

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 634**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2003 E 10173234 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2258394**

54 Título: **Forma de dosificación oral que comprende un inhibidor de PDE 4 en calidad de un ingrediente activo y polivinilpirrolidona en calidad de excipiente**

30 Prioridad:

20.02.2002 DE 10207160

20.02.2002 EP 02003811

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

07.10.2013

73 Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%)

Byk-Gulden-Strasse 2

78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es:

DIETRICH, RANGO;

NEY, HARTMUT y

EISTETTER, KLAUS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 424 634 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 de dosificación oral que comprende un inhibidor de PDE 4 en calidad de un ingrediente activo y polivinilpirrolidona en calidad de excipiente

5

Campo técnico

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

10

Técnica anterior

Inhibidores de nucleótido cíclico fosfodiesterasa (PDE – siglas en inglés) (específicamente del tipo 4) son actualmente de interés especial 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, COPD = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico avanzado con un cierto número de inhibidores de PDE 4.

15

En los documentos WO00/50011 y WO01/32165, los cuales se refieren a formas de dosificación con un suministro controlado o retardado de un inhibidor de PDE 4, se señala que se pueden manifestar efectos secundarios indeseados del SNC tras el suministro de determinados inhibidores de PDE 4 tal como Ariflo® (INN: cilomilast) en dosificaciones elevadas. Los documentos WO00/50011 y WO01/32165 consideran esto como un riesgo particular con formas de dosificación de liberación inmediata del ingrediente activo y, por lo tanto, proponen administrar el inhibidor de PDE 4 Ariflo® (INN: cilomilast) en formas de dosificación con liberación controlada o retardada. Otra forma de dosificación de liberación inmediata de cilomilast se describe en el documento WO 01/60358.

20

El documento US 5.286.494 propone una forma de dosificación con liberación controlada o retardada del inhibidor de PDE 4 Rolipram, cuya solubilidad es ligera. Sin embargo, la producción de formas de dosificación con una liberación controlada o retardada de ingredientes activos ligeramente solubles puede ser técnicamente complicada, haciéndose referencia a ello, por ejemplo, en el documento US 5.286.494.

30

La solubilidad de ingredientes activos de la clase de inhibidores de 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 PDE 4 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast) que se describe en el documento WO95/01338, es sólo de 0,53 mg/l a 21°C. La biodisponibilidad de una sustancia medicinal depende esencialmente de la liberación de la sustancia medicinal a partir de la forma farmacéutica. Una liberación y disolución más rápidas de la sustancia medicinal a partir de la formulación significa una absorción más rápida de la misma. Con sustancias medicinales que son ligeramente solubles en agua, por lo tanto, la biodisponibilidad está frecuentemente limitada por la solubilidad o velocidad de disolución. Esto hace muy difícil producir formas de dosificación adecuadas.

35

40

El documento WO02/45693 describe preparados que contienen roflumilast en una matriz lipida, compuesta por monoestearato de glicerol, parafina y, opcionalmente, palmitato de cetilo. Estos preparados se granulan adicionalmente con una disolución de polivinilpirrolidona o se comprimen para formar comprimidos después de la mezcla con un granulado que contiene polivinilpirrolidona, respectivamente.

45

Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación para la administración por vía oral de un inhibidor de PDE 4, cuya solubilidad es ligera, forma que se puede producir sin gran complejidad técnica, que tiene en cuenta la baja solubilidad del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera y que resulta en una biodisponibilidad rápida y aceptable del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera, con el fin de conseguir niveles en suero que se requieren con el fin de obtener el efecto farmacológico deseado rápidamente sin que se manifiesten efectos secundarios.

50

55

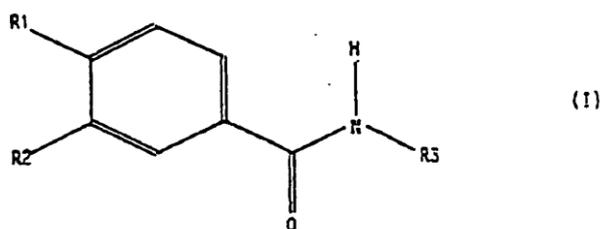
Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que este objeto se puede conseguir mediante una forma de dosificación para la administración por vía oral del inhibidor de PDE 4 roflumilast, cuya solubilidad es ligera, empleando polivinilpirrolidona (PVP) en calidad de aglutinante para la forma de dosificación. En comparación con formas de dosificación en las que no se emplea PVP en calidad de aglutinante, la forma de dosificación de la invención muestra propiedades farmacocinéticas sensiblemente mejoradas. Así, en particular en relación con la

60

biodisponibilidad del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera, se observa una absorción más rápida y, así, una manifestación más rápida del efecto farmacológico con las formas de dosificación de la invención en comparación con formas de dosificación sin PVP. La forma de dosificación oral de la invención es una forma de dosificación sólida en forma de comprimido o gránulo con una liberación inmediata del ingrediente activo (forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata).

Por lo tanto, la invención se refiere a una forma de dosificación en forma de comprimido o gránulo para la administración por vía oral de un inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera, que comprende el inhibidor de PDE 4, cuya solubilidad es ligera, junto con polivinilpirrolidona en calidad de aglutinante, y uno o más de otros excipientes farmacéuticos adecuados, en donde el inhibidor de PDE 4 es como se define más abajo y en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata.

El inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera de acuerdo con la invención, es el compuesto de fórmula I



en que

R1 es difluorometoxi,
R2 es ciclopropilmetoxi

y

R3 es 3,5-dicloropirid-4-41, las sales de este compuesto y el N-óxido de la piridina y sus sales.

Este compuesto tiene el nombre químico N-(3,5-dicloropirid-4-41)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast).

Sales adecuadas para compuestos de la fórmula I son todas las sales por adición de ácidos, pero, en particular, todas las sales con bases. Mención particular se puede hacer a las sales farmacológicamente aceptables de los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos, normalmente utilizados en la tecnología farmacéutica. Sales farmacológicamente inaceptables que, por ejemplo, pueden ser los productos iniciales del procedimiento para preparar los compuestos de la invención a escala industrial se convierten en sales farmacológicamente aceptables mediante procedimientos conocidos por el experto. Por una parte, las adecuadas son sales por adición de ácidos 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 que difiere de la misma – dependiendo de si el ácido es monobásico o polibásico y dependiendo de qué sal se desee.

Por otra parte, sales con bases son también particularmente adecuadas. Ejemplos de sales de carácter básico que pueden mencionarse son sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, empleándose de nuevo las bases para preparar las sales en la relación equimolar de cantidades o en una que difiera de la misma.

El compuesto de la fórmula I y el uso de este compuesto en calidad de inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) 4 se describen en la solicitud de patente internacional WO95/01338.

Excipientes farmacéuticos adecuados adicionales que se pueden utilizar en la forma de dosificación de la invención son excipientes farmacéuticos tales como cargas, aglutinantes adicionales, desintegrantes de comprimidos o incluso lubricantes y agentes de liberación. Otros excipientes adecuados que pueden estar presentes en la forma de dosificación de la invención son, por ejemplo, sustancias saboreantes (tales como sabores y edulcorantes), sustancias tampón, conservantes, sustancias colorantes (tales como óxido de hierro amarillo o rojo) o incluso emulsionantes. Los sabores se añaden habitualmente en una proporción de 0,05 a 1% en peso. Otras sustancias saboreantes a modo de ejemplo son ácidos tales como ácido cítrico, edulcorantes tales como sacarina, aspartamo, ciclamato sódico o maltol, los cuales se añaden de acuerdo con el resultado deseado.

La polivinilpirrolidona (PVP) empleada de acuerdo con la invención es, en particular, una PVP soluble en agua con un peso molecular medio superior a 2.000, preferiblemente superior a 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). PVP de un peso molecular mayor tal como, por ejemplo, Kollidon 25, Kollidon 30 y Kollidon 90 F se pueden mencionar como preferidas.

Es posible, si se desea, emplear, además de PVP, otros aglutinantes tales como poli(acetato de vinilo) (p. ej. Kollidon® VA 64), gelatina, almidón de maíz, mucílago, almidones pre-expandidos (Starch 1500), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hidroxipropilcelulosa (L-HPC).

Cargas adecuadas de acuerdo con la invención son cargas tales como carbonato de calcio (p. ej. MagGran® CC o Destab® 95) y carbonato de sodio, azúcar-alcoholes tales como manitol (p. ej. Perlitol® o Parteck® M), sorbitol (p. ej. Karion®), xilitol o maltitol, almidones tales como almidón de maíz, fécula de patata y almidón de trigo, celulosa microcristalina, sacáridos tales como glucosa, lactosa (p. ej. lactosa monohidrato), levulosa, sacarosa y dextrosa. También es posible, si se desea, utilizar mezclas de los mismos. Almidón de maíz, celulosa microcristalina y lactosa se pueden mencionar como preferidos.

Ejemplos de lubricantes y agentes de liberación adecuados que se pueden mencionar son estearil-fumarato sódico, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco y sílice anhídrico coloidal (Aerosil).

Desintegrantes adecuados de acuerdo con la invención son, en particular, polivinilpirrolidona insoluble (PVP insoluble, crospovidona), carboximetil almidón sódico [= almidón glicolato de sodio], carboximetilcelulosa sódica, ácido alginico y almidones capaces de llevar a cabo la función de un desintegrante (p. ej. Starch 1500).

La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma de dosificación acabada) de inhibidor de PDE 4 en la forma de dosificación de la invención es habitualmente, dependiendo de la naturaleza del inhibidor de PDE 4, de 0,01 a 50% en peso. la proporción de inhibidor de PDE 4 es preferiblemente de hasta 20% en peso.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma de dosificación acabada) de aglutinante (PVP y, en caso apropiado, otros aglutinantes) puede ser preferiblemente de acuerdo con la invención de 0,5 a 20% en peso. La proporción de PVP es preferiblemente de 1 a 5% en peso, de manera particularmente preferida de 2 a 3% en peso.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma de dosificación 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 de dosificación acabada) de desintegrante en el comprimido que se desintegra rápidamente puede ser habitualmente de hasta 35% en peso. La proporción de desintegrante es preferiblemente de 2 a 20% en peso. La proporción de desintegrante es, de manera particularmente preferida, de 5 a 10% en peso.

La proporción (en porcentaje en peso basado en la forma de dosificación acabada) de lubricante o agente de liberación en el comprimido que se desintegra rápidamente es habitualmente 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, de manera particularmente preferida, de 0,5 a 2% en peso.

En una realización preferida de la invención, la forma de dosificación es un comprimido. Se prefiere que el comprimido, además del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera, y PVP, comprenda en calidad de excipientes farmacéuticos adicionales, al menos una carga y al menos un agente lubricante o de liberación.

El preparado farmacéutico de la invención se puede producir por procedimientos conocidos por el experto para producir comprimidos y gránulos.

En una realización de la invención, la forma farmacéutica de la invención se produce preparando una disolución sólida del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera en la PVP aglutinante en calidad de soporte. Esto puede tener lugar, por ejemplo, mediante el método en disolvente en el que la PVP, el inhibidor de PDE 4 y, en caso apropiado, otros excipientes farmacéuticos, se disuelven en un disolvente adecuado, y el disolvente se separa subsiguientemente de nuevo mediante secado por pulverización, secado normal, secado en vacío o liofilización. Se ha encontrado, sorprendentemente, que también es posible la producción de la disolución sólida por el método de mezclado, en el que un inhibidor de PDE 4, cuya solubilidad es ligera, y, en caso apropiado, otros excipientes farmacéuticos, se mezclan vigorosamente junto con PVP.

La invención también se refiere, además, a una disolución sólida de un inhibidor de PDE 4, cuya solubilidad es ligera en la PVP aglutinante en calidad de soporte. Una disolución sólida del inhibidor de PDE 4 en la PVP aglutinante en calidad de soporte significa, de acuerdo con la invención, una disolución sólida con estructura amorfa en la que el inhibidor de PDE 4 se encuentra en forma de una dispersión molecular en el material de soporte.

En el caso de un tratamiento ulterior de una disolución sólida para formar comprimidos o gránulos, la disolución sólida puede procesarse en calidad de componente de ingrediente activo junto con los componentes de carga, aglutinante, desintegrante y lubricante mediante procesos de producción familiares para los expertos, para dar las formas de dosificación oral de la invención.

Por lo tanto, la invención se refiere también a un procedimiento para producir una forma de dosificación en forma de comprimido o gránulo para la administración por vía oral de un inhibidor de PDE 4, que comprende las etapas: (a) producción de un preparado de ingrediente activo en forma de una disolución sólida en PVP del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera, (b) producción de una mezcla de un preparado 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 de dosificación de la invención en forma de comprimidos, los gránulos obtenidos en (c), después del secado y de la mezclado con lubricantes o agentes de liberación, pueden ser comprimidos en una prensa para comprimidos. En el caso de formas de dosificación de la invención en forma de gránulos, los gránulos húmedos obtenidos en (c) se pueden procesar mediante el proceso de la extrusora/esferoidizado para formar gránulos adecuados. Alternativamente, dispersiones/suspensiones de un preparado de ingrediente activo se pueden aplicar en forma de una disolución sólida en PVP del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera en un disolvente adecuado para formar soportes similares a gránulos (p. ej. gránulos sin igual o con contenido en HPMC).

En otra realización preferida de la invención, la forma de dosificación de la invención se produce granulando una mezcla de ingrediente activo y excipientes farmacéuticos con una disolución acuosa de PVP, secando los gránulos y, si se desea, mezclándolos con otros excipientes farmacéuticos. Los preparados en húmedo obtenidos después de la granulación se pueden procesar adicionalmente para formar gránulos y pueden ser envasados subsiguientemente en cápsulas. Gránulos secados – si se desea después de la mezclado de otros excipientes farmacéuticos – pueden comprimirse, después de la mezclado con un agente de liberación, en una prensa para comprimidos. La granulación tiene lugar preferiblemente en un granulador de lecho fluido bajo condiciones adecuadas. Además de ello, es posible, si se desea, mezclar el ingrediente activo con los otros excipientes farmacéuticos en forma de una trituración con un excipiente farmacéutico (especialmente una carga). Esto se prefiere particularmente cuando el contenido en ingrediente activo en la forma de dosificación es menor que 5% en peso. Una trituración de este tipo puede obtenerse normalmente moliendo el ingrediente activo con un excipiente farmacéutico (especialmente una carga).

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

- (a) producción de una mezcla de ingrediente activo y excipientes farmacéuticos y
- (b) granulación de la mezcla obtenida en (a) con una disolución acuosa de PVP.

La forma de dosificación de la invención se produce, de manera particularmente preferida, mediante granulación de una mezcla de

- (a) inhibidor de PDE 4, cuya solubilidad es ligera, o una trituración del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera con almidón de maíz,
- (b) almidón de maíz, y
- (c) lactosa monohidrato

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

Alternativamente, la forma de dosificación de la invención se produce, de manera particularmente preferida, mediante granulación de una mezcla de

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

- (b) almidón de maíz,
- (c) celulosa microcristalina, y
- (d) carboximetil almidón sódico

5 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 PDE 4, cuya solubilidad es ligera, es en este caso, de manera particularmente preferible, roflumilast, las sales del mismo, el N-óxido de la piridina y sales del mismo.

10 En una realización preferida adicional de la invención, la forma de dosificación de la invención se produce mediante 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 excipientes farmacéuticos adicionales. Los preparados obtenidos de esta manera pueden ser luego comprimidos, después de la mezcla con un agente de liberación, en una prensa para comprimidos. La granulación tiene lugar preferiblemente en un
15 granulador de lecho fluido bajo condiciones adecuadas.

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

- 20 (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.

25 La forma de dosificación de la invención se produce, de manera particularmente preferida, mediante granulación de una mezcla de almidón de maíz y lactosa monohidrato con una suspensión del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera 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.

30 Sorprendentemente, se ha encontrado que formas de dosificación de la invención, producidas al emplear mezclas físicas o trituraciones del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera con una carga (p. ej. mediante molienda, mezcla vigorosa o extrusión) y la subsiguiente granulación con disoluciones acuosas de PVP, o producidas al emplear suspensiones de granulación de inhibidores de PDE 4 en disoluciones acuosas de PVP, tienen propiedades ventajosas similares en relación con la biodisponibilidad del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera, al igual que formas de dosificación producidas al preparar primero disoluciones sólidas de PVP e inhibidor de
35 PDE 4. Esto sugiere que en la producción de las formas de dosificación de la invención basadas en mezclas físicas o trituraciones del inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera con una carga, que subsiguientemente se granulan con disoluciones acuosas de PVP, o en cuya preparación se emplean suspensiones en granulación de inhibidores de PDE 4 en disoluciones acuosas de PVP, existen, sorprendentemente, interacciones entre PVP e inhibidor de PDE 4 cuya solubilidad es ligera, tales como las que se producen en la disolución sólida de PVP e inhibidor de PDE
40 4. En la producción de las formas de dosificación 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 en disolvente.

Descripción de la figura

45 La Figura 1 muestra el transcurso en el tiempo de la concentración media en suero de roflumilast después de la administración por vía oral de 0,5 mg (2 comprimidos, conteniendo cada uno 0,25 mg) de roflumilast a partir de formas de dosificación de la invención en comparación con una forma de dosificación que no contiene PVP.

50 La producción de comprimidos y preparados de la invención se describe a modo de ejemplo en lo que sigue. Los siguientes ejemplos explican la invención con mayor detalle, sin restringirla.

Ejemplos

Producción de comprimidos de la invención

55

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

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

15 Producción: (1) se mezcla con parte de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada se pulveriza y seca bajo condiciones adecuadas. (5) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezclado se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 65,1 mg.

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

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

30 Producción: (1) se mezcla con parte de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada se pulveriza y seca bajo condiciones adecuadas. (5) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezclado se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 65,125 mg.

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

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

50 Producción: (1) se mezcla con parte de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2), (5) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada se pulveriza y seca bajo condiciones adecuadas. (6) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezclado se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 59,5 mg.

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

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

Producción: (1) se mezcla con parte de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada se pulveriza y seca bajo condiciones adecuadas. (5) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezclado se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 65,25 mg.

Ejemplo E

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

1.	Roflumilast	0,500 mg
2.	Lactosa monohidrato	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

Producción: (1) se mezcla con parte de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada se pulveriza y seca bajo condiciones adecuadas. (5) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezclado se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 65,500 mg.

Ejemplo F

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

1.	Roflumilast	0,500 mg
2.	Lactosa monohidrato	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

Producción: (1) se mezcla con parte de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada se pulveriza y seca bajo condiciones adecuadas. (5) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezclado se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 130,5 mg.

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.	Carboximetil almidón sódico (tipo A)	20,000 mg
6.	Estearato de magnesio (vegetal)	0,600 mg
	Total	61,750 mg

Producción: (1) se mezcla con parte de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2), (5) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada se pulveriza y seca bajo condiciones adecuadas. (6) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezclado se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 61,75 mg.

Ejemplo H

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

1.	Roflumilast (micronizado)	7,000 g
2.	Lactosa monohidrato	3476,200 g
3.	Almidón de maíz	937,300 g
4.	Polividona K90	91,000 g
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	45,500 g
	Total	4557,000 g

Producción: (1) se mezcla con 70 g de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada. (Presión de pulverización: 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 subsiguientemente durante el proceso de pulverización: 150 m³/h; temperatura del aire de entrada: 40-70°C; tasa de pulverización: 30-40 g/min). Después de haberse completado la pulverización, se lleva a cabo el secado hasta que la temperatura del producto alcanza 34°C. Los gránulos se hacen pasar a través de un tamiz de acero inoxidable con una anchura de malla de 0,8 mm, y la humedad relativa de la superficie se mide y ajusta a un valor en el intervalo de 20-50%. (5) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezcladura se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 65,1 mg.

Ejemplo I

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

1.	Roflumilast (micronizado)	35,000 g
2.	Lactosa monohidrato	3476,200 g
3.	Almidón de maíz	937,300 g
4.	Polividona K90	91,000 g
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	45,500 g
	Total	4585,000 g

Producción: 19,25 g de (1) se mezclan con 192,5 g de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y se pulveriza una disolución de granulación al 5% de (4) en agua purificada. (Presión de pulverización: 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 subsiguientemente durante el proceso de pulverización: 150 m³/h; temperatura del aire de entrada: 40-70°C; tasa de pulverización: 30-40 g/min). Después de haberse completado la pulverización, se lleva a cabo el secado hasta que la temperatura del producto alcanza 34°C. Los gránulos se hacen pasar a través de un tamiz de acero inoxidable con una anchura de malla de 0,8 mm, y la humedad relativa de la superficie se mide y ajusta a un valor en el intervalo de 20-50%. (5) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezcladura se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 65,5 mg.

Ejemplo J

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

1.	Roflumilast (micronizado)	7,000 g
2.	Lactosa monohidrato	3476,200 g
3.	Almidón de maíz	937,300 g
4.	Polividona K90	91,000 g
5.	Estearato de magnesio (vegetal)	45,500 g
	Total	4557,000 g

Producción: (1) se suspende homogéneamente en una disolución de granulación de (4) en agua purificada. (2) y (3) se colocan en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido adecuado, y se granula con la suspensión de granulación arriba descrita, y luego se seca. (5) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezcladura se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 65,1 mg.

Ejemplo K

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

5	1.	Roflumilast (micronizado)	35,000 g
	2.	Lactosa monohidrato	3476,200 g
	3.	Almidón de maíz	937,300 g
	4.	Polividona K90	91,000 g
10	5.	Estearato de magnesio (vegetal)	45,500 g
		Total	4585,000 g

15 **Producción:** (1) se suspende homogéneamente en una disolución de granulación de (4) en agua purificada. (2) y (3) se colocan en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido adecuado, y se granulan con la suspensión de granulación arriba descrita, y luego se seca. (5) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezcladura se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 65,25 mg.

Ejemplo L

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

25	1.	Roflumilast	0,250 mg
	2.	Lactosa monohidrato	49,660 mg
	3.	Fécula 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
30		Total	65,650 mg

35 **Producción:** Se produce una dispersión a partir de (4) y agua, y (1) se suspende homogéneamente en ella. (5) se disuelve en agua y se añade a la dispersión. (2) y (3) se granulan en un sistema de granulación en lecho fluido adecuado con la dispersión bajo condiciones adecuadas. (6) se añade a esta mezcla, y la mezcla obtenida después de la mezcladura se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 65,650 mg.

Ejemplo M

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

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

50 **Producción:** (1) se mezcla con parte de (3) y se produce una trituración en un molino planetario. El material triturado se reúne con (2) y la cantidad restante de (3) en el recipiente de producto de un sistema de granulación en lecho fluido, y una disolución de granulación al 5% de (4) y (5) en agua purificada se pulveriza y seca bajo condiciones adecuadas. (6) se añade a los gránulos, y la mezcla obtenida después de la mezcladura se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 66,55 mg.

Ejemplo M1

Formulación para uso pediátrico

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

60	1.	Roflumilast	0,125 mg
	2.	Lactosa monohidrato	49,660 mg

	3.	Almidón de maíz	13,390 mg
	4.	Polividona K90	1,300 mg
	5.	Manita	32,238 mg
	6.	Sabor (Tutti Frutti)	0,329 mg
5	7.	PVP (insoluble)	12,895 mg
	5.	Estearato de magnesio (vegetal)	1,649 mg
		Total	111,586 mg

La formulación se produce de acuerdo con un procedimiento arriba descrito.

Investigaciones físicas y ensayos comparativos con formas de dosificación en las que no se utilizó PVP en calidad de aglutinante

Ejemplo N

Se determinaron el tiempo de desintegración y la liberación de ingrediente activo para una forma de dosificación correspondiente al Ejemplo D.

Tiempo de desintegración: el tiempo de desintegración se determinó utilizando un dispositivo de ensayo de la desintegración por el método descrito en la Farmacopea Europea.
Resultado: 7.08 minutos.

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

Resultado: 78% del ingrediente activo se libera al cabo de 15 minutos y al cabo de 60 minutos se observa una liberación cuantitativa.

Ejemplo O

Producción de una forma de dosificación que contiene roflumilast en la que no se utiliza PVP:

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

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

Producción: Se produce una dispersión a partir de (4) y agua, y (1) se suspende homogéneamente en ella. (2) y (3) se granulan en un sistema de granulación en lecho fluido adecuado con la dispersión bajo condiciones adecuadas. (5) se añade a los gránulos secos y se produce una mezcla homogénea. (5) se añade a esta mezcla, y la mezcla obtenida después de la mezclado se comprime en una prensa para comprimidos para formar comprimidos con un peso medio de 96,438 mg.

Estudio comparativo

Diseño: 24 sujetos, cambio de 3 períodos, aleatorizado; dosis en cada caso, 0,5 mg (2 comprimidos, conteniendo cada uno 0,25 mg de roflumilast). La concentración en suero de roflumilast después de la administración por vía oral de 0,5 mg (2 comprimidos, conteniendo cada uno 0,25 mg) de roflumilast se investigó para las siguientes formas de dosificación:

Con PVP como aglutinante:

Comprimido correspondiente al Ejemplo D, al que se alude como “tratamiento A” en lo que sigue.
Comprimido correspondiente al Ejemplo K, al que se alude como “tratamiento B” en lo que sigue.

Sin PVP en calidad de aglutinante:

Comprimido correspondiente al Ejemplo O, al que se alude como "tratamiento C" en lo que sigue.

- 5 Los resultados se representan en la Figura 1. Se observaron niveles en suero superiores de manera considerablemente más rápida después de la administración por vía oral de formas de dosificación con PVP en calidad de aglutinante en comparación con formas de dosificación sin PVP. La tasa de absorción está, así, inequívocamente incrementada para las formas de dosificación de la invención.

10 **Aplicabilidad industrial**

Las formas de dosificación de la invención se pueden emplear para el tratamiento y la prevención de todas las enfermedades, independientemente de que sean tratables o prevenibles a través del uso de inhibidores de PDE 4. Por una parte, inhibidores de nucleótido cíclico fosfodiesterasa (PDE) selectivos (específicamente del tipo 4) son adecuados como agentes terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de obstrucciones de las vías respiratorias debido a su efecto dilatante, pero también debido a su efecto que aumenta la frecuencia respiratoria y el estímulo respiratorio) y para eliminar la disfunción eréctil debida al efecto vasodilatador, pero, por otra parte, en especial, para el tratamiento de trastornos, especialmente de una naturaleza inflamatoria, p. 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 fomentados por mediadores tales como histamina, PAF (factor activante de plaquetas), derivados del ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citoquinas, interleuquinas, quimioquinas, alfa-, beta- y gamma-interferón, factor de necrosis de tumores (TNF) o radicales libres de oxígeno y proteasas. Los preparados farmacéuticos de la invención pueden utilizarse, 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 agudos y crónicos (especialmente inflamatorios e inducidos por alérgenos) de diversas etiologías (bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, COPD); dermatosis (especialmente de una naturaleza proliferante, inflamatoria y alérgica) tales como, por ejemplo, psoriasis (vulgar), eczema por contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, liquen simple, quemaduras solares, prurito en la región genito-anal, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermas foliculares y extensivos, acné endógeno y exógeno, acné rosácea y otras enfermedades de la piel proliferantes, inflamatorias y alérgicas; trastornos basados en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, p. ej. trastornos de tipo artrítico (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otros estados artríticos), trastornos del sistema inmune (SIDA, esclerosis múltiple), tipos de choque [choque séptico, choque de endotoxina, sepsis gram-negativa, síndrome del choque tóxico y ARDS (síndrome del distrés respiratorio 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 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 pueden ser tratados mediante inhibidores de PDE tales como, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, o trastornos que pueden ser tratados debido al efecto relajante de tejidos de inhibidores de PDE tales como, por ejemplo, disfunción eréctil o cólico de los riñones y uréteres relacionado con piedras en el riñón; o alternativamente trastornos del SNC tales como, por ejemplo, depresiones o demencia arterioesclerótica.

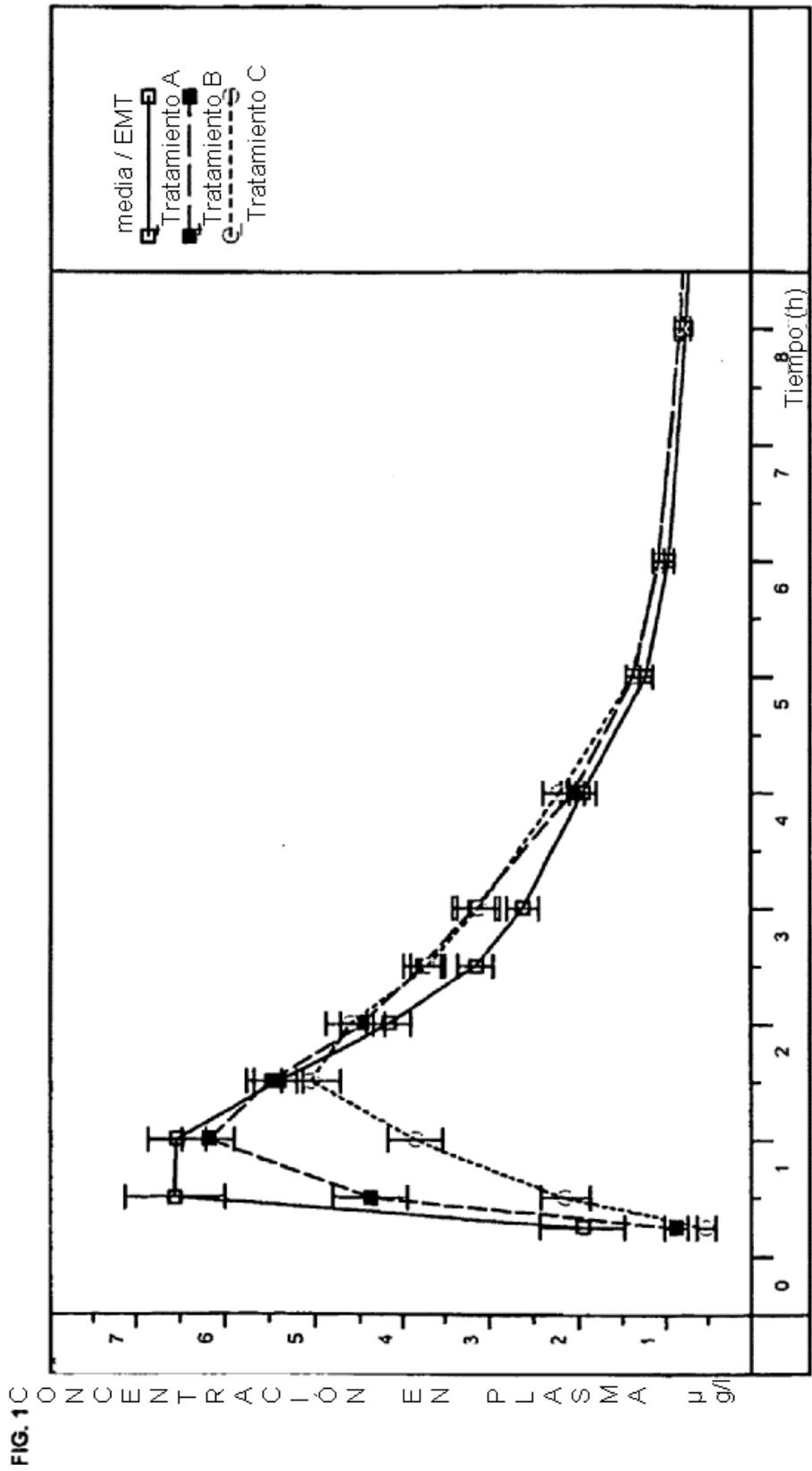
La invención se refiere, además, a las formas de dosificación de la invención para uso en un método para el tratamiento de mamíferos, incluidos seres humanos, que padecen una de las enfermedades antes mencionadas. El método se caracteriza por la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz y farmacológicamente adecuada de un inhibidor de PDE 4 al paciente mamífero, estando presente el inhibidor de PDE 4 en una forma de dosificación de la invención. La enfermedad es, preferiblemente, asma u obstrucciones de las vías respiratorias en especial COPD (= enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

50 Las formas de dosificación de la invención comprenden el inhibidor de PDE 4 en la dosis habitual para el tratamiento de la enfermedad particular. La dosificación del ingrediente activo es del orden de magnitud habitual para inhibidores de PDE, siendo posible administrar la dosis diaria en una o más unidades de dosificación. La dosis normal en la terapia sistémica (oral) oscila entre 0,001 mg y 3 mg por kilogramo y día. Formas de dosificación preferidas de acuerdo con la invención contienen 0,01 mg a 5 mg de roflumilast, preferiblemente de 0,05 mg a 2,5 mg, de manera particularmente preferida 0,1 mg a 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosificación. Ejemplos de preparados farmacéuticos de la invención contienen 0,1 mg, 0,125 mg, 0,25 mg y 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosificación. Normalmente, una o más de una unidad de dosificación de la invención se administra una vez al día. Si se desea, también es posible administrar una o más unidades de dosificación de la invención más de una vez al día.

60

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una forma de dosificación en forma de comprimido o gránulo para la administración por vía oral de un inhibidor de PDE 4, cuya solubilidad es ligera, que comprende el inhibidor de PDE 4, cuya solubilidad es ligera, junto con polivinilpirrolidona y uno o más de otros excipientes farmacéuticos adecuados, en donde el inhibidor de PDE 4 es N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (roflumilast) y en donde la forma de dosificación es una forma de dosificación por vía oral sólida con liberación inmediata del ingrediente activo (forma de dosificación oral sólida de liberación inmediata).
- 10 2.- La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, 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 dosificación.
- 15 3.- La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, que contiene de 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosificación.
- 20 4.- Una forma de dosificación en forma de comprimido o gránulo para la administración por vía oral de un inhibidor de PDE 4, cuya solubilidad es ligera, que comprende el inhibidor de PDE 4, cuya solubilidad es ligera, junto con polivinilpirrolidona y uno o más de otros excipientes farmacéuticos adecuados, en donde el inhibidor de PDE 4 es N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (roflumilast) y en donde la forma de dosificación contiene 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosificación.
- 25 5.- La forma de dosificación según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, que es un comprimido.
- 30 6.- La forma de dosificación según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en donde la proporción en porcentaje en peso, basado en la forma de dosificación acabada, de polivinilpirrolidona es de 1 a 5%.
- 35 7.- La forma de dosificación según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en que los excipientes farmacéuticos son excipientes del grupo de cargas, aglutinantes adicionales, desintegrantes de comprimidos, lubricantes o agentes de liberación, sustancias saboreantes, sustancias tampón, conservantes, sustancias colorantes y emulsionantes.
- 40 8.- La forma de dosificación según la reivindicación 7, en donde la carga se selecciona del grupo de carbonato de calcio, carbonato de sodio, azúcar-alcoholes tales como manitol, sorbitol, xilitol o maltitol, almidones tales como almidón de maíz, fécula de patata y almidón de trigo, celulosa microcristalina, sacáridos tales como glucosa, lactosa, lactosa monohidrato, levulosa, sacarosa, dextrosa y mezclas de los mismos.
- 45 9.- La forma de dosificación según la reivindicación 7, en donde el lubricante o agente de liberación se selecciona del grupo de estearil-fumarato sódico, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, talco y sílice anhidra coloidal.
- 50 10.- La forma de dosificación según la reivindicación 5, en donde los excipientes farmacéuticos son al menos una carga y al menos un lubricante o agente de liberación.
- 55 11.- La forma de dosificación según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, que se puede obtener mediante un procedimiento que comprende las etapas:
 (a) producción de una mezcla de roflumilast y excipientes farmacéuticos y
 (b) granulación de la mezcla obtenida en (a) con una disolución acuosa de polivinilpirrolidona.
- 60 12.- La forma de dosificación según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, que se puede obtener mediante un procedimiento que comprende las etapas:
 (a) producción de una mezcla de excipientes farmacéuticos y
 (b) granulación de la mezcla obtenida en (a) con una suspensión de roflumilast en una disolución acuosa de PVP.
- 65 13.- La forma de dosificación según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, que se puede obtener mediante un procedimiento que comprende la etapa de producir una disolución sólida de polivinilpirrolidona y roflumilast.
- 70 14.- La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 4, para uso en el tratamiento o la profilaxis de COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- 75 15.- La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento o la profilaxis de COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en donde la forma de dosificación contiene 0,5 mg de roflumilast por unidad de dosificación.



KINTPC Vers. 2.0