

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 206**

51 Int. Cl.:
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04741805 .8**
96 Fecha de presentación: **15.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1638567**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

54 Título: **Composición que comprende un tensioactivo pulmonar y sildenafilo para el tratamiento de neumopatías**

30 Prioridad:
16.06.2003 EP 03013615

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.06.2012

73 Titular/es:
**NYCOMED GMBH
BYK-GULDEN-STRASSE 2
78467 KONSTANZ, DE**

72 Inventor/es:
WOLLIN, Stefan-Lutz

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 383 206 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende un tensioactivo pulmonar y sildenafil para el tratamiento de neumopatías.

5 **Campo de aplicación de la invención**

La invención se refiere a la asociación de ciertos compuestos activos conocidos para fines terapéuticos. Los compuestos usados en la asociación según esta invención son tensioactivos pulmonares conocidos y compuestos activos conocidos de la clase de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5). Su uso combinado en el sentido de acuerdo con esta invención para fines terapéuticos no ha sido descrito aún en la técnica anterior.

Técnica anterior

En el pulmón sano de seres humanos tanto en reposo como durante ejercicio siempre hay áreas de ventilación buena y deficiente o ninguna en absoluto, que existen simultáneamente unas al lado de otras (no homogeneidad de ventilación). Un mecanismo aún desconocido asegura que hay poca perfusión o ninguna de los capilares adyacentes a los alvéolos con poca ventilación o ninguna. Esto tiene lugar para minimizar la perfusión ineficaz de áreas del pulmón que no están implicadas en el intercambio de gases. Durante el ejercicio corporal, la distribución de la ventilación cambia (captación de nuevos alvéolos) y hay perfusión aumentada del lecho capilar pertinente. En cambio, cuando hay poca ventilación debido a procesos fisiológicos o patológicos (obstrucción de las vías respiratorias), el flujo capilar se reduce por vasoconstricción. Este proceso se refiere como "vasoconstricción hipóxica" (mecanismo de Euler-Liljestrand).

Cuando este mecanismo de adaptación de ventilación y perfusión se daña ("desajuste"), a pesar de una adecuada ventilación y una perfusión normal de los pulmones, puede haber una desaparición más o menos pronunciada de la función de intercambio de gases, que sólo se puede compensar inadecuadamente a pesar de un aumento adicional de la ventilación o perfusión. En estas condiciones hay regiones que no están ventiladas pero están bien perfusionadas (bombeo) y las que están bien ventiladas pero no perfusionadas (ventilación del espacio muerto). Las consecuencias de este desajuste de ventilación/perfusión son hipoxemia (deterioro en el intercambio de gases con disminución en el contenido en oxígeno de la sangre del paciente), perfusión desperdiciada (perfusión no económica de áreas no ventiladas) y ventilación desperdiciada (ventilación no económica de áreas perfusionadas deficientemente).

En pacientes con trastornos pulmonares inflamatorios y degenerativos tales como, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, asma bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema, trastornos pulmonares intersticiales y neumonías, se observa que hay insuficiencia respiratoria parcial o global. Una causa es una adaptación inadecuada de las condiciones de perfusión intrapulmonar al modelo no homogéneo de la distribución de ventilación.

Los pacientes de EPOC padecen alteraciones pulmonares, es decir, cambios de las vías respiratorias y los vasos pulmonares y de alteraciones extra-pulmonares. Las vías respiratorias se obstruyen debido a inflamación e hipersecreción de mucosidad con eliminación de mucosidad reducida coexistente. Las paredes alveolares se destruyen dando como resultado enfisema. El flujo de aire limitado y la pérdida de epitelio respiratorio dan como resultado una oxigenación reducida. La circulación de sangre pulmonar se reduce debido a la remodelación vascular con proliferación celular de la vasculatura, deposición de elastina y colágeno en la capa más interna espesada [Santos S et al. Eur Respir J 2002 19: 632-8; Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD] y debido a un desajuste de ventilación/perfusión. El desajuste procede del efecto de medicamentos vasoactivos (inflamatorios) que dominan sobre el mecanismo de adaptación fisiológica y en parte de cambios estructurales de los capilares pulmonares que se desarrollan durante la evolución de la enfermedad. Este efecto es particularmente evidente durante el ejercicio y cuando la demanda de oxígeno aumenta y se manifiesta por disnea (hipoxia) y limitación de realización corporal. Hasta ahora no ha estado disponible un tratamiento curativo para EPOC. Se usan fármacos anticolinérgicos (bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio y bromuro de oxitropio) y agonistas de los β -adrenoreceptores de corta y larga actuación (salmeterol, sulfato de terbutalina).

Los pacientes de SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratoria en Adultos) también padecen un desajuste de ventilación/perfusión dando como resultado la desaparición de la función de intercambio de gases. El SDRA es una expresión descriptiva que se aplica a un gran número de lesiones pulmonares infiltrativas difusas, agudas, de diferente etiología asociadas a un trastorno de intercambio de gases grave (en particular hipoxemia arterial) [G. R. Bernard et al.: Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination; Intensive Care Medicine, 1994, 20/225-232]. La expresión SDRA también se usa para SDRB (Síndrome de Dificultad Respiratoria en Bebés) debido a numerosas características clínicas y patológicas comunes. Aunque en el caso del SDRB la deficiencia de tensioactivo pulmonar está causada por nacimiento prematuro, el mal funcionamiento del tensioactivo pulmonar en el caso del SDRA está causado por la enfermedad del pulmón basada en diferentes etiologías.

65

Las causas del accionamiento para una LPA (Lesión Pulmonar Aguda) incluyendo SDRA pueden ser, por ejemplo, [citado de acuerdo con Harrison's Principles of Internal Medicine 10^a Ed. 1.983 McGraw-Hill Int. Book Comp.] infecciones pulmonares difusas (por ejemplo, debido a virus, bacterias, hongos), aspiración de, por ejemplo, jugo gástrico o aspiración en el caso de ahogamiento cercano, inhalación de toxinas o irritantes (por ejemplo, gas cloro, óxidos de nitrógeno, humo), traumatismo directo o indirecto (por ejemplo, fracturas múltiples o contusión pulmonar), reacciones sistémicas a inflamaciones fuera del pulmón (por ejemplo, pancreatitis hemorrágica, septicemia gram-negativa), transfusión de grandes volúmenes de sangre o alternativamente después de derivación cardiopulmonar.

En el momento presente, el tratamiento del SDRA consiste principalmente en la aplicación posible más temprana de diferentes formas de ventilación (por ejemplo, elevando la concentración de oxígeno del aire de la respiración) hasta oxigenación de la membrana extracorpórea. El uso específico de diversas técnicas de ventilación sólo ha conducido a una pequeña disminución de la mortalidad e incluyendo el riesgo de dañar los pulmones por ventilación con presión y alta FiO₂ (Fracción de Oxígeno Inspirado; proporción de oxígeno en el aire de la respiración). En particular, los pacientes de SDRA cuyos pulmones se han dañado por ventilación necesitan presiones incluso mayores y mayor FiO₂ para obtener una oxigenación adecuada de la sangre.

Las anomalías de tensioactivo de diferente importancia también se indican para una serie de otras enfermedades, por ejemplo, en trastornos pulmonares obstructivos tales como asma, bronquiolitis, EPOC y después de trasplante de pulmón o alternativamente después de derivación cardiopulmonar [véase, el estudio, por ejemplo, M. Griese Eur. Respir. J. 1.999; 13: 1.455-1.467]. Como se revisa por Hohlfeld et al. [Hohlfeld J et al. Eur Respir J 1.997, 10: 482-91], fumar desempeña un papel no sólo en la patogenia de la destrucción alveolar e inflamación de las vías respiratorias conocida para pacientes de EPOC, sino también en la modificación de composición y función del tensioactivo.

Durante muchos años, se ha demostrado adecuado para tratar el SDRB por introducción de preparaciones de tensioactivo pulmonar en los pulmones de los niños afectados. Se sabe a partir de estudios piloto que las preparaciones de tensioactivo pulmonar son también activas de manera clínica en LPA incluyendo SDRA.

La patente internacional WO 0027360 describe un tratamiento fijado para el tratamiento de SDRB o SDRA que comprende un primer envase que contiene una preparación de tensioactivo pulmonar pulverulenta y un segundo envase que contiene una preparación de tensioactivo pulverulenta.

La patente internacional WO 0158423 describe el uso de una preparación de tensioactivo pulmonar para la producción de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades crónicas, tales como EPOC, asma, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, degeneración pulmonar, bronquitis crónica o enfisema pulmonar.

Las asociaciones de tensioactivo pulmonar con otros compuestos terapéuticamente eficaces son conocidas a partir de la técnica anterior. La patente internacional WO 9609831 indica composiciones para el tratamiento de SDRA y SDRB que contienen un glucocorticoesteroide y tensioactivo pulmonar. La patente internacional WO 9835683 se refiere a una composición para el tratamiento de SDRB y SDRA que comprende N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida y tensioactivo pulmonar. La patente internacional WO 9966926 se refiere a una composición para el tratamiento de SDRB y SDRA que comprende ácido 4-(2,6-dicloroanilino)-3-tiofenoacético o 4-(2,6-dicloroanilino)-3-tiofenoacetato de 2-(2-hidroxi)etilo y tensioactivo pulmonar. La patente internacional WO 03011316 se refiere a una asociación de un inhibidor de COX-2 selectivo y tensioactivo pulmonar.

Se conoce una serie completa de sustancias inhibitoras de la PDE5 a partir de la técnica anterior y se describen como sustancias potentes y eficaces para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, la patente europea EP 1223170 describe un inhibidor de la PDE5 y su uso para la profilaxis o el tratamiento de hipertensión pulmonar y asma.

Sumario de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un tensioactivo pulmonar en asociación con el inhibidor de la PDES Sildenafil y métodos para evitar o reducir el comienzo de los síntomas de una enfermedad en que el mal funcionamiento del tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial y métodos para tratar o reducir la importancia de una enfermedad en que el mal funcionamiento del tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial.

En particular se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para tratar una enfermedad mediada por el mal funcionamiento del tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) por administración de un tensioactivo pulmonar junto con el inhibidor de la PDE5 Sildenafil.

Con respecto a esto, es el objeto de la presente invención hacer disponible un cierto terapéutico, que satisfaga las siguientes condiciones:

- Reducir un mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar
- Volver a igualar el desajuste de ventilación/perfusión

- 5 - Mejorar la oxigenación
- Mejorar la realización física

10 Ahora se ha encontrado que el uso combinado de un tensioactivo pulmonar y el inhibidor de la PDE5 Sildenafil satisfice al menos una de las condiciones mencionadas. Preferiblemente, el uso combinado de un tensioactivo pulmonar y el inhibidor de la PDE5 Sildenafil satisfice al menos dos de las condiciones mencionadas. Se prefiere en particular que el uso combinado de un tensioactivo pulmonar y el inhibidor de la PDE5 Sildenafil satisfaga al menos tres de las condiciones mencionadas.

15 De acuerdo con esto, la invención se refiere en un primer aspecto al uso combinado de un tensioactivo pulmonar y el inhibidor de la PDE5 Sildenafil para evitar o reducir el comienzo de los síntomas de una enfermedad o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en un paciente con necesidad del mismo, en que el mal funcionamiento del tensioactivo pulmonar del enfermo y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial.

20 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una asociación de un tensioactivo pulmonar y SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para administración intratraqueal o intrabronquial para evitar o reducir el comienzo de los síntomas de una enfermedad o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en un paciente con necesidad del mismo, seleccionándose la enfermedad de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, asma bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema, trastornos pulmonares intersticiales, neumonía, lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y síndrome de dificultad respiratoria en bebés (SDRB).

25 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una asociación de un tensioactivo pulmonar y SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para administración intratraqueal o intrabronquial para evitar o reducir el comienzo de los síntomas de una enfermedad o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en un paciente con necesidad del mismo, seleccionándose la enfermedad de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, asma bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema, trastornos pulmonares intersticiales, neumonía, lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome de dificultad respiratoria en bebés (SDRB) y asma bronquial, en la que una cantidad eficaz de: (1) un tensioactivo pulmonar y (2) SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se tiene que administrar simultáneamente a un paciente con necesidad del mismo.

30 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una asociación de un tensioactivo pulmonar y SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para administración intratraqueal o intrabronquial para evitar o reducir el comienzo de los síntomas de una enfermedad o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en un paciente con necesidad del mismo, seleccionándose la enfermedad de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, asma bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema, trastornos pulmonares intersticiales, neumonía, lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome de dificultad respiratoria en bebés (SDRB) y asma bronquial, en el que una cantidad eficaz de: (1) un tensioactivo pulmonar y (2) SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se tienen que administrar seguidos, próximos en el tiempo o lejos en el tiempo, en cualquier orden a un paciente con necesidad del mismo.

35 La invención se refiere adicionalmente a un método para preparar una composición farmacéutica que sea eficaz para evitar o reducir el comienzo de los síntomas de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial, método que comprende mezclar una cantidad eficaz de un tensioactivo pulmonar y el Sildenafil de inhibición de la PDE5 con un portador farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un tensioactivo pulmonar en una asociación fijada con SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable para evitar o reducir el comienzo de los síntomas o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial.

45 En otro aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un tensioactivo pulmonar en una asociación libre con SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para evitar o reducir el comienzo de los síntomas o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que es eficaz para evitar o reducir el comienzo de los síntomas de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensoactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensoactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial, método que comprende mezclar una cantidad eficaz de un tensoactivo pulmonar y SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un portador farmacéuticamente aceptable, seleccionándose la enfermedad del grupo que consiste en: EPOC, bronquitis, asma bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema, trastornos pulmonares intersticiales, neumonía, LPA, SDRA y SDRB.

10 **Descripción detallada de la invención**

El tratamiento asociado que es el contenido de la presente invención comprende administrar un tensoactivo pulmonar con el inhibidor de la PDE5 Sildenafil para evitar el comienzo de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensoactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial.

15 La invención se refiere así al uso combinado de un tensoactivo pulmonar y el inhibidor de la PDE5 Sildenafil en la prevención de los síntomas de, o el tratamiento de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensoactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial.

20 El tensoactivo pulmonar útil en esta invención puede ser cualquier compuesto o preparación de tensoactivo pulmonar que se sepa que tiene las mismas propiedades de tensoactivo que el tensoactivo pulmonar natural; el tensoactivo pulmonar natural reduce, por ejemplo, la tensión superficial en los alvéolos.

25 Un ensayo in vitro simple y rápido con que se puede determinar la actividad superficial del tensoactivo pulmonar es, por ejemplo, posible usando el denominado equilibrio de Wilhelmy [Goerke, J. Biochim. Biophys. Acta, 344: 241-261 (1.974), King R. J. y Clements J. A., Am. J. Physiol. 223: 715-726 (1.972)]. Este método proporciona información sobre la calidad del tensoactivo pulmonar, medida como la acción de un tensoactivo pulmonar para conseguir una tensión superficial de casi cero mN/m. Otro dispositivo de medida para determinar la actividad superficial del tensoactivo pulmonar es el surfactómetro de burbuja pulsátil [Possmayer F. et al., Prog. Resp. Res., Ed. v. Wichert, Vol 18: 112-120 (1.984)]. La actividad de una preparación de tensoactivo pulmonar también se puede determinar mediante ensayos in vivo, por ejemplo como se describe por Hafner et al. [D. Hafner et al.: Effects of rSP-C surfactant on oxygenation and histology in a rat lung lavage model of acute lung injury. Am. J. Respir. Crit Care Med. 1.998, 158: 270-278].

35 Un grupo de preparaciones conocidas de tensoactivo pulmonar y sus modificaciones que puede ser útil como tensoactivo pulmonar empleado en la presente invención incluye preparaciones de tensoactivo pulmonar con la función de tensoactivo pulmonar natural. Las preparaciones de tensoactivo pulmonar preferidas son las que, por ejemplo, presentan actividad en los ensayos descritos anteriormente. Las preparaciones de tensoactivo pulmonar preferidas en particular son las que presentan actividad aumentada en dicho ensayo en comparación con tensoactivo pulmonar natural, en particular humano. Estos tensoactivos pueden ser composiciones que sólo contienen fosfolípidos, pero también composiciones que contienen adicionalmente proteína de tensoactivo pulmonar.

45 Los fosfolípidos preferidos según la invención son (por sus siglas en inglés): dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), palmitoiloleilfosfatidilglicerol (POPG) y/o fosfatidilglicerol (PG). Los fosfolípidos son, preferiblemente en particular, mezclas de diversos fosfolípidos, en particular mezclas de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y palmitoiloleilfosfatidilglicerol (POPG), preferiblemente en la relación de 7 a 3 a 3 a 7.

50 Productos comerciales que se pueden mencionar como preparaciones de tensoactivos pulmonares son:

■ CUROSURF® (INN: PORACTANT ALFA) (Serono, Pharma GmbH, Unterschleißheim), un tensoactivo natural de pulmones porcinos homogeneizados;

55 ■ SURVANTA® (INN: BERACTANT) (Abbott GmbH, Wiesbaden), extracto de pulmones bovinos;

■ ALVEOFACT® (INN: BOVACTANT) (Boehringer Ingelheim), extracto de pulmones bovinos;

60 ■ EXOSURF® (INN: PALMITATO DE COLFOSCERILO) (Glaxo SmithKline), excipientes que contienen un fosfolípido sintético;

■ SURFACTEN® (INN: SURFACTANT-TA) (Mitsubishi Pharma Corporation), un tensoactivo pulmonar extraído de pulmones bovinos;

65 ■ INFASURF® (INN: CALFACTANT) (Forest Pharmaceuticals), un tensoactivo extraído de pulmones de ternera;

- ALEC® (INN: PUMACTANT) (Britannia Pharmaceuticals), un tensioactivo artificial de DPPC y PG; y
- BLES® (BLES Biochemical Inc), un tensioactivo de extracto lipídico bovino.

5 Las proteínas de tensioactivo pulmonar adecuadas son tanto las proteínas obtenidas de fuentes naturales tales como lavado pulmonar o extracción de fluido amniótico como las proteínas preparadas por ingeniería genética o síntesis química. Según la invención, en particular son de interés las proteínas de tensioactivo pulmonar SP-B (Proteína de Tensioactivo-B) y SP-C (Proteína de Tensioactivo-C) y sus derivados modificados. Las secuencias de aminoácidos de estas proteínas de tensioactivo pulmonar, su aislamiento o preparación por ingeniería genética son conocidas (por ejemplo, a partir de la patente internacional WO 8603408, la patente europea EP 0251449, las patentes internacionales WO 8904326, WO 8706943, WO 8803170, WO 9100871, la patente europea EP 0368823 y la patente europea EP 0348967). Derivados modificados de proteína de tensioactivo pulmonar SP-C, que difieren de SP-C humana por la sustitución de unos aminoácidos, se describen, por ejemplo, en la patente internacional WO 9118015 y la patente internacional WO 9532992. Se tiene que hacer énfasis en particular con respecto a esto en los derivados de SP-C recombinantes (rSP-C) que se describen en la patente internacional WO 9532992, en particular los que difieren de SP-C humana en las posiciones 4 y 5 por la sustitución de cisteína por fenilalanina y en la posición 32 por la sustitución de metionina por isoleucina [denominada en la presente memoria como rSP-C (FF/I) o LUSUPULTIDA (INN) o VENTICUTE®]. También se entiende que derivados modificados de proteínas de tensioactivo pulmonar significa esas proteínas que tienen una secuencia de aminoácidos designada originalmente completamente con respecto a sus propiedades de tensioactivo pulmonar, tal como se describe en la patente europea EP 0593094 y la patente internacional WO 9222315. Preferiblemente, se puede mencionar el polipéptido KL4 (INN: SINAPULTIDA, SURFAXIN®) con respecto a esto. La denominación proteína de tensioactivo pulmonar, según la invención, también comprende mezclas de diferentes proteínas de tensioactivo pulmonar. En las patentes europeas EP 0100910, EP 0110498, EP 0119056, EP 0145005 y EP 0286011 se describen composiciones de fosfolípidos con y sin proteínas de tensioactivo pulmonar que son adecuadas asimismo como componentes de las preparaciones.

Como constituyentes adicionales que pueden estar presentes en preparaciones de tensioactivo pulmonar, se pueden mencionar ácidos grasos tales como ácido palmítico. Las preparaciones de tensioactivo pulmonar pueden contener también electrolitos tales como sales de calcio, magnesio y/o sodio (por ejemplo, cloruro de calcio, cloruro de sodio y/o hidrogenocarbonato de sodio) para establecer una viscosidad ventajosa. Preparaciones de tensioactivo pulmonar preferidas según la invención contienen 80 a 95% en peso de fosfolípidos, 0,5 a 3,0% en peso de proteínas de tensioactivo pulmonar, 3 a 15% en peso de ácido graso, preferiblemente ácido palmítico y 0 a 3% en peso de cloruro de calcio.

Las preparaciones de tensioactivo pulmonar se preparan por procedimientos conocidos per sé y familiares para el experto en la materia, por ejemplo como se describe en la patente internacional WO 9532992. Según la invención, las preparaciones de tensioactivo pulmonar se liofilizan preferiblemente y en particular preparaciones de tensioactivo pulmonar deshidratadas por atomización. Se describen preparaciones liofilizadas, por ejemplo, en las patentes internacionales WO 9735882, WO 9100871 y la patente alemana DE 3229179. La patente internacional WO 9726863 describe un procedimiento para la preparación de preparaciones de tensioactivo pulmonar en polvo por deshidratación por atomización. Según la invención, se prefieren las preparaciones preparadas de esta manera.

Los inhibidores de la PDE5 pueden ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE5 o que se descubra que actúe como un inhibidor de la PDE5 y que sea sólo o esencialmente sólo un inhibidor de la PDE5, no compuestos que inhiban hasta una extensión la presentación de un efecto terapéutico en otros miembros de la familia de PDE así como PDE5.

Un grupo de inhibidores de la PDE5 incluye un compuesto seleccionado de:

- SY-39: 4-Metil-5-(4-piridinil)tiazol-2-carboxamida, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente europea EP 0199968;
- DIPIRIDAMOL: 2,2',2",2'''-[(4,8-dipiperidinopirimido[5,4-d]pirimidin-2,6-diil)-dinitrilo]-tetraetanol, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente alemana DE 1116676;
- SKF-96231: 2-(2-propoxifenil)purin-6(1H)-ona-2-(2-propoxifenil)-1,7-dihidro-5H-purin-6-ona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente europea EP 0293063;
- ER-21355: ácido 1-[6-cloro-4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)quinazolin-2-il]-piperidin-4-carboxílico, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9307124;

- 5 • SCH-51866: (+)-cis-5-metil-2-[4-(trifluorometil)bencil]-3,4,5,6a,7,8,9-octahidrociclopent[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-ona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9419351;
- A-02131-1: 5-[6-fluoro-1-(fenilmetil)-1H-indazol-3-il]2-furan-metanol, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente europea EP 0667345;
- 10 • SCH-59498: cis-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahidrociclopent[4,5]imidazo-[2,1-b]purin-4ona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9119717;
- 15 • E-4010: 4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-ftalazin-6-carbonitrilo, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9605176;
- 20 • TADALAFIL: (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxi-fenil)-pirazino [2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9519978;
- VARDENAFIL: 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propilimidazo[5,1-f] [1,2,4]triazin-4(3H)-ona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9924433;
- 25 • UK-343664: 1-etil-4-[[3-[3-etil-4,7-dihidro-7-oxo-2-(2-piridinilmetil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-4-propoxifenil]sulfonil]-piperazina, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9849166;
- 30 • T-0156: éster metílico del ácido 2-(2-metilpiridin-4-ilmetil)-1-oxo-8-(2-pirimidinilmetoxi)4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2-dihidro[2,7]naftiridin-3-carboxílico, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 0012503;
- 35 • DA-8159: 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 0027848;
- FR-181074: 1-(2-clorobencil)-3-isobutiril-2-propilindol-6-carboxamida, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9632379;
- 40 • FR-226807: N-(3,4-dimetoxibencil)-2-[2-hidroxi-1(R)-metiletilamino]-5-nitrobenzamida, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9954284;
- 45 • SILDENAFILO: 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente europea EP 0463756;
- 50 • KF-31327: 3-etil-8-[2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]bencilamino]-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-2-tiona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9808848;
- 55 • T-1032: éster metílico del ácido 2-(4-aminofenil)-1-oxo-7-(2-piridinilmetoxi)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,2-dihidroisoquinolin-3-carboxílico, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9838168;
- 60 • FR-229934: [1-[3-(3,4-dicloro-bencil)-2-metil-3H-benzoimidazol-5-il]-metanoil]-amida del ácido pentano-1-sulfónico, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9900373;
- BMS-263504: 1-[[3-(7,8-dihidro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-il)4-propoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9964004;

65

• WIN-65579: 1-ciclopentil-6-(3-etoxi-4-piridinil)-3-etil-1,7-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente de EE.UU. 5294612;

5 • UK-371800: 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-[2-metoxi-1(R)-metiletoxi]piridin-3-il]-2-metil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9954333;

10 • BF/GP-385: 2-(1H-imidazol-1-il)-6-metoxi-4-(2-metoxietilamino)-quinazolina, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente europea EP 0579496;

15 • CP-248: (1Z)-N-bencil-2-[6-fluoro-2-metil-3-(3,4,5-trimetoxibenciliden)-3H-inden-1-il]-acetamida, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente internacional WO 9747303;

20 • ZAPRINAST: 3,6-dihidro-5-(o-propoxifenil)-7H-s-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-ona, la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente alemana DE 2162096 y

• VESNARINONA: 3,4-dihidro-6-[4-(3,4-dimetoxi-benzoil)-1-piperazinil]-2(1H)-quinolinona la preparación de estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables así como su uso como inhibidores de la PDE5 se describe en la solicitud de patente alemana DE 3142982.

25 Las sales incluidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos que, en general, se preparan haciendo reaccionar una base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o haciendo reaccionar el ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Se debe hacer mención particular a los ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables usados habitualmente en farmacia. Los adecuados son, en particular, sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, 30 ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico, empleándose los ácidos en preparación de sales – dependiendo de si es un ácido mono- o polibásico y 35 dependiendo de qué sal se desea – en una relación cuantitativa equimolar o una que difiera de la misma.

Como ejemplos de sales con bases se mencionan las sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidio, aquí, también, empleándose las bases en preparación de sales en una 40 relación cuantitativa equimolar o una que difiera de la misma.

Se entiende que los compuestos activos y sus sales farmacéuticamente aceptables mencionadas también pueden estar presentes, por ejemplo, en la forma de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en particular en la forma de sus hidratos.

45 El inhibidor de la PDE5 preferido en particular es SILDENAFILO (Viagra®) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las "enfermedades en que el mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial" que se pueden mencionar son, en particular, trastornos de origen variable con un componente de deficiencia en tensioactivo pulmonar y un componente de desajuste. Las enfermedades que se pueden 50 mencionar como ejemplos son: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, asma bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema, trastornos pulmonares intersticiales, neumonía, LPA (Lesión Pulmonar Aguda), SDRA (Síndrome de Dificultad Respiratoria en Adultos) y SDRB (Síndrome de Dificultad Respiratoria en Bebés). Ejemplos preferidos son: EPOC, LPA, SDRA y SDRB y asma bronquial.

55 La expresión "componente de deficiencia en tensioactivo pulmonar" se refiere al componente del enfermo caracterizado por una deficiencia funcional de las propiedades de tensioactivo del tensioactivo pulmonar natural para reducir, por ejemplo, la tensión superficial en los alvéolos. En particular, se refiere al componente del enfermo caracterizado por la destrucción de tensioactivo pulmonar natural y a la pérdida importante de las propiedades 60 tensioactivas del tensioactivo pulmonar natural.

La expresión "un componente de desajuste" se refiere al componente del enfermo caracterizado:

65 1. por una desaparición más o menos pronunciada de la función de intercambio de gas alveolar dando como resultado hipoxemia (deterioro en el intercambio de gases con disminución en el contenido de

oxígeno de la sangre del paciente), perfusión desperdiciada (perfusión no económica de áreas no ventiladas) y ventilación desperdiciada (ventilación no económica de áreas perfusionadas de manera deficiente) y/o

- 5 2. por una desaparición más o menos pronunciada de perfusión de músculos esqueléticos dando como resultado perfusión desperdiciada de grupos de músculos no estresados para el perjuicio de la perfusión de grupos de músculos estresados.

10 Según la presente invención, el componente de desajuste de una enfermedad conduce a una limitación en la realización del paciente debido a un suministro deficiente de oxígeno a los músculos junto con un "derroche" de reservas cardiorrespiratorias y así da como resultado una limitación de realización muscular. Los síntomas clínicos son una limitación en la realización y disnea dependiente de ejercicio o permanente.

15 Según la presente invención, la regulación de la "igualación de la perfusión/demanda" en músculos esqueléticos tiene lugar en analogía con el pulmón por liberación local de vasodilatadores endógenos (especialmente NO/cGMP). La perfusión orientada a la demanda es a favor de los grupos de músculos estresados (selectividad muscular) y dentro de los grupos de músculos a favor de los tipos de fibras específicamente estresadas (selectividad intramuscular). El tipo de tensión, la duración de la tensión y el nivel de tensión determinan así en condiciones fisiológicas los perfiles de perfusión específicos en cada caso. Diversos trastornos inflamatorios (por ejemplo, EPOC) pueden conducir a un desajuste de perfusión/demanda. La consecuencia es perfusión desperdiciada de grupos de músculos no estresados para el perjuicio de la perfusión de grupos de músculos estresados, con el resultado de una limitación en la realización muscular.

25 Según la presente invención, la expresión "volver a igualar" se refiere a un mecanismo por el que se mejora un desajuste; los vasos en la circulación pulmonar se dilatan y al mismo tiempo se redistribuye el flujo sanguíneo dentro del pulmón a favor de las áreas bien ventiladas. Este mecanismo conduce a una mejora en la función de intercambio de gases tanto en reposo como durante ejercicio físico. Se puede establecer que los inhibidores de la PDE5 son capaces de aumentar, en el sentido de adaptación fisiológica de ventilación y perfusión, las vasodilataciones necesarias específicamente en las regiones bien ventiladas en que acentúan la no homogeneidad fisiológica de la distribución de cGMP en el pulmón y así fomentan la igualación de nuevo. Se intensifica el intercambio de gases y el suministro de oxígeno se mejora por este mecanismo. Volver a igualar también se refiere a una mejora de una "igualación de perfusión/demanda" en músculos esqueléticos – se redistribuye el flujo sanguíneo a favor de los grupos de músculos estresados (selectividad muscular) y dentro de los grupos de músculos a favor de los tipos de fibras estresadas específicamente (selectividad intramuscular).

35 La expresión "uso combinado" (o "asociación") incluye la administración de un tensioactivo pulmonar y un inhibidor de la PDE5 como parte de un tratamiento específico destinado a proporcionar un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en asociación se realiza típicamente durante un periodo de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). "Uso combinado" generalmente no está destinado a incluir la administración de dos de estos agentes terapéuticos como parte de tratamientos en monoterapia separados que incidentalmente y arbitrariamente dan como resultado las combinaciones de la presente invención.

45 "Uso combinado" o "asociación" dentro del significado de la presente invención se debe entender como que significa que los componentes individuales de la asociación se pueden administrar simultáneamente (en la forma de un medicamento en asociación - "asociación fijada") o más o menos simultáneamente, seguidos respectivamente (de unidades de envase separadas - "asociación libre"; seguidos directamente o bien alternativamente en un intervalo de tiempo relativamente grande) de una manera que es conocida por sé y habitual. Como ejemplo, se podía tomar un agente terapéutico por la mañana y uno más tarde en el día. O en otra posibilidad, se podía tomar un agente terapéutico una vez al día y el otro dos veces a la semana. Se entiende que, si se administran componentes individuales directamente seguidos, la demora en la administración del segundo componente no debería ser de manera que se pierda el efecto terapéutico beneficioso de la asociación.

55 Se tiene que entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de aspectos particulares y preferidos de la invención descritos en la presente memoria. Así, la presente invención se refiere claramente a todos los compuestos o preparaciones mencionadas en la presente memoria como ejemplos de un tensioactivo pulmonar y a todos los compuestos mencionados en la presente memoria como un inhibidor de la PDE5 y a todas las posibles asociaciones importantes. En particular, las asociaciones que se pueden mencionar como ejemplos preferidos de una asociación de un tensioactivo pulmonar y un inhibidor de la PDE5 son:

- 60 • una asociación de SILDENAFILO y LUSUPULTIDA,
 • una asociación de SILDENAFILO y SINAPULTIDA,
 65 • una asociación de SILDENAFILO y PORACTANT ALFA,

- una asociación de SILDENAFILO y BERACTANT,
- 5 • una asociación de SILDENAFILO y BOVACTANT,
- una asociación de SILDENAFILO y PALMITATO DE COLFOSCERILO,
- una asociación de SILDENAFILO y SURFACTANT-TA y
- 10 • una asociación de SILDENAFILO y CALFACTANT.

Un ejemplo preferido en particular de una asociación de un tensioactivo pulmonar y un inhibidor de la PDE5 es una asociación de SILDENAFILO y LUSUPULTIDA.

15 La administración más o menos simultánea de cada agente terapéutico se puede efectuar, por ejemplo, por administración intratraqueal o intrabronquial al individuo con necesidad del mismo, como una instilación de los agentes terapéuticos líquidos, disueltos o como una disolución en aerosol o como un polvo seco con una relación fijada de cada agente terapéutico.

20 La administración de cada agente terapéutico seguidos, próximos en el tiempo o lejos en el tiempo, se puede efectuar por cualquier vía apropiada, incluyendo, pero no limitándose a, instilación intratraqueal o intrabronquial para el tensioactivo pulmonar e instilación intratraqueal o intrabronquial, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa o por tejidos de membrana mucosa para el inhibidor de la PDE5. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la asociación seleccionado puede administrarse por instilación intratraqueal o intrabronquial, mientras que el otro agente terapéutico de la asociación se puede administrar por vía oral, por vía intravenosa, por vía intratraqueal, por vía intrabronquial, por vía sublingual, por vía intraperitoneal o por vía subcutánea. La secuencia en que se administran los agente terapéuticos no es crítica por un escaso margen.

30 La vía de administración más preferida de un tensioactivo pulmonar es la vía intratraqueal o intrabronquial por instilación en forma líquida o como disolución en aerosol o como polvo seco.

Las formulaciones de polvo seco de tensioactivos pulmonares se preparan preferiblemente por el procedimiento de deshidratación por atomización, como se describe en la patente internacional WO 9726863.

35 La vía de administración más preferida de un tensioactivo de la PDE5 es por instilación intratraqueal o intrabronquial.

El experto en la materia está familiarizado sobre la base de su conocimiento de experto sobre qué portadores o excipientes son adecuados para las formulaciones farmacéuticas deseadas. Además de los disolventes, agentes formadores de gel, excipientes de comprimidos y otros portadores de compuestos activos, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores del sabor, conservantes, solubilizantes, colorantes o activadores de la permeación y agentes complejantes (por ejemplo, ciclodextrinas).

45 Para alguna aplicación terapéutica puede ser preferible administrar el tensioactivo pulmonar y el inhibidor de la PDE5 en una asociación fijada, en la que la vía de administración preferida es la inhalación de una formulación de polvo seco o instilación intrabronquial de una formulación líquida.

50 El agente o los agentes terapéuticos se dosifican en un orden de magnitud habitual para la dosis individual. Es más probablemente posible que las acciones individuales de los agentes terapéuticos estén influenciadas mutuamente de manera positiva y reforzadas y así las dosis respectivas en la administración combinada del agente o de los agentes terapéuticos se puede reducir en relación con la norma.

55 En caso de administración intratraqueal o intrabronquial de una preparación de tensioactivo pulmonar, se ha demostrado ventajoso administrar suspensiones o disoluciones de las preparaciones según la invención que contienen 10 a 100 mg de fosfolípidos por ml de suspensión. Preferiblemente, las preparaciones según la invención se administran por aplicación en tal cantidad que la cantidad de fosfolípidos está entre 10 y 400 mg por kilogramo de peso corporal. Como norma, se realiza administración 1 a 3 veces al día durante un periodo de 1 a 7 días. Se prefiere un procedimiento en que la disolución de tensioactivo pulmonar empleada contiene 0,5 a 2,0 mg de rSP-C (FF/I) por ml de disolvente. Se puede hacer mención particular de un procedimiento en que la disolución de tensioactivo pulmonar empleada contiene 0,75 a 1,5 mg de rSP-C (FF/I) por ml de disolvente.

65 También se ha demostrado ventajoso administrar preparaciones de tensioactivo pulmonar comercialmente disponibles en dosis adecuadas según las pautas posológicas citadas de acuerdo con el sumario de las características del producto. En caso de administración intratraqueal de BLES®, la dosis diaria de los fosfolípidos estará probablemente en el intervalo de 100 – 150 mg/kg de peso corporal. Preferiblemente, la dosis diaria será

probablemente 135 mg de fosfolípidos/kg de peso corporal. En caso de administración intratraqueal de CALFACTANT, la dosis diaria será probablemente 3-6 ml/kg de peso corporal de CALFACTANT que es aproximadamente 105- 210 mg de fosfolípidos y 1,95 – 3,90 mg de Proteína Tensoactiva-B (SP-B) por kg de peso corporal. En caso de administración intratraqueal de SURFACTANT-TA, la dosis diaria será probablemente 60 -120 ml de SURFACTANT-TA por kg de peso corporal. En caso de administración intratraqueal de PORACTANT ALFA, la dosis diaria será probablemente 100-200 mg/kg hasta una dosis máxima diaria de 300 – 400 mg/kg, que es aproximadamente 70 - 280 mg de fosfolípidos por kg de peso corporal y 1-4 g de proteínas hidrófobas (Proteína Tensoactiva B y Proteína Tensoactiva C) por kg de peso corporal. En el caso de administración intratraqueal de BERACTANT, la dosis diaria será probablemente 100-200 mg de fosfolípidos por kg de peso corporal y 4-8 mg de proteínas hidrófobas (Proteína Tensoactiva B y Proteína Tensoactiva C) por kg de peso corporal. En el caso de administración intratraqueal de PALMITATO DE COLFOSCERILO, la dosis diaria será probablemente 54-162 mg de fosfolípidos por kg de peso corporal.

En el caso de administración oral, intravenosa o subcutánea de un inhibidor de la PDE5, la dosis diaria estará probablemente en el intervalo de 0,001 a 3 mg/kg de peso corporal del individuo que se tiene que tratar, preferiblemente por administración una vez al día.

Las formulaciones de comprimidos para SILDENAFILO, TADALAFIL y VARDENAFIL están comercialmente disponibles con los nombres comerciales Viagra®, Cialis® y Levitra®, respectivamente.

Las formulaciones de comprimidos comercialmente disponibles de SILDENAFILO contienen 25, 50 ó 100 mg de SILDENAFILO. Según el Sumario de Características del Producto para Viagra®, como monoterapia el inhibidor de la PDE5 SILDENAFILO se administra en general por vía oral en adultos en una dosis diaria de 25, 50 ó 100 mg.

Las formulaciones de comprimidos comercialmente disponibles de VARDENAFIL contienen 5, 10 ó 20 mg de VARDENAFIL. Según el Sumario de Características del Producto para Levitra®, como monoterapia el inhibidor de la PDE5 VARDENAFIL se administra en general por vía oral en adultos en una dosis diaria de 5, 10 ó 20 mg.

Las formulaciones de comprimidos comercialmente disponibles de TADALAFIL contienen 10 ó 20 mg de TADALAFIL. Según el Sumario de Características del Producto para Cialis®, como monoterapia el inhibidor de la PDE5 TADALAFIL se administra en general por vía oral en adultos en una dosis diaria de 10 ó 20 mg.

Utilidad

Se pueden prescribir al paciente combinaciones de la presente invención en forma de un “paquete para el paciente” que contenga el desarrollo completo del tratamiento en un solo envase. Los paquetes para el paciente tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales en el caso de que el farmacéutico divida un suministro del paciente de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel en que el paciente siempre tiene acceso al inserto del envase contenido en el paquete para el paciente, ausente normalmente en prescripciones tradicionales. La inclusión de un inserto del envase ha demostrado mejorar la adhesión del paciente al tratamiento con las instrucciones del médico y, por lo tanto, conduce en general a un tratamiento más exitoso. Se tiene que entender que la administración de una asociación según la presente invención mediante un solo paquete para el paciente o paquetes para el paciente de cada compuesto componente, que contiene un inserto del envase que instruye al paciente en cuanto al uso correcto de la invención es deseable para conseguir una adhesión aumentada al tratamiento del paciente comparado con la administración de cada componente sólo.

Otro efecto beneficioso de la presente invención se refiere al uso de asociaciones según la presente invención. Se ha encontrado sorprendentemente que un beneficio terapéutico inesperado, en particular un beneficio sinérgico, en la prevención o reducción del comienzo de los síntomas de una enfermedad o en el tratamiento o reducción de la importancia de una enfermedad en un paciente con necesidad del mismo, en que el mal funcionamiento del tensioactivo pulmonar del enfermo y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial, se puede obtener usando una composición de un tensioactivo pulmonar y un inhibidor de la PDE5. Por ejemplo, es posible usando tal asociación mejorar de manera superior la oxigenación en un paciente con una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial comparado con el uso de tensioactivo pulmonar o un inhibidor de la PDE5 solo. En particular, se ha encontrado que el uso combinado de un tensioactivo pulmonar y un inhibidor de la PDE5 induce un efecto beneficioso referido al componente de deficiencia de tensioactivo pulmonar y/o el componente de desajuste que es significativamente mayor que el inducido por tensioactivo pulmonar solo o un inhibidor de la PDE5 solo. Por lo tanto, (1) la cantidad del tensioactivo pulmonar comparativamente costoso se puede reducir significativamente cuando se usa en una asociación con un inhibidor de la PDE5, que reduce significativamente el coste del tratamiento de un paciente con necesidad del mismo. (2) La frecuencia de falta de capacidad de respuesta relacionada con la aplicación de un tensioactivo pulmonar, por ejemplo, por instilación también se puede reducir comparado con el uso de tensioactivo pulmonar solo.

Como otro efecto beneficioso de asociaciones presentes, el uso combinado de un tensioactivo pulmonar y un

inhibidor de la PDE5 mejora significativamente la realización corporal de los pacientes - comparado con el uso de un tensioactivo pulmonar solo o un inhibidor de la PDE5 solo – ya que la actividad de la asociación no sólo mejora la oxigenación como se sabe para la única aplicación de un tensioactivo pulmonar sino que también reduce la importancia de un desajuste perfusión/ventilación de los pulmones y/o un desajuste de perfusión/demanda de los músculos esqueléticos. Así, el uso combinado de un tensioactivo pulmonar y un inhibidor de la PDE5 mejora: (1) la ventilación de los pulmones, (2) la perfusión específica de los pulmones en los sitios de ventilación adecuada y (3) la perfusión orientada a la demanda a favor de los grupos de músculos estresados.

Finalmente, se ha encontrado que el uso de una asociación de un tensioactivo pulmonar y un inhibidor de la PDE5 reduce significativamente el tiempo en que los pacientes con SDRA o SDRB se tienen que ventilar y así, es posible por la administración de una asociación de un tensioactivo pulmonar y un inhibidor de la PDE5 evitar los efectos secundarios de la ventilación, por ejemplo el riesgo de una infección nosocomial o neumonía para los pacientes se puede reducir comparado con el uso de un tensioactivo pulmonar sólo.

Ejemplos

Ejemplo 1: Asociación fijada de LUSUPULTIDA y TADALAFIL para inhalación de polvo seco

(No parte de la invención). Se disuelven 9,8 g de 1,2-dipalmitoil-3-sn-fosfatidilcolina, 4,2 g de 1-palmitoil-2-oleoil-3-sn-fosfatidilglicerolamonio, 0,62 g de TADALAFIL, 0,7 g de ácido palmítico, 0,36 g de cloruro de calcio y 0,28 g de r-SP-C (FF/I) en 820 ml de 2-propanol/ agua (90:10) y es deshidratado por atomización en un deshidratador por atomización de laboratorio Büchi B 191. Condiciones de atomización: nitrógeno gas para secado, temperatura de entrada 110 °C, temperatura de salida 59-61°C. Se obtiene un polvo fino que se puede micronizar. Se pueden administrar aproximadamente 55 mg/kg de peso corporal por vía intratraqueal como un polvo seco con un dispositivo inhalador de polvo seco apropiado para una sola aplicación.

Ejemplo 2: Asociación fijada de LUSUPULTIDA y SILDENAFILO para instilación intrabronquial.

9,8 g de 1,2-dipalmitoil-3-sn-fosfatidilcolina, 4,2 g de 1-palmitoil-2-oleoil-3-sn-fosfatidilglicerolamonio, 0,7 g de ácido palmítico, 0,36 g de cloruro de calcio y 0,28 g de r-SP-C (FF/I) son deshidratados por atomización como se describe en el Ejemplo 1. Se disuelven 0,79 mg de SILDENAFILO en 1 ml de ácido clorhídrico 0,01N y se diluyen además con 279 ml de cloruro de sodio al 0,9%. Los 15,34 g de la composición de tensioactivo se añaden a esta disolución y se suspenden. Para una sola aplicación en seres humanos se puede instilar 1 ml/kg de peso corporal de esta suspensión de manera intrabronquial guiada por un broncoscopio.

Ejemplo 3: Asociación libre de BERACTANT para instilación intratraqueal y SILDENAFILO para administración oral (No parte de la invención)

Para una sola aplicación en seres humanos se administra BERACTANT (SURVANTA®) comercialmente disponible de manera intratraqueal, 100 mg/kg, como una suspensión en cloruro de sodio al 0,9% que contiene 25 mg de fosfolípidos por ml (que consiste en 11,0 - 15,5 mg/ml de fosfatidilcolina disaturada, 0,5 - 1,75 mg/ml de triglicéridos, 1,4 - 3,5 mg/ml de ácidos grasos libres y menos de 1,0 mg/ml de proteína). Esta aplicación se combina con una o varias administraciones orales de duración calculada de 10 ó 20 mg de TADALAFIL (comercialmente disponible como CAILIS®).

Ejemplo 4: Asociación libre de PORACTANT alfa para instilación intratraqueal y VARDENAFIL para administración oral (No parte de la invención)

Para una sola aplicación en seres humanos se administra PORACTANT alfa (CUROSURF®) comercialmente disponible por vía intratraqueal 100 - 200 mg/kg. Composición por ml de suspensión: fracción de fosfolípidos de pulmón porcino, 80 mg/ml, equivalente a aproximadamente 74 mg/ml de fosfolípidos totales y 0,9 mg/ml de proteínas hidrófobas de bajo peso molecular. Esta aplicación se combina con una o varias administraciones orales de duración calculada de 10 ó 20 mg de VARDENAFIL (comercialmente disponible como LEVITRA®).

Ejemplo 5: Asociación libre de LUSUPULTIDA para instilación intratraqueal y SILDENAFILO para administración oral (No parte de la invención).

Para una sola aplicación en seres humanos se administra LUSUPULTIDA por inhalación como un polvo seco en una dosis de 10-100 mg/kg de peso corporal. Composición por ml de suspensión: 10-400 mg/ml de fosfolípidos y 0,1-4 mg/ml de rSP-C (FF/I). Esta aplicación se combina con una o varias administraciones orales de duración calculada de 25 ó 100 mg de SILDENAFILO (comercialmente disponible como VIAGRA®).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una asociación de un tensioactivo pulmonar y SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para administración intratraqueal o intrabronquial para evitar o reducir el comienzo de los síntomas de una enfermedad o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en un paciente con necesidad del mismo, seleccionándose la enfermedad de: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, fibrosis pulmonar, enfisema, trastornos pulmonares intersticiales, neumonía, lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome de dificultad respiratoria en bebés (SDRB) y asma bronquial.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que una cantidad eficaz de (1) un tensioactivo pulmonar y (2) SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se tiene que administrar simultáneamente a un paciente con necesidad de la misma.
- 15 3. El uso según la reivindicación 2, en el que una cantidad eficaz de (1) un tensioactivo pulmonar y (2) SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se tienen que administrar seguidos, próximos en el tiempo o lejos en el tiempo, en cualquier orden a un paciente con necesidad de la misma.
- 20 4. Método para preparar una composición farmacéutica que es eficaz para evitar o reducir el comienzo de los síntomas de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial o tratar o reducir la importancia de una enfermedad en que el mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial, método que comprende mezclar una cantidad eficaz de un tensioactivo pulmonar y SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 25 5. Uso o método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el tensioactivo pulmonar se selecciona del grupo que consiste en: PORACTANT ALFA, BERACTANT, BOVACTANT, PALMITATO DE COLFOSCERILO, SURFACTANT-TA, CALFACTANT, PUMACTANT, LUSUPULTIDA y SINAPULTIDA.
- 30 6. Uso o método según la reivindicación 5, en el que el tensioactivo pulmonar es LUSUPULTIDA.
- 35 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la enfermedad en que el mal funcionamiento de tensioactivo pulmonar y/o la actividad de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es perjudicial se selecciona del grupo que consiste en: EPOC, bronquitis, asma bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema, trastornos pulmonares intersticiales, neumonía, LPA, SDRA y SDRB.
- 40 8. Composición farmacéutica preparada según la reivindicación 1, que comprende como una asociación fijada para instilación intratraqueal o intrabronquial:
- 45 (a) una cantidad eficaz de un tensioactivo pulmonar y
- (b) una cantidad eficaz de SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente
- 50 (c) un portador farmacéuticamente aceptable.
- 55 9. Composición farmacéutica preparada según la reivindicación 1, que comprende como asociación libre para instilación intratraqueal o intrabronquial:
- (a) una cantidad eficaz de un tensioactivo pulmonar y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable y
- (b) una cantidad eficaz de SILDENAFILO o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.
- 60 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en la que el tensioactivo pulmonar se selecciona del grupo que consiste en: PORACTANT ALFA, BERACTANT, BOVACTANT, PALMITATO DE COLFOSCERILO, SURFACTANT-TA, CALFACTANT, PUMACTANT, LUSUPULTIDA y SINAPULTIDA.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que el tensioactivo pulmonar es LUSUPULTIDA.