

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 094**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2003 E 08166780 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2020243**

54 Título: **Preparación farmacéutica de aplicación tópica**

30 Prioridad:

28.05.2002 DE 10223828
14.03.2003 DE 10311613
28.05.2002 EP 02011830

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2018

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

LINDER, RUDOLF y
BOLLE, CHRISTINA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 693 094 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

Preparación farmacéutica de aplicación tópica.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al campo de la tecnología farmacéutica y describe una preparación farmacéutica de aplicación tópica que consiste en como ingrediente activo un compuesto seleccionado del grupo que consiste en roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido del residuo de piridina de roflumilast o sales del mismo, junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticos apropiados para administración tópica. La invención se refiere adicionalmente al uso de la preparación farmacéutica de aplicación tópica para el tratamiento sistémico de enfermedades consideradas como tratables o prevenibles mediante el uso de inhibidores de PDE 4.

10 Técnica anterior

15 Los inhibidores de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE) (específicamente del tipo 4) son actualmente de especial interés como una nueva generación de ingredientes activos para tratar trastornos inflamatorios, especialmente trastornos de las vías respiratorias tales como el asma u obstrucciones de las vías respiratorias (tales como, por ejemplo, COPD = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Un número de inhibidores de PDE 4 se encuentran actualmente en pruebas clínicas avanzadas, incluida una forma de dosificación para administración oral que comprende el ingrediente activo N-(3,5-di-cloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast). Este y otros compuestos con una estructura de benzamida y su uso como inhibidores de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE) se describen en el documento WO 95/01338. Estos ingredientes activos se proponen en el documento WO 95/01338 también para el tratamiento de ciertos trastornos de la piel (tales como, por ejemplo, dermatosis). El documento WO 00/53182 propone el uso de roflumilast o su N-óxido para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

20 Para el tratamiento de trastornos de la piel, es deseable proporcionar el ingrediente farmacéutico activo en una preparación farmacéutica apropiada para la aplicación tópica. Sin embargo, como sabe la persona experta, la provisión de formas de dosificación para aplicación tópica puede resultar extremadamente difícil o imposible si la intención es administrar un ingrediente activo que tenga una solubilidad muy baja. De este modo, por ejemplo, la solubilidad en agua encontrada para el inhibidor de la PDE 4 N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida (INN: roflumilast), que se describe en el documento WO 95/01338, es de solo 0.53 mg/l a 21 °C.

25 Descripción de la invención.

30 Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que las preparaciones farmacéuticas de aplicación tópica que comprenden el inhibidor de PDE 4 ligeramente soluble roflumilast muestran un efecto muy bueno en el tratamiento de las dermatosis sobre la aplicación local de la dermis. También se encuentra, sorprendentemente, además del efecto local, un excelente efecto sistémico que es comparable con el de una forma de dosificación oral.

35 Un primer aspecto de la invención es, por lo tanto, una preparación farmacéutica de aplicación tópica que consiste en un ingrediente farmacéutico activo junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticos apropiados para la administración tópica, en la que:

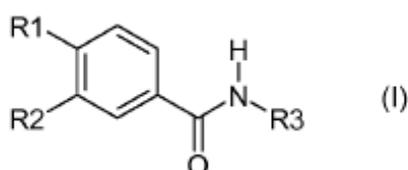
i) el ingrediente farmacéutico activo es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido de roflumilast y sales de los mismos,

40 ii) la proporción de ingrediente farmacéutico activo es de hasta el 1% en peso de la preparación farmacéutica terminada,

y

iii) la preparación farmacéutica de aplicación tópica es una forma de dosificación semisólida seleccionada del grupo de ungüentos (por ejemplo, ungüento en solución, ungüento en suspensión), cremas, geles o pastas.

Roflumilast es el INN para un compuesto de fórmula I



45

en el cual

R1 es difluorometoxi,

R2 es ciclopropilmetoxi y

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

5 Este compuesto tiene el nombre químico N-(3,5-dicloropirid-4-il)-3-ciclopropilmetoxi-4-difluoro-metoxibenzamida (INN: roflumilast). El N-óxido de roflumilast tiene el nombre químico 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloropirid-4-il 1-oxide)benzamida.

Este compuesto de la fórmula I, sus sales, el N-óxido, sus sales y el uso de estos compuestos como inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) 4 se describen en la solicitud de patente internacional WO 95/01338.

10 Las sales apropiadas para los compuestos de la fórmula I, dependiendo de la sustitución, son todas sales de adición de ácido pero, en particular, todas las sales con bases. Se puede hacer mención particular de las sales farmacológicamente aceptables de los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos normalmente usados en la tecnología farmacéutica. Las sales farmacológicamente inaceptables que, por ejemplo, pueden ser los productos iniciales del procedimiento de preparación de los compuestos de la invención a escala industrial se convierten en sales farmacológicamente aceptables mediante procedimientos conocidos para el experto. Por un lado, los apropiados son sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua con ácidos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico, estando los ácidos empleados para preparar las sales en la proporción equimolar de cantidades, o una diferente de ellas, dependiendo de si el ácido es monobásico o polibásico y dependiendo de qué sal se desee.

15 Por otro lado, las sales con bases también son particularmente apropiadas. Ejemplos de sales básicas que se pueden mencionar son las sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina o guanidinio, una vez más las bases que se emplean para preparar las sales en la proporción equimolar de cantidades o una diferente de ellas.

20 La proporción (en porcentaje en peso basada en el peso de la preparación farmacéutica terminada; p/p) de ingrediente farmacéutico activo en la preparación farmacéutica de la invención es de hasta el 1% en peso.

25 Los portadores y/o excipientes farmacéuticos apropiados para administración tópica son preferiblemente según los portadores y/o excipientes convencionales de la invención conocidos para los expertos en proporción con preparaciones farmacéuticas para administración dérmica (= dermatológicos). Los ejemplos que se pueden mencionar son portadores y/o excipientes que son apropiados para producir polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, aceites, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, geles, espumas o soluciones, y sistemas terapéuticos transdérmicos.

30 La preparación farmacéutica tópica de la invención se puede producir mediante procedimientos familiares para el experto.

35 Los dermatológicos convencionales y su producción, y los portadores y/o excipientes preferidos para las preparaciones farmacéuticas individuales se describen, por ejemplo, en el libro de texto "Pharmazeutische Technologie" (Sucker, Fuchs, Speiser, Georg Thieme Verlag, 1978 de la página 629).

40 La preparación farmacéutica tópica de la invención es una forma de dosificación semisólida seleccionada del grupo de ungüentos (por ejemplo, ungüento en solución, ungüento en suspensión), cremas, geles o pastas.

45 Las emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite se denominan normalmente cremas. Principalmente usados para la fase aceitosa son los alcoholes grasos, por ejemplo, alcohol laurílico, cetílico o estearílico, ácidos grasos, por ejemplo ácido palmítico o esteárico, parafinas líquidas o sólidas u ozoquerita, ceras líquidas a sólidas, por ejemplo, miristato de isopropilo, grasa natural o parcialmente sintética, por ejemplo triglicérido de ácido graso de coco, aceites endurecidos, por ejemplo aceite de cacahuete o de ricino hidrogenado, o ésteres parciales de ácidos grasos de glicerol, por ejemplo monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol. Los emulsionantes apropiados son sustancias con actividad de superficie, por ejemplo, surfactantes no iónicos, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de polialcoholes o aductos de óxido de etileno de los mismos, tales como ésteres de ácidos grasos de poliglicerol o ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán (Tween®: ICI), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (Span®: ICI), tales como, por ejemplo, oleato de sorbitán y/o isoestearato de sorbitán, esteroides, también éteres de alcohol graso de polioxietileno o ésteres de ácidos grasos, o surfactantes aniónicos tales como sales de metales alcalinos de sulfatos de alcoholes grasos, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, cetilsulfato de sodio o estearilsulfato de sodio, que se usan normalmente en presencia de dichos alcoholes grasos, por ejemplo alcohol cetílico o alcohol estearílico. Es posible añadir a la fase acuosa, entre otros, agentes que impiden que la crema se seque, por ejemplo, polialcoholes tales como glicerol, sorbitol, propilenglicol y/o polietilenglicoles, también conservantes, fragancias, etc.

Los ungüentos pueden ser anhidros y contener como base las parafinas que son apropiadas para uso tópico y son líquidas a la temperatura corporal, especialmente parafina de baja viscosidad, también dichas grasas naturales o parcialmente sintéticas, por ejemplo, triglicérido de ácido graso de coco, aceites endurecidos, por ejemplo, aceite de cacahuete o de ricino hidrogenado, ésteres parciales de ácidos grasos de glicerol, por ejemplo monoestearato y diestearato de glicerol, siliconas, por ejemplo poldimetilsiloxanos, por ejemplo hexametildisiloxano u octametiltrisiloxano y, por ejemplo, los alcoholes grasos mencionados en proporción con las cremas hidratadas y el aumento de la capacidad de absorción de agua, y esteroides, ceras de lana, otros emulsionantes y/u otros aditivos.

En el caso de los geles, se hace una distinción entre geles hidratados, anhidros y de bajo contenido en agua, que consisten en material hinchable que forma gel. Los más apropiados son los hidrogeles transparentes basados en macromoléculas inorgánicas u orgánicas. Los componentes inorgánicos macromoleculares con propiedades de formación de gel son silicatos predominantemente hidratados o absorbentes de agua tales como silicatos de aluminio, por ejemplo, bentonita, silicatos de magnesio y aluminio, por ejemplo Veegum® - Vanderbilt Exp. Corp., o sílice coloidal, por ejemplo, Aerosil® - Degussa. Ejemplos de sustancias orgánicas macromoleculares usadas son polímeros naturales, semisintéticos o sintéticos. Los polímeros naturales y semisintéticos se derivan, por ejemplo, de polisacáridos con diferentes unidades de carbohidratos, tales como celulosa, almidón, tragacanto, goma arábica, agar agar, gelatina, ácido alginico y sales de los mismos, por ejemplo, alginato de sodio y derivados de los mismos, alquilcelulosa inferior, por ejemplo, metil o etilcelulosa, carboxi o hidroxialquilcelulosa inferior, por ejemplo, carboximetil o hidroxipropilcelulosa. Las unidades de polímeros sintéticos formadores de gel son, por ejemplo, compuestos alifáticos sustituidos insaturados, tales como alcohol vinílico, vinilpirrolidona, ácido acrílico o metacrílico. Ejemplos de tales polímeros que se mencionan son los derivados de alcohol polivinílico tales como Polyviol®-Wacker, polivinilpirrolidonas, como Kollidon® - BASF o Polyplasdon® - General Aniline, poliacrilatos y polimetacrilatos, como Rohagit S® - Rohm und Haas. Es posible añadir aditivos convencionales como conservantes o fragancias a los geles.

Las pastas son cremas o ungüentos con los constituyentes mencionados anteriormente y los constituyentes en polvo que absorben la secreción, tales como los óxidos metálicos, por ejemplo, óxido de titanio u óxido de zinc, también silicatos de talco y/o aluminio, que tienen la función de unir la humedad o las secreciones.

En una realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica tópica de la invención es una preparación farmacéutica semisólida, siendo uno de los excipientes el polietilenglicol, en particular el polietilenglicol 400.

En este documento también se describe un sistema terapéutico transdérmico (TTS), por ejemplo, un sistema como se describe en Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1997, pages 81 et seq. Los TTSs se caracterizan en principio por un suministro definido de sustancia medicinal para la piel, una dosis total de la sustancia medicinal en el TTS, un área total y un área que posiblemente sea diferente de la misma para la liberación de la sustancia medicinal, una hoja de cubierta (capa de respaldo) que es impermeable a la sustancia medicinal, un depósito de sustancia medicinal, un elemento de control que controla el suministro de sustancia medicinal a la piel, una capa adhesiva (sensible a la presión) y una capa protectora desmontable. En ocasiones, es posible que más de una función se cumpla con el mismo elemento, por ejemplo, depósito, control y funciones adhesivas mediante una matriz adhesiva apropiada. Desde el punto de vista de la tecnología farmacéutica, los TTSs se clasifican según la forma en que se logra la función de control, es decir, cómo controla el suministro de sustancias medicinales a la piel. Los ejemplos que se mencionan aquí son TTSs con liberación controlada por permeación de membrana (administración moderada de la membrana del fármaco), los TTSs con liberación controlada por difusión de matriz y TTS con liberación controlada por solución de microdepósito.

Los TTS con liberación controlada por permeación de membrana se caracterizan por una membrana de polímero compuesta por un copolímero de PVA-VA (Chronomer®) que controla la permeación de la sustancia medicinal desde el depósito hasta la piel. La sustancia medicinal está inicialmente en forma de partículas sólidas o como una dispersión o solución en el depósito. La membrana de polímero se puede unir al depósito de varias maneras (extrusión, encapsulación, microencapsulación). Los TTS con liberación controlada por difusión de matriz tienen una estructura comparativamente más simple. No contienen ningún elemento de control separado. La liberación de sustancia medicinal se controla mediante una matriz de polímero lipófilo o hidrófilo y/o la capa adhesiva. Es posible distinguir, según las características de la matriz, entre TTSs con una matriz en forma de gel y TTSs que representan laminados de polímero sólido. El depósito de la sustancia medicinal está formado por la sustancia medicinal disuelta en la matriz (sistema monolítico) o una dispersión homogénea de partículas de sustancia medicinal sólida. Se puede producir una matriz de TTS mezclando las partículas de la sustancia medicinal con un polímero líquido viscoso o semisólido a temperatura ambiente, seguido de la reticulación de las cadenas de polímero. Una posibilidad adicional es también mezclar la sustancia medicinal a temperatura elevada con un polímero ablandado (técnica de fusión en caliente), o los dos componentes (disueltos en un solvente orgánico) se mezclan entre sí y luego el solvente se elimina al vacío (evaporación del solvente). La conformación es posible vertiendo en moldes apropiados, extendiendo con dispositivos especiales (cuchillas) o por extrusión. En el caso de TTS con liberación controlada por solución de microdepósito (administración de fármaco microseleccionado, principio MDD), numerosos microcompartimientos que contienen el ingrediente activo y un tamaño de 10-200 µm están integrados en una matriz que representa tanto el depósito como el elemento de control de entrega. Debido a la matriz, estos TTSs se asignan realmente a los sistemas de matriz. Para la producción, la sustancia medicinal se dispersa inicialmente junto con

5 agua y 40% de polietilenglicol 400 en palmitato de isopropilo, que actúa como promotor de la permeación. La dispersión resultante se incorpora usando una técnica especial de dispersión de alta energía en un elastómero de silicona viscosa que simultáneamente sufre una polimerización catalítica. La matriz que contiene la sustancia medicinal se puede conformar específicamente mediante técnicas de fusión o extrusión antes de que se combine con el portador de la manera ya descrita. Dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias medicinales y de la liberación prevista, es posible cubrir la matriz con una capa de un polímero biocompatible para modificar de este modo el mecanismo y la velocidad de liberación.

10 En este documento también se describe una forma de dosificación para uso en el ojo (oftalmológica). Los ejemplos que se pueden mencionar a este respecto son los colirios o las lociones para los ojos, los insertos para los ojos, los ungüentos para los ojos, los aerosoles para los ojos, las gotas para los ojos, los preparados para la inyección intraocular y los ungüentos para párpados. Las gotas para los ojos pueden comprender suspensiones acuosas u oleosas del ingrediente activo. A este respecto, el tamaño de partícula del ingrediente activo empleado puede ser un 90% inferior a 10 µm.

15 En el caso de suspensiones acuosas, estabilizantes de suspensión tales como, por ejemplo, celulosas sustituidas (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, además de conservantes (por ejemplo, clorocresol, compuestos de fenilmercurio, feniletanol, cloruro de benzalconio o mezclas de componentes individuales) y, cuando sea apropiado, se puede usar cloruro de sodio para ajustarse a la isotonicidad. En el caso de gotas para los ojos aceitosas, se puede emplear aceite de ricino, aceite de maní o triglicéridos de longitud de cadena media. Es posible en el caso de los ungüentos para los ojos usar bases de ungüento que tengan las siguientes propiedades: esterilidad o contenido extremadamente bajo de microbios, no irritante, buena actividad, buena distribución del ingrediente activo o su solución en el ungüento, flexibilidad, rápida dispersión como película fina sobre el globo ocular, buena adhesión al ojo, buena estabilidad y bajo deterioro de la visión. Por lo tanto, se pueden emplear bases que contienen hidrocarburos o colesterol para los ungüentos para los ojos. En el caso de vaselina, se puede añadir parafina líquida por razones de consistencia. Para lograr una buena dispersión, se pueden emplear composiciones de viscosidad limitada. La viscosidad a 32 °C puede ser inferior a 1 000 mPa.s, y el punto de rendimiento puede ser inferior a 300 mPa. En el caso de ungüentos en suspensión, el 90% de las partículas de ingrediente activo pueden estar por debajo de 10 µm, y no deberían aparecer partículas por encima de 90 µm. En el caso de ungüentos en emulsión de agua/aceite, se pueden añadir conservantes tales como cloruro de benzalconio, tiomersal o alcohol feniletílico.

30 **Ejemplos**

Producción de las preparaciones farmacéuticas de aplicación tópica de la invención.

Ejemplo 1

550 gramos contienen

Polietilenglicol 400	440.00 g
Carbopol 934®	8.25 g
Roflumilast	1.375 g
Solución de hidróxido de sodio	c.s.
Agua purificada	hasta 550.00 g

35 La producción tiene lugar disolviendo el ingrediente activo en la cantidad indicada de polietilenglicol a aproximadamente 60-70 °C. Se añaden aproximadamente 90 gramos de agua purificada y se mezclan homogéneamente, y el Carbopol 934 se dispersa homogéneamente con un agitador de alta velocidad. Mientras se agita lentamente, se añade solución de hidróxido de sodio hasta alcanzar un pH de 6.5-7.5. El agua restante se añade hasta el peso final y se mezcla homogéneamente.

Ejemplo 2

40 550 gramos contienen

Roflumilast	1.65 g
Polietilenglicol 400	440.00 g
Polietilenglicol 4000	hasta 550.0 g

La producción tiene lugar tratando los dos polietilenglicoles a 70 °C para dar una masa fundida clara. El ingrediente activo se añade igualmente para dar una solución clara. La preparación se enfría a temperatura ambiente mientras se agita lentamente.

Ejemplo 3

550 gramos contienen

Roflumilast	1.10 g
Tego Care 150® (Th. Goldschmidt)	27.50 g
Aceite neutro (Miglyol 812®)	137.50 g
Polietilenglicol 400	275.00 g
Alcohol cetosteárico	11.00 g
Agua purificada	hasta 550 g

5 La producción tiene lugar haciendo una solución clara del aceite neutro, el alcohol cetosteárico y Tego Care 150 a aproximadamente 70 °C. El polietilenglicol, en el que se ha disuelto el roflumilast, también se agita con un agitador de alta velocidad. El agua calentada a 70 °C se añade a la fase lipídica. Un Turrax se utiliza para la homogeneización. La preparación se agita luego hasta que está fría (temperatura ambiente).

Ejemplo 4

100 gramos contienen

Roflumilast	0.25 g
Aceite neutro (Miglyol 812®)	16.00 g
Glicerol monoestearato	8.00 g
Cremophor A6® (BASF)	4.00 g
Polietilenglicol 400	62.50 g
Agua purificada	hasta 100.00 g

10 La producción se lleva a cabo calentando todos los componentes (aparte del agua) juntos a aproximadamente 70-80 °C para obtener una solución clara. Luego se añade el agua mientras se agita, y la preparación producida de esta manera se enfría a temperatura ambiente mientras se agita.

Ejemplo 5

100 gramos contienen

Roflumilast	0.25 g
Parafina líquida	15.00 g
Cera de lana	5.00 g
Vaselina blanca	hasta 100 g

15 La producción tiene lugar haciendo una masa fundida clara de la parafina líquida, la cera de lana y la vaselina blanca a aproximadamente 80 °C. Se añade el ingrediente activo micronizado y la preparación se agita hasta que se enfría a temperatura ambiente.

Ejemplo 6

Roflumilast	0.10 g
Parafina líquida	10.00 g
Cera de lana	5.00 g
Vaselina blanca hasta	100 g

La producción tiene lugar en analogía con el ejemplo 5.

Ejemplo 7

Roflumilast	0.10 g
Aceite neutro (Miglyol 812®)	16.00 g
Glicerol monoestearato	8.00 g
Cremophor A6® (BASF)	2.00 g
Polietilenglicol 400	62.50 g
Agua purificada	hasta 100.00 g

La producción tiene lugar en analogía con el ejemplo 4.

Ejemplo 8

Roflumilast	0.10 g
Aceite neutro (Miglyol 812®)	16.00 g
Glicerol monoestearato	8.00 g
Cremophor A6® (BASF)	4.00 g
Polietilenglicol 400	62.50 g
Agua purificada	hasta 100.00 g

5 La producción tiene lugar en analogía con el ejemplo 4.

Ejemplo 9

Composición de un ungüento para los ojos (cantidad por 1 000 gramos)

Roflumilast	1 g
Alcohol cetílico	4 g
Parafina de alta viscosidad	200 g
Vaselina blanca	795 g

10 Producción: Se prepara una masa fundida clara del alcohol cetílico, la parafina de alta viscosidad y la vaselina blanca a aproximadamente 70 °C. El roflumilast micronizado (90% de las partículas por debajo de 10 µm) se agita, y se prepara una dispersión homogénea usando un Ultra-Turrax. La suspensión se enfría a temperatura ambiente mientras se agita y se usa para llenar los tubos apropiados.

Ejemplo 10 (sólo para referencia)

Composición de una solución de gota en forma de una emulsión (cantidad por 1 000 mililitros)

Roflumilast	1.5 g
Triglicéridos de longitud de cadena media	100.0 g
Lecitina	12.0 g
Glicerol	25.0 g
Tiomersal	0.1 g
Agua purificada	hasta 1 000 ml

15 Producción: Primero, el roflumilast y luego la lecitina se disuelven en los triglicéridos de longitud de cadena media y el glicerol a 30 °C-40 °C. Mientras se agita vigorosamente, se añade el agua purificada y luego se homogeneiza

hasta que el tamaño de gota de la fase dispersa es inferior a 500 nm. El tiomersal se disuelve por agitación. La emulsión se filtra a través de un filtro de 0.45 µm y se dispensa en recipientes apropiados.

Ejemplo 11 (solo para referencia)

Composición de un ungüento nasal (cantidad por 1 000 gramos)

Roflumilast	1 g
Alcohol cetílico	4 g
Cera de lana	50 g
Parafina de alta viscosidad	200 g
Vaselina blanca	745 g

- 5 Producción: Se prepara una masa fundida clara del alcohol cetílico, la parafina de alta viscosidad, la cera de lana y la vaselina blanca a aproximadamente 70 °C. El roflumilast micronizado (90% de las partículas por debajo de 10 µm) se agita, y se prepara una dispersión homogénea usando un Ultra-Turrax. La suspensión se enfría a temperatura ambiente mientras se agita y se usa para llenar los tubos apropiados.

Investigaciones de la farmacocinética de las preparaciones farmacéuticas tópicas.

- 10 Comparación de los parámetros farmacocinéticos de las preparaciones farmacéuticas tópicas de la invención con la forma oral

Ejemplo A

- 15 Una preparación correspondiente al ejemplo 7 y una preparación correspondiente al ejemplo 8 que contenía [¹⁴C] roflumilast se aplicaron a áreas afeitadas de piel de rata (5 ratas Wistar macho) de 4 cm² de tamaño. Las concentraciones de radioactividad se midieron en el plasma después de 1 h, 4 h, 8 h, 24 h y en la orina (0-24 h) (n = 5). La dosis fue de 1.7 mg/kg.

Resultados:

Preparación del ejemplo 7: C_{max}: 0.214 mg equiv./l, AUC(0-24 h): 4.13 (mg equiv./l x h)

Preparación del ejemplo 8: C_{max}: 0.214 mg equiv./l, AUC(0-24 h): 3.99 (mg equiv./l x h)

- 20 Los resultados estandarizados a 1 mg/kg son

Preparación del ejemplo 7: C_{max}: 0.126, AUC: 2.43

Preparación del ejemplo 8: C_{max}: 0.126, AUC: 2.35

Comparación con parámetros cinéticos después de la administración oral de 1 mg/kg:

C_{max}: 0.225 mg equiv./l, AUC(0-24 h): 3.10 (mg equiv./l x h)

- 25 La proporción de la AUC (preparación del ejemplo 7) a la AUC (oral) es del 78% y la de la AUC (preparación del ejemplo 8) a la AUC (oral) es del 76%.

Resultados de la comparación de las excreciones con la orina:

Preparación del ejemplo 7: 19.4% de la dosis.

Preparación del ejemplo 8: 18.0% de la dosis.

- 30 Administración oral: 18.4% de la dosis.

Conclusión:

- 35 Después de la administración percutánea de 1.7 mg/kg [¹⁴C] de roflumilast a ratas, la radioactividad total se transporta bien a través de la piel y alcanza un nivel máximo en plasma de 0.214 mg equivalentes/l después de 4 h, independientemente de la preparación empleada. Sobre la base de la radioactividad total, las AUCs y las excreciones con la orina después de la administración percutánea son en forma negligente diferentes de las posteriores a la administración oral.

Ejemplo B

Se aplicó una preparación correspondiente al ejemplo 5 que contenía [¹⁴C] roflumilast a un área afeitada de piel de rata (rata Wistar macho) de 4 cm² de tamaño. Las concentraciones de radioactividad se midieron en el plasma después de 1 h, 4 h, 8 h, 24 h y en la orina (0-24 h) (n = 5). La dosis fue de 1.77 mg/kg.

Preparación del ejemplo 5: Cmax: 0.331 mg equiv./l, AUC(0-24 h): 4.99 (mg equiv./l x h)

5 Los resultados estandarizados a 1 mg/kg son

Preparación del ejemplo 5: Cmax: 0.187, AUC: 2.82

Comparación con los parámetros cinéticos después de la administración oral de 1 mg/kg:

Cmax: 0.225 mg equiv./l, AUC(0-24 h): 3.10 (mg equiv./l x h)

Resultados de la comparación de las excreciones con la orina:

10 Preparación del ejemplo 5: 22.0% de la dosis.

Administración oral: 18.4% de la dosis.

Conclusión:

15 Estos datos muestran que el roflumilast se absorbe de la preparación del ejemplo 5 incluso algo mejor que de las preparaciones correspondientes al ejemplo 7 u 8. La excreción con la orina en las 24 h después de la administración es del 22%, que también se encuentra en la región de la excreción con la orina después de la administración dérmica de las preparaciones correspondientes al ejemplo 7 u 8. La comparación con la administración oral muestra que, independientemente de la composición de la preparación tópica, se alcanzan Cmax y AUC similares y excreciones similares con la orina.

Aplicabilidad industrial

20 Las preparaciones farmacéuticas de aplicación tópica de la invención se pueden emplear para el tratamiento sistémico y la prevención de todas las enfermedades consideradas como tratables o prevenibles mediante el uso de inhibidores de PDE 4. Los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE) (específicamente del tipo 4) son apropiados por un lado como agentes terapéuticos bronquiales (para el tratamiento de las obstrucciones de las vías respiratorias debido a su efecto de dilatación, pero también debido a su efecto que aumenta la frecuencia respiratoria y el impulso respiratorio) y para eliminar la disfunción eréctil debido al efecto vasodilatador, pero por otro lado especialmente para el tratamiento de trastornos, especialmente de naturaleza inflamatoria, por ejemplo de las vías respiratorias (profilaxis del asma), de la piel, del sistema nervioso central, del intestino, de los ojos y de las articulaciones, que son promovidos por mediadores tales como la histamina, el PAF (factor activador de plaquetas), derivados del ácido araquidónico tales como leucotrienos y prostaglandinas, citoquinas, interleucinas, quimiocinas, interferón alfa, beta y gamma, factor de necrosis tumoral (TNF) o radicales libres de oxígeno y proteasas.

25

30

35 Por lo tanto, la invención también se relaciona adicionalmente con roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido de roflumilast o sales de los mismos para uso en el tratamiento sistémico de enfermedades consideradas como tratables o prevenibles mediante el uso de inhibidores de PDE 4, en la que dicho tratamiento comprende la administración de roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido de roflumilast y sales del mismo en la preparación farmacéutica de aplicación tópica definida en la reivindicación 1, y en la que dicha administración es administración dérmica. Es preferible mencionar a este respecto la psoriasis (vulgaris), el eccema de contacto tóxico y alérgico, el eccema atópico, el eccema seborreico, el liquen simple, la quemadura solar, el prurito en la región genitoanal, la alopecia areata, las cicatrices hipertróficas, el lupus eritematoso discoide y piodermas foliculares y extensas, acné endógeno y exógeno, y acné rosácea. Además, a este respecto es preferible mencionar la bronquitis, la bronquitis alérgica, el asma bronquial, la COPD, la artritis reumatoide, la espondilitis reumatoide y la osteoartritis.

40

45 La buena disponibilidad sistémica observada sorprendentemente en la administración tópica hace que las preparaciones farmacéuticas de la invención sean apropiadas para el tratamiento sistémico y, de este modo, para el tratamiento de todas las otras enfermedades que se consideran tratables o prevenibles mediante la aplicación de inhibidores de PDE 4, en especial las enfermedades mencionadas anteriormente.

Las preparaciones farmacéuticas de aplicación tópica de la invención son además particularmente apropiadas para la administración a grupos de pacientes que padecen las enfermedades mencionadas anteriormente y tienen problemas para tomar preparaciones farmacéuticas para administración oral, tales como, por ejemplo, pacientes en cama, pacientes en cuidados médicos intensivos, pacientes con dificultades para tragar y niños.

50 Las formas de dosificación de la invención comprenden el ingrediente farmacéutico activo en la dosis habitual para el tratamiento de la enfermedad particular. La dosificación del ingrediente activo es del orden de magnitud habitual para los inhibidores de la PDE, siendo posible administrar la dosis diaria en una o más unidades de dosificación. Las

5 dosificaciones habituales se describen, por ejemplo, en el documento WO 95/01338. La dosis normal en terapia sistémica (oral) está entre 0.001 y 3 mg por kilogramo y día. Las formas de dosificación preferidas según la invención para administración tópica contienen desde 0.005 mg a 5 mg de roflumilast, preferiblemente desde 0.01 mg a 2.5 mg, particularmente preferiblemente desde 0.1 mg a 0.5 mg de roflumilast por unidad de dosificación. Los ejemplos de preparaciones farmacéuticas de la invención contienen 0.01 mg, 0.1 mg, 0.125 mg, 0.25 mg y 0.5 mg de roflumilast por unidad de dosificación.

REIVINDICACIONES

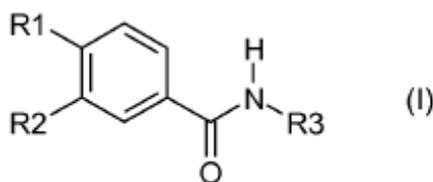
1. Preparación farmacéutica de aplicación tópica que consiste en un ingrediente farmacéutico activo junto con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticos apropiados para la administración tópica, en la que:

5 i) el ingrediente farmacéutico activo es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido del residuo de piridina de roflumilast o sales del mismo,

ii) la proporción del ingrediente farmacéutico activo es de hasta el 1% en peso de la preparación farmacéutica terminada, y

iii) la preparación farmacéutica de aplicación tópica es una forma de dosificación semisólida seleccionada del grupo de ungüentos (por ejemplo, ungüento en solución, ungüento en suspensión), cremas, geles o pastas.

10 2. Preparación farmacéutica de aplicación tópica según la reivindicación 1, en la que roflumilast es un compuesto de la fórmula I



en el cual

R1 es difluorometoxi,

15 R2 es ciclopropilmetoxi y

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

20 3. Roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido de roflumilast o sales del mismo para uso en el tratamiento sistémico de enfermedades consideradas como tratables o prevenibles mediante el uso de inhibidores de PDE 4, en el que dicho tratamiento comprende la administración de roflumilast, sales de roflumilast. El N-óxido de roflumilast y sales del mismo en la preparación farmacéutica de aplicación tópica definida en la reivindicación 1, y en la que dicha administración es administración dérmica.

25 4. Roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido de roflumilast o sales del mismo para uso según la reivindicación 3, en la que las enfermedades consideradas como tratables o prevenibles mediante el uso de inhibidores de PDE 4 se seleccionan de bronquitis, bronquitis alérgica, asma bronquial, COPD, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide y osteoartritis.

5. Roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido de roflumilast o sales de los mismos para uso según la reivindicación 4, en la que las enfermedades consideradas como tratables o prevenibles mediante el uso de inhibidores de PDE 4 son COPD.

30 6. Roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido de roflumilast o sales del mismo para uso según la reivindicación 3, en la que las enfermedades consideradas como tratables o prevenibles mediante el uso de inhibidores de PDE 4 se seleccionan de psoriasis (vulgaris), tóxica y eccema alérgico de contacto, eccema atópico, eccema seborreico, liquen simple, quemadura solar, prurito en la región genitoanal, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, piodermas foliculares y extensas, acné endógeno y exógeno, y acné rosácea.

35 7. Roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido de roflumilast o sales del mismo para uso según la reivindicación 6, en la que las enfermedades consideradas como tratables o prevenibles mediante el uso de inhibidores de PDE 4 son psoriasis.

8. Roflumilast, sales de roflumilast, el N-óxido de roflumilast o sales del mismo para uso según la reivindicación 6, en la que la enfermedad considerada como tratable o prevenible mediante el uso de inhibidores de PDE 4 es el eczema atópico.