

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 378**

51 Int. Cl.:
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03704652 .1**
96 Fecha de presentación: **19.02.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1478399**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

54 Título: **Forma farmacéutica oral que contiene un inhibidor de la PDE 4 como ingrediente activo y polivinilpirrolidona como excipiente**

30 Prioridad:
20.02.2002 EP 02003811
20.02.2002 DE 10207160

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.07.2012

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

72 Inventor/es:
DIETRICH, Rango;
EISTETTER, Klaus y
NEY, Hartmut

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 384 378 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

Forma farmacéutica oral que contiene un inhibidor de la PDE 4 como ingrediente activo y polivinilpirrolidona como excipiente

5

Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe una forma farmacéutica para administración oral de un inhibidor de la PDE 4 como ingrediente activo en forma de comprimido o gragea para tratar enfermedades tales como asma u obstrucciones de las vías respiratorias. La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para producir la forma farmacéutica.

10

Técnica anterior

Los inhibidores de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE, por sus siglas en inglés) (específicamente de tipo 4) son en la actualidad de especial interés como una nueva generación de ingredientes activos para tratar trastornos inflamatorios, especialmente inflamaciones de las vías respiratorias tales como asma u obstrucciones de las vías respiratorias (tal como, por ejemplo, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Una serie de inhibidores de la PDE 4 está experimentando en la actualidad ensayo clínico avanzado.

15

En la patente internacional WO 00/50011 y la patente internacional WO 01/32165, que se refieren a formas farmacéuticas con suministro controlado o prolongado de un inhibidor de la PDE 4, se señala que los efectos secundarios del SNC no deseados pueden hacerse manifiesto en el suministro de ciertos inhibidores de la PDE 4 tales como Ariflo® (INN: cilomilast) en dosis mayores. La patente internacional WO 00/50011 y la patente internacional WO 01/32165 ven esto como un riesgo particular con formas farmacéuticas de liberación inmediata del ingrediente activo y proponen, por lo tanto, administrar el inhibidor de la PDE 4 Ariflo® (INN: cilomilast) en formas farmacéuticas con liberación controlada o prolongada. Otra forma farmacéutica de liberación inmediata de cilomilast se describe en la patente internacional WO 01/60358.

20

La patente de EE.UU. 5.286.494 propone una forma farmacéutica con liberación controlada o prolongada para el inhibidor de la PDE 4 Rolipram, cuya solubilidad es pequeña. Sin embargo, la producción de formas farmacéuticas con liberación controlada o prolongada de ingrediente activos poco solubles puede ser técnicamente complicada, haciéndose referencia a ello, por ejemplo, en la patente de EE.UU. 5.286.494.

25

La solubilidad de los ingrediente activos de la clase de inhibidores de la PDE 4 en agua y sistemas acuosos puede ser baja, dependiendo de la estructura química. Así, la solubilidad en agua encontrada para el inhibidor de la PDE 4 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast), que se describe en la patente internacional WO 95/01338, es sólo 0,53 mg/l a 21°C. La biodisponibilidad de una sustancia medicinal depende esencialmente de la liberación de la sustancia medicinal de la forma farmacéutica. Liberación y disolución más rápida de la sustancia medicinal de la formulación significa absorción más rápida de la misma. Con sustancias medicinales que son poco solubles en agua, por lo tanto, la biodisponibilidad está limitada con frecuencia por la solubilidad o velocidad de disolución. Esto hace muy difícil producir formas farmacéuticas adecuadas. La patente internacional WO 02/45693 que representa el estado de la técnica en el Art. 54 (3) EPC, describe una preparación en que un ingrediente activo, especialmente roflumilast, su N-óxido o una sal farmacológicamente adecuada del mismo, se dispersa o se disuelve esencialmente de manera uniforme en una matriz de excipiente constituida por uno o más excipientes seleccionados del grupo de: alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

30

35

40

45

Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma farmacéutica para administración oral de inhibidores de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña, forma que se puede producir sin gran complejidad técnica, que tiene en cuenta la baja solubilidad del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña y que da como resultado una biodisponibilidad aceptable, rápida, del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña, de manera que se consiguen niveles de suero que son requeridos para obtener el efecto farmacológico deseado rápidamente sin que lleguen a ponerse de manifiesto efectos secundarios.

50

55

Ahora se ha encontrado, sorprendentemente, que este objeto se puede conseguir mediante una forma farmacéutica para administración oral de un inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña, empleándose polivinilpirrolidona (PVP) como aglutinante para la forma farmacéutica. Comparado con las formas farmacéuticas en que no se emplea PVP como aglutinante, la forma farmacéutica de la invención muestra propiedades farmacocinéticas claramente mejoradas. Así, en particular en relación con la biodisponibilidad del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña, se observa una absorción más rápida y así un comienzo más rápido del efecto farmacológico con las formas farmacéuticas de la invención, comparado con formas farmacéuticas sin PVP. La forma farmacéutica oral de la invención es preferiblemente una forma farmacéutica sólida en forma de comprimido o gragea. Es preferiblemente una forma farmacéutica oral sólida con liberación inmediata del ingrediente activo (forma farmacéutica oral, sólida,

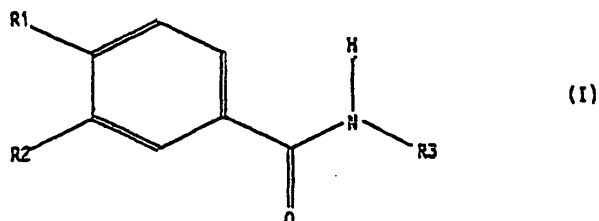
60

65

de liberación inmediata).

La invención se refiere, por lo tanto, a una forma farmacéutica en forma de comprimido o gragea para administración oral de un inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña, que comprende el inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña junto con polivinilpirrolidona como aglutinante y otro u otros más excipientes farmacéuticos adecuados.

El inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña es preferiblemente según la invención un compuesto del grupo de compuestos de la fórmula I:



en que

- R1 es difluorometoxi,
- R2 es ciclopropilmetoxi y
- R3 3,5-dicloropirid-4-ilo,

las sales del compuesto y el N-óxido de la piridina y las sales del mismo y en el que la forma farmacéutica no comprende el inhibidor de la PDE 4 dispersado o disuelto esencialmente de manera uniforme en una matriz de disolvente constituida por uno o más excipientes seleccionados del grupo de: alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

Este compuesto tiene el nombre químico N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-benzamida (INN: roflumilast).

Sales adecuadas para compuestos de la fórmula I - dependiendo de la sustitución- son todas las sales de adición de ácido pero, en particular, todas las sales con bases. Se puede hacer mención particular de las sales farmacológicamente aceptables de los ácidos y las bases, inorgánicos y orgánicos, usados normalmente en tecnología farmacéutica. Sales farmacológicamente inaceptables que pueden ser, por ejemplo, los productos iniciales del procedimiento para preparar los compuestos de la invención en la escala industrial se convierten en sales farmacológicamente aceptables por procedimientos conocidos por el experto. Los adecuados por una parte son 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, 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 3-hidroxi-2-naftoico, siendo los ácidos empleados para preparar las sales en la relación equimolar de cantidades o una que difiera de la misma - dependiendo de si el ácido es monobásico o polibásico y dependiendo de qué sal se desee.

Por otra parte, también son particularmente adecuadas sales con bases. Ejemplos de sales básicas que se pueden mencionar son: sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, empleándose una vez más las bases para preparar las sales en la relación equimolar de cantidades o una que difiera de ella.

El inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña es preferiblemente un inhibidor de la PDE 4 con una solubilidad en agua menor que o igual a 100 miligramos/litro, preferiblemente en particular con una solubilidad en agua menor que o igual a 1 miligramo/litro, a una temperatura de 15 a 25°C, en particular a 21°C. Este compuesto es preferiblemente en particular uno de la fórmula I.

Los compuestos ya mencionados de la fórmula I y el uso de estos compuestos como Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 4 se describen en la solicitud de patente internacional WO 095/01338.

Más excipientes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en la forma farmacéutica de la invención son

- excipientes farmacéuticos tales como cargas, aglutinantes adicionales, disgregantes de comprimidos u otros lubricantes y agentes de liberación. Otros excipientes adecuados que pueden estar presentes en la forma farmacéutica de la invención son, por ejemplo, sustancias saborizantes (tales como sabores y edulcorantes), sustancias tampón, conservantes, sustancias colorantes (tales como óxido de hierro amarillo o rojo) u otros emulsionantes. Normalmente se añaden saborizantes en una proporción de desde 0,05 a 1% en peso. Otras sustancias aromatizantes, a modo de ejemplo, son ácidos tales como ácido cítrico, edulcorantes tales como sacarina, aspartamo, ciclamato de sodio o maltol, que se añaden según el resultado deseado.
- La polivinilpirrolidona (PVP) empleada según la invención es, en particular, una PVP soluble en agua con un peso molecular promedio por encima de 2.000, preferiblemente por encima de 20.000. Ejemplos que se pueden mencionar son Kollidon 12 PF (peso molecular 2.000-3.000), Kollidon 17 PF (peso molecular 7.000-11.000), Kollidon 25 (peso molecular 28.000-34.000), Kollidon 30 (peso molecular 44.000-54.000), Kollidon 90 F (peso molecular 1.000.000-1.500.000). Se puede mencionar como preferida la PVP de mayor peso molecular tal como, por ejemplo, Kollidon 25, Kollidon 30 y Kollidon 90 F.
- Es posible si se desea emplear además de PVP otros aglutinantes tales como poli(acetato de vinilo) (por ejemplo, Kollidon® VA 64), gelatina, mucílago de almidón de maíz, almidones previamente hinchados (Almidón 1.500), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (L-HPC).
- Cargas adecuadas según la invención son cargas tales como carbonato de calcio (por ejemplo, MagGran® CC o Destab® 95) y carbonato de sodio, alcoholes de azúcar tales como manitol (por ejemplo, Perlitol® o Parteck® M), sorbitol (por ejemplo, Karion®), xilitol o maltitol, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón de trigo, celulosa microcristalina, sacáridos tales como glucosa, lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada), levulosa, sacarosa y dextrosa. También es posible si se desea usar mezclas de los mismos. Se pueden mencionar como preferidos almidón de maíz, celulosa microcristalina y lactosa.
- Ejemplos de lubricantes y agentes de liberación adecuados que se pueden mencionar son: estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco y sílice anhídrico coloidal (Aerosil).
- Disgregantes adecuados según la invención son, en particular, polivinilpirrolidona insoluble (PVP insoluble, crospovidona), carboximetilalmidón sódico [= almidón glicolato sódico], carboximetilcelulosa sódica, ácido algínico y almidones capaces de soportar la función de un disgregante (por ejemplo, Almidón 1.500).
- La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma farmacéutica acabada) de inhibidor de la PDE 4 en la forma farmacéutica de la invención es normalmente, dependiendo de la naturaleza del inhibidor de la PDE 4, de 0,01 a 50% en peso. La proporción de inhibidor de la PDE 4 es preferiblemente hasta 20% en peso.
- La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma farmacéutica acabada) de aglutinante (PVP y, en el caso de que sea apropiado, otros aglutinantes) puede ser preferiblemente según la invención de 0,5 a 20% en peso. La proporción de PVP es preferiblemente de 1 a 5% en peso, preferiblemente en particular 2 a 3% en peso.
- La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma farmacéutica acabada) de carga en el comprimido de la invención es ventajosamente de 40 a 99% en peso. La proporción de carga es preferiblemente de 60 a 97% en peso.
- La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma farmacéutica acabada) de disgregante en el comprimido de disgregación de manera rápida puede ser normalmente hasta 35% en peso. La proporción de disgregante es preferiblemente de 2 a 20% en peso. La proporción de disgregante es preferiblemente en particular de 5 a 10% en peso.
- La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma farmacéutica acabada) de lubricante o agente de liberación en el comprimido de disgregación de manera rápida es normalmente de 0,1 a 5% en peso. La proporción de lubricante o agente de liberación es preferiblemente de 0,3 a 3% en peso. La proporción de lubricante o agente de liberación es preferiblemente en particular de 0,5 a 2% en peso.
- En una realización preferida de la invención, la forma farmacéutica es un comprimido. Se prefiere que el comprimido, además del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña y PVP, comprenda como excipientes farmacéuticos adicionales al menos una carga y al menos un lubricante o agente de liberación.
- La preparación farmacéutica de la invención se puede producir por procedimientos conocidos por el experto para producir comprimidos y grageas.
- En una realización de la invención, la forma farmacéutica de la invención se produce mediante la producción de una disolución sólida del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña en el aglutinante PVP como portador. Esto puede tener lugar, por ejemplo, por el método de los disolventes en que PVP, el inhibidor de la PDE 4 y, en el caso

de que sea apropiado, otros excipientes farmacéuticos se disuelven en un disolvente adecuado y el disolvente se elimina con posterioridad de nuevo por: secado por atomización, secado normal, secado al vacío o liofilización. Se ha encontrado, sorprendentemente, que la producción de la disolución sólida también es posible mediante el método de mezcla en que un inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña y, en el caso de que sea apropiado, otros excipientes farmacéuticos, se mezclan vigorosamente junto con PVP.

La invención también se refiere además a una disolución sólida de un inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña en el aglutinante PVP como portador. Una disolución sólida del inhibidor de la PDE 4 en el aglutinante PVP como portador significa según la invención una disolución sólida con estructura amorfa en que el inhibidor de la PDE 4 está en forma de dispersión molecular en el material portador.

En el caso de tratamiento adicional de una disolución sólida para comprimidos o grageas, la disolución sólida se puede tratar como componente ingrediente activo junto con los componentes de carga, aglutinante, disgregante y lubricante por procedimientos de producción familiares para el experto para proporcionar las formas farmacéuticas orales de la invención.

La invención, por lo tanto, también se refiere a un procedimiento para producir una forma farmacéutica en forma de comprimido o gragea para administración oral de un inhibidor de la PDE 4, que comprende las etapas: (a) producción de una preparación de ingrediente activo en forma de una disolución sólida en PVP del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña, (b) producción de una mezcla de una preparación de ingrediente activo y excipientes farmacéuticos y (c) granulación de la mezcla obtenida en (b) con una disolución acuosa de PVP.

En el caso de formas farmacéuticas de la invención en forma de comprimidos, los gránulos obtenidos en (c) pueden comprimirse, después de secado y mezcla con lubricantes o agentes de liberación, en una prensa para comprimidos. En el caso de formas farmacéuticas de la invención en forma de grageas, los gránulos húmedos obtenidos en (c) se pueden tratar por la extrusora/el procedimiento de esferoidización para grageas adecuadas. Alternativamente, se pueden aplicar dispersiones/suspensiones de una preparación de ingrediente activo en forma de una disolución sólida en PVP del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña en un disolvente adecuado a portadores de tipo gragea (por ejemplo, bolitas de azúcar o grageas que contienen HPMC).

En otra realización preferida de la invención, la forma farmacéutica de la invención se produce por granulación de una mezcla de ingrediente activo y excipientes farmacéuticos con una disolución acuosa de PVP, secado de los gránulos y, si se desea, mezcla de otros excipientes farmacéuticos. Se pueden tratar además después preparaciones húmedas obtenidas después de granulación a grageas y se pueden envasar con posterioridad en cápsulas. Los gránulos secos se pueden comprimir - si se desea después de la mezcla de otros excipientes farmacéuticos - después de mezcla con un agente de liberación, en una prensa para comprimidos. La granulación preferiblemente tiene lugar en un granulador de lecho fluidizado en condiciones adecuadas. Es posible, por otra parte, si se desea, que el ingrediente activo se mezcle con otros excipientes farmacéuticos en forma de trituración con un excipiente farmacéutico (especialmente una carga). Esto se prefiere en particular cuando el contenido en ingrediente activo en la forma farmacéutica es menor que 5% en peso. Tal trituración puede obtenerse normalmente por molienda del ingrediente activo con un excipiente farmacéutico (especialmente una carga).

La invención también se refiere, por lo tanto, a un procedimiento para producir una forma farmacéutica en forma de comprimido o gragea para administración oral de un inhibidor de la PDE 4 que comprende las etapas:

(a) producción de una mezcla del ingrediente activo y excipientes farmacéuticos y

(b) granulación de la mezcla obtenida en (a) con una disolución acuosa de PVP.

La forma farmacéutica de la invención se produce preferiblemente en particular por granulación de una mezcla de:

(a) inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña, o una trituración del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña con almidón de maíz,

(b) almidón de maíz y

(c) lactosa monohidratada

con una disolución acuosa de PVP, secado de los gránulos, mezcla de los gránulos con un agente de liberación y compresión en una prensa para comprimidos. El inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña es, en este caso, preferiblemente en particular roflumilast, las sales del mismo, el N-óxido de la piridina y sales del mismo.

Alternativamente, la forma farmacéutica de la invención se produce preferiblemente en particular por granulación de una mezcla de:

(a) inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña o una trituración del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña con almidón de maíz,

(b) almidón de maíz,

(c) celulosa microcristalina y

(d) carboximetilalmidón sódico

con una disolución acuosa de PVP, secado de los gránulos, mezcla de los gránulos con un agente de liberación y compresión en una prensa para comprimidos. El inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña es, en este caso, preferiblemente en particular roflumilast, las sales del mismo, el N-óxido de la piridina y sales del mismo.

En una realización preferida además de la invención, la forma farmacéutica de la invención se produce por granulación de una mezcla de excipientes farmacéuticos con una suspensión del ingrediente activo en una disolución acuosa de PVP, secado de los gránulos y, si se desea, mezcla de más excipientes farmacéuticos. Las preparaciones obtenidas de esta forma se pueden comprimir entonces, después de mezcla con un agente de liberación, en una prensa para comprimidos. La granulación tiene lugar preferiblemente en un granulador de lecho fluidizado en condiciones adecuadas.

La invención, por lo tanto, también se refiere a un procedimiento para producir una forma farmacéutica en forma de comprimido o gragea para administración oral de un inhibidor de la PDE 4 que comprende las etapas:

(a) producción de una mezcla de excipientes farmacéuticos y

(b) granulación de la mezcla obtenida en (a) con una suspensión del ingrediente activo en una disolución acuosa de PVP.

La forma farmacéutica de la invención se produce preferiblemente en particular por granulación de una mezcla de almidón de maíz y lactosa monohidratada con una suspensión del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña en una disolución acuosa de PVP, secado de los gránulos, mezcla de los gránulos con un agente de liberación y compresión en una prensa para comprimidos.

Se ha encontrado sorprendentemente que las formas farmacéuticas de la invención producidas empleando mezclas físicas o trituraciones del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña con una carga (por ejemplo, por molienda, mezcla vigorosa o extrusión) y posterior granulación con disoluciones acuosas de PVP o producidas empleando suspensiones de granulación de inhibidores de la PDE 4 en disoluciones acuosas de PVP, tienen propiedades ventajosas similares en relación con la biodisponibilidad del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña como las formas farmacéuticas producidas por producción primero de disoluciones sólidas de PVP e inhibidor de la PDE 4. Esto sugiere que en la producción de las formas farmacéuticas de la invención basada en mezclas físicas o trituraciones del inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña con una carga, que se granulan con posterioridad con disoluciones acuosas de PVP o en cuya preparación se emplean suspensiones de granulación de inhibidores de la PDE 4 en disoluciones acuosas de PVP, sorprendentemente hay interacciones entre PVP e inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es pequeña, como las que tienen lugar en la disolución sólida de PVP e inhibidor de la PDE 4. En la producción de las formas farmacéuticas de la invención, por lo tanto, también es posible dispensar con la variante más técnicamente elaborada de producción de una disolución sólida por el método de los disolventes.

Descripción de la figura

La Figura 1 muestra el transcurso en el tiempo de la concentración promedio en suero de roflumilast después de administración oral de 0,5 mg (2 comprimidos conteniendo cada uno 0,25 mg) de roflumilast de formas farmacéuticas de la invención comparado con una forma farmacéutica que no contiene PVP.

La producción de comprimidos y preparaciones de la invención se describe a modo de ejemplo a continuación. Los siguientes ejemplos explican la invención con más detalle sin restringirla.

Ejemplos

Producción de comprimidos de la invención

Ejemplo A

Peso basado en un comprimido que contiene 0,1 mg de roflumilast

1.	Roflumilast (micronizado)	0,100 mg
2.	Lactosa monohidratada	49,660 mg
3.	Almidón de maíz	13,390 mg
4.	Polividona K90	1,300 mg
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,650 mg
	Total	65,100 mg

5 Producción: Se mezcla (1) con parte de (3) y se produce una trituration en un molino planetario. Se pone la trituration junto con (2) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada y se seca en condiciones adecuadas. Se añade (5) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 65,1 mg.

Ejemplo B

10 **Peso basado en un comprimido que contiene 0,125 mg de roflumilast**

1.	Roflumilast	0,125 mg
2.	Lactosa monohidratada	49,660 mg
3.	Almidón de maíz	13,390 mg
4.	Polividona K90	1,300 mg
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,650 mg
	Total	65,125 mg

15 Producción: Se mezcla (1) con parte de (3) y se produce una trituration en un molino planetario. Se pone la trituration junto con (2) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada y se seca en condiciones adecuadas. Se añade (5) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 65,125 mg.

Ejemplo C

20 **Peso basado en un comprimido que contiene 0,25 mg de roflumilast**

1.	Roflumilast	0,250 mg
2.	Celulosa microcristalina	33,900 mg
3.	Almidón de maíz	2,500 mg
4.	Polividona K90	2,250 mg
5.	Carboximetilalmidón sódico (tipo A)	20,000 mg
6.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,600 mg
	Total	59,500 mg

25 Producción: Se mezcla (1) con parte de (3) y se produce una trituration en un molino planetario. Se pone la trituration junto con (2), (5) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada y se seca en condiciones adecuadas. Se añade (6) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 59,5 mg.

Ejemplo D

30 **Peso basado en un comprimido que contiene 0,25 mg de roflumilast**

1.	Roflumilast	0,250 mg
2.	Lactosa monohidratada	49,660 mg
3.	Almidón de maíz	13,390 mg
4.	Polividona K90	1,300 mg
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,650 mg
	Total	65,250 mg

35 Producción: Se mezcla (1) con parte de (3) y se produce una trituration en un molino planetario. Se pone la

trituration junto con (2) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada y se seca en condiciones adecuadas. Se añade (5) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 65,25 mg.

5

Ejemplo E**Peso basado en un comprimido que contiene 0,5 mg de roflumilast**

1.	Roflumilast	0,500 mg
2.	Lactosa monohidratada	49,660 mg
3.	Almidón de maíz	13,390 mg
4.	Polividona K90	1,300 mg
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,650 mg
	Total	65,500 mg

10

Producción: Se mezcla (1) con parte de (3) y se produce una trituration en un molino planetario. Se pone la trituration junto con (2) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada y se seca en condiciones adecuadas. Se añade (5) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 65,500 mg.

15

Ejemplo F**Peso basado en un comprimido que contiene 0,5 mg de roflumilast**

1.	Roflumilast	0,500 mg
2.	Lactosa monohidratada	99,320 mg
3.	Almidón de maíz	26,780 mg
4.	Polividona K90	2,600 mg
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	1,300 mg
	Total	130,500 mg

20

Producción: Se mezcla (1) con parte de (3) y se produce una trituration en un molino planetario. Se pone la trituration junto con (2) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada y se seca en condiciones adecuadas. Se añade (5) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 130,5 mg.

25

Ejemplo G**Peso basado en un comprimido que contiene 2,5 mg de roflumilast**

1.	Roflumilast	2,500 mg
2.	Celulosa microcristalina	33,900 mg
3.	Almidón de maíz	2,500 mg
4.	Polividona K90	2,250 mg
5.	Carboximetilalmidón sódico (tipo A)	20,000 mg
6.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,600 mg
	Total	61,750 mg

30

Producción: Se mezcla (1) con parte de (3) y se produce una trituration en un molino planetario. Se pone la trituration junto con (2), (5) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada y se seca en condiciones adecuadas. Se añade (6) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 61,75 mg.

35

Ejemplo H

Producción de comprimidos que contienen 0,1 mg de roflumilast como ingrediente activo (peso para un lote de 70.000 comprimidos)

40

1.	Roflumilast (micronizado)	7,000 g
2.	Lactosa monohidratada	3.476,200 g
3.	Almidón de maíz	937,300 g
4.	Polividona K90	91,000 g
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	45,500 g
	Total	4.557,000 g

5 Producción: Se mezcla (1) con 70 g de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. Se pone la trituración junto con (2) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada. (Presión de pulverización: 300 kPa (3 bar); temperatura del producto: 28-33°C; caudal de aire en el primer tercio del proceso de pulverización: 100 m³/h; caudal de aire con posterioridad durante el proceso de pulverización: 150 m³/h; temperatura del aire de entrada: 40-70°C; velocidad de pulverización: 30-40 g/min). Una vez terminada la pulverización, se realiza secado hasta que la temperatura del producto alcanza 34°C. Se hacen pasar los gránulos por un tamiz de 10 acero inoxidable con un ancho de malla de 0,8 mm y se mide la humedad superficial relativa y se ajusta a un valor en el intervalo 20-50%. Se añade (5) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 65,1 mg.

15 Ejemplos I

Producción de comprimidos que contienen 0,25 mg de roflumilast como ingrediente activo (peso para un lote de 70.000 comprimidos)

1.	Roflumilast (micronizado)	35,000 g
2.	Lactosa monohidratada	3.476,200 g
3.	Almidón de maíz	937,300 g
4.	Polividona K90	91,000 g
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	45,500 g
	Total	4.585,000 g

20 Producción: Se mezclan 19,25 g de (1) con 192,5 g de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. Se pone la trituración junto con (2) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada. (Presión de pulverización: 300 kPa (3 bar), temperatura del producto: 28-33°C; caudal de aire en el primer tercio del proceso de pulverización: 100 m³/h; caudal de aire con posterioridad durante el proceso de pulverización: 150 m³/h; temperatura 25 del aire de entrada: 40-70°C; velocidad de pulverización: 30-40 g/min). Una vez terminada la pulverización, se realiza secado hasta que la temperatura del producto alcanza 34°C. Se hacen pasar los gránulos por un tamiz de acero inoxidable con un ancho de malla de 0,8 mm y se mide la humedad superficial relativa y se ajusta a un valor en el intervalo 20-50%. Se añade (5) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una 30 prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 65,5 mg.

Ejemplo J

Producción de comprimidos que contienen 0,1 mg de roflumilast como ingrediente activo (peso para un lote de 70.000 comprimidos)

35	1.	Roflumilast (micronizado)	7,000 g
	2.	Lactosa monohidratada	3.476,200 g
	3.	Almidón de maíz	937,300 g
	4.	Polividona K90	91,000 g
	5.	Estearato de magnesio (vegetal)	45,500 g
		Total	4.557,000 g

40 Producción Se suspende (1) de manera homogénea en una disolución de granulación de (4) en agua purificada. Se ponen (2) y (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado adecuado y se granula con la suspensión de granulación descrita anteriormente y después se seca. Se añade (5) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 65,1 mg.

Ejemplo K

Producción de comprimidos que contienen 0,25 mg de roflumilast como ingrediente activo (peso para un lote de 70.000 comprimidos)

1.	Roflumilast (micronizado)	35,000 g
2.	Lactosa monohidratada	3.476,200 g
3.	Almidón de maíz	937,300 g
4.	Polividona K90	91,000 g
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	45,500 g
	Total	4.585,000 g

5 Producción: Se suspende (1) de manera homogénea en una disolución de granulación de (4) en agua purificada. Se ponen (2) y (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado adecuado y se granula con la suspensión de granulación descrita anteriormente y se seca. Se añade (5) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 65,25 mg.

10

Ejemplo L**Peso basado en un comprimido que contiene 0,25 mg de roflumilast**

1.	Roflumilast	0,250 mg
2.	Lactosa monohidratada	49,660 mg
3.	Almidón de patata	10,000 mg
4.	Almidón de maíz	3,590 mg
5.	PVP 25	1,500 mg
6.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,650 mg
	Total	65,650 mg

15

20 Producción: Se produce una dispersión de (4) y agua y se suspende (1) de manera homogénea en la misma. Se disuelve (5) en agua y se añade a la dispersión. Se granulan (2) y (3) en un sistema de granulación de lecho fluidizado adecuado con la dispersión en condiciones adecuadas. Se añade (6) a esta mezcla y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 65,650 mg.

20

Ejemplo M**Peso basado en un comprimido que contiene 0,25 mg de roflumilast**

25

1.	Roflumilast	0,250 mg
2.	Lactosa monohidratada	49,660 mg
3.	Almidón de maíz	13,390 mg
4.	Polividona K90	1,300 mg
5.	Gelatina	1,300 mg
6.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,650 mg
	Total	66,550 mg

30 Producción: Se mezcla (1) con parte de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. Se pone la trituración junto con (2) y la cantidad restante de (3) en el envase del producto de un sistema de granulación de lecho fluidizado y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) y (5) en agua purificada y se seca en condiciones adecuadas. Se añade (6) a los gránulos y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 66,55 mg.

30

Ejemplo M1**35 Formulación para uso pediátrico****Peso basado en un comprimido que contiene 0,125 mg de roflumilast**

1.	Roflumilast	0,125 mg
2.	Lactosa monohidratada	49,660 mg
3.	Almidón de maíz	13,390 mg

4.	Polividona K90	1,300 mg
5.	Manitol	32,238 mg
6.	Sabor (Tutti Frutti)	0,329 mg
7.	PVP (insoluble)	12.895 mg
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	1,649 mg
	Total	111,586 mg

La formulación se produce según un procedimiento descrito anteriormente.

5 **Investigaciones físicas y ensayos comparativos con formas farmacéuticas en que no se usó PVP como aglutinante**

Ejemplo N

10 Se determinó el tiempo de disgregación y la liberación de ingrediente activo para una forma farmacéutica que corresponde al ejemplo D.

Tiempo de disgregación: se determinó el tiempo de disgregación usando una máquina para ensayos de disgregación por el método descrito en la Farmacopea Europea. Resultado: 7,08 minutos.

15 Liberación de ingrediente activo: se determinó la liberación de ingrediente activo como se describe en la Farmacopea de EE.UU. (USP XXV; aparato 2).

20 Resultado: Se libera el 78% del ingrediente activo después de 15 minutos y se observa liberación cuantitativa después de 60 minutos.

Ejemplo O

Producción de una forma farmacéutica que contiene roflumilast en que no se usa PVP:

25 **Peso basado en un comprimido que contiene 0,25 mg de roflumilast**

1.	Roflumilast	0,250 mg
2.	Lactosa monohidratada	70,300 mg
3.	Almidón de patata	19,475 mg
4.	Almidón de maíz	3,563 mg
5.	Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)	1,900 mg
6.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,950 mg
	Total	96,438 mg

30 Producción: Se produce una dispersión de (4) y agua y se suspende (1) de manera homogénea en la misma. Se granulan (2) y (3) en un sistema de granulación de lecho fluidizado adecuado con la dispersión en condiciones adecuadas. Se añade (5) a los gránulos secos y se produce una mezcla homogénea. Se añade (5) a esta mezcla y se comprime la mezcla obtenida después de mezcla en una prensa para comprimidos en comprimidos con un peso promedio de 96,438 mg.

Estudio comparativo

35 Diseño: 24 individuos, conversión del periodo 3, aleatorizado; dosis en cada caso 0,5 mg (2 comprimidos que contienen cada uno 0,25 mg de roflumilast). Se investigó la concentración en suero de roflumilast después de administración oral de 0,5 mg (2 comprimidos que contienen cada uno 0,25 mg) de roflumilast para las siguientes formas farmacéuticas:

40 Con PVP como aglutinante:

45 Comprimido que corresponde al ejemplo D, referido como "tratamiento A" de ahora en adelante. Comprimido que corresponde al ejemplo K, referido como "tratamiento B" de ahora en adelante.

Sin PVP como aglutinante:

Comprimido que corresponde al ejemplo O, referido como "tratamiento C" de ahora en adelante.

50 Los resultados se representan en la figura 1. Se observaron mayores niveles en suero considerablemente más

rápidamente después de administración oral para formas farmacéuticas con PVP como aglutinante comparado con formas farmacéuticas sin PVP. La velocidad de absorción aumenta así claramente para las formas farmacéuticas de la invención.

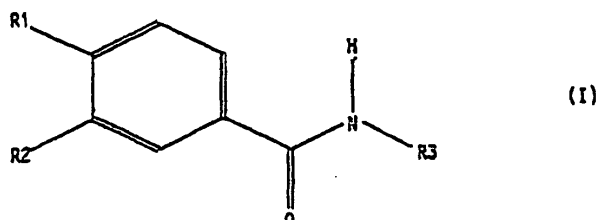
5 **Aplicabilidad industrial**

Las formas farmacéuticas de la invención se pueden emplear para el tratamiento y la prevención de todas las enfermedades consideradas tratables o evitables por el uso de inhibidores de PDE 4. Los inhibidores de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE) selectivos (específicamente de tipo 4) son adecuados, por una parte, como agentes terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias debido a su efecto de dilatación pero también debido a su efecto aumentando la velocidad respiratoria y el estímulo respiratorio) y para eliminar la disfunción eréctil debido al efecto vasodilatador, pero por otra parte especialmente para el tratamiento de trastornos, especialmente de una naturaleza inflamatoria, por ejemplo de las vías respiratorias (profilaxis del asma), de la piel, del sistema nervioso central, del intestino, de los ojos y de las articulaciones, que se activan mediante mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas), derivados del ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citocinas, interleucinas, quimiocinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) o radicales libres de oxígeno y proteasas. Las preparaciones farmacéuticas de la invención se pueden usar, por lo tanto, en medicina humana y veterinaria, por ejemplo, para el tratamiento y la profilaxis de las siguientes enfermedades: trastornos de las vías respiratorias (especialmente inflamatorios e inducidos por alérgenos) agudos y crónicos de diversas etiologías (bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, EPOC); dermatosis (especialmente de una naturaleza proliferativa, inflamatoria y alérgica) tal como, por ejemplo, soriasis (vulgaris), eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico, eccema seborreico, liquen simple, eritema solar, prurito en la región genitoanal, alopecia circunscrita, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermia folicular y extensiva, acné endógeno y exógeno, rosácea y otros trastornos cutáneos proliferativos, inflamatorios y alérgicos; trastornos basados en liberación excesiva de TNF leucotrienos, por ejemplo, trastornos del tipo artrítico (artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis y otros estados artríticos), trastornos del sistema inmunitario (SIDA, esclerosis múltiple), tipos de choque [choque septicémico, choque endotóxico, septicemia gram-negativa, síndrome de choque tóxico y ARDS (síndrome disneico agudo del adulto, por sus siglas en inglés)] e inflamaciones generalizadas en la región gastrointestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); trastornos basados en reacciones inmunológicas anormales alérgicas y/o crónicas en la región de las vías respiratorias superiores (espacio faríngeo, nariz) y regiones adyacentes (senos paranasales, ojos), tales como, por ejemplo, rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y pólipos nasales; pero también trastornos cardíacos que se pueden tratar mediante inhibidores de la PDE, tales como, por ejemplo, fallo cardíaco o trastornos que se pueden tratar debido al efecto relajante de tejidos de los inhibidores de la PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólico de los riñones y uréteres relacionado con piedras en el riñón u otros trastornos del SNC tales como, por ejemplo, depresiones o demencia arterioesclerótica.

Las formas farmacéuticas de la invención comprenden el inhibidor de la PDE 4 en la dosis habitual para el tratamiento de la enfermedad particular. La dosis del ingrediente activo es del orden de magnitud habitual para inhibidores de la PDE, siendo posible administrar la dosis diaria en una o más unidades de dosis. La dosis normal en tratamiento sistémico (oral) está entre 0,001 mg y 3 mg por kilogramo y día. Las formas farmacéuticas preferidas según la invención contienen de 0,01 mg a 5 mg de roflumilast, preferiblemente de 0,05 mg a 2,5 mg, preferiblemente en particular 0,1 mg a 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosis. Ejemplos de preparaciones farmacéuticas de la invención contienen 0,1 mg, 0,125 mg, 0,25 mg y 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosis. Normalmente, se administra una o más de una unidad de dosis de la invención una vez al día. Si se desea, también es posible que se administre una o más unidades de dosis de la invención más de una vez al día.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica en forma de comprimido o gragea para administración oral de un inhibidor de la PDE 4, que comprende el inhibidor de la PDE 4 junto con polivinilpirrolidona y otro u otros más excipientes farmacéuticos adecuados, en la que el inhibidor de la PDE 4 es un compuesto seleccionado del grupo de compuestos de la fórmula I:



en que:

10 R1 es difluorometoxi,

R2 es ciclopropilmetoxi y

15 R3 es 3,5-dicloropirid-4-ilo,

las sales de este compuesto y el N-óxido de la piridina y las sales del mismo y en el que la forma farmacéutica no comprende el inhibidor de la PDE 4 dispersado o disuelto esencialmente de manera uniforme en una matriz de excipiente constituida por uno o más excipientes seleccionados del grupo de: alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

20 2. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la PDE 4 es N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (roflumilast).

25 3. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la PDE 4 es el N-óxido de la piridina del compuesto de fórmula I.

4. La forma farmacéutica según la reivindicación 2, que contiene de 0,01 mg a 5 mg de roflumilast, 0,05 mg a 2,5 mg de roflumilast o 0,1 mg a 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosis.

30 5. La forma farmacéutica según la reivindicación 4, que contiene 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosis.

6. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la proporción en porcentaje de peso basado en la forma farmacéutica acabada de polivinilpirrolidona es de 1 a 5%.

35 7. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la proporción en porcentaje de peso basado en la forma farmacéutica acabada de polivinilpirrolidona es de 2 a 3%.

40 8. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la polivinilpirrolidona se selecciona del grupo que consiste en Koliidon 25 de peso molecular 28.000 – 34.000, Koliidon 30 de peso molecular 44.000 – 54.000 y Koliidon 90 de peso molecular 1.000.000 – 1.500.000.

45 9. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los excipientes farmacéuticos son excipientes del grupo de: cargas, aglutinantes, disgregantes de comprimidos, lubricantes o agentes de liberación, sustancias saborizantes, sustancias tampón, conservantes, sustancias colorantes y emulsionantes.

10. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la proporción, en porcentaje de peso basado en la forma farmacéutica acabada, del inhibidor de la PDE 4 es hasta 20%.

50 11. La forma farmacéutica según la reivindicación 9, que es un comprimido y en la que la proporción, en porcentaje en peso basado en la forma farmacéutica acabada, de carga es de 40 a 39%.

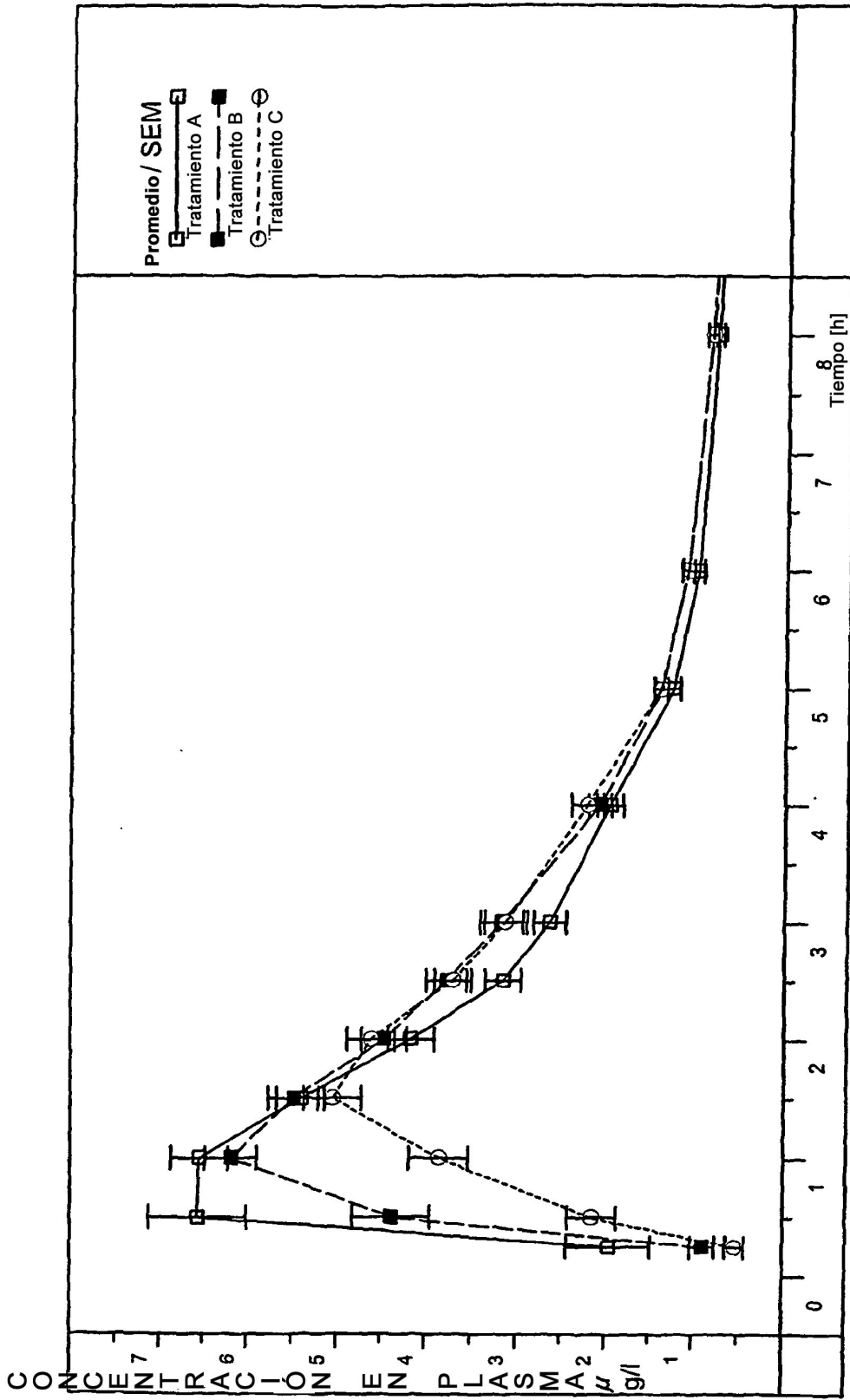
55 12. La forma farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la carga se selecciona del grupo de: carbonato de calcio, carbonato de sodio, alcoholes de azúcares tales como manitol, sorbitol, xilitol o maltitol, almidones tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón de trigo, celulosa microcristalina, sacáridos tales como glucosa, lactosa, lactosa monohidratada, levulosa, sacarosa, dextrosa y mezclas de los mismos.

13. La forma farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la carga se selecciona del grupo de: almidón de maíz, celulosa microcristalina, lactosa y mezclas de los mismos.
- 5 14. La forma farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el lubricante o agente de liberación se selecciona del grupo de: estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco y sílice anhidra coloidal.
15. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, que es un comprimido.
- 10 16. La forma farmacéutica según la reivindicación 15, en la que los excipientes farmacéuticos son al menos una carga y al menos un lubricante o agente de liberación.
17. La forma farmacéutica según la reivindicación 15, que contiene:
- | | | |
|----|---------------------------------|-----------|
| 1. | Roflumilast | 0,125 mg |
| 2. | Lactosa monohidratada | 49,660 mg |
| 3. | Almidón de maíz | 13,390 mg |
| 4. | Polividona K90 | 1,300 mg |
| 5. | Estearato de magnesio (vegetal) | 0,650 mg |
- 15 18. La forma farmacéutica según la reivindicación 15, que contiene:
- | | | |
|----|---------------------------------|-----------|
| 1. | Roflumilast | 0,250 mg |
| 2. | Lactosa monohidratada | 49,660 mg |
| 3. | Almidón de maíz | 13,390 mg |
| 4. | Polividona K90 | 1,300 mg |
| 5. | Estearato de magnesio (vegetal) | 0,650 mg |
- 20 19. La forma farmacéutica según la reivindicación 15, que contiene:
- | | | |
|----|---------------------------------|-----------|
| 1. | Roflumilast | 0,500 mg |
| 2. | Lactosa monohidratada | 49,660 mg |
| 3. | Almidón de maíz | 13,390 mg |
| 4. | Polividona K90 | 1,300 mg |
| 5. | Estearato de magnesio (vegetal) | 0,650 mg |
20. Una forma farmacéutica según la reivindicación 1, que contiene una disolución sólida del inhibidor de la PDE 4 en PVP como portador.
- 25 21. Una forma farmacéutica según la reivindicación 20, en la que la disolución sólida es una disolución sólida con estructura amorfa, en que el inhibidor de la PDE 4 está en forma de dispersión molecular en el material portador.
- 30 22. Un procedimiento para producir una forma farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende las etapas: (a) producción de una mezcla de inhibidor de la PDE 4 de fórmula I según la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticos y (b) granulación de la mezcla obtenida en (a) con una disolución acuosa de polivinilpirrolidona.
- 35 23. Un procedimiento según la reivindicación 22, que comprende además secar los gránulos y opcionalmente mezclar otros excipientes farmacéuticos, mezclar con un agente de liberación y comprimir en una prensa para comprimidos.
24. Un procedimiento según la reivindicación 22, que comprende además tratar preparaciones húmedas obtenidas después de granulación para grageas.
- 40 25. Un procedimiento según la reivindicación 22, en el que la granulación tiene lugar en un granulador de lecho fluidizado en condiciones adecuadas.
26. Un procedimiento según la reivindicación 22, en el que en la etapa (a) el inhibidor de la PDE 4 se mezcla con los otros excipientes farmacéuticos en forma de trituración con un excipiente farmacéutico.
- 45 27. Un procedimiento según la reivindicación 26, cuya trituración se obtiene por molienda del inhibidor de la PDE 4 con un excipiente farmacéutico.

28. Un procedimiento según las reivindicaciones 26 ó 27, en el que el excipiente farmacéutico es una carga.
29. Un procedimiento según la reivindicación 22, que comprende granulación de una mezcla de (a) inhibidor de la PDE 4 de fórmula I según la reivindicación 1 o una trituración del inhibidor de la PDE 4 de fórmula I según la reivindicación 1 con almidón de maíz, (b) almidón de maíz y (c) lactosa monohidratada con una disolución acuosa de polivinilpirrolidona, secado de los gránulos, mezcla de los gránulos con un agente de liberación y compresión en una prensa para comprimidos.
30. Un procedimiento según la reivindicación 22, que comprende granulación de una mezcla de (a) inhibidor de la PDE 4 de fórmula I según la reivindicación 1 o una trituración del inhibidor de la PDE 4 de fórmula I según la reivindicación 1 con almidón de maíz, (b) almidón de maíz, (c) celulosa microcristalina y (d) carboximetilalmidón sódico con una disolución acuosa de polivinilpirrolidona, secado de los gránulos, mezcla de los gránulos con un agente de liberación y compresión en una prensa para comprimidos.
31. Un procedimiento para producir una forma farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende las etapas: (a) producción de una mezcla de excipientes farmacéuticos, (b) granulación de la mezcla obtenida en (a) con una suspensión del inhibidor de la PDE 4 de fórmula I, según la reivindicación 1, en una disolución acuosa de PVP.
32. Un procedimiento según la reivindicación 31, que comprende granulación de una mezcla de almidón de maíz y lactosa monohidratada con una suspensión del inhibidor de la PDE 4 de fórmula I, según la reivindicación 1, en una disolución acuosa de PVP, secado de los gránulos, mezcla de los gránulos con un agente de liberación y compresión en una prensa para comprimidos.
33. Un procedimiento para producir una forma farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende la producción de una disolución sólida de polivinilpirrolidona e inhibidor de la PDE 4 de fórmula I, según la reivindicación 1.
34. Un procedimiento según la reivindicación 33, en el que la disolución sólida es una disolución sólida con estructura amorfa en que el inhibidor de la PDE 4 de fórmula I, según la reivindicación 1, está en forma de dispersión molecular en polivinilpirrolidona.
35. Un procedimiento según la reivindicación 33, en el que la disolución sólida se produce por el método de los disolventes en que se disuelve polivinilpirrolidona, el inhibidor de la PDE 4 y en el caso de que sea apropiado otros excipientes farmacéuticos en un disolvente adecuado, con posterioridad se elimina el disolvente de nuevo por secado por atomización, secado normal, secado al vacío o liofilización.
36. Un procedimiento según la reivindicación 33, en el que la disolución sólida se produce mediante el método de mezcla en que el inhibidor de la PDE 4 y, en el caso de que sea apropiado, otros excipientes farmacéuticos se mezclan vigorosamente junto con polivinilpirrolidona.
37. Un procedimiento para producir una forma farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende las etapas: (a) producción de una preparación de ingrediente activo en forma de una disolución sólida en polivinilpirrolidona del inhibidor de la PDE 4 de fórmula I según la reivindicación 1, (b) producción de una mezcla de una preparación de ingrediente activo y excipientes farmacéuticos y (c) granulación de la mezcla obtenida en (b) con una disolución acuosa de polivinilpirrolidona.
38. Un procedimiento según la reivindicación 37, para producir una forma farmacéutica en la forma de un comprimido, en el que los gránulos obtenidos en la etapa (c) se secan, se mezclan con lubricantes o agentes de liberación y se comprimen en una prensa para comprimidos.
39. Un procedimiento según la reivindicación 37, para producir una forma farmacéutica en forma de grageas, en el que los gránulos húmedos obtenidos en la etapa (c) se tratan por el procedimiento de la extrusora/esferoidización para las grageas adecuadas.
40. Procedimiento para producir una forma farmacéutica según la reivindicación 1, en forma de grageas, en el que se aplican dispersiones/suspensiones de una preparación de ingrediente activo en forma de una disolución sólida en polivinilpirrolidona del inhibidor de la PDE 4 en un disolvente adecuado para portadores de tipo gragea.
41. Procedimiento según la reivindicación 40, en el que los portadores de tipo gragea son bolitas de azúcar o grageas que contienen HPMC.
42. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la fabricación de una forma farmacéutica según la reivindicación 1, para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad que se considera que se puede tratar o prevenir mediante inhibidores de la PDE 4.
43. Uso según la reivindicación 42, en el que la enfermedad se selecciona del grupo de: asma u obstrucciones de las

vías respiratorias.

44. Uso según la reivindicación 43, en el que la enfermedad es EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- 5 45. Uso según la reivindicación 42, en el que la enfermedad se selecciona del grupo de trastornos de las vías respiratorias agudos y crónicos.
46. Uso según la reivindicación 45, en el que la enfermedad se selecciona de bronquitis y bronquitis alérgica.
- 10 47. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 46, en el que el inhibidor de la PDE 4 es N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxibenzamida (roflumilast).
48. Uso según la reivindicación 47, en el que la forma farmacéutica contiene 0,5 mg de roflumilast.



KINTPC Vers. 2.0

FIG.1