



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 421 916

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 14.03.2006 E 06725035 (7)
 (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 24.04.2013 EP 1861074
- (54) Título: Forma farmacéutica de sabor enmascarado que contiene roflumilast
- (30) Prioridad:

16.03.2005 EP 05102058

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: **06.09.2013**

(73) Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%) Byk-Gulden-Strasse 2 78467 Konstanz, DE

(72) Inventor/es:

BRÜCK-SCHEFFLER, ANTJE y PONTIUS, ALEXANDER

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica de sabor enmascarado que contiene roflumilast

Campo técnico

La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe partículas de sabor enmascarado y formas farmacéuticas para administración oral de roflumilast como ingrediente activo para tratar enfermedades tales como asma u obstrucciones de las vías respiratorias. La invención se refiere adicionalmente a procedimientos para producir las partículas y la forma farmacéutica.

Técnica anterior

20

25

30

35

40

45

50

55

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 (tales como, por ejemplo, EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por sus siglas en inglés). Una serie de inhibidores de la PDE 4 está experimentando en la actualidad ensayo clínico avanzado entre otros el inhibidor de la PDE 4 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxibenzamida (DCI; roflumilast).

La patente internacional WO 03/070279 se refiere a una forma farmacéutica para administración oral de un inhibidor de la PDE 4 cuya solubilidad es ligera, que contiene PVP como aglutinante. Entre otros se menciona el inhibidor de la PDE 4 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxibenzamida (DCI: roflumilast) en relación a la forma farmacéutica.

Para pacientes pediátricos o geriátricos que no pueden tragar un comprimido, serían deseables formas de administración alternativas tales como una suspensión líquida, formulación de gránulos oral o formas de administración bucodispersables para administrar roflumilast. Sin embargo se observa que roflumilast presenta un sabor desagradable respectivamente una sensación de entumecimiento, cuando se expone en la cavidad oral. Superar el sabor desagradable o malo de ciertos ingredientes activos farmacéuticos (fármacos) es un reto continuo para un experto en formulación. Un método comúnmente usado para enmascarar el sabor de sustancias farmacéuticas y medicaciones que saben mal es el recubrimiento mediante una película polimérica, evitándose de ese modo el contacto del ingrediente activo farmacéutico con la lengua y la cavidad oral. Dicho recubrimiento se puede realizar por ej., sobre comprimidos, pildoritas, granulados y cristales de fármacos. Un método comúnmente aplicado para realizar dicho recubrimiento es en recipientes convencionales (principalmente para comprimidos) o en un procedimiento de lecho fluidizado. Para asegurar un recubrimiento apropiado en el lecho fluidizado, el procedimiento de recubrimiento se realiza típicamente empleando un denominado tubo Wurster. En el caso de pildoritas que contienen fármaco, es necesario un procedimiento de fabricación multietapa. Las pildoritas que contienen fármaco se pueden preparar por un procedimiento de extrusión o por estratificación de una sustancia farmacéutica sobre núcleos de pildoritas base hechos de, por ej., celulosa o sacarosa. Para el último método, una disolución o suspensión de la sustancia farmacéutica se pulveriza sobre las pildoritas base. En una segunda etapa del procedimiento la capa de recubrimiento se aplica para enmascarar el sabor. Esto se hace también normalmente en un procedimiento de lecho fluidizado empleando un tubo Wurster. De la misma manera que se recubren las pildoritas, se pueden recubrir cristales de fármacos, comprimidos o granulados.

La patente internacional WO 2005/013944 se refiere a una composición farmacéutica con gusto y con sabor enmascarado que comprende una pluralidad de núcleos farmacéuticamente aceptables, tales como microesferas, comprendiendo dichos núcleos farmacéuticamente aceptables etoricoxib, en las que los núcleos farmacéuticamente aceptables se recubren con una disolución de recubrimiento de sabor enmascarado con gusto en un procedimiento de recubrimiento de una etapa. Sin embargo, el procedimiento como se describe en la patente internacional WO 2005/013944 requiere el suministro de núcleos que contienen etoricoxib en una primera etapa, que se recubren después en un procedimiento de recubrimiento de una etapa con una disolución o dispersión de recubrimiento de sabor enmascarado.

La patente internacional WO 02/45693 se refiere a nuevas preparaciones para un ingrediente activo, que está presente dispersado 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. En el caso de ingredientes activos, que presentan un sabor desagradable o, por ejemplo, muestran un efecto anestésico local en la boca después de administración, se ha observado que se puede enmascarar un sabor desagradable del ingrediente activo y se pueden evitar efectos anestésicos en la boca, mediante preparaciones de la invención. Se menciona roflumilast como ingrediente activo en los ejemplos 17 a 24 y 33.

Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica de sabor enmascarado que comprenda roflumilast, que proporcione un enmascaramiento del sabor eficaz y que se pueda preparar evitando procedimientos de fabricación multietapa.

Descripción de la invención

Sorprendentemente se ha encontrado que el sabor desagradable de roflumilast se puede enmascarar de manera eficaz proporcionando roflumilast en una forma farmacéutica basada en partículas recubiertas que comprende un portador adecuado y una capa de recubrimiento rodeando al portador, cuya capa de recubrimiento comprende un polímero de recubrimiento adecuado, roflumilast y opcionalmente además excipientes farmacéuticamente aceptables. Las partículas recubiertas según la invención se pueden preparar ventajosamente en un procedimiento de una etapa.

La presente invención, por lo tanto, se refiere a partículas recubiertas que comprenden un portador adecuado y una capa de recubrimiento rodeando al portador, cuya capa de recubrimiento comprende un polímero de recubrimiento adecuado, opcionalmente además excipientes farmacéuticamente aceptables y un ingrediente activo seleccionado del grupo de: roflumilast, sal farmacéuticamente aceptable de roflumilast o solvato de la misma y mezclas de los mismos, en las que el polímero de recubrimiento es seleccionado del grupo de polímeros acrílicos tales como copolímero de acrilato y metacrilato de amonio, copolímero de poliacrilato, acrilato de etilo y metacrilato de metilo o copolímeros metacrílicos y mezclas de los mismos.

15 Roflumilast es la DCI para un compuesto de la fórmula I:

$$R1$$
 $R2$
 H
 $R3$
 $R3$
 $R3$

en que:

5

10

25

30

35

40

45

50

R1 es difluorometoxi,

R2 es ciclopropilmetoxi y

20 R3 es 3,5-dicloropirid-4-ilo.

Este compuesto tiene el nombre químico N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxibenzamida (DCI: roflumilast). Mediante el término "derivado fisiológicamente funcional" se quiere decir un derivado químico de roflumilast que tiene la misma función fisiológica que roflumilast, por ejemplo, que es convertible en el cuerpo en el mismo o que es un metabolito activo de roflumilast. Derivados fisiológicos funcionales de roflumilast, que se pueden mencionar en relación a la invención son por ejemplo el N-óxido de roflumilast y sus sales y solvatos. El N-óxido de roflumilast tiene el nombre químico 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il-1-óxido)benzamida. El compuesto de la fórmula I, sus sales, el N-óxido, sus sales y el uso de estos compuestos como inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 4 se describen en la solicitud de patente internacional WO 95/01338.

Roflumilast, sal farmacéuticamente aceptable de roflumilast, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo y mezclas de los mismos se refieren también de ahora en adelante como ingrediente activo.

Las sales adecuadas para compuestos de la fórmula I - dependiendo de la sustitución – son todas 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 bases, inorgánicos y orgánicos, usados normalmente en tecnología farmacéutica. Las sales farmacológicamente inaceptables, que, por ejemplo, pueden ser 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 para 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, empleándose los ácidos para preparar las sales en la relación equimolar de cantidades o una diferente de las mismas - dependiendo de si el ácido es monobásico o polibásico y dependiendo de qué sal se desee.

Por otra parte, también son adecuadas en particular 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, una vez que se emplean de nuevo las bases para preparar las sales en la relación equimolar de cantidades o una que difiera de la misma.

Las partículas recubiertas según la invención presentan preferiblemente un tamaño medio de partícula menor que o igual a 2 mm y preferiblemente igual a o menor que 1 mm. Se prefiere en particular tener un tamaño medio de partícula menor que o igual a 400 µm ya que las partículas recubiertas de este tamaño proporcionarán una buena

sensación en boca en la cavidad oral de un paciente. Proporcionando dicho pequeño tamaño de partícula se puede evitar el sinsabor y una sensación en boca arenosa. En una realización preferida, las partículas recubiertas según la invención presentan un tamaño medio de partícula en el intervalo de 100 a 400 µm.

La partícula recubierta según la invención comprende un portador adecuado, que está recubierto por una capa de recubrimiento. Portadores adecuados según la invención, que se pueden mencionar, se basan preferiblemente en excipientes inertes, que se usan habitualmente en tecnología de formulación como portadores. Los excipientes, que se pueden mencionar preferiblemente, se seleccionan del grupo de: manitol, sacarosa, lactosa (por ej., lactosa monohidrato), glucosa, eritritol, xilitol, celulosa, celulosa microcristalina, almidón, croscarmelosa de sodio, crospovidona y mezclas de los mismos. Los portadores según la invención se pueden basar en polvos, gránulos, pequeñas perlas, partículas, pildoritas, pildoritas base, confites de tamaño adecuado compuestos de los excipientes anteriores o mezclas de los mismos. Si se desea una forma definida (por ej., una forma redonda) de las partículas recubiertas es ventajoso usar portadores de una forma y tamaño definidos tales como pildoritas base hechas de celulosa microcristalina o sacarosa (confites). También se pueden obtener portadores por (pre)granulación de los excipientes anteriores para proporcionar portadores con un tamaño adecuado.

5

10

20

25

40

45

50

55

15 En una realización según la invención el portador consta de celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y croscarmelosa de sodio.

Los portadores basados en polvos, gránulos, pequeñas perlas, partículas o pildoritas presentan preferiblemente un tamaño medio de partícula menor que o igual a 2 mm y preferiblemente igual a o menor que 1 mm. Se prefiere en particular que presenten un tamaño de partícula menor que o igual a 400 µm. En una realización preferida, el portador según la invención presenta un tamaño de partícula adecuado, que después de ser estratificado con una capa de recubrimiento da como resultado partículas recubiertas que presentan un tamaño medio de partícula en el intervalo de 100 a 400 µm.

Los polímeros adecuados para formar la capa de recubrimiento rodeando al portador en las partículas según la invención pueden constar de polímeros de recubrimiento solubles en agua o insolubles en agua o mezclas de los mismos. Los polímeros que se pueden mencionar en relación a la invención se seleccionan del grupo de polímeros acrílicos tales como copolímero de acrilato - metacrilato de amonio (Eudragit® RL100 o RS100 o Eudragit® RL30D o RS30D), copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo (Eudragit® NE30D) o copolímeros metacrílicos (Eudragit® L100-55 o Eudragit® L30D, Eudragit® E100, Eudragit® E PO) y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el polímero de recubrimiento es seleccionado del grupo de polímeros solubles en agua, seleccionado preferiblemente del grupo de copolímeros metacrílicos (Eudragit® L100 o Eudragit® L100-55 o Eudragit® L30D-55, Eudragit® E100, Eudragit® E PO) y mezclas de los mismos. Se prefieren en particular polímeros que muestran una solubilidad en agua dependiente del pH. Se prefiere en particular Eudragit® E PO (copolímero de metacrilato butilado básico, Ph. Eur.) que es un copolímero basado en metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres metacrílicos neutros, también referidos como poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo) 1:2:1 (véase Product specification Röhm, Pharma polymers y Handbook of Pharmaceutical Excipients, cuarta edición, American Pharmaceutical Association). Este polímero se puede hinchar y es permeable por encima de pH 5 y soluble por debajo de pH 5. Debido a estas características este polímero proporciona enmascaramiento del sabor en la boca y liberación de roflumilast en condiciones ácidas en el estómago.

Dependiendo del polímero usado, el ingrediente activo está presente en la capa de recubrimiento en forma suspendida o disuelto, preferiblemente suspendido de manera homogénea o disuelto de manera homogénea. En el caso del ingrediente activo que está presente en forma suspendida, el ingrediente activo está presente en la forma de partículas con un tamaño medio de partícula en el intervalo de 0,1-100 µm. Las partículas del ingrediente activo con un tamaño medio de partícula en el intervalo de 1 a 10 µm se puede obtener por ejemplo por micronización (molienda por chorro de aire) del ingrediente activo de mayor tamaño de partícula o mediante un procedimiento de cristalización adecuado.

Según la invención el ingrediente activo se embebe preferiblemente dentro del polímero de la capa de recubrimiento que rodea al portador. Es la inclusión del ingrediente activo dentro de la capa de recubrimiento, que proporciona el enmascaramiento del sabor. No es necesario por lo tanto tener una capa de recubrimiento rodeando completamente o continuamente al portador. Las partículas recubiertas que comprenden un portador adecuado y una capa de recubrimiento rodeando al portador según esta invención no requieren necesariamente una capa de recubrimiento continua o completa para obtener un enmascaramiento del sabor.

Opcionalmente pueden estar presentes otros excipientes farmacéuticamente aceptables en la capa de recubrimiento de la partícula recubierta según la invención. Los excipientes, que se pueden mencionar con respecto a esto se seleccionan del grupo de: agentes de permeabilidad, plastificantes, agentes humectantes y tensioactivos, anti-adhesivos, agentes saborizantes, agentes colorantes y mezclas de los mismos.

Agentes de permeabilidad, que se pueden mencionar son: manitol, lactosa, polímeros solubles en agua tales como PVP, HPMC, HPC y polietilenglicol.

Plastificantes, que se pueden mencionar son: citrato de trietilo, triacetina, ácido esteárico, sebacato de dibutilo,

ftalato de dibutilo, monoestearato de glicerol y polietilenglicol.

Agentes humectantes y tensioactivos que se pueden mencionar son laurilsulfato de sodio y polisorbatos.

Antiadhesivos que se pueden mencionar son: estearato de magnesio, talco, monoestearato de glicerol, caolín y Syloid™.

5 Agentes colorantes que se pueden mencionar son óxidos de hierro.

10

20

35

Las partículas recubiertas preferidas según la invención presentan una capa de recubrimiento que comprende Eudragit® EPO, ácido esteárico, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, roflumilast, sal farmacéuticamente aceptable de roflumilast, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo y mezclas de los mismos.

En base al peso de las partículas recubiertas la cantidad del portador en peso está en el intervalo de 50-95%, preferiblemente en el intervalo de 70-95%.

En base al peso de las partículas recubiertas, la cantidad del recubrimiento polimérico en peso (incluyendo el polímero y todos los demás excipientes excepto el ingrediente activo) está en el intervalo de 3-20%.

En base al peso de las partículas recubiertas, la cantidad en peso del ingrediente activo está en el intervalo de 0,1-2%, preferiblemente 0,2-0,8%.

La eficacia de enmascaramiento del sabor se puede ajustar variando la proporción en peso del ingrediente activo al recubrimiento polimérico (incluyendo el polímero y todos los demás excipientes). Convenientemente la proporción está en el intervalo de 1:5 a 1:40, preferiblemente 1:10 a 1:25.

La partícula recubierta según la invención puede contener adicionalmente además capa de recubrimiento, preferiblemente una segunda, capa de recubrimiento externa (capa protectora) basada en un polímero soluble en agua y opcionalmente excipientes adicionales opcionalmente para mejorar la humectabilidad y dispersibilidad de las partículas en agua. Polímeros solubles en agua adecuados que se pueden usar para dicha capa protectora son, por ej., hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

En base al peso de las partículas con capa protectora la cantidad en peso de la capa protectora está en el intervalo de 0,2-2%.

Las partículas recubiertas según la invención se pueden preparar por técnicas convencionales. Con este propósito, el ingrediente activo se suspende o se disuelve en una disolución o dispersión de polímero de recubrimiento que contiene opcionalmente otros excipientes adecuados. La disolución o dispersión de polímero puede ser sobre una base acuosa o sobre una base orgánica. Se prefieren disoluciones o dispersiones de polímero acuosas. La disolución o dispersión de polímero se puede preparar de una manera conocida para los expertos en el área de la tecnología farmacéutica. El ingrediente activo se dispersa o se disuelve dentro de la disolución o dispersión de polímero. Si es necesario esto se puede hacer por agitación o por el uso de un turboemulsificador.

Esta disolución/dispersión se puede pulverizar después sobre el portador por ejemplo aplicando un procedimiento de lecho fluidizado con técnica de pulverización de fondo convencional con un tubo Wurster o por una técnica de pulverización de la parte superior. Este procedimiento se prefiere en particular cuando se usa un portador basado en excipientes en polvo o forma de gránulo. Si se desea una forma redonda de las partículas (por ej., para obtener una sensación en boca mejor o mejor fluidez) se pueden usar pildoritas base hechas de celulosa o sacarosa como portador en vez de la mezcla de polvo o granulado. Debido a la inclusión de roflumilast dentro del polímero se consigue con eficacia un enmascaramiento del sabor desagradable sin la necesidad de una película polimérica continua.

- Opcionalmente se puede aplicar un segundo recubrimiento polimérico externo sobre las partículas recubiertas por el mismo procedimiento que se describió anteriormente. La disolución o dispersión de polímero se puede pulverizar después sobre las partículas recubiertas por ejemplo aplicando un procedimiento de lecho fluidizado con técnica de pulverización del fondo convencional con un tubo Wurster o por una técnica de pulverización de la parte superior.
- La ventaja del procedimiento descrito en la presente memoria es que no hay un procedimiento multietapa necesario para conseguir el enmascaramiento del sabor, pero que se pueden preparar partículas recubiertas de sabor enmascarado por una sola etapa del procedimiento.

Es objeto además de la invención, por lo tanto, un procedimiento para la fabricación de partículas recubiertas según la invención que comprende las etapas siguientes:

- (a) proporcionar una suspensión o disolución del ingrediente activo en una disolución o dispersión de polímero de
 recubrimiento, que contenga opcionalmente otros excipientes adecuados
 - (b) pulverizar la disolución o dispersión de la etapa (a) sobre el portador para obtener partículas recubiertas y

(c) pulverizar opcionalmente una disolución o dispersión de polímero sobre las partículas recubiertas como capa protectora.

Las partículas recubiertas de la invención se pueden usar después como base para producir las formas farmacéuticas de la invención. Las partículas recubiertas según la invención se pueden comprimir en comprimidos, por ej., los que se disgregan rápidamente en la boca (forma farmacéutica bucodispersable) o se dispersan rápidamente en un vaso de agua. Alternativamente, las partículas recubiertas se pueden mezclar con excipientes adecuados dando como resultado un polvo para administración oral o para la preparación de una suspensión para administración oral. Estas formulaciones se pueden aplicar en envases de una sola dosis. Se pueden verter directamente en la boca para la aplicación o se pueden dispersar previamente a la aplicación en agua. También es posible una preparación de una suspensión del polvo previamente al periodo de tratamiento. En este caso, la suspensión se puede almacenar durante por ej., un periodo de tratamiento de dos semanas.

5

10

15

20

25

30

40

50

55

La forma farmacéutica bucodispersable en relación a la invención se tiene que entender como forma farmacéutica, que cuando se pone en la cavidad oral se dispersa rápidamente antes de que se trague. Después de disgregación en la cavidad oral se tragan los constituyentes del comprimido y se absorbe la sustancia farmacéutica en la región gastrointestinal. En una realización, la forma farmacéutica según la invención es, por lo tanto, una forma farmacéutica que se disgrega rápidamente en la forma de un comprimido bucodispersable que comprende una cantidad eficaz del ingrediente activo en forma de partículas recubiertas según la invención junto con excipientes que, en absorción oral de la forma farmacéutica, producen disgregación rápida de la forma farmacéutica en la cavidad oral y, donde sea apropiado, excipientes adicionales. La forma farmacéutica tiene preferiblemente un tiempo de disgregación máximo en agua (a 37°C) de 3 minutos, 2 minutos o 1 minuto. (El tiempo de disgregación del comprimido se puede determinar según procedimientos clásicos desvelados en monografías de la farmacopea, preferiblemente según la Farmacopea Europea, 4ª edición). Más ejemplos de excipientes que se pueden mencionar son: cargas, portadores, disgregantes, aglutinantes, sistemas efervescentes, lubricantes, agentes colorantes, edulcorantes, aromas, saborizantes, modificadores del pH y sustancias tensioactivas. Cargas o portadores adecuados en relación al comprimido bucodispersable según la invención son, en particular, cargas tales como, silicato de calcio (Rxipients®), alcoholes de azúcar tales como manitol (por ej., Pearlitol® o Parteck® M, Merck, Alemania), sorbitol (por ej., Karion®), xilitol, eritritol (por ej., Eritritol DC, Cerestar, Bélgica) o maltitol, almidones tales como almidón de maíz, fécula de patata y almidón de trigo, celulosa microcristalina, sacáridos tales como glucosa, lactosa, sacarosa y dextrosa, cargas co-tratadas tales como Pharmaburst®, SPI Pharma, USA, Starlac™, Meggle, Alemania.

El contenido (en porcentaje en peso basado en la forma farmacéutica terminada) en carga en el comprimido según la invención es ventajosamente de 1 a 99% en peso. El contenido en carga es preferiblemente de 30 a 95% en peso y el contenido es en particular preferiblemente de 40 a 80% en peso.

Si es apropiado, se pueden añadir disgregantes. Disgregantes adecuados según la invención son, en particular, polivinilpirrolidona insoluble (PVP insoluble, crospovidona), carboximetilalmidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, ácido algínico y almidones capaces de satisfacer la función de un disgregante (por ej., Almidón 1500).

El contenido (en porcentaje en peso basado en un comprimido según la invención) en disgregante en el comprimido de rápida disgregación, bucodispersable, según la invención puede ser normalmente de 0,5 a 30% en peso. El contenido en disgregante es preferiblemente de 1 a 15% en peso. El contenido en disgregante es en particular preferiblemente de 1 a 5% en peso.

Lubricantes adecuados que se pueden mencionar son: estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco y sílice coloidal (Aerosil).

El contenido (en porcentaje en peso basado en la forma farmacéutica terminada) en lubricante en el comprimido de rápida disgregación, bucodispersable, según la invención es normalmente de 0,1 a 5% en peso. El contenido en lubricante es preferiblemente de 0,2 a 3% en peso. El contenido en lubricante es en particular preferiblemente de 0,5 a 2% en peso.

Aglutinantes adecuados según la invención son: polivinilpirrolidona (PVP, Polividon® K25, Polividon® K90) o mezclas de PVP con poli(acetato de vinilo) (por ej., Kollidon® 64), gelatina, pasta de almidón de maíz, almidones hinchados previamente (Starch® 1500, Uni-Pure® WG220), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (LHPC).

El contenido (en porcentaje en peso basado en el comprimido según la invención) en aglutinante puede ser hasta 10% en peso y puede ser preferiblemente hasta 5% en peso.

Sustancias tensioactivas adecuadas que se pueden mencionar son: laurilsulfato de sodio o Tween® 20, Tween® 60 o Tween® 80.

También es posible si se desea que esté presente uno o más saborizantes y edulcorantes en la forma farmacéutica según la invención. Es posible de ese modo, por ejemplo, conseguir una mejora en sabor. Estas sustancias se

añaden en las cantidades habituales.

En una realización preferida de la invención, la forma farmacéutica bucodispersable de la invención comprende partículas recubiertas de ingrediente activo, al menos una carga, preferiblemente sobre la base de manitol, opcionalmente un disgregante, un lubricante, un edulcorante y un agente saborizante.

- 5 El comprimido bucodispersable se puede producir por procedimientos conocidos para el experto. El comprimido de disgregación rápida se produce preferiblemente por:
 - i) mezcla en seco de carga y/o disgregante;

15

20

25

30

35

40

45

- ii) producción de gránulos de carga y aglutinante y mezcla de los gránulos con un disgregante o
- iii) granulación seca (briqueteado o compactación) de uno o más componentes excipientes.
- Las partículas recubiertas se incorporan con posterioridad a la mezclas obtenidas en i), ii) o iii) y después, si se desea, sabores/sustancias saborizantes y finalmente también se incorpora uno o más lubricantes. La mezcla obtenida de esta manera se puede comprimir en una prensa de comprimidos en condiciones convencionales.
 - En el caso de formas farmacéuticas basadas en polvos para administración oral o para la preparación de una suspensión para administración oral, son excipientes adecuados, en particular, los excipientes, que se usan normalmente para producir suspensiones. Son adecuados en particular según la invención excipientes con que es posible producir una base espesada, tal como espesantes. Ejemplos de espesantes en relación a la invención son: goma xantana, celulosas sustituidas, polivinilpirrolidona (tipos de polividona), silicatos en láminas, alginatos, ácidos algínicos o mezclas de los mismos. La proporción de espesante depende de la viscosidad deseada o consistencia deseada para la suspensión lista para uso. La proporción de goma xantana, basada en la suspensión lista para uso, es normalmente de 0.1 a 1% en peso. La proporción de celulosas sustituidas depende de los niveles de viscosidad de las celulosas y es normalmente de 0,1 a 10% en peso basado en la suspensión lista para uso. Ejemplos de celulosas sustituidas de la invención, que se pueden mencionar son: carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa. La proporción de polivinilpirrolidona (tipos de polividona) es normalmente de 0,1 a 10% en peso basado en la suspensión lista para uso. Se pueden emplear silicatos en láminas tales como el veegum o las bentonitas solos o junto con espesantes solubles en agua. La proporción total de espesante es entonces ventajosamente de 0,1 a 7% en peso basado en la suspensión lista para uso. Normalmente se añaden alginatos y ácido algínico en una proporción de desde 0,1 a 10% en peso basado en la suspensión lista para uso. Además son excipientes farmacéuticos empleados preferiblemente, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidonas) y celulosa microcristalina, insolubles. Se observa en este caso, que un sedimento suelto forma y evita la aglomeración de las unidades de ingredientes activos individuales. Normalmente se emplean celulosa microcristalina y crospovidona en una proporción de desde 0,5 a 5% en peso basado en la suspensión lista para
 - Otros excipientes adecuados, que pueden estar presentes en el polvo para administración oral o para la preparación de una suspensión de la invención son, por ejemplo, sustancias saborizantes (tales como sabores y edulcorantes), modificadores del pH, conservantes o bien emulsionantes. Se añaden sabores en cantidades habituales. Otras sustancias saborizantes como ejemplo son ácidos tales como ácido cítrico, edulcorantes tales como sacarina, aspartamo, ciclamato de sodio o maltol, que se añaden según el resultado deseado. Ejemplos de emulsionantes son: lecitinas, laurilsulfato de sodio, Tweens® o Spans, que se añaden normalmente en una proporción de desde 0,01 a 1% en peso. También se pueden añadir si es necesario conservantes tales como ácido benzoico, sales de ácido benzoico, 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico o sales de los mismos. La proporción depende del conservante usado y es normalmente de 0,1 a 4% en peso basado en la suspensión lista para uso.
 - Dependiendo del polímero usado para el recubrimiento de las partículas (es decir, en el caso de polímeros que presentan una solubilidad dependiente del pH) puede ser necesario añadir modificadores del pH para evitar la liberación de ingrediente activo en la suspensión previamente a la administración. Cuando se usan polímeros básicos, tales como Eudragit EPO, se requiere preferiblemente que el pH de la suspensión esté por encima de pH 5. Cuando se usa un polímero ácido, tal como Eudragit L, el pH de la suspensión está preferiblemente por debajo de pH 5. Modificadores adecuados del pH son, por ejemplo, ácido cítrico y sus sales, ácido tartárico y sus sales, ácido fosfórico y sus sales y todos los demás modificadores del pH farmacológicamente aceptables.
- El polvo para la administración oral directa o para la preparación de la suspensión de la invención se produce por técnicas conocidas para el experto. Preferiblemente, las partículas recubiertas se mezclan con los otros excipientes. Si los envases de una sola dosis son la forma farmacéutica de elección, también podía ser posible llenar primero con los gránulos recubiertos la bolsita seguido por el llenado de la mezcla de los otros excipientes. Se usa preferiblemente agua como dispersante para la preparación de la suspensión previamente al uso o previamente al periodo de tratamiento.

Las partículas recubiertas y las formas farmacéuticas según la invención se describen como ejemplos a continuación. Los siguientes ejemplos explican la invención con más detalle sin restringirla.

Ejemplos

5

25

- 1. Gránulos recubiertos
- 1.1 Preparación de la suspensión de granulación

Se disolvieron 1,51 g de dodecilsulfato de sodio en 125,87 g de agua por agitación. Después de 5 min de agitación se suspendieron 15,08 g de Eudragit® EPO. Después de otros 10 min se añadieron 2,26 g de ácido esteárico y se agitó la suspensión durante al menos 5 horas. Se añadieron 5,28 g de estearato de magnesio y se suspendieron con agitación. Finalmente, se suspendieron 2,23 g de roflumilast micronizado.

1.2 Preparación de los gránulos recubiertos

Se mezclaron 94,5 g de celulosa microcristalina, 94,5 g de lactosa monohidrato y 10,5 g de croscarmelosa de sodio en un granulador de lecho fluidizado. Se pulverizaron 59,62 g de la suspensión preparada en 1.1 sobre la mezcla de polvo. En un procedimiento típico, la temperatura del polvo fluidizado está en el intervalo de 25-35°C. La formulación evita la sensación de entumecimiento observada normalmente, cuando la cavidad oral se expone a formulaciones de roflumilast.

- 1.3 Preparación de suspensión de granulación y granulación
- Se disolvieron 3,02 g de dodecilsulfato de sodio en 251,74 g de agua por agitación. Después de 5 min de agitación se suspendieron 30,17 g de Eudragit EPO. Después de otros 10 min se añadieron 4,52 g de ácido esteárico y se agitó la suspensión durante al menos 5 horas. Se añadieron 10,56 g de estearato de magnesio y se suspendieron con agitación. Finalmente, se suspendieron 2,23 g de roflumilast micronizado. Se pulverizaron 119,24 g de la suspensión sobre una mezcla de polvo constituida por 94,5 g de celulosa microcristalina, 94,5 g de lactosa monohidrato y 10,5 g de croscarmelosa de sodio en un aparato de lecho fluidizado.
 - 1.4. Preparación de suspensión de granulación y granulación

Se dispersaron 10 g de talco en 36,65 g de agua con agitación. Se añadieron 33,33 g de dispersión de Eudragit NE30D y se mezclaron. Finalmente, se han añadido 2,20 g de roflumilast micronizado. Se mezclaron 94,5 g de celulosa microcristalina, 94,5 g de lactosa monohidrato y 10,5 g de croscarmelosa de sodio en un granulador de lecho fluidizado.

Se pulverizaron 59,62 g de la suspensión sobre la mezcla de polvo.

- 2. Pildoritas recubiertas
- 2.1 Preparación de pildoritas

Se pulverizaron 118 g de la suspensión preparada en 1.1 sobre 190 g de pildoritas comercialmente disponibles hechas de celulosa (Cellets™) en un procedimiento de lecho fluidizado. El tamaño de las pildoritas estaba en el intervalo de 100-200 µm y no cambió significativamente durante el procedimiento de pulverización. La formulación evita la sensación de entumecimiento observada normalmente, cuando la cavidad oral se expone a formulaciones de roflumilast.

- 2.2. Preparación de pildoritas con capa protectora adicional
- 35 Se disolvieron 1,2 g de HPMC 15 kPa.s (15 cp) en 46,35 g de agua. Se pulverizaron 19,8 g de la disolución sobre 39,1 g de las pildoritas recubiertas que se prepararon según 2.1. Las pildoritas con capa protectora se pueden dispersar fácilmente en agua sin flotación.
 - 3. Ensayo de disolución

Se ha realizado el ensayo de disolución con las pildoritas preparadas en 2.1. Las condiciones de disolución fueron las siguientes:

Aparato: paleta USP

Medio: Tampón de fosfato pH 6,8 + 0,1% de SDS,

1.000 ml, 37°C

Velocidad de rotación: 5 rad/s (50 rpm)

45 Se disolvió la siguiente cantidad de roflumilast:

5 min 2,3%

15 min 8,7%

60 min 35,0%

Cuando se ha realizado el mismo ensayo de disolución en condiciones ácidas (HCl 0,1 N + 0,1% de SDS) se obtuvo disolución completa después de 30 min.

- 5 Estos datos muestran que por el método de fabricación propuesto se puede obtener un enmascaramiento del sabor en la cavidad oral, puesto que la disolución es baja en condiciones neutras.
 - 4. Preparación de formas farmacéuticas
 - 4.1 Preparación de comprimidos bucodispersables

Se mezclaron 60 g del granulado según 1.3 con 234 g de Pharmaburst™, 0,45 g de aspartamo, 0,45 g de acesulfamo de potasio y 0,6 g de sabores. Finalmente se añadieron 4,5 g de estearato de magnesio. Se comprimió la mezcla en comprimidos. El tiempo de disgregación fue menor que 2 min.

4.2. Preparación de un polvo para la preparación de una suspensión oral

Se mezclaron 3 g de goma xantana, 12 g de crospovidona, 55 g de sacarosa, 29,2 g de manitol, 0,3 g de laurilsulfato de sodio y 0,5 g de sabor. Se añadieron 6,2 g de las pildoritas con capa protectora preparadas en 2.2. Se suspendió 1,00 g de la mezcla final en 20 ml de agua previamente a la administración.

Aplicabilidad industrial

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Las formas farmacéuticas de la invención se pueden emplear para el tratamiento y la prevención de todas las enfermedades consideradas como tratables o evitables por el uso de inhibidores de la PDE 4. Los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) de nucleótidos cíclicos selectiva (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 dilatador pero también debido a su efecto aumentando la velocidad respiratoria y el mecanismo impulsor respiratorio) y para eliminación de la disfunción eréctil debido al efecto vasodilatador, pero por otra parte especialmente para el tratamiento de trastornos, especialmente de una naturaleza inflamatoria, por ej., de las vías respiratorias (profilaxis del asma), de la piel, del sistema nervioso central, del intestino, de los ojos y de las articulaciones, que son activados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activador de plaquetas), derivados de 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 sin 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 profilaxis de las siguientes enfermedades: trastornos de las vías respiratorias agudos y crónicos (especialmente inflamatorios e inducidos por alergenos) de diversas etiologías (bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, EPOC); dermatosis (especialmente de una naturaleza proliferativa, inflamatoria y alérgica) tales 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, piodermas folicular y extensiva, acné endógeno y exógeno, acné rosácea y otros trastornos de la piel proliferativos, inflamatorios y alérgicos; trastornos basados en liberación excesiva de TNF y leucotrienos, por ej., trastornos del tipo artrítico (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artrosis y otros estados artríticos), trastornos del sistema inmunitario (SIDA, esclerosis múltiple), tipos de choque [choque septicémico, choque endotóxico, septicemia por gram-negativos, síndrome del choque tóxico y SDAA (síndrome disneico aqudo del adulto)] 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 altas (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, insuficiencia cardíaca o trastornos que se pueden tratar debido al efecto relajante del tejido de los inhibidores de la PDE, tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólico en los riñones y uréteres relacionados con piedras en el riñón o bien trastornos del SNC tales como, por ejemplo, depresiones o demencia arterioesclerótica.

La invención además se refiere a un método para el tratamiento de mamíferos, incluyendo seres humanos, que padecen una de las enfermedades ya mencionadas. El método se caracteriza por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz y farmacológicamente adecuada de roflumilast al paciente mamífero, estando presente roflumilast en una forma farmacéutica de la invención. La enfermedad es preferiblemente asma u obstrucciones de las vías respiratorias, especialmente EPOC (= enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Las formas farmacéuticas de la invención comprenden el ingrediente activo 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 dosificación. La dosis normal en tratamiento sistémico (oral) es entre 0,001 mg y 3 mg por kilogramo y día. 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, en particular

preferiblemente 0,1 mg a 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosificación. Ejemplos de forma farmacéutica de la invención contienen 0,1 mg, 0,125 mg, 0,25 mg y 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosificación. Normalmente, se administra una o más de una unidad de dosificación de la invención una vez al día. Si se desea, es también posible que se administre una o más unidades de dosificación de la invención más de una vez al día.

REIVINDICACIONES

- 1. Partículas recubiertas que comprenden un portador adecuado y una capa de recubrimiento rodeando al portador, capa de recubrimiento que comprende un polímero de recubrimiento adecuado, opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales y un ingrediente activo seleccionado del grupo de roflumilast, sal farmacéuticamente aceptable de roflumilast o solvato de la misma y mezclas de los mismos, en las que el polímero de recubrimiento es seleccionado del grupo de polímeros acrílicos tales como copolímero de acrilato-metacrilato de amonio, copolímero de poliacrilato, acrilato de etilo y metacrilato de metilo o copolímeros metacrílicos y mezclas de los mismos.
- 10 2. Partícula recubierta según la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo es roflumilast.

5

40

- 3. Partícula recubierta según la reivindicación 1, que tiene un tamaño medio de partícula menor que o igual a 2 mm o menor que o igual a 1 mm.
- 4. Partícula recubierta según la reivindicación 3, que tiene un tamaño medio de partícula en el intervalo de 100 a 400 um.
- 5. Partícula recubierta según la reivindicación 1, en la que el portador está basado en excipientes seleccionados del grupo de: manitol, sacarosa, lactosa (por ej., lactosa monohidrato), glucosa, eritritol, xilitol, celulosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona y mezclas de los mismos.
 - 6. Partícula recubierta según la reivindicación 5, en la que el portador está en la forma de un polvo, gránulo, pequeña perla, partícula, pildorita, pildorita iniciadora o confite.
- 20 7. Partícula recubierta según la reivindicación 1, en la que el polímero de recubrimiento es seleccionado del grupo de copolímeros metacrílicos y mezclas de los mismos.
 - 8. Partícula recubierta según la reivindicación 6, en la que el polímero de recubrimiento muestra una solubilidad en agua dependiente del pH.
- 9. Partícula recubierta según la reivindicación 8, en la que el polímero se puede hinchar y es permeable por encima de pH 5 y soluble por debajo de pH 5.
 - 10. Partícula recubierta según la reivindicación 8, en la que el polímero de recubrimiento es un copolímero de metacrilato butilado básico, que es un copolímero basado en metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres metacrílicos neutros.
- 11. Partícula recubierta según la reivindicación 1, en la que el polímero de recubrimiento es poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo) 1:2:1.
 - 12. Partícula recubierta según la reivindicación 2, en la que se suspende roflumilast en la capa de recubrimiento.
 - 13. Partícula recubierta según la reivindicación 12, en la que el tamaño medio de partícula de roflumilast suspendida en la capa de recubrimiento está en el intervalo de 0,1 a 100 μm, preferiblemente 1 a 10 μm.
- 14. Partícula recubierta según la reivindicación 13, en la que la capa de recubrimiento comprende excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales seleccionados del grupo de: agentes de permeabilidad, plastificantes, agentes humectantes y tensioactivos, antiadhesivos, agentes saborizantes, agentes colorantes y mezclas de los mismos.
 - 15. Partícula recubierta según la reivindicación 1, en la que la capa de recubrimiento comprende: poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo) 1:2:1 ácido esteárico, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y roflumilast.
 - 16. Partícula recubierta según la reivindicación 1, en la que la proporción en peso del ingrediente activo seleccionado del grupo de: roflumilast, sal farmacéuticamente aceptable de roflumilast o solvato de la misma y mezclas de los mismos al recubrimiento polimérico (incluyendo el polímero y todos los demás excipientes de la capa de recubrimiento) está en el intervalo de 1:5 a 1:40, preferiblemente 1:10 a 1:25.
- 45 17. Partícula recubierta según la reivindicación 1, que contiene adicionalmente una capa protectora externa.
 - 18. Un procedimiento para producir una partícula recubierta según la reivindicación 1, que comprende las etapas siguientes:
 - (a) proporcionar una suspensión o disolución del ingrediente activo en una disolución o dispersión de polímero de recubrimiento, que contiene opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados y

(b) pulverizar la disolución o dispersión de la etapa (a) sobre el portador y

5

- (c) opcionalmente pulverizar una disolución o dispersión de polímero sobre las partículas recubiertas de la etapa (b), en la que el polímero de recubrimiento es seleccionado del grupo de: polímeros acrílicos tales como copolímero de acrilato-metacrilato de amonio, copolímero de poliacrilato, acrilato de etilo y metacrilato de metilo o copolímeros metacrílicos y mezclas de los mismos.
- 19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que se proporciona en la etapa (a) una suspensión o disolución acuosa.
- 20. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que se realiza pulverización aplicando un procedimiento de lecho fluidizado con un tubo Wurster o técnica de pulverización de la parte superior.
- 21. Forma farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo seleccionado del grupo de: roflumilast, sal farmacéuticamente aceptable de roflumilast o solvato y mezclas de los mismos en la forma de partículas recubiertas según la reivindicación 1, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 22. Forma farmacéutica según la reivindicación 21, que es un comprimido, un polvo para administración oral o una suspensión para administración oral.
 - 23. Forma farmacéutica según la reivindicación 21, que es una forma farmacéutica bucodispersable.
 - 24. Uso de la forma farmacéutica según la reivindicación 21, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad considerada como tratable o evitable por inhibidores de la PDE 4.