

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 281**

51 Int. Cl.:
A61K 31/502 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07787007 .9**
96 Fecha de presentación: **03.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2040707**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Combinación de atorvastatina con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 para el tratamiento de neumopatías inflamatorias**

30 Prioridad:
05.07.2006 EP 06116625

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.04.2012

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

72 Inventor/es:
**WOLLIN, Stefan-Lutz;
WOHLSSEN, Andrea;
BRAUN, Clemens y
MARX, Degenhard**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 378 281 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

Combinación de atorvastatina con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 para el tratamiento de neumopatías inflamatorias.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a la combinación de ciertos compuestos terapéuticos para fines terapéuticos. Las sustancias usadas en las combinaciones según la invención son agentes activos conocidos de la clase de inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), y agentes activos de la clase de inhibidores de HMG-CoA-reductasa.

Antecedentes de la técnica

- 10 Las estatinas se usan ampliamente como agentes terapéuticos reductores del colesterol. Reducen los niveles de colesterol mediante la inhibición competitiva de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A(HMG-CoA) reductasa, la enzima clave que regula la síntesis de colesterol. El efecto reductor del colesterol de las estatinas es también debido a un incremento en la captación de colesterol por las células como resultado del agotamiento del colesterol intracelular y la expresión aumentada de receptores de lipoproteína de baja densidad (LDL).

- 15 Sin embargo, las estatinas presentan propiedades que están más allá de sus efectos reductores de lípidos. Estas propiedades no reductoras de lípidos implican la inhibición de la ruta de isoprenoides, que incluye el precursor de colesterol mevalonato, que se requiere como precursor para la prenilación de un número de proteínas que conducen a un cambio en la función [Drugs of Today; 2004;40: 975-990]. Por ejemplo, la simvastatina modula la expresión de quimiocinas y receptores de quimiocinas mediante la ruta del isoprenoide geranylgeraniol en células endoteliales y macrófagos humanos [Veillard NR et al; Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages; Atherosclerosis; 28 de noviembre de 2005; publicación electrónica previa a la impresión]. Las estatinas también tienen un papel potencial como antioxidantes, conduciendo a la disminución de la inflamación [Drugs of Today; 2004; 40: 975-990]. Datos recientes de investigación demostraron que las estatinas inhiben la inducción de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II mediante interferón-gamma (IFN-gamma), conduciendo a la represión de la activación de células T mediada por MHC II. Además, las estatinas inhiben la expresión de receptores específicos de la superficie celular en monocitos, moléculas de adhesión y también la adhesión de leucocitos dependiente de integrina [Timely Top Med Cardiovasc Dis; 2005; 9: E3]. Las estatinas presentan efectos adicionales sobre la inflamación, disminuyendo la síntesis de IL-6, IL-8, y MCP-1 en células del músculo liso vasculares humanas (VSMC) in vitro [Cardiovas Res; 2003; 59: 755-66]. La simvastatina inhibe la expresión de factores de crecimiento, y modula marcadores profibrogénicos en fibroblastos pulmonares [Am J Respir Cell Mol Biol. 2005; 32: 290-300]. Además, las estatinas incrementan la biodisponibilidad del óxido nítrico. La cerivastatina incrementó la expresión de eNOS y la liberación de NO en células endoteliales humanas [J Physiol Pharmacol. 2002; 53:585-95]. In vivo, las estatinas ejercen efectos antiinflamatorios en muchos modelos de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, como asma y COPD. Se demostró que la simvastatina inhibe la acumulación de células inflamatorias pulmonares y la liberación de IL-4 e IL-5 en la luz alveolar tras la exposición a alérgeno en ratones [J Immunol. 2004; 172: 2903-8]. La simvastatina inhibe enfisema inducido por tabaquismo y la hipertensión pulmonar en pulmones de rata [Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172: 987-93]. En general, las estatinas muestran propiedades inhibitoras sobre la inflamación y modulación sobre el sistema inmunitario.

- 40 En la solicitud de patente internacional WO00/48626 (University of Washington) se describen composiciones de aerosol de inhibidores de HMG-CoA reductasa para inhibir la inflamación asociada a una neumopatía, tal como asma, neumonía intersticial, enfisema, bronquitis crónica, síndrome disneico del adulto (ARDS) y fibrosis quística. En el documento EP1275388 (Takeda) se describen varias estatinas como útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a TNF α , tales como enfermedades inflamatorias que incluyen asma y COPD. En el documento US20050119330 se describe el uso de inhibidores de HMG-CoA reductasa para el tratamiento de trastornos vasculares proliferativos del pulmón, tales como, por ejemplo, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar.

- 45 Hay una necesidad apremiante de mejorar el tratamiento de neumopatías inflamatorias como asma y COPD. Estas enfermedades inflamatorias se caracterizan por patologías multifactoriales. Están implicados varios mediadores inflamatorios, así como diversos tipos de células. Por lo tanto, en la práctica médica para el tratamiento de, por ejemplo, asma y COPD, la selección de un único mediador o tipo celular diana no ha conducido a resultados satisfactorios. Tanto para asma como para COPD, actualmente se usan terapias de combinación, pero en muchos casos con éxito limitado, especialmente en COPD.

Los inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) cíclica de nucleótidos, particularmente inhibidores de tipo 4 (PDE4), son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades alérgicas e inflamatorias, por ejemplo en enfermedades respiratorias, tales como asma y neumopatía obstructiva crónica.

- 55 Los inhibidores de HMG-CoA reductasa, mediante una ruta diferente de los inhibidores de PDE4, también son útiles

en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Seria deseable proporcionar combinaciones y métodos de tratamiento que puedan aprovechar las diferentes rutas terapéuticas de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa para tratar más efectivamente trastornos inflamatorios, en particular asma y COPD.

5 Descripción de la invención

Ahora se ha encontrado que el uso combinado de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de HMG-CoA-reductasa potencia el efecto antiinflamatorio de cualquier componente solo.

10 Por lo tanto, según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica que incluye un cantidad de un inhibidor de PDE4, una cantidad de un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en la que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la primera cantidad y la segunda cantidad comprenden juntas una cantidad efectiva para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

15 La composición farmacéutica mencionada anteriormente proporciona la administración de un inhibidor de PDE4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de este modo se presenta como una formulación única.

20 Como alternativa, el inhibidor de PDE4 y el inhibidor de HMG-CoA reductasa se pueden presentar como formulaciones separadas, en las que al menos una de esas formulaciones comprende un inhibidor de PDE4 y al menos una comprende un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en las que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

De este modo, se proporciona además:

25 Un producto de combinación que comprende los componentes: (A) una cantidad de un inhibidor de PDE4; (B) una cantidad de un inhibidor de HMG-CoA reductasa; en el que la primera y la segunda cantidad comprenden juntas una cantidad efectiva para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria, en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable, y en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 Un kit que comprende los componentes: (A) una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de PDE4, en mezcla con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable; (B) una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en mezcla con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable; en el que la primera y la segunda cantidad comprenden juntas una cantidad efectiva para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria, y en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 Las combinaciones según la intención se pueden usar para el tratamiento preventivo o curativo de neumopatías inflamatorias, tales como, por ejemplo, asma, COPD, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión pulmonar.

Por lo tanto, aspectos adicionales de la invención son:

45 Combinación de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en la que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como un medicamento.

50 Combinación de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en la que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria.

Composición farmacéutica, producto de combinación o kit, como se describe en los párrafos anteriores, para uso

como un medicamento.

Composición farmacéutica, producto de combinación o kit, como se describe en los párrafos anteriores, para el tratamiento preventivo o curativo de neumopatía inflamatoria.

5 El uso de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento, en particular la composición farmacéutica según la invención, para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.

10 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento coadministrable secuencial o separadamente, en particular el producto de combinación o kit según la invención, para
15 el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar mezclando el primer agente activo con el segundo agente activo.

En el proceso de mezclamiento mencionado anteriormente, el primer agente activo y el segundo agente activo

20 a) se pueden mezclar en una primera etapa como tales, después se pueden procesar con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable, y finalmente, por ejemplo, se pueden prensar en comprimidos o capsulas oblongas

o

25 b) se pueden procesar separadamente en una primera etapa con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable, para dar gránulos o peletes que contienen cada uno sólo uno de los dos ingredientes activos; por su parte, los peletes o gránulos se pueden mezclar entonces en una relación apropiada y se pueden prensar - opcionalmente con otros auxiliares farmacéuticamente aceptables - para dar, por ejemplo, comprimidos o capsulas oblongas, o se pueden llenar en forma suelta en capsulas.

30 Por lo tanto, todavía en un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un primer agente activo, que es un inhibidor de PDE4, con un segundo agente activo, que es un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 La administración simultánea de 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede lograr preferiblemente administrando al paciente que necesita terapia contra neumopatía inflamatoria la composición farmacéutica según la invención en una forma farmacéutica, tal como, por ejemplo, en una única capsula, comprimido o inyección. '

40 Los componentes (A) y (B) del producto de combinación, así como del kit, se pueden administrar secuencial o separadamente durante el trascurso del tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria.

45 La administración secuencial o separada de 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede lograr administrando al paciente que necesita de terapia contra neumopatía inflamatoria los componentes (A) y (B) del producto de combinación o del kit según la invención en (múltiples) formas de dosificación separadas, tales como, por ejemplo, en capsulas separadas, comprimidos o inyecciones. Los componentes (A) y (B) del producto de combinación o del kit según la invención también se pueden administrar simultáneamente, por ejemplo tragando los dos comprimidos que contienen ambos agentes activos al mismo tiempo, o usando un sistema inhalador, que contiene ambos agentes activos en recipientes separados, pero que los suministra juntos.

50 En una alternativa, uno de los componentes (A) y (B) se puede formular como un comprimido o capsula, y el otro componente se puede formular para la administración, por ejemplo, mediante inyección o inhalación.

La administración secuencial engloba un periodo de tiempo corto entre la administración de los componentes (A) y (B) del producto de combinación o del kit según la invención (por ejemplo, el tiempo que es necesario para tragar un

comprimido después del otro).

La administración separada engloba periodos de tiempo tanto relativamente corto como relativamente largos entre la administración de los componentes (A) y (B) del producto de combinación o del kit según la invención. Sin embargo, para los fines de la presente invención, al menos uno de los componentes se administra mientras que el otro componente todavía está teniendo un efecto sobre el paciente tratado. En una realización preferida de la invención, el efecto sobre el paciente tratado es un efecto sinérgico.

La administración combinada de 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un inhibidor de ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ya sea en forma de la composición farmacéutica, producto de combinación o kit según la invención, conduce a un tratamiento preventivo o curativo efectivo de la neumopatía inflamatoria, y, en una realización preferida, es superior al uso de cualquier compuesto activo solo. Además, en una realización particularmente preferida, la administración combinada de 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, muestra una eficacia sinérgica para tratar una neumopatía inflamatoria.

Como se usa aquí, el termino "sinérgica" se refiere a la combinación de 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con ATORVASTATINA, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ya sea en forma de la composición farmacéutica, producto de combinación o kit según la invención que tiene una eficacia para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria, que es mayor que la que se podría esperar de la suma de sus efectos individuales.

Los efectos sinérgicos de las realizaciones de la presente invención engloban ventajas inesperadas adicionales para el tratamiento preventivo o curativo de neumopatías inflamatorias. Tales ventajas adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, reducir la dosis requerida de uno o más de los compuestos activos de la combinación, reducir los efectos secundarios de uno o más de los compuestos activos de la combinación, o hacer uno o más de los compuestos activos más tolerables al paciente que necesita de terapia contra neumopatía inflamatoria. La administración combinada de 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y ATORVASTATINA o una sal farmacéutica aceptable de la misma también puede ser útil para disminuir el número requerido de dosis separadas, mejorando potencialmente así el cumplimiento del paciente que necesita terapia contra neumopatía inflamatoria.

El efecto terapéutico de las combinaciones según la invención también se puede observar con respecto a la rápida disminución en la función pulmonar, que es una característica distintiva de COPD, y se pueden observar efectos con relación a la inflamación sistémica, que también es una característica de COPD. El efecto a largo plazo de las combinaciones según la invención será la conservación de la función pulmonar y supuestamente menos comorbilidad (basado en los efectos sobre la inflamación sistémica).

La expresión "compuesto activo", como se usa aquí, se refiere a un compuesto útil en el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad.

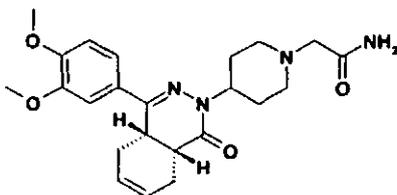
La expresión "cantidad efectiva", como se usa aquí, se refiere a una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar una neumopatía inflamatoria. En caso de una terapia de combinación, la expresión "cantidad efectiva" se refiere a la suma de las cantidades de las parejas de combinación, que es terapéuticamente efectiva para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria.

El término "paciente" incluye tanto seres humanos como otros mamíferos. En una realización preferida de la invención, el término "paciente" representa a seres humanos.

La expresión "inhibidor de PDE4", como se usa aquí, se refiere a un compuesto activo que es capaz de reducir el efecto fisiológico de la isoenzima PDE4 de fosfodiesterasa preferentemente con respecto a otra isoenzima de fosfodiesterasa.

El inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida (en lo sucesivo denominada también como COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida (COMPUESTO A) tiene la siguiente estructura química:



En el documento WO02064584 se puede encontrar información adicional con respecto a la preparación, formas adecuadas de dosificación e intervalos de dosificación del inhibidor de PDE4 COMPUESTO A y sus sales farmacéuticamente aceptables.

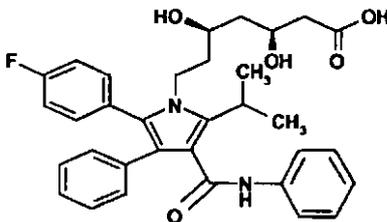
- 5 La expresión "inhibidor de HMG-CoA reductasa", como se usa aquí, se refiere a inhibidores competitivos de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza una etapa temprana, limitante de la velocidad, en la biosíntesis del colesterol, reduciendo de ese modo los niveles de colesterol y triglicérido en pacientes hiperlipidémicos.

10 El inhibidor de HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en ATORVASTATINA (CAS-No. 134523-00-5) y las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto.

En una realización de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de ATORVASTATINA son la sal potásica, sódica, y hemicálcica de ATORVASTATINA. Una sal farmacéuticamente aceptable particularmente preferida de ATORVASTATINA es la sal hemicálcica de ATORVASTATINA. Como ejemplo para un hidrato de ATORVASTATINA, se puede mencionar el trihidrato y el sesquihidrato de la sal hemicálcica de ATORVASTATINA.

15

La ATORVASTATINA tiene la siguiente estructura química y el siguiente nombre:



ácido (3*S*,5*R*)-7-[3-(anilino-carbonil)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico

20 El inhibidor de HMG-CoA reductasa ATORVASTATINA está comercialmente disponible. La persona experta en la técnica esta familiarizada con formulaciones adecuadas e intervalos de dosificación de este compuesto. En el documento EP0247633 se puede encontrar información adicional con respecto a la preparación, formas de dosificación adecuadas e intervalos de dosificación de ATORVASTATINA y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Las sales englobadas en la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" no están restringidas a los ejemplos específicos dados anteriormente. La expresión se refiere a sales no tóxicas de 2-{4-[(4*aS*,8*aR*)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o ATORVASTATINA, que se preparan generalmente haciendo reaccionar una base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado (sal de adición de ácidos), o haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a, hidrocloruros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, sulfosalicilatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartratos, estereatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos y trifluoroacetatos. Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina y guanidinio.

35 Se entiende que 2-{4-[(4*aS*,8*aR*)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4*a*,5,8,8*a*-tetrahidro-1*H*-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida, ATORVASTATINA, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden estar presentes en forma de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, y en particular en forma de sus hidratos farmacéuticamente aceptables.

Las combinaciones según la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo mediante la vía oral, sublingual, bucal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, tópica, transdérmica,

intranasal, intraperitoneal, rectal o vaginal, mediante inhalación o mediante insuflamiento.

Los comprimidos, comprimidos revestidos (grageas), pastillas, sellos, capsulas (capsulas oblongas), gránulos, disoluciones, emulsiones y suspensiones son, por ejemplo, adecuados para la administración oral. En particular, dichas formulaciones se pueden adaptar para representar, por ejemplo, una forma entérica, una forma de liberación inmediata, una forma de liberación retrasada, una forma de liberación de dosis repetida, una forma de liberación prolongada o una forma de liberación sostenida. Dichas formas se pueden obtener, por ejemplo, revistiendo comprimidos, dividiendo comprimidos en varios compartimientos separados por capas que se disgregan en condiciones diferentes (por ejemplo, condiciones de pH), o acoplando el compuesto activo a un polímero biodegradable.

- 10 La administración por inhalación se realiza preferiblemente usando un aerosol. El aerosol es una dispersión gaseosa de líquido, una dispersión gaseosa de sólido, o una dispersión mixta gaseosa de líquido/sólido.

El aerosol se puede generar por medio de dispositivos productores de aerosol, tales como inhaladores de polvo seco (DPIs), inhaladores de dosis medida a presión (PMDIs), y nebulizadores. Dependiendo del tipo del compuesto activo a administrar, el dispositivo productor de aerosol puede contener el compuesto activo en forma de un polvo, una disolución o una dispersión. El polvo puede contener, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: vehículos, estabilizantes y cargas. La disolución puede contener, además del disolvente, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: propelentes, solubilizantes (codisolventes), tensoactivos, estabilizantes, tampones, agentes que ajustan la tonicidad, conservantes y saborizantes. La dispersión puede contener, además del dispersante, por ejemplo, uno o más de los siguientes auxiliares: propelentes, tensoactivos, estabilizantes, tampones, conservantes y saborizantes. Los ejemplos de vehículos incluyen, pero no se limitan a, sacáridos, por ejemplo lactosa y glucosa. Los ejemplos de propelentes incluyen, pero no se limitan a, fluorohidrocarbonos, por ejemplo 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

El tamaño de partículas de las partículas de aerosol (partículas sólidas, líquidas o sólidas/líquidas) es preferiblemente menor que 100 μm , más preferiblemente está en el intervalo de 0,5 a 10 μm , en particular en intervalo de 2 a 6 μm (valor D50, medido mediante difracción por láser).

Para modos de administración parenterales, tales como, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea e intraperitoneal, preferiblemente se usan disoluciones (por ejemplo disoluciones estériles, disoluciones isotónicas). Preferiblemente se administran mediante técnicas de inyección o infusión.

30 Las composiciones farmacéuticas (formulaciones) que comprenden el inhibidor de PDE4 y/o el inhibidor de HMG-CoA reductasa, en las que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de manera conocida por una persona experta en la técnica, por ejemplo mediante procesos de disolución, mezclamiento, granulación, obtención de grageas, levigación, emulsiónamiento, encapsulamiento, atrapamiento o liofilización. Como auxiliares farmacéuticamente aceptables, se pueden usar cualesquiera auxiliares que se sabe que son adecuados para preparar composiciones farmacéuticas (formulaciones). Sus ejemplos incluyen, pero no se limitan a, disolventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases de ungüentos, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, vehículos, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, tampones, promotores de la permeación, polímeros, lubricantes, agentes de revestimiento, propelentes, agentes para ajustar la tonicidad, tensoactivos, colorantes, saborizantes, edulcorantes y colorantes. En particular, se usan auxiliares de un tipo apropiado a la formulación deseada y al modo deseado de administración.

El modo preferido de administración del inhibidor de PDE4 COMPUESTO A es oral.

45 El modo preferido de administración del inhibidor de HMG-CoA reductasa ATORVASTATINA es oral.

La dosis exacta y el régimen para administrar un inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dependerán necesariamente de la potencia y duración de acción de los compuestos activos usados, de la naturaleza y gravedad de la neumopatía inflamatoria a tratar, así como del sexo, edad, peso, salud general y sensibilidad individual del paciente a tratar, y otras circunstancias relevantes.

Como parte de la terapia de combinación según la invención, el inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dosifican en un orden de magnitud habitual para la monoterapia, siendo más probablemente posible, teniendo en cuenta las acciones individuales, que se influyen y refuerzan mutuamente de forma positiva, reducir las dosis respectivas en la administración combinada del inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

y el inhibidor de HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la norma.

5 Sin pretender ser limitantes, la dosis diaria administrada oralmente (para un paciente adulto) de los inhibidores de PDE4 o sus sales farmacéuticamente aceptables oscilará generalmente de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 200 mg; sin pretender ser limitantes, la dosis diaria (para un paciente adulto) de un inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para administración mediante inhalación, oscilará generalmente de 0,05 mg a alrededor de 100 mg.

En el caso de la administración oral del COMPUESTO A, la dosis diaria (para un paciente adulto) para la monoterapia esta probablemente en un intervalo de 0,1 a 10 mg una vez al día, preferiblemente 0,1 a 2 mg una vez al día.

10 La dosis diaria administrada oralmente (para un paciente adulto) de los inhibidores de HMG-CoA reductasa o sus sales farmacéuticamente aceptables oscilará generalmente de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 200 mg, preferiblemente de 10 a 80 mg, más preferiblemente de 5 a 40 mg; para la administración mediante inhalación, se prefiere un intervalo de dosificación de 0,001 mg a alrededor de 25 mg, incluso más preferible es una dosis de 0,1 a 25 mg.

15 Tabla 1: Combinaciones preferidas

Número del ejemplo	Combinación	
1	COMPUESTO A	ATORVASTATINA
2	COMPUESTO A	ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada

Farmacología:

20 Inhibición sinérgica de liberación de TNF α sistémica inducida por LPS, en ratas, mediante una combinación de ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada y 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida (COMPUESTO A)

Animales: ratas macho Sprague Dawley 200-280g

Fármacos: ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada (Alexis Pharmaceuticals, San Diego, CA, USA) y COMPUESTO A (ALTANA Pharma, Konstan, Alemania).

25 Métodos: Los fármacos se administraron mediante sonda nasogástrica como una suspensión en methocel / polietilenglicol 400 1h antes de la administración intravenosa de LPS (0,1 mg/kg). Se indujo la eutanasia 90 minutos más tarde inyectando pentobarbital (48 mg/kg) y heparina (1.000 U/kg). La sangre heparinizada se obtuvo mediante punción cardíaca. La sangre se centrifugó (21.000 x g, 4°C, 15 min), y las muestras de plasma se mantuvieron congeladas a -80°C hasta la determinación de los niveles de TNF α mediante un kit de ELISA comercialmente disponible (Quantakine®M, inmuno ensayo de TNF α de rata, R&D, MN, USA).

30 Estadística: Todos los datos se dan como media \pm SEM. Las significancias se calcularon sobre las concentraciones primarias de TNF α en comparación con el grupo de control expuesto a LPS usando ANOVA con la prueba de Dunnett subsiguiente proporcionada por el paquete de software GraphPadPrism. Las diferencias con $p < 0,05$ se consideraron significativas. Las curvas de respuesta frente a la dosis se calcularon mediante análisis de regresión no lineal, con límites fijos de 0 a 100% de inhibición. Los valores de la dosis inhibidora al 50% (ED₅₀) se derivaron de las curvas de respuesta frente a la dosis.

35 Resultados: La liberación de TNF α sistémica inducida por LPS fue inhibida de forma dependiente de la dosis por el COMPUESTO A y por ATORVASTATINA cálcica, con valores de ED₅₀ de 0,14 mg/kg (Fig. 1) y 23 mg/kg (Fig.2), respectivamente. El COMPUESTO A, a una dosis de 0,013 mg/Kg (1% de incremento frente a placebo), así como ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada, a una dosis de 0,5 mg/kg (11% de disminución frente a placebo), no mostraron efectos significativos. Sin embargo, la combinación de COMPUESTO A (0,13 mg/kg con ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada (0,5 mg/kg) condujo inesperadamente a una inhibición significativa de > 50% (P<0,01).

40 Conclusión: La combinación de dosis subefectivas del inhibidor de PDE4 COMPUESTO A y el inhibidor de HMG-CoA reductasa ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada mostró inesperadamente una inhibición potente (sinérgica) y efectiva de procesos inflamatorios.

45

Descripción de las figuras:

En las figuras, ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada se indica simplemente como "ATORVASTATINA Ca"

Figura 1: Inhibición de liberación de $\text{TNF}\alpha$ (sistémica) inducida por LPS, en ratas, por el COMPUESTO A.

5 Figura 2: Inhibición de liberación de $\text{TNF}\alpha$ (sistémica) inducida por LPS, en ratas, por ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada

Figura 3: Inhibición de liberación de $\text{TNF}\alpha$ (sistémica) inducida por LPS, en ratas, por una combinación de COMPUESTO A y ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de PDE4, una cantidad de un inhibidor de HMG-CoA reductasa, y al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable, en la que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y en la que la primera la cantidad y la segunda cantidad comprenden juntas una cantidad efectiva para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria.
2. Un producto de combinación que comprende los componentes: (A) una cantidad de un inhibidor de PDE4; (B) una cantidad de un inhibidor de HMG-CoA reductasa; en el que la primera y la segunda cantidad comprenden juntas una cantidad efectiva para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria, en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable, y en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
3. Un kit que comprende los componentes: (A) una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de PDE4, en mezcla con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable; (B) una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de HMG-CoA reductasa, en mezcla con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable; en el que la primera y la segunda cantidad comprenden juntas una cantidad efectiva para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria, y en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}acetamida.
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, en la que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada.
6. Producto de combinación según la reivindicación 2, en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}acetamida.
7. Producto de combinación según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 6, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada.
8. Kit según la reivindicación 3, en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}acetamida.
9. Kit según cualquiera de las reivindicaciones 3 y 8, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada.
10. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 ó 5, en la que la neumopatía inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en asma, COPD, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, e hipertensión pulmonar.
11. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 ó 5, en la que la neumopatía inflamatoria es COPD.
12. Producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 6 ó 7, en el que la neumopatía inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en asma, COPD, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, e hipertensión pulmonar.
13. Producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 6 ó 7, en el que la neumopatía inflamatoria es COPD.
14. Kit según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 8 ó 9, en el que la neumopatía inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en asma, COPD, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, e hipertensión pulmonar.
15. Kit según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 8 ó 9, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es COPD.
16. Uso de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa para la fabricación de un medicamento, en

particular la composición farmacéutica según la invención, para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria, en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5 17. Uso de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de HMG-CoA reductasa para la fabricación de un medicamento coadministrable secuencial o separadamente, en particular el producto de combinación o kit según la invención, para el tratamiento preventivo o curativo de una neumopatía inflamatoria, en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 18. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 17, en el que el inhibidor de PDE4 es 2-{4-[(4aS,8aR)-4-(3,4-dimetoxifenil)-1-oxo-4a,5,8,8a-tetrahidro-1H-ftalazin-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida.
19. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16, 17 ó 18, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada.
- 15 20. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el que la neumopatía inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en asma, COPD, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, e hipertensión pulmonar.
21. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en el que la neumopatía inflamatoria es COPD.
- 20 22. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 10 u 11, que comprende mezclar el inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el inhibidor de HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Figura 1: Inhibición de la liberación de $\text{TNF}\alpha$ (sistémica) inducida por LPS, en ratas, por el COMPUESTO A

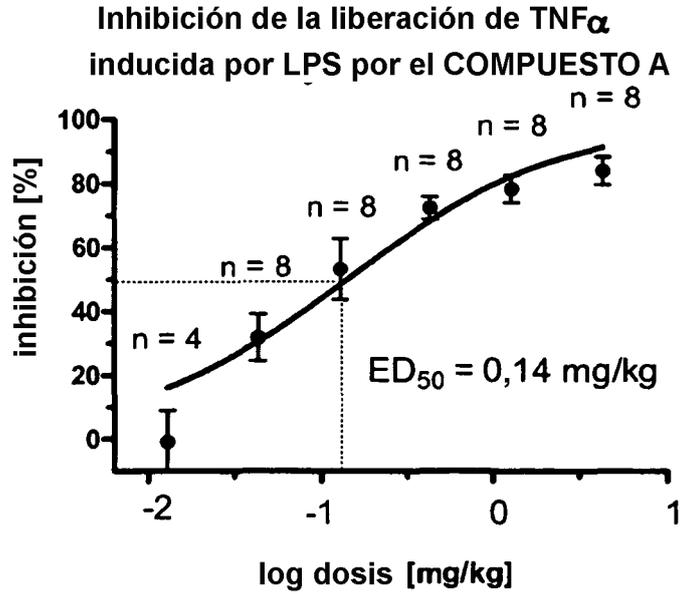


Figura 2: Inhibición de la liberación de $\text{TNF}\alpha$ (sistémica) inducida por LPS, en ratas, por ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada

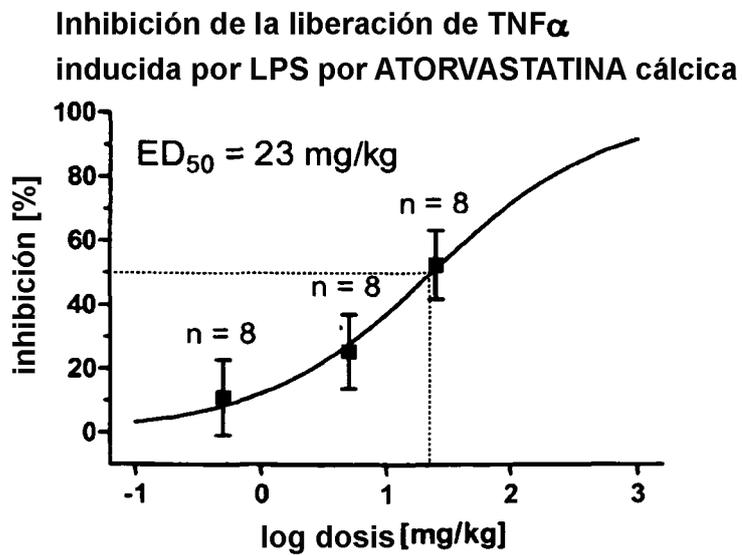


Figura 3: Inhibición de la liberación de TNF α (sistémica) inducida por LPS, en ratas, por una combinación de COMPUESTO A y ATORVASTATINA hemicálcica sesquihidratada

