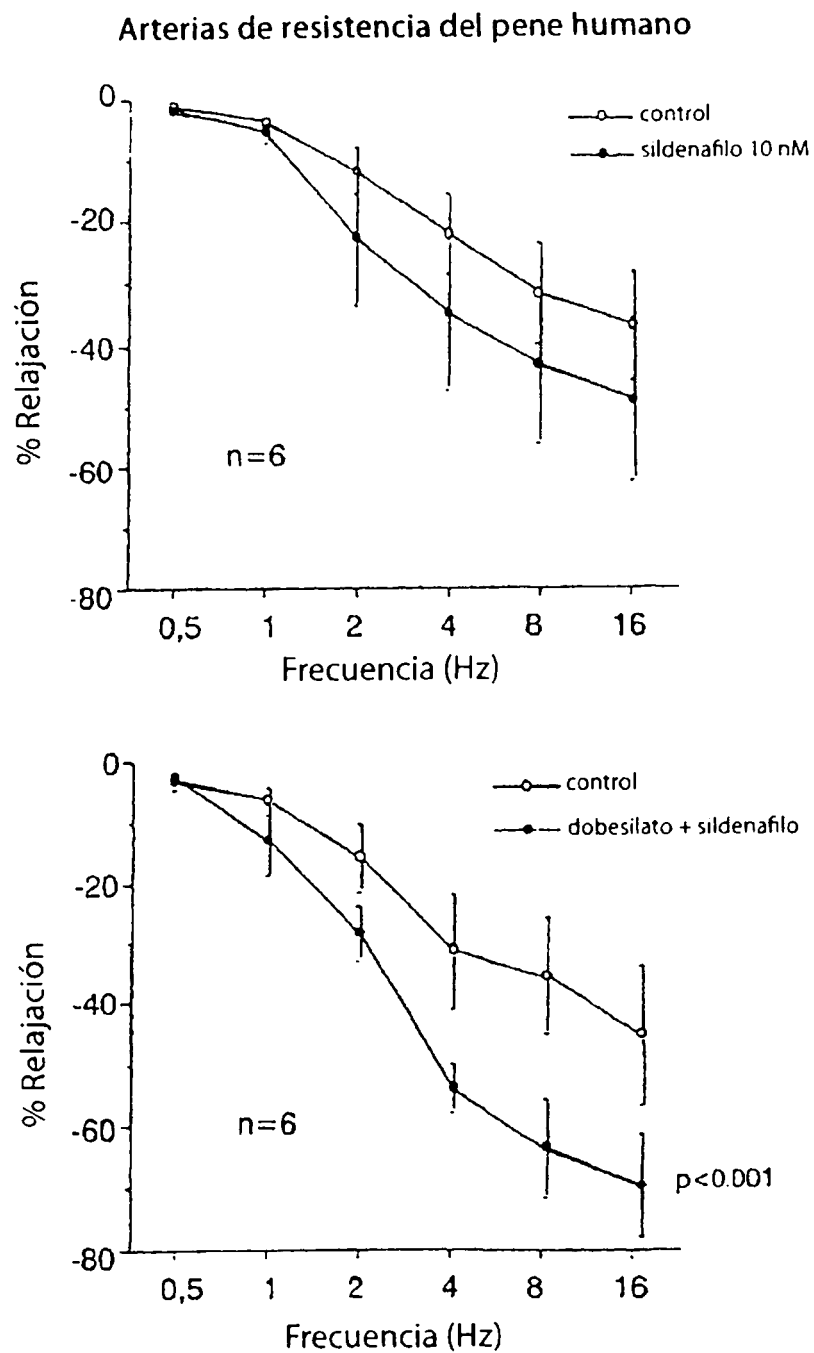


FIG.2





**FIG.4**