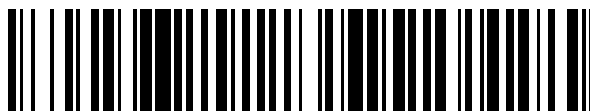


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 670**

51 Int. Cl.:

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 11/08** (2006.01)

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2003 E 07112823 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1849468**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende roflumilast y levocetirizina**

30 Prioridad:

**06.03.2002 EP 02004987**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.04.2013**

73 Titular/es:

**TAKEDA GMBH (50.0%)  
Byk-Gulden-Strasse 2  
78467 Konstanz, DE**

72 Inventor/es:

**WEIMAR, CHRISTIAN;  
BUNDSCHUH, DANIELA;  
BEUME, ROLF y  
WOLLIN, STEFAN-LUTZ**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 400 670 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica que comprende roflumilast y levocetirizina

**5 Campo de aplicación de la invención**

La presente invención se refiere a asociaciones de sustancias farmacéuticamente activas para uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

10 Las sustancias usadas en las asociaciones según la invención son compuestos activos conocidos de la clase de inhibidores de PDE4 y PDE3/4 y compuestos activos de la clase de los antagonistas de los receptores de histamina. Más específicamente, la presente invención se refiere al uso combinado de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST], una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma o solvato de una sal o N-óxido de la misma y ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbencil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

**Antecedentes técnicos conocidos**

20 En la solicitud de patente internacional WO 03/000289 se describen composiciones que comprenden un inhibidor de PDE4 y un antagonista de los receptores H1 y el uso de estas composiciones para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias. En la solicitud de patente europea EP1005865 se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden Nimesulida y Cetirizina. En Allergie et Immunologie, Vol 24, Nº 8, 1.992, págs. 313-319, Andri L. et al han descrito una asociación de Nimesulida con Terfenadina para el tratamiento de rinitis alérgica. En J. Pharmacol. Exp. Therapeut. Vol 297, Nº 1, 2.001, págs. 267-279, Hatzelmann A. et al. han descrito el potencial anti-inflamatorio e inmunomodulador del nuevo inhibidor de PDE4 Roflumilast in vitro. En Allergy, abril de 2.001, vol. 56, nº 4, páginas 339-343, Wang D. Y. et al. han descrito el efecto de cetirizina, levocetirizina y dextrocetirizina sobre la respuesta nasal inducida por la histamina en voluntarios adultos sanos.

**30 Descripción de la invención**

El asma es una enfermedad inflamatoria común de las vías respiratorias, teniendo en cuenta 1 - 3% de todas las visitas de consultorio, 500.000 admisiones al hospital al año y más admisiones al hospital pediátrico que cualquier otra enfermedad sola en los Estados Unidos. Anualmente, más de 5.000 niños y adultos mueren de ataques de asma en los Estados Unidos (William E. S.; Goodmann Gilman A.:The pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª Edición, págs. 152 y 659-682, Mc Graw Hill, Nueva York 1.996).

El asma ya no se puede considerar simplemente como una obstrucción reversible de las vías respiratorias. Se debería considerar en su lugar principalmente como una enfermedad inflamatoria que tiene hiperactividad bronquial y broncoespasmo como sus resultados. La inmunoglobulina E específica de alérgenos (IgE) está ligada a los mastocitos vía receptores de Fc. Es un fragmento obtenido por digestión de papaina de moléculas de inmunoglobulina y contiene la mayoría de los determinantes antigénicos. Cuando se pone en contacto un alérgeno con IgE, los mastocitos se activan y se liberan una serie de mediadores inflamatorios, que incluyen contenidos en gránulos como histamina, proteasas, heparina y factor de necrosis tumoral (FNT), una variedad de moléculas procedentes de la membrana lipídica como prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas (FAP) y una serie de citocinas como interleucina (IL)-1, 3, 4, 5, 6 y 8 y quimiocinas. Se libera una enorme variedad de mediadores que presentan más de un potente efecto sobre la inflamación de las vías respiratorias.

Como resultado de vasodilatación, la vasopermeabilidad aumentada y la adhesividad endotelial aumentada hacia los leucocitos conduce además a un influjo de células inflamatorias como linfocitos, eosinófilos y macrófagos desde la circulación sanguínea a los tejidos. Esto conduce a su vez a la liberación de mediadores que presentan además efectos inflamatorios (Rao A. R. et al. Recent Perspectives in the design of antiasthmatic agents, Pharmazie, 55, 7, 475-482, 2.000).

55 Así, se puede entender que es improbable que los fármacos que afectan a un único mediador puedan tratar satisfactoriamente la enfermedad sola. Como el asma es una de las principales enfermedades que afecta a la humanidad, hay una necesidad de desarrollar fármacos que puedan afectar a una amplia variedad de mediadores.

60 Por lo tanto, es el objeto de la presente invención hacer disponible la terapéutica de las vías respiratorias que satisfaga las siguientes condiciones:

- Influencia simultánea favorable sobre diversos mediadores inflamatorios
- Broncorrelajación y – dilatación marcada
- Buena disponibilidad oral

- Efectos secundarios minoritarios

- Buena conveniencia para tratamiento a largo plazo

5

- Influencia favorable sobre la hiperreactividad bronquial

Ahora se ha encontrado que el uso combinado del inhibidor de PDE4 o uno de PDE3/4 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST], una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma o solvato de una sal o N-óxido de la misma y el antagonista de los receptores de histamina ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbenzil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, satisface de manera excepcional las condiciones ya mencionadas.

10

15

La invención se refiere así al uso combinado de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST], una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma o solvato de una sal o N-óxido de la misma y ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbenzil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

20

Mediante la expresión "inhibidor de PDE4" se quiere decir un inhibidor de fosfodiesterasa selectivo, que inhibe preferentemente la fosfodiesterasa de tipo 4 cuando se compara con otros tipos conocidos de fosfodiesterasa, por ej. tipo 1, 2, 3, 5 etc., según lo cual el compuesto presenta un IC<sub>50</sub> menor (más potente) para la fosfodiesterasa de tipo 4, tal como en el caso en que IC<sub>50</sub> para inhibición de PDE4 sea inferior aproximadamente factor 10 comparado con IC<sub>50</sub> para la inhibición de otro tipo conocido de fosfodiesterasa, por ej. tipo 1, 2, 3, 5 etc.

25

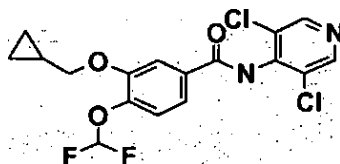
De manera análoga, se define la expresión "inhibidor de PDE3/4". Son conocidos para el experto en la materia métodos para determinar la actividad y selectividad de un inhibidor de fosfodiesterasa. A este respecto se pueden mencionar, por ejemplo, los métodos descritos por Thompson et al. (Adv Cycl Nucl Res 10: 69-92, 1.979), Giembycz et al. (Br J Pharmacol 118: 1.945-1.958, 1.996) y el ensayo de proximidad de centelleo de la fosfodiesterasa de Amersham Pharmacia Biotech.

30

Mediante la expresión "antagonista de los receptores de histamina" se quiere decir antagonistas de los receptores H<sub>1</sub>, en particular los denominados antagonistas de los receptores H<sub>1</sub> de la segunda generación (Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 8. Edición, 2.001, páginas 456-461).

35

Roflumilast se muestra con la ayuda de su fórmula:



40

Roflumilast

En la fórmula anterior no se proporciona ninguna información estereoquímica ni se indican átomos de hidrógeno [-O es de acuerdo con esto -OH, >N es >NH o -N es NH<sub>2</sub>]. Los grupos metilo, por ej. sobre los átomos de oxígeno, se indican por líneas].

45

Se prefieren en la presente memoria sustancias con buena disponibilidad oral.

En el contexto de la presente invención, a menos que se indique de otro modo, un derivado farmacéuticamente aceptable de un ingrediente activo significa una sal o solvato (e. g., hidrato) farmacéuticamente aceptable, un solvato de dicha sal farmacéuticamente aceptable, un N-óxido farmacéuticamente aceptable o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del último.

50

Sales farmacológicamente tolerables adecuadas en la presente memoria son, por una parte, en particular sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico, empleándose los ácidos en preparación de sales - dependiendo de si es un ácido mono- o polibásico y dependiendo de qué sal se desee - en una relación

55

cuantitativa equimolar o una que difiera de la misma. Además, los compuestos activos mencionados también pueden estar presentes como enantiómeros puros o como mezclas de enantiómeros en cualquier relación de mezcla.

5 Por otra parte, también son adecuadas sales con bases. Ejemplos de sales con bases que se pueden mencionar son sales de metal alcalino (litio, sodio, potasio) o calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, en el caso de que en la presente memoria también se empleen las bases en preparación de sal en una relación cuantitativa equimolar o una que difiera de la misma.

10 Algunos de los ingredientes activos usados en la presente invención son capaces de existir en formas estereoisómeras. La invención incluye todos los estereoisómeros de los ingredientes activos y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Tautómeros y mezclas de los mismos de los ingredientes activos también son parte de la presente invención.

15 Según la presente invención, se proporciona en un primer aspecto una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST], una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma o solvato de una sal o N-óxido de la misma y ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-bencil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En un segundo aspecto la invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en asociación, una preparación de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST] y una preparación de ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbencil-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento.

25 En un tercer aspecto la invención proporciona un estuche que comprende una preparación de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST] y una preparación de ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbencil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente con necesidad de las mismas.

30 Se ha encontrado que la administración de ingredientes activos según la invención es ventajosa debido a que – en comparación con la administración de un solo ingrediente activo de los inhibidores de PDE4 y PDE3/4 o la clase de antagonistas de los receptores de histamina – da como resultado una respuesta alérgica temprana reducida y/o una respuesta de vías respiratorias inflamadas temprana reducida.

35 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar por mezcla del primer ingrediente activo con el segundo ingrediente activo. Por lo tanto, en el cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar el primer ingrediente activo 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST] o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma con el segundo ingrediente activo ácido 2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenilbencil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 El primer y segundo ingrediente activo se pueden administrar alternativamente (distinto de en mezcla como se describió anteriormente) simultáneamente, secuencialmente o por separado para tratar enfermedades respiratorias. Por secuencial se quiere decir que el primer y el segundo ingrediente activo se administran uno inmediatamente después del otro. Por separado significa una diferencia de tiempo de administración de hasta 24 h, preferiblemente hasta 12 h.

45 La presente invención proporciona además el uso de una composición farmacéutica o producto farmacéutico según la invención en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

50 Enfermedades respiratorias que se pueden mencionar son, en particular, trastornos bronquiales inducidos por alérgenos - e inflamación - (bronquitis, bronquitis obstructiva, bronquitis espástica, bronquitis alérgica, asma alérgica, asma bronquial, EPOC, rinitis alérgica, estacional y permanente), que se pueden tratar mediante la asociación según la invención también en el sentido de un tratamiento a largo plazo (si se desea con ajuste apropiado de la dosificación de los componentes individuales a las necesidades en ese momento, por ejemplo necesidades sujetas a variaciones relacionadas con la estación).

55 Los ingredientes activos pueden usarse, y podrán usarse por supuesto, como parte de la composición farmacéutica, el producto o preparación farmacéutica, en mezcla con uno o más coadyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

60 Dentro del significado de la presente invención, "uso" se entiende preferiblemente que significa la administración oral de los dos ingredientes activos. Los ingredientes activos también se pueden administrar como una pulverización nasal, un aerosol o como un polvo inhalado. Más métodos de administración, que se pueden mencionar son la administración parenteral (por ej., intravenosa) y la transdérmica de los ingredientes activos.

- 5 La invención incluye por una parte co-administrar los dos fármacos en una forma de suministro tal como una asociación oral fijada (poniendo los dos ingredientes activos en un comprimido), como un inhalador (poniendo los dos ingredientes activos en el mismo inhalador) o como una asociación oral libre (poniendo los dos ingredientes activos en dos comprimidos separados). Por otra parte, incluye también la administración de los fármacos en dos formas de suministro diferentes tales como poniendo el inhibidor de PDE4 en comprimidos y envasado con un inhalador que contiene el antagonista de los receptores de histamina o viceversa.
- 10 El experto en la materia está familiarizado con la base de su conocimiento de experto sobre qué excipientes o coadyuvantes son adecuados para la composición, producto o preparación farmacéutica deseados. Además de disolventes, agentes formadores de gel, excipientes de comprimidos y otros portadores de compuestos activos, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores del sabor, conservantes, solubilizantes, colorantes o activadores de la permeación y agentes complejantes (por ej., ciclodextrinas).
- 15 Las composiciones o preparaciones farmacéuticas según la invención para administración oral están preferiblemente en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, emulsiones, suspensiones o disoluciones, estando el contenido en ingrediente activo ventajosamente entre 0,1 y 95% y por elección apropiada de los excipientes y los coadyuvantes, siendo posible conseguir una forma de administración farmacéutica adaptada de manera precisa al ingrediente o a los ingredientes activos y/o al comienzo deseado de la acción (por ej., una forma de liberación sostenida o una forma entérica).
- 20 Los ingredientes activos según la invención se administran por inhalación preferiblemente en la forma de un aerosol; las partículas de aerosol de composición sólida, líquida o mixta que tienen preferiblemente un diámetro de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ , ventajosamente de 2 a 6  $\mu\text{m}$ .
- 25 La generación del aerosol se puede realizar, por ejemplo, mediante atomizadores de chorro presurizado o atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente por aerosoles medidos presurizados o administración sin propelente de compuestos activos micronizados de cápsulas de inhalación.
- 30 Dependiendo del sistema inhalador usado, además de los compuestos activos las formas de administración contienen adicionalmente los excipientes requeridos, tales como, por ejemplo, propelentes (por ej., Frigen en el caso de aerosoles medidos), sustancias tensoactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, saborizantes, cargas (por ej., lactosa en el caso de inhaladores de polvo) o, si es apropiado, más compuestos activos.
- 35 Para los fines de inhalación, está disponible un gran número de aparatos con que se pueden generar y administrar aerosoles de tamaño de partícula óptimo, usando una técnica de inhalación que sea tan correcta como sea posible para el paciente. Además del uso de adaptadores (espaciadores, extensores) y envases con forma de pera (por ej., Nebulator®, Volumatic®) y dispositivos automáticos que emiten una pulverización del soplador (Autohaler®), para aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores de polvo, están disponibles una serie de soluciones técnicas (por ej., Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o el inhalador descrito en la Solicitud de Patente Europea EP 0 505 321), usando los cuales se puede conseguir una administración óptima de compuesto activo.
- 40 Las composiciones típicas para suministro nasal incluyen las mencionadas anteriormente para inhalación y además incluyen composiciones no presurizadas en la forma de una disolución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua opcionalmente en asociación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que se pueden administrar por bomba nasal.
- 45 Las formulaciones transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, pomada, loción o pasta o están en la forma de un apósito con medicamento, parche o membrana.
- 50 Para los usos terapéuticos ya mencionados las dosis administradas variarán, por supuesto, con el primer y segundo ingrediente activo empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.
- 55 Sin embargo, en general, se obtendrán resultados satisfactoriamente cuando la dosis diaria total del primer ingrediente activo o los primeros ingredientes activos, el PDE4 respectivamente los inhibidores de PDE3/4, cuando se toman por vía oral esté en el intervalo de 1 – 2.000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal. En el caso del inhibidor de PDE4 ROFLUMILAST, la dosis diaria está en un intervalo de 1 - 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal.
- 60 La dosis diaria total del segundo o segundos ingredientes activos, los antagonistas de los receptores de histamina también puede variar dentro de un amplio intervalo (0,1- 1.500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST], una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma o solvato de una sal o N-óxido de la misma y ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-bencil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.
- 15 3. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 1, que comprende mezclar 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST], una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma o solvato de una sal o N-óxido de la misma y ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-bencil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 4. Un producto farmacéutico que comprende, en asociación, una preparación de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST], una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma o solvato de una sal o N-óxido de la misma y una preparación de ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-bencil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento.
- 25 5. Uso de un producto farmacéutico según la reivindicación 4, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.
- 30 6. Un estuche que comprende una preparación de 3-Ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il)-benzamida [DCI: ROFLUMILAST], una sal, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable de la misma o solvato de una sal o N-óxido de la misma, una preparación de ácido [2-[4-[(R)-p-cloro-alfa-fenil-bencil]-1-piperazinil]etoxi]-acético [DCI: LEVOCETIRIZINA] o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo e instrucciones para administración simultánea, secuencial o separada al paciente con necesidad de la misma.
- 35 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5, en el que la enfermedad respiratoria se selecciona de: bronquitis, bronquitis espástica, bronquitis alérgica, asma alérgica, asma bronquial, EPOC y rinitis alérgica, estacional o permanente.