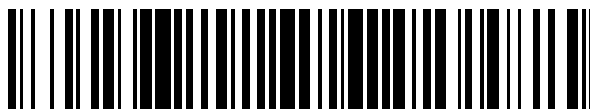


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 489 265**

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 11164518 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 2363130**

54 Título: **Asociación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa atorvastatina o simvastatina con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, tal como roflumilast 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:
01.09.2014

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 2 489 265 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

Asociación de inhibidores de la HMG-CoA reductasa atorvastatina o simvastatina con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, tal como roflumilast para el tratamiento de enfermedades pulmonares inflamatorias.

5 **Campo técnico**

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.

10 **Antecedentes**

Las estatinas se usan extensamente como agentes terapéuticos que reducen el colesterol. Reducen los niveles de colesterol por inhibición competitiva de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima clave que regula la síntesis de colesterol. El efecto reductor del colesterol de las estatinas se debe también a un aumento en la absorción de colesterol por las células como resultado de agotamiento del colesterol intracelular y expresión

15 aumentada de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés).

Sin embargo, las estatinas presentan propiedades que están más allá de sus efectos reductores de lípidos. Estas propiedades reductoras no de lípidos implican la inhibición de la ruta isoprenoide incluyendo el mevalonato precursor de colesterol que se requiere como precursor para la prenilación de una serie de proteínas, conduciendo a un cambio en la función [Drugs of Today; 2.004; 40: 975-990]. Por ejemplo, la simvastatina modula la expresión de quimiocina y receptores de quimiocina por la ruta isoprenoide geranylgeranyl en células endoteliales y macrófagos humanos [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 presentan una función potencial como antioxidantes conduciendo a regulación hacia abajo 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 (CPH) de clase II por interferón -gamma (IFN-gamma), que conduce a represión de activación de células T mediadas por CPH-II. Además, las estatinas inhiben la expresión de los receptores específicos de la superficie celular en monocitos, moléculas de adhesión y también adhesión leucocitaria dependiente de las integrinas [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 vasculares de músculo liso humanas (CVML) in vitro [Cardiovas Res; 2.003; 59: 755-66]. La simvastatina presenta expresión del factor de crecimiento y modula 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 aumenta la expresión de 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 al lumen alveolar después de exposición a alérgenos en ratones [J Immunol. 2.004; 172: 2.903-8]. La simvastatina inhibe el enfisema y la hipertensión pulmonar inducidos por el humo del tabaco en pulmones de rata [Am J Respir Crit Care Med. 2.005; 172: 987-93]. Las estatinas totales

40 presentan propiedades inhibitorias sobre la inflamación y modulación sobre 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 (SDAA) y fibrosis quística. En la patente europea EP1275388 (Takeda) se describen diversas estatinas como útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a TNF α tales como enfermedades inflamatorias incluyendo asma y EPOC. En la

45 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.

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 fijación como diana de un solo mediador o tipo celular no ha conducido a resultados satisfactorios. Para los dos, asma y EPOC, se usan en los presentes tratamientos asociados pero en muchos casos con éxito limitado especialmente en EPOC.

50

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

55

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

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

Descripción de la invención

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

Por lo tanto, según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de PDE4, una cantidad de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en la que el inhibidor de 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 se selecciona de a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA 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.

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

Alternativamente, el inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar presentes como formulaciones separadas, en las que al menos una de esas formulaciones comprende un inhibidor de PDE4 y al menos una comprende un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y en las que el inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que consiste en: ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Así, se proporciona además:

Un producto de asociación que comprende los componentes: (A) una cantidad de un inhibidor de 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 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Un estuche que comprende los componentes: (A) una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de 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 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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, aspectos adicionales de la invención son:

- 50 Asociación de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en la que el inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para uso como medicamento.
- 55 Asociación de un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en la que el inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA 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 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 PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA 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 PDE4 y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la fabricación de un medicamento que se puede administrar de manera conjunta 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.

- 20 Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar por 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 pueden:

a) mezclarse en una primera etapa como tales, tratarse después con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable y finalmente, por ejemplo, prensarse en comprimidos o comprimidos ovalados

o

- 30 b) tratarse en una primera etapa por separado con al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable para proporcionar gránulos o bolitas que contienen cada uno sólo uno de los dos agentes activos; las bolitas o gránulos por su parte pueden mezclarse después en una proporción adecuada y se prensan - opcionalmente con coadyuvantes farmacéuticamente aceptables adicionales - para proporcionar, por ejemplo comprimidos o comprimidos ovalados, o se pueden emplear para rellenar cápsulas en forma suelta.

- 35 Por lo tanto, en otro aspecto más de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un primer agente activo, que es un inhibidor de PDE4 con un segundo agente activo, que es un inhibidor de la HMG CoA-reductasa, en el que el inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 40 Se puede llevar a cabo preferiblemente administración simultánea de un inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por administración al paciente con necesidad de terapia para enfermedad pulmonar inflamatoria de la composición farmacéutica según la invención en una forma farmacéutica, tales 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 Se puede llevar a cabo preferiblemente la administración secuencial o separada de un inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por administración al paciente con

necesidad de terapia para enfermedad pulmonar inflamatoria de los componentes (A) y (B) del producto de asociación o el estuche según la invención en (múltiples) formas farmacéuticas separadas, tales como por ejemplo, en cápsulas, comprimidos o inyecciones separadas. 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 tiempo, o usando un sistema inhalador, que contiene los dos agentes activos en envases separados, pero suministrados 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 por administración, por ejemplo, por inyección o inhalación.

La administración secuencial incluye 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 necesita para tragar un comprimido después del otro).

La administración separada incluye los dos periodos de tiempo relativamente cortos y relativamente prolongados 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 sobre 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.

La administración asociada de un inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA 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 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma muestra una eficacia sinérgica para tratar una enfermedad pulmonar inflamatoria.

Como se usa en la presente memoria, el término "sinérgico" se refiere a la asociación de un inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o 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 incluyen ventajas inesperadas adicionales para el tratamiento preventivo o curativo de enfermedades pulmonares inflamatorias.

Dichas ventajas adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, disminuir 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 tolerables para el paciente con necesidad de una terapia para enfermedad pulmonar inflamatoria. La administración asociada de un inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma también puede ser útil para la disminución del número requerido de dosis separadas, así, mejorando potencialmente la adhesión al tratamiento del paciente con necesidad de terapia para enfermedad pulmonar inflamatoria.

El efecto terapéutico de las asociaciones según la invención también se puede observar con respecto al rápido descenso en la función pulmonar que es una señal de contraste de EPOC y los efectos se pueden observar considerando la inflamación sistémica que también es una característica de EPOC. El efecto a largo plazo de las asociaciones según la invención será la conservación de la función pulmonar y de manera putativa menos comorbilidad (basado en efectos sobre la inflamación sistémica).

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.

El término "cantidad eficaz" como se usa en la presente memoria se refiere a una cantidad eficaz de manera terapéutica 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 eficaz de manera

terapéutica para el tratamiento preventivo o curativo de una enfermedad pulmonar inflamatoria.

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

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

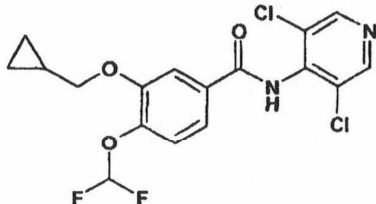
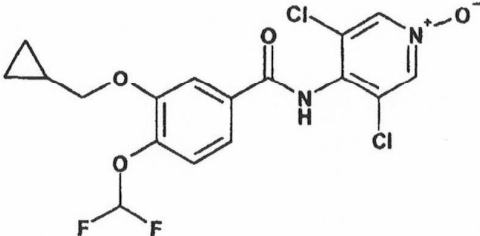
El inhibidor de PDE4 se selecciona del grupo que consiste en: ROFLUMILAST, una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido y una sal farmacéuticamente aceptable de ROFLUMILAST-N-óxido.

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

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

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

Tabla 1

DCI o Código de Investigación	Estructura/Nombre Químico
ROFLUMILAST	 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)- 4-(difluorometoxi)benzamida
N-óxido de ROFLUMILAST = ROFLUMILAST-N-óxido	 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-1-oxidopiridin-4-il)- 4-(difluorometoxi)benzamida

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

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

El inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en: SIMVASTATINA (CASO-Nº 079902-63-9), ATORVASTATINA (CASO-Nº 134523-00-5) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

- 25 En una realización de la presente invención el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

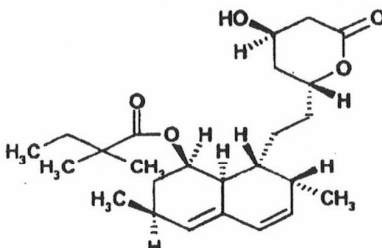
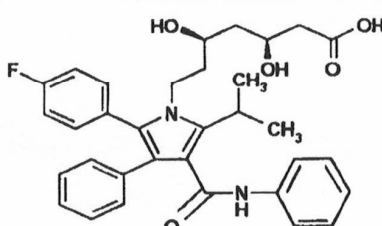
En otra realización de la presente invención la sal farmacéuticamente aceptable de SIMVASTATINA es la sal de sodio de SIMVASTATINA.

En otra realización de la presente invención el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra realización de la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de ATORVASTATINA son la sal de potasio, sodio y la sal de hemi-calcio de ATORVASTATINA. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida en particular de ATORVASTATINA es la sal de hemi-calcio de ATORVASTATINA. Como un ejemplo para un hidrato de ATORVASTATINA se puede mencionar el trihidrato y el sesqui-hidrato de la sal de hemi-calcio de ATORVASTATINA.

La Tabla 2 muestra la estructura química de Simvastatina y Atorvastatina.

Tabla 2

DCI o Código Investigación	Estructura/Nombre Químico
SIMVASTATINA	 2,2-dimetilbutanoato de (1R,3S,7R,8R,8aS)-8-{2-[(2R,4R)-4-hidroxi-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il]etil}-3,7-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexahidronaftalen-1-ilo
ATORVASTATINA	 Ácido (3S,5R)-7-[3-(anilino-carbonyl)-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-fenil-1H-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa SIMVASTATINA y ATORVASTATINA enumerados en la Tabla 2 están comercialmente disponibles. El experto en la materia está familiarizado con formulaciones e intervalos de administración adecuados de estos compuestos. Se puede encontrar información adicional con respecto a la preparación, formas farmacéuticas e intervalo de administración adecuados de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en las siguientes patentes/solicitudes de patente europea: EP033538 y EP0247633.

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, SIMVASTATINA o ATORVASTATINA, 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, hidrocloruros, hidrobromuros, fosfatos, nitratos, sulfatos, acetatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, 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.

Se entiende que ROFLUMILAST, ROFLUMILAST-N-óxido, SIMVASTATINA y ATORVASTATINA así como sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden estar presentes en la forma de sus solvatos farmacéuticamente aceptables y en particular en la forma de sus hidratos farmacéuticamente aceptables.

Las asociaciones según la invención se pueden administrar por cualquier ruta 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.

- Comprimidos, comprimidos recubiertos (grageas), píldoras, sellos, cápsulas (comprimidos ovalados), gránulos, disoluciones, emulsiones y suspensiones son por ej., adecuados para administración oral. En particular, dichas formulaciones se pueden adaptar de manera 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 sostenida. Dichas formas se pueden obtener, por ejemplo, por recubrimiento de comprimidos, por división de comprimidos en diversos compartimentos separados por capas que se disgregan en diferentes condiciones (por ej., condiciones de pH) o por acoplamiento del compuesto activo a un polímero biodegradable.
- 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.
- El aerosol se puede generar mediante dispositivos para producir aerosoles tales como inhaladores de polvo seco (los DPI, por sus siglas en inglés), inhaladores de dosis medida presurizados (los PMDI, por sus siglas en inglés) y nebulizadores. Dependiendo de la clase del compuesto activo que se tiene que administrar, el dispositivo que produce el 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: 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.
- 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 0,5 a 10 μm , en particular en el intervalo de 2 a 6 μm (valor D50, medido por difracción láser).
- Para modos de administración parenterales tales como, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intracutánea e intraperitoneal, se usan preferiblemente disoluciones (por ej., disoluciones estériles, disoluciones isotónicas). Se administran preferiblemente por técnicas de inyección o infusión intravenosa.
- Las composiciones farmacéuticas (formulaciones) que comprenden el inhibidor de PDE4 y/o el inhibidor de la HMG CoA reductasa y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en las que el inhibidor de 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 a) SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o b) ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se puede preparar de una manera conocida para un experto en la materia, por ej., por procedimientos de disolución, mezcla, granulación, formación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, inclusión o liofilización. Como coadyuvantes farmacéuticamente aceptables, se puede usar cualquier coadyuvante que se sepa que es adecuado para preparar composiciones farmacéuticas (formulaciones). Ejemplos de la misma incluyen, pero no se limitan a, disolventes, excipientes, dispersantes, emulsionantes, solubilizantes, formadores de gel, bases de ungüentos, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, portadores, cargas, aglutinantes, espesantes, agentes complejantes, agentes disgregantes, tampones, activadores de la permeación, polímeros, lubricantes, agentes de recubrimiento, propelentes, agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, colorantes, aromatizantes, edulcorantes y tintes. En particular, se usan coadyuvantes de un tipo apropiado para la formulación deseada y el modo de administración deseado.
- 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 o inyección intravenosa. 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 rutas de administración, incluyendo por ejemplo rutas intranasal y transdérmica y por inhalación.
- El modo de administración preferido de los inhibidores de la HMG CoA reductasa SIMVASTATINA y ATORVASTATINA es oral.
- La dosis exacta y el tratamiento para administración de un inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma dependerá necesariamente de la potencia y la duración de la acción de los compuestos activos usados, la naturaleza y la 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.

Como parte del tratamiento asociado según la invención el inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se dosifican en un orden de magnitud de costumbre para la mono-terapia, siendo posible más probablemente, debido a las acciones individuales, que influyen mutuamente positivamente y refuerzan, para reducir las dosis respectivas en la administración asociada del inhibidor de 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.

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

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 la mono-terapia 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 una vez al día. 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 la mono-terapia está en el intervalo de 50 a 500 µg al día, preferiblemente 150 a 300 µg al día.

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: Asociaciones Preferidas

Número de Ejemplo	Asociación	
1	ROFLUMILAST	SIMVASTATINA
2	ROFLUMILAST-N-Óxido	SIMVASTATINA
3	ROFLUMILAST	ATORVASTATINA
4	ROFLUMILAST-N-Óxido	ATORVASTATINA
5	ROFLUMILAST	Hemi-calcio de ATORVASTATINA sesquihidratado
6	ROFLUMILAST-N-Óxido	Hemi-calcio de ATORVASTATINA sesquihidratado

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de PDE4, una cantidad de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en la que el inhibidor de 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 SIMVASTATINA 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 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 y 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 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 SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
3. Un estuche que comprende los componentes: (A) una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de 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 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 SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de 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 SIMVASTATINA.
7. Producto de asociación según la reivindicación 2, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST.
8. Producto de asociación según la reivindicación 2, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
9. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 7 y 8, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es SIMVASTATINA.
10. Estuche según la reivindicación 3, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST.
11. Estuche según la reivindicación 3, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
12. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 10 u 11, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es SIMVASTATINA.
13. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 ó 6, 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.
14. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5 ó 6, en la que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
15. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 7, 8 ó 9, 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.
16. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 7, 8 ó 9, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
17. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 10, 11 ó 12 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.
18. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 10, 11 ó 12, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.

19. Uso de un inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéutica aceptable del mismo 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 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 SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
20. Uso de un inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento que se puede administrar de manera conjunta 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 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 SIMVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
21. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST.
22. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 ó 20, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
23. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20, 21 ó 22, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es SIMVASTATINA.
24. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, 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.
25. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
26. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 13 ó 14, que comprende mezclar el inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con el inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
27. Composición farmacéutica que comprende una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de PDE4, una cantidad de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y al menos un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, en la que el inhibidor de 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 ATORVASTATINA 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.
28. Un producto de asociación que comprende los componentes: (A) una cantidad de un inhibidor de 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 y 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 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 ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
29. Un estuche que comprende los componentes: (A) una formulación farmacéutica que incluye una cantidad de un inhibidor de 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 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 ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
30. Composición farmacéutica según la reivindicación 27, en la que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST.
31. Composición farmacéutica según la reivindicación 27, en la que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
32. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 27, 30 ó 31, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA.

33. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 27, 30 ó 31, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es hemi-calcio de ATORVASTATINA sesqui-hidratado.
34. Producto de asociación según la reivindicación 28, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST.
35. Producto de asociación según la reivindicación 28, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
- 5 36. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 28, 34 y 35, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA.
37. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 28, 34 y 35, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es hemi-calcio de ATORVASTATINA sesqui-hidratado.
38. Estuche según la reivindicación 29, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST.
- 10 39. Estuche según la reivindicación 29, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
40. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 29, 38 ó 39, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA.
41. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 29, 38 ó 39, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es hemi-calcio de ATORVASTATINA sesqui-hidratado.
- 15 42. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 27, 30, 31, 32 ó 33, 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.
43. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 27, 30, 31, 32 ó 33, en la que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
- 20 44. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 28, 34, 35, 36 ó 37, 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.
45. Producto de asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 28, 34, 35, 36 ó 37, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
- 25 46. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 29, 38, 39, 40 ó 41, 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.
47. Estuche según una cualquiera de las reivindicaciones 29, 38, 39, 40 ó 41, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.
- 30 48. Uso de un inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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 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 ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 49. Uso de un inhibidor de PDE4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento que se pueda administrar de manera conjunta 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 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 ATORVASTATINA o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 50. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 48 ó 49, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST.
- 45 51. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 48 ó 49, en el que el inhibidor de PDE4 es ROFLUMILAST-N-óxido.
52. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 48, 49, 50 ó 51, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es ATORVASTATINA.
53. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 48, 49, 50 ó 51, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es hemi-calcio de ATORVASTATINA sesqui-hidratado.
- 50

54. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 53, 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.

5 55. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 48 a 53, en el que la enfermedad pulmonar inflamatoria es EPOC.

56. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 27, 30, 31, 32, 33, 42 ó 43, que comprende mezclar el inhibidor de PDE4 o una sal farmacéutica aceptable del mismo con el inhibidor de la HMG-CoA reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.