

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 342**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
A61K 31/277	(2006.01)	A61K 31/352	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/453	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/502	(2006.01)		
A61K 31/366	(2006.01)		
A61K 31/22	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/405	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2007 E 11164516 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2359826**

54 Título: **Combinación de inhibidor de la HMG-CoA reductasa rosuvastatina con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, tal como roflumilast, roflumilast-N-óxido para el tratamiento de enfermedades pulmonares inflamatorias**

30 Prioridad:

05.07.2006 EP 06116625

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

19.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WOLLIN, STEFAN-LUTZ;
WOHLSSEN, ANDREA;
BRAUN, CLEMENS y
MARX, DEGENHARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 443 342 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinación de inhibidor de la HMG-CoA reductasa rosuvastatina con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, tal como roflumilast, roflumilast-N-óxido para el tratamiento de enfermedades pulmonares inflamatorias.

Campo técnico

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

Técnica anterior

- 10 Las estatinas se usan extensamente como agentes terapéuticos que reducen el colesterol. Reducen los niveles de colesterol por inhibición competitiva de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima clave que regula la síntesis de colesterol. El efecto de reducir el colesterol de las estatinas es también debido a un aumento en la absorción de colesterol por células como resultado de reducción intracelular del colesterol y expresión aumentada de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés).

- 15 Sin embargo, las estatinas presentan propiedades que están más allá de sus efectos reductores de lípidos. Estas propiedades no reductoras de lípidos implican la inhibición de la ruta isoprenoide incluyendo mevalonato precursor de colesterol que se requiere como precursor para la prenilación de una serie de proteínas que conduce a un cambio en la función [Drugs of Today; 2.004; 40: 975-990]. Por ejemplo, la simvastatina modula la expresión de quimiocinas y receptores de quimiocina por la ruta isoprenoide de geranylgeranilo en células endoteliales humanas y macrófagos [Veillard NR et al; Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages; Atherosclerosis; 28 de noviembre de 2.005; publicación electrónica antes de impresión]. Las estatinas también tienen un papel potencial como antioxidantes que conducen a la regulación por disminución de inflamación [Drugs of Today; 2.004; 40: 975-990]. Los datos de investigación recientes demostraron que las estatinas inhiben la inducción de la expresión de complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) clase II por interferón-gamma (IFN-gamma), que conduce a represión de activación de células T mediadas por MHC II. Además, las estatinas inhiben la expresión de los receptores de la superficie celular específicos en monocitos, moléculas de adhesión y también adhesión de leucocitos dependientes de la integrina [Timely Top Med Cardiovasc Dis; 2.005; 9: E3]. Las estatinas presentan efectos adicionales sobre la inflamación por disminución de la síntesis de IL-6, IL-8 y MCP-1 en células musculares lisas vasculares humanas (CMLV) in vitro [Cardiovas Res; 2.003; 59: 755-66]. La simvastatina inhibe la expresión del factor de crecimiento y modula los marcadores profibrogénicos en fibroblastos pulmonares [Am J Respir Cell Mol Biol. 2.005; 32: 290-300]. Además, las estatinas aumentan la biodisponibilidad de óxido nítrico. La cerivastatina aumentó la expresión de la eNOS una liberación de NO en células endoteliales humanas [J Physiol Pharmacol. 2.002; 53: 585-95].

- 35 Las estatinas in vivo ejercen efectos anti-inflamatorios en muchos modelos de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias como asma y EPOC. Se demostró que la simvastatina inhibe la acumulación de células inflamatorias pulmonares y la liberación de IL-4 e IL-5 en el lumen alveolar después de estimulación con alérgenos en ratones [J Immunol. 2.004; 172: 2.903-8]. La simvastatina inhibe el enfisema inducido por el humo del tabaco e hipertensión pulmonar en pulmones de rata [Am J Respir Crit Care Med. 2.005; 172: 987-93]. Las estatinas en conjunto presentan propiedades inhibitorias en la inflamación y modulación en el sistema inmunitario.

- En la solicitud de patente internacional WO 00/48626 (Universidad de Washington) se describen composiciones de aerosol de inhibidores de la HMG-CoA reductasa para inhibir la inflamación asociada a una enfermedad pulmonar, tal como asma, neumonía, enfisema, bronquitis crónica, síndrome disneico agudo del adulto (ARDS, por sus siglas en inglés) y fibrosis quística. En la patente europea EP1275388 (Takeda) se describen diversas estatinas como
45 útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a TNF α tales como enfermedades inflamatorias incluyendo asma y EPOC. En la patente de EE.UU. 20050119330 se describe el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa para el tratamiento de trastornos vasculares proliferativos pulmonares, tales como por ejemplo, hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar.

- 50 Hay una apremiante necesidad de mejorar el tratamiento de enfermedades pulmonares inflamatorias como asma y EPOC. Estas enfermedades inflamatorias se caracterizan por patologías multifactoriales. Están implicados diversos mediadores inflamatorios así como diversos tipos de células. Por lo tanto, en la práctica médica para el tratamiento de por ej., asma y EPOC la selección como diana de un solo mediador o tipo de célula no ha conducido a resultados satisfactorios. Se usan tanto para asma como para EPOC en tratamientos asociados actuales pero en muchos casos con éxito limitado especialmente en EPOC.

- 55 Los inhibidores de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE), en particular inhibidores de tipo 4 (PDE4), son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades alérgicas e inflamatorias, por ejemplo en enfermedades respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por una ruta diferente de la de los inhibidores de la PDE4, también son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

5 Sería deseable proporcionar asociaciones y métodos de tratamiento que se puedan aprovechar de las diferentes rutas terapéuticas de un inhibidor de la PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa para tratar con más eficacia los trastornos inflamatorios, en particular asma y EPOC.

Descripción de la invención

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

10 Por lo tanto, según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica incluyendo una cantidad de un inhibidor de la PDE4, una cantidad de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en la que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido, el
15 inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en la que la primera cantidad y la segunda cantidad comprenden juntas una cantidad eficaz para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.

La composición farmacéutica ya mencionada proporciona la administración de un inhibidor de la PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y se presenta así como una sola formulación.

20 Alternativamente, el inhibidor de la PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden presentar como formulaciones separadas, en las que al menos una de esas formulaciones comprende un inhibidor de la PDE4 y al menos una comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y en las que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y
25 una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Así, se proporciona además:

30 Un producto de asociación que comprende los componentes: (A) una cantidad de un inhibidor de la PDE4; (B) una cantidad de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; en el que la primera y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad eficaz para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria, en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable y en el que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal
35 farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 Un estuche que comprende los componentes: (A) una formulación farmacéutica incluyendo una cantidad de un inhibidor de la PDE4, en mezcla con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable; (B) una formulación farmacéutica incluyendo una cantidad de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en mezcla con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable; en el que la primera y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad eficaz para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria y en el que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 Las asociaciones según la invención se pueden usar para el tratamiento preventivo o curativo de enfermedades pulmonares inflamatorias, tales como, por ejemplo, asma, EPOC, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión pulmonar.

Por lo tanto, son más aspectos de la invención:

50 Asociación de un inhibidor de la PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en la que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como un medicamento.

55 Asociación de un inhibidor de la PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en la que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST,

ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.

5 Composición farmacéutica, producto de asociación o estuche, como se describe en los párrafos precedentes, para uso como un medicamento.

Composición farmacéutica, producto de asociación o estuche, como se describe en los párrafos precedentes, para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.

10 El uso de un inhibidor de la PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento, en particular la composición farmacéutica según la invención, para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.

15 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un inhibidor de la PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en: ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento co-administrable secuencial o separado, en particular el producto de asociación o estuche según la invención, para el tratamiento preventivo o
20 curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.

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

En el procedimiento de mezcla ya mencionado el primer agente activo y el segundo agente activo se pueden:

25 a) mezclar en una primera etapa como tales, tratar después con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable y finalmente, por ejemplo, prensar a comprimidos o comprimidos ovalados o

30 b) tratar por separado en una primera etapa con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para proporcionar gránulos o píldoras que contienen cada uno sólo uno de los dos agentes activos; las píldoras o los gránulos por su parte se pueden mezclar después en una proporción apropiada y prensar - opcionalmente con más coadyuvantes farmacéuticamente aceptables - para proporcionar, por ejemplo comprimidos o comprimidos ovalados o se pueden llenar cápsulas en forma suelta.

35 Por lo tanto, en un aspecto más aún de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un primer agente activo, que es un inhibidor de la PDE4 con un segundo agente activo, que es un inhibidor de la HMG CoA-reductasa, en el que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 La administración simultánea de un inhibidor de la PDE4 seleccionado del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede realizar preferiblemente, por administración al paciente con necesidad de tratamiento de la enfermedad pulmonar inflamatoria de la composición farmacéutica según la invención en una forma farmacéutica, tal como por ejemplo en una sola cápsula, comprimido o inyección.

45 Los componentes (A) y (B) del producto de asociación así como del estuche se pueden administrar de manera secuencial o por separado durante el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.

50 La administración secuencial o separada de un inhibidor de la PDE4 seleccionado del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede realizar preferiblemente, por administración al paciente con necesidad de tratamiento de la enfermedad pulmonar inflamatoria de los componentes (A) y (B) del producto de asociación o el estuche según la invención en formas farmacéuticas separadas (múltiples), tales como por ejemplo, en cápsulas, comprimidos o inyecciones separados. Los componentes (A) y (B) del producto de asociación o el estuche según la invención también se pueden administrar de manera simultánea, por ejemplo tragando los dos comprimidos que contienen los dos agentes activos al mismo
55 tiempo o usando un sistema inhalador, que contiene los dos agentes activos en contenedores separados, pero los suministra juntos.

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

5 La administración secuencial abarca un breve periodo de tiempo entre la administración de los componentes (A) y (B) del producto de asociación o el estuche según la invención (por ejemplo, el tiempo que se requiere para tragar un comprimido después del otro).

10 La administración separada abarca los dos periodos de tiempo relativamente corto y relativamente largo entre la administración de los componentes (A) y (B) del producto de asociación o el estuche según la invención. Sin embargo, para los fines de la presente invención se administra al menos uno de los componentes mientras el otro componente aún está teniendo efecto en el paciente que se está tratando. En una realización preferida de la invención el efecto sobre el paciente que se está tratando es un efecto sinérgico.

15 La administración asociada de un inhibidor de la PDE4 seleccionado del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en forma de la composición farmacéutica, producto de asociación o estuche según la invención, conduce a un tratamiento preventivo o curativo eficaz de la enfermedad pulmonar inflamatoria y en una realización preferida es superior al uso de cualquier compuesto activo solo. Por otra parte, en una realización preferida en particular, la administración asociada de un inhibidor de la PDE4 seleccionado del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma muestra una eficacia sinérgica para tratar una enfermedad pulmonar inflamatoria.

20 Como se usa en la presente memoria, el término "sinérgico" se refiere a la asociación de un inhibidor de la PDE4 seleccionado del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma de la composición farmacéutica, producto de asociación o estuche según la invención con una eficacia para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria que es mayor de lo que se esperaría de la suma de sus efectos individuales. Los efectos sinérgicos de las realizaciones de la presente invención abarcan ventajas inesperadas adicionales para el tratamiento preventivo o curativo de enfermedades pulmonares inflamatorias.

30 Dichas ventajas adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, reducir la dosis requerida de uno o más de los compuestos activos de la asociación, reducir los efectos secundarios de uno o más de los compuestos activos de la asociación o hacer uno o más de los compuestos activos más tolerable para el paciente con necesidad de un tratamiento de enfermedad pulmonar inflamatoria. La administración asociada de un inhibidor de la PDE4 seleccionado del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma también puede ser útil para disminuir el número requerido de dosis separadas, mejorando así, potencialmente la adhesión al tratamiento del paciente con necesidad de tratamiento de enfermedad pulmonar inflamatoria.

35 El efecto terapéutico de las asociaciones según la invención también se puede observar con respecto al rápido descenso en la función pulmonar que es un marcador característico de EPOC y se pueden observar efectos teniendo en cuenta la inflamación sistémica que es también una característica de EPOC. El efecto a largo plazo de las asociaciones según la invención será la conservación de la función pulmonar y supuestamente menos comorbilidad (basada en efectos sobre la inflamación sistémica).

40 El término "compuesto activo" como se usa en la presente memoria se refiere a un compuesto útil en el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad.

45 El término "cantidad eficaz" como se usa en la presente memoria se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad pulmonar inflamatoria. En el caso de un tratamiento asociado el término "cantidad eficaz" se refiere a la suma de las cantidades de las parejas de asociación, que es terapéuticamente eficaz para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.

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

55 El término "inhibidor de la PDE4" como se usa en la presente memoria se refiere a un compuesto activo que es capaz de reducir el efecto fisiológico de la isoenzima de fosfodiesterasa de la PDE4 preferentemente sobre otra isoenzima de fosfodiesterasa.

El inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-

N-óxido.

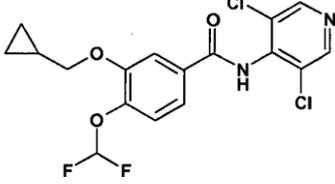
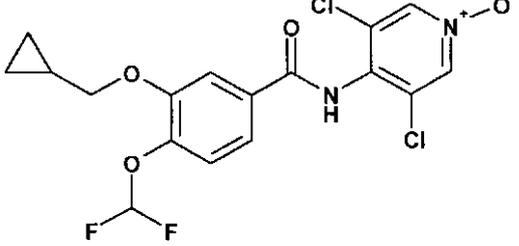
En una realización de la presente invención el inhibidor de la PDE4 es ROFLUMILAST.

En otra realización de la presente invención el inhibidor de la PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.

La Tabla 1 muestra la estructura química de Roflumilast y Roflumilast-N-óxido.

5

Tabla 1

DCI o Código de Investigación	Estructura/Nombre Químico
ROFLUMILAST	 <p data-bbox="799 824 1310 875">3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida</p>
N-óxido de ROFLUMILAST = ROFLUMILAST-N-óxido	 <p data-bbox="799 1178 1398 1229">3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-1-oxidopiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida</p>

Se puede encontrar información adicional respecto a la preparación, formas farmacéuticas adecuadas e intervalos de administración de los inhibidores de la PDE4 ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en las siguientes patentes/solicitudes de patente internacionales: WO 9501338, WO 03070279 y WO 2006032676.

10

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

El inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en ROSUVASTATINA (CAS-Nº 287714-41-4) y las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto.

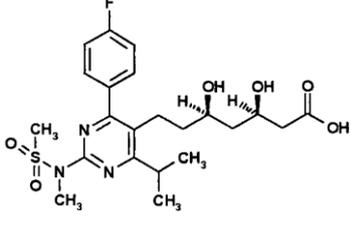
15

En una realización de la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de ROSUVASTATINA son la sal de potasio, litio, sodio, hemi-magnesio y la de hemi-calcio de ROSUVASTATINA. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida en particular de ROSUVASTATINA es la sal de hemi-calcio de ROSUVASTATINA. Otra sal farmacéuticamente aceptable preferida en particular de ROSUVASTATINA es la sal sódica de ROSUVASTATINA.

20

La Tabla 2 muestra la estructura química de Rosuvastatina.

Tabla 2:

DCI o Código de Investigación	Estructura/Nombre Químico
ROSUVASTATINA	 <p data-bbox="798 694 1439 784">Ácido (3R,5R)-7-{4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonyl)amino]pirimidin-5-il}-3,5-dihidroxiheptanoico</p>

- 5 El inhibidor de la HMG-CoA reductasa ROSUVASTATINA está comercialmente disponible. El experto en la materia está familiarizado con formulaciones e intervalos de administración adecuados de este compuesto. Se puede encontrar información adicional con respecto a la preparación, formas farmacéuticas e intervalos de administración adecuados de ROSUVASTATINA y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la patente europea EP0521471.
- 10 Las sales incluidas en el término "sales farmacéuticamente aceptables" no están restringidas a los ejemplos específicos proporcionados anteriormente. El término se refiere a sales no tóxicas de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido o ROSUVASTATINA, que se preparan en general haciendo reaccionar una base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado (sal de adición de ácido) o haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las sales de adición de ácido incluyen, pero no se limitan a, hidroclozuros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, benzoatos de 2-(4-hidroxibenzoilo), butiratos, sulfosalicilatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, tartaratos, estearatos, toluenosulfonatos, metanosulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos y trifluoroacetatos. Ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina y guanidinio.
- 15 Se entiende que ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido, ROSUVASTATINA así como sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden presentar en la forma de sus solvatos farmacéuticamente aceptables y en particular en la forma de sus hidratos farmacéuticamente aceptables.
- 20 Las asociaciones según la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por la vía oral, sublingual, bucal, intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea, tópica, transdérmica, intranasal, intraperitoneal, rectal o vaginal, por inhalación o por insuflación.
- 25 Comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), píldoras, sellos, cápsulas (comprimidos ovalados), gránulos, disoluciones, emulsiones y suspensiones son adecuados por ej., para administración oral. En particular, dichas formulaciones se pueden adaptar para que representen, por ejemplo, una forma entérica, una forma de liberación inmediata, una forma de liberación retardada, una forma de liberación de la dosis repetida, una forma de liberación prolongada o una forma de liberación mantenida. Dichas formas se pueden obtener, por ejemplo, recubriendo comprimidos, dividiendo los comprimidos en varios compartimientos separados por capas que se disgregan en diferentes condiciones (por ej., condiciones de pH) o acoplado el compuesto activo a un polímero biodegradable.
- 30 La administración por inhalación se realiza preferiblemente usando un aerosol. El aerosol es una dispersión líquida-gaseosa, una dispersión sólida-gaseosa o una dispersión líquida/sólida-gaseosa mixta.
- 35 El aerosol puede ser generado por medio de dispositivos productores de aerosol tales como inhaladores de polvo seco (los DPI, por sus siglas en inglés), inhaladores de dosis fija presurizados (los PMDI, por sus siglas en inglés) y nebulizadores. Dependiendo de la clase del compuesto activo que se tenga que administrar, el dispositivo productor de aerosol puede contener el compuesto activo en forma de un polvo, una disolución o una dispersión. El polvo puede contener, por ejemplo, uno o más de los siguientes coadyuvantes: portadores, estabilizantes y cargas. La disolución puede contener además del disolvente, por ejemplo, uno o más de los siguientes coadyuvantes:
- 40 propelentes, solubilizantes (co-disolventes), tensioactivos, estabilizantes, tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, conservantes y aromatizantes. La dispersión puede contener además del dispersante, por ejemplo, uno o más de los siguientes coadyuvantes: propelentes, tensioactivos, estabilizantes, tampones, conservantes y

aromatizantes. Ejemplos de portadores incluyen, pero no se limitan a, sacáridos, por ej., lactosa y glucosa. Ejemplos de propelentes incluyen, pero no se limitan a, fluorohidrocarburos, por ej., 1, 1, 1, 2-tetrafluoroetano y 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-heptafluoropropano.

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

10 Se usan para modos de administración parenterales tales como, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea e intraperitoneal, preferiblemente disoluciones (por ej., disoluciones estériles, disoluciones isotónicas). Se administran preferiblemente por técnicas de inyección o infusión intravenosa.

15 Las composiciones farmacéuticas (formulaciones) que comprenden el inhibidor de la PDE4 y/o el inhibidor de la HMG CoA reductasa y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en las que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se pueden fabricar de una manera conocida para un experto en la técnica, por ej., por procedimientos de disolución, mezcla, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, inclusión o liofilización. Como coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, se puede usar cualquier coadyuvante conocido que sea adecuado para preparar composiciones farmacéuticas (formulaciones). Ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, disolventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases de pomada, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, portadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, tampones, activadores de la permeabilidad, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, colorantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes. En particular, se usan coadyuvantes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo deseado de administración.

20

25

30 El modo de administración más preferido de Roflumilast, Roflumilast-N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera es oral. En otra realización preferida se administra Roflumilast, Roflumilast-N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera por infusión intravenosa o inyección. En una realización más se administra Roflumilast, Roflumilast-N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera por inyección intramuscular o subcutánea. También se consideran otras vías de administración, incluyendo por ejemplo las vías intranasal y transdérmica y por inhalación.

El modo de administración preferido del inhibidor de la HMG CoA reductasa ROSUVASTATINA es oral.

35 La dosis exacta y el tratamiento para administrar un inhibidor de la PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá necesariamente de la potencia y la duración de la acción de los compuestos activos usados, la naturaleza e importancia de la enfermedad pulmonar inflamatoria que se tiene que tratar, así como el sexo, la edad, el peso, la salud general y la sensibilidad individual del paciente que se tiene que tratar y otras circunstancias relevantes.

40 Como parte del tratamiento asociado según la invención, el inhibidor de la PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dosifican en un orden de magnitud habitual para el mono-tratamiento, siendo más probablemente posible, debido a las acciones individuales, que influyen y se refuerzan positivamente mutuamente, para reducir las dosis respectivas en la administración asociada del inhibidor de la PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la norma.

45 Sin desear que esté limitado, la dosis diaria administrada por vía oral (para un paciente adulto) de los inhibidores de la PDE4 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos oscilará en general de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 200 mg; sin desear que esté limitado, la dosis diaria (para un paciente adulto) de un inhibidor de la PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para administración por inhalación oscilará en general de 0,05 mg a aproximadamente 100 mg.

50 En el caso de administración oral de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3, 5-dicloropirid-4-il)benzamida (ROFLUMILAST) la dosis diaria (para un paciente adulto) para el mono-tratamiento está en el intervalo de 50 a 1.000 µg al día, preferiblemente en el intervalo de 50 a 500 µg al día, preferiblemente por administración diaria una vez. En el caso de administración intravenosa de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxi-N-(3, 5-dicloropirid-4-il)benzamida (ROFLUMILAST) la dosis diaria (para un paciente adulto) para el mono-tratamiento está en el intervalo de 50 a 500 µg al día, preferiblemente 150 a 300 µg al día.

55

La dosis diaria administrada por vía oral (para un paciente adulto) de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos oscilará en general de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 200 mg, preferiblemente de 10 a 80 mg, más preferiblemente de 5 a 40 mg; para administración

por inhalación se prefiere un intervalo de dosificación de 0,001 mg a aproximadamente 25 mg, incluso más preferible es una dosis de 0,1 a 25 mg.

Tabla 3: Combinaciones Preferidas

Número de Ejemplo	Asociación	
1	ROFLUMILAST	ROSUVASTATINA
2	ROFLUMILAST-N-Óxido	ROSUVASTATINA
3	ROFLUMILAST	Hemi-calcio de ROSUVASTATINA
4	ROFLUMILAST-N-Óxido	Hemi-calcio de ROSUVASTATINA
5	ROFLUMILAST	ROSUVASTATINA sódica
6	ROFLUMILAST-N-Óxido	ROSUVASTATINA sódica

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de la PDE4, una cantidad de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en la que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en la que la primera cantidad y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad eficaz para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.
2. Un producto de asociación que comprende los componentes: (A) una cantidad de un inhibidor de la PDE4; (B) una cantidad de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; en el que la primera y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad eficaz para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria, en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en mezcla con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable y en el que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un estuche que comprende los componentes: (A) una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de la PDE4, en mezcla con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable; (B) una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en mezcla con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable; en el que la primera y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad eficaz para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria y en el que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la PDE4 es ROFLUMILAST.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
6. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 ó 5, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es hemi-calcio de ROSUVASTATINA.
7. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 ó 5, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA sódica.
8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 ó 5, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA.
9. Producto de asociación según la reivindicación 2, en el que el inhibidor de la PDE4 es ROFLUMILAST.
10. Producto de asociación según la reivindicación 2, en el que el inhibidor de la PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
11. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 9 ó 10, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es hemi-calcio de ROSUVASTATINA.
12. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 9 ó 10, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA sódica.
13. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 9 ó 10, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA.
14. Estuche según la reivindicación 3, en el que el inhibidor de la PDE4 es Roflumilast.
15. Estuche según la reivindicación 3, en el que el inhibidor de la PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
16. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 14 ó 15, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es hemi-calcio de ROSUVASTATINA.
17. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 14 ó 15, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA sódica.
18. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 14 ó 15, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA.
19. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 7 u 8, en la que la enfermedad

pulmonar inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: asma, EPOC, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión pulmonar.

20. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 7 u 8, en la que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
- 5 21. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 9, 10, 11, 12 ó 13, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: asma, EPOC, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión pulmonar.
22. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 9, 10, 11, 12 ó 13, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
- 10 23. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 14, 15, 16, 17 ó 18, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: asma, EPOC, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión pulmonar.
24. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 14, 15, 16, 17 ó 18, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
- 15 25. Uso de un inhibidor de la PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa para la fabricación de un medicamento, en particular la composición farmacéutica según la invención, para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria, en el que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en: ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 26. Uso de un inhibidor de la PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa para la fabricación de un medicamento co-administrable secuencial o separado, en particular el producto de asociación o estuche según la invención, para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria, en el que el inhibidor de la PDE4 se selecciona del grupo que consiste en ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 27. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 25 ó 26, en el que el inhibidor de la PDE4 es ROFLUMILAST.
28. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 25 ó 26, en el que el inhibidor de la PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
- 30 29. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 25, 26, 27 ó 28, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es hemi-calcio de ROSUVASTATINA.
30. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 25, 26, 27 ó 28, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA sódica.
- 35 31. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 25, 26, 27 ó 28, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ROSUVASTATINA.
32. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: asma, EPOC, esclerosis, alveolitis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática e hipertensión pulmonar.
- 40 33. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
34. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 7, 8, 19 ó 20, que comprende mezclar el inhibidor de la PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.