

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 957 495**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2020 PCT/EP2020/050798**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2020 WO20148271**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2020 E 20700712 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 3911304**

54 Título: **Formulaciones de comprimidos de liberación modificada que contienen inhibidores de fosfodiesterasa**

30 Prioridad:

15.01.2019 EP 19151782

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

19.01.2024

73 Titular/es:

**UNION THERAPEUTICS A/S (100.0%)
Tuborg Havnevej 18
2900 Hellerup, DK**

72 Inventor/es:

**RASMUSSEN, MARIANNE;
HØY, KARIN GREEN;
RAVN, CARSTEN;
PAJANDER, JARI;
BERTELSEN, POUL E. y
PEDERSEN, GITTE POMMERGAARD**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 957 495 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

Formulaciones de comprimidos de liberación modificada que contienen inhibidores de fosfodiesterasa

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con formulaciones de comprimidos de liberación modificada para la administración oral de inhibidores de fosfodiesterasa. Las formulaciones son útiles en el tratamiento, prevención o alivio de enfermedades o afecciones dérmicas.

Antecedentes de la invención

10 La liberación del fármaco y las características químicas y físicas de una sustancia farmacológica, entre otros factores, pueden influir en el grado de éxito de la obtención de una terapia óptima. El uso de formulaciones de comprimidos de liberación modificada puede controlar la liberación del agente terapéutico y así controlar la absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, a menudo es difícil predecir si una formulación de liberación modificada particular proporcionará el perfil de liberación deseado y, en general, se ha descubierto que es necesario llevar a cabo una experimentación considerable para obtener formulaciones de liberación modificada que tengan el efecto deseado.

15 Las fosfodiesterasas (PDE) son enzimas que catalizan la hidrólisis de AMP cíclico y/o GMP cíclico en las células a 5-AMP y 5-GMP, respectivamente, y como tales son fundamentales para la regulación celular de los niveles de AMPc o GMPc. La fosfodiesterasa 4 (PDE4) es selectiva para el AMPc. PDE4 es el modulador más importante del AMPc expresado en células inmunes e inflamatorias como neutrófilos, macrófagos y linfocitos T. Como el AMPc es un segundo mensajero clave en la modulación de respuestas inflamatorias, se ha descubierto que la PDE4 regula las respuestas inflamatorias de las células inflamatorias mediante la modulación de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-2, IFN- γ , GM-CSF y LTB4. Por lo tanto, la inhibición de la PDE4 se ha convertido en un objetivo atractivo para la terapia de enfermedades inflamatorias como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, dermatitis atópica, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. (M.D. Houslay et al., Drug Discovery Today 10 (22), 2005, págs. 1503-1519). Los inhibidores de la PDE4 se han asociado con efectos adversos encontrados cuando se administran a pacientes, principalmente efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, diarrea y emesis.

25 El documento WO2011/169632 divulga la síntesis del inhibidor de PDE4 de fórmula (I).

En un ensayo clínico en el que se dosificó a los pacientes comprimidos de liberación inmediata que contenían el inhibidor de la PDE4 de fórmula (I) de la presente invención, los resultados demostraron que el inhibidor de la PDE4 era eficaz en pacientes con psoriasis vulgaris de moderada a grave, pero el grado de eventos adversos gastrointestinales experimentados fueron inaceptables.

30 Por tanto, existe la necesidad de una formulación farmacéutica para administración oral de un inhibidor de la PDE, que pueda mantener la exposición sistémica y reducir los eventos adversos gastrointestinales.

35 Se ha descubierto que se han logrado efectos beneficiosos con respecto a una tolerabilidad mejorada hacia eventos adversos gastrointestinales y exposición sistémica mantenida mediante la formulación de un inhibidor de PDE4 en una formulación de comprimido de liberación modificada, en donde la liberación in vitro es rápida en comparación con un perfil de liberación modificada típica, pero aún no tan rápido como para un comprimido de liberación inmediata donde se observaron importantes problemas de tolerabilidad. El área objetivo de disolución en la figura 1 ilustra el área óptima.

Sumario de la invención

40 Un objeto de la presente invención es proporcionar formulaciones de comprimidos de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones para la administración oral de un inhibidor de PDE, formulaciones que son útiles en el tratamiento, prevención o alivio de enfermedades o afecciones dérmicas.

45 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de comprimido de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones para la administración oral de un inhibidor de PDE, que muestra efectos beneficiosos con respecto a la exposición sistémica mantenida y tolerabilidad mejorada hacia la reducción de eventos adversos gastrointestinales.

Se plantea la hipótesis de que un factor importante de los eventos adversos gastrointestinales podría estar relacionado con la concentración local del inhibidor de la PDE4 en el intestino y que una mayor concentración local del inhibidor de la PDE4 podría causar un mayor nivel de eventos adversos gastrointestinales.

50 Al ingresar al tracto gastrointestinal, si el inhibidor de la PDE4 pudiera liberarse y disolverse lentamente, se podría evitar una alta concentración local del inhibidor de la PDE4 en los fluidos intestinales.

Se ha descubierto que cuando el inhibidor de la PDE4 se administraba por vía oral existía una ventana de absorción muy estrecha en la parte superior del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, para mantener la exposición sistémica, la

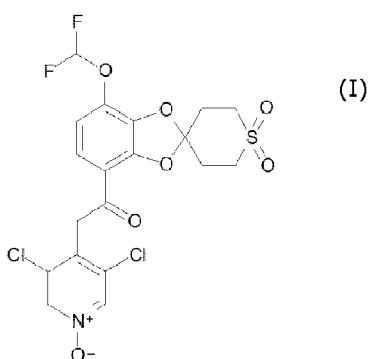
liberación y disolución del fármaco de la formulación del comprimido de liberación modificada debe tener lugar en la parte superior del tracto gastrointestinal.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una formulación de comprimido de liberación modificada para administración oral de un inhibidor de PDE, que comprende:

- 5 (i) un inhibidor de PDE;
 (ii) uno o más de un formador de matriz hidrófila farmacéuticamente aceptable; y
 (iii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en agentes de relleno, deslizantes y lubricantes,

10 en donde:

el formador de matriz hidrófilo está presente en una concentración de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa;
 el inhibidor de PDE es un compuesto de fórmula (I):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, o formas polimórficas de la misma; y la formulación de comprimido de liberación modificada opcionalmente comprende además un sistema de recubrimiento farmacéuticamente aceptable.

20 El compuesto de fórmula (I), 2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluoro-metoxi-2',3',5',6-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona, en lo sucesivo denominado Compuesto A, se divulgó en el documento WO 2011/160632, en relación con compuestos heterocíclicos de benzodioxol y benzodioxepina útiles como inhibidores de PDE4 para uso en el tratamiento, prevención o alivio de una variedad de enfermedades, tales como enfermedades o afecciones dérmicas, tales como trastornos proliferativos e inflamatorios de la piel, dermatitis, psoriasis, psoriasis vulgaris, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, alopecia areata, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento cutáneo, fotoenvejecimiento cutáneo, acné, urticaria, prurito y eczema.

25 Debe entenderse que el compuesto A incluye cualquier forma farmacéuticamente aceptable y sales del compuesto. El compuesto A puede estar presente en forma cristalina o amorfa. El compuesto A se considera un compuesto poco soluble. El compuesto A y sus sales, y los métodos para sintetizar el compuesto, se divulgan en los documentos WO 2011/160632, WO 2015/197534, WO 2017/103058, y WO 2018/234299.

30 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un comprimido de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones para uso en el tratamiento, prevención o alivio de enfermedades o afecciones dérmicas seleccionadas del grupo que consiste en trastornos proliferativos e inflamatorios de la piel, dermatitis, psoriasis, psoriasis vulgaris (psoriasis en placas), dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, alopecia areata, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento cutáneo, acné, urticaria, prurito y eczema; en donde el comprimido de liberación modificada se administra por vía oral.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación de comprimido de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones para uso en el tratamiento oral, prevención o alivio de la psoriasis vulgaris.

40 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación de comprimido de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones para uso en el tratamiento oral, prevención o alivio de psoriasis vulgaris de moderada a grave.

45 En otro aspecto, la presente invención se relaciona con una formulación de comprimido de liberación modificada de acuerdo con las reivindicaciones, en donde la liberación in vitro es rápida en comparación con un perfil de liberación modificado típicamente pero aún no tan rápida como para un comprimido de liberación inmediata, como se indica en la sección de antecedentes de la presente solicitud.

La tasa de disolución estará determinada por varios factores, por ejemplo, el tipo y cantidad de formador de matriz hidrófila, excipientes (agentes de relleno y recubrimiento) y el tamaño de partícula de la sustancia farmacológica.

Los detalles de una o más realizaciones de las invenciones se exponen en la descripción siguiente. Otras características, objetos y ventajas de las invenciones resultarán evidentes a partir de la descripción y reivindicaciones.

5 Breve descripción de las figuras

Figura 1. Un gráfico que ilustra el área objetivo de la disolución; método de disolución: Paleta 75 rpm, 900 ml de HCl 0.1 N, SDS al 0.5 %, 37 ° C, detección por HPLC.

Las curvas presentadas en las figuras 2 y 3 describen la liberación del compuesto A de las formulaciones F1 y F2, respectivamente, cuando se prueban mediante los parámetros del método de disolución descritos en la página 11.

10

Figura 2. Perfil de disolución para F1.

Figura 3. Perfil de disolución para F2.

Figura 4. Un gráfico que ilustra la presencia de eventos adversos gastrointestinales en el sujeto, que aparecen cuando se dosifican dos veces al día 10 mg, 20 mg o 30 mg del inhibidor de PDE4 de fórmula (I) de la presente invención en comprimidos de liberación modificada; cada punto representa un evento adverso relacionado con el sistema gastrointestinal y la barra la duración del evento adverso.

15

Figura 5. Un gráfico que ilustra la presencia de eventos adversos gastrointestinales en el sujeto, que comienzan cuando se dosifican dos veces al día 10 mg, 20 mg o 30 mg del inhibidor de PDE4 de fórmula (I) de la presente invención en comprimidos de liberación inmediata; cada punto representa un evento adverso relacionado con el sistema gastrointestinal y la barra la duración del evento adverso.

20

Divulgación detallada de la invención

Definiciones

Tal como se utilizan en toda la presente especificación descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen el significado indicado.

25

La frase "fosfodiesterasa" como se usa aquí se relaciona con una o más de las fosfodiesterasas (PDE), siendo PDE4, PDE7 y PDE8 selectivas para AMPc. PDE4 es el modulador más importante del AMPc.

La frase "inhibidor de PDE" como se usa aquí puede ser cualquier sustancia que inhiba la PDE. El inhibidor de PDE es preferiblemente un inhibidor de PDE humano. El inhibidor de PDE es preferiblemente un inhibidor de PDE4. Por ejemplo, el inhibidor de PDE4 podría ser el Compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable, o formas polimórficas del mismo, preferiblemente el Compuesto A, y más preferiblemente la forma polimórfica E del Compuesto A.

30

El término "tratamiento", tal como se utiliza aquí, incluye la mejora de un síntoma, prevención de un agravamiento, mantenimiento de una remisión, prevención de una exacerbación y prevención de una recurrencia. El término "prevención" se refiere a la supresión de la aparición de un síntoma.

35

El término "tratamiento" también puede incluir el retraso de la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, la mejora, alivio o alivio de los síntomas y complicaciones, y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección.

Los términos "enfermedad", "trastorno" y "condición" tal como se usan aquí se usan indistintamente para especificar un estado de un paciente que no es el estado fisiológico normal de un ser humano.

40

El término "formador de matriz hidrófila" como se usa aquí incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Por ejemplo, el formador de matriz hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa o mezclas de estas.

El término "agente de relleno" como se usa aquí incluye lactosa, por ejemplo, lactosa monohidrato, lactosa hidratada o anhidra, celulosa microcristalina, manitol, isomalt, etc. Por ejemplo, el agente de relleno podría ser lactosa monohidrato, celulosa microcristalina o una mezcla de estas.

45

El término "agente de relleno", tal como se utiliza aquí, también puede funcionar como aglomerante.

El término "deslizante" tal como se utiliza aquí incluye dióxido de silicio coloidal, talco, etc. Por ejemplo, el deslizante podría ser dióxido de silicio coloidal.

El término "lubricante", tal como se utiliza aquí, incluye estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, talco, etc. Por ejemplo, el lubricante podría ser estearato de magnesio.

- El término "sistema de recubrimiento", como se usa aquí, incluye sistemas de recubrimiento con base en HPMC, sistemas de recubrimiento con base en PVA (alcohol polivinílico), sistemas de recubrimiento con base en PVA-PEG (polietilenglicol) o sistemas de recubrimiento de membrana de barrera funcional con base en etilcelulosa. Por ejemplo, el sistema de recubrimiento podría ser el sistema de recubrimiento a base de PVA. El término "aproximadamente" se utiliza aquí para significar aproximadamente, en la región de, más o menos o alrededor.
- 5 Realizaciones
- Las referencias aquí a un método para prevenir, tratar o aliviar una afección médica usando la composición de liberación modificada deben interpretarse como la composición de liberación modificada para usar en la prevención, el tratamiento o el alivio de la afección médica.
- 10 Las realizaciones de la formulación de comprimidos de liberación modificada pueden incluir una o más de las siguientes características.
- En una realización de la formulación de comprimido de liberación modificada, el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE4.
- En otra realización, el inhibidor de PDE4 se distribuye uniformemente.
- 15 En otra realización, el inhibidor de PDE4 está micronizado.
- En otra realización, el inhibidor de PDE4 es cristalino y micronizado.
- El inhibidor de la PDE4 es el compuesto A.
- En otra realización, el inhibidor de PDE4 es preferiblemente la forma polimórfica E del Compuesto A.
- En otra realización, el compuesto A está micronizado. En otra realización, la forma polimórfica E del compuesto A está micronizada.
- 20 En otra realización, el compuesto A está distribuido uniformemente. En otra realización, la forma polimórfica E del compuesto A está distribuida uniformemente.
- En otra realización, el compuesto A es cristalino y micronizado.
- En otra realización, la forma polimórfica E del compuesto A es cristalina y micronizada.
- 25 En otra realización, la formulación de comprimidos de liberación modificada contiene un formador de matriz hidrófilo, o mezclas de estos. Por ejemplo, el formador de matriz hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), o mezclas de estas.
- El formador de matriz hidrófila está presente en diversas concentraciones y combinaciones desde aproximadamente 10 % p/p hasta aproximadamente 30 % p/p de HPMC, por ejemplo, desde aproximadamente 15 % p/p hasta aproximadamente 25 % p/p de HPMC, y específicamente 17.5 % p/p de HPMC.
- 30 En otra realización, la formulación de comprimidos de liberación modificada podría comprender una o más agentes de relleno/aglomerantes seleccionados entre lactosa monohidrato, lactosa hidratada o anhidra, celulosa microcristalina y mezclas de estas. Por ejemplo, el agente de relleno podría ser lactosa monohidrato.
- El agente de relleno podría estar presente en diversas concentraciones desde aproximadamente 30 % p/p hasta aproximadamente 78 % p/p de lactosa monohidrato y desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 40 % p/p de celulosa microcristalina. Por ejemplo, el agente de relleno podría ser lactosa monohidrato en 71 % p/p.
- En otra realización, la formulación de comprimidos de liberación modificada podría comprender uno o más deslizantes. Por ejemplo, el deslizante podría ser dióxido de silicio coloidal.
- 40 El deslizante podría estar presente en diversas concentraciones desde aproximadamente 0.1 % p/p hasta aproximadamente 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, desde aproximadamente 0.2 % p/p hasta aproximadamente 1 % p/p, y específicamente 0.5 % p/p.
- En otra realización, la formulación de comprimido de liberación modificada podría comprender uno o más lubricantes. Por ejemplo, el lubricante podría ser estearato de magnesio.
- 45 El lubricante podría estar presente en diversas concentraciones desde aproximadamente 0.1 % p/p hasta aproximadamente 2 % p/p de estearato de magnesio, por ejemplo, desde aproximadamente 0.5 % p/p hasta aproximadamente 1.5 % p/p, y específicamente 1.0 % p/p.
- En otra realización, la formulación del comprimido de liberación modificada podría comprender un recubrimiento de película de los núcleos del comprimido.

En otra realización, el sistema de recubrimiento podría ser un sistema de recubrimiento a base de PVA. Por ejemplo, el sistema de recubrimiento podría ser Opadry® II. Por ejemplo, el sistema de recubrimiento podría estar presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 % de aumento de peso de la formulación de tableta, y específicamente un aumento de peso de 4 %.

- 5 En otra realización de la presente invención, la distribución del tamaño de partícula del inhibidor de PDE podría tener una $D_{50} \leq 25 \mu\text{m}$, por ejemplo, $D_{50} \leq 20 \mu\text{m}$, $D_{50} \leq 10 \mu\text{m}$, $D_{50} \leq 5 \mu\text{m}$, o $D_{50} \leq 3 \mu\text{m}$.

En otro aspecto, la cantidad del inhibidor de PDE puede oscilar entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 60 mg. La cantidad de inhibidor de PDE puede variar, por ejemplo, de 10 mg a 50 mg, de 20 mg a 45 mg y de 30 mg a 40 mg.

- 10 También se divulga, pero no se reivindica, un método para tratar la psoriasis vulgaris. El método incluye administrar a un paciente que lo necesite una formulación de comprimido de liberación modificada que contiene un inhibidor de PDE.

- 15 También se divulga, pero no se reivindica, un método para tratar la psoriasis vulgaris en un paciente que lo necesita, método que incluye la administración de una formulación en comprimido de liberación modificada que contiene el compuesto A en una concentración de 10 mg.

También se divulga, pero no se reivindica, un método para tratar la psoriasis vulgaris en un paciente que lo necesita, método que incluye la administración de una formulación en comprimido de liberación modificada que contiene el compuesto A en una concentración de 30 mg.

- 20 También se divulga, pero no se reivindica, un método para tratar la psoriasis vulgaris en un paciente que lo necesita, método que incluye la administración de una formulación en comprimido de liberación modificada que contiene el compuesto A en una concentración de 30 mg, dos veces al día.

- 25 También se divulga un proceso para la preparación de la formulación de comprimidos de liberación modificada en donde el proceso de fabricación consistió en etapas de mezcla y tamizado de la sustancia farmacológica y excipientes seguidas de compresión directa o compactación con rodillo seguida de compresión y finalmente, opcionalmente, recubrimiento.

Ejemplos

Ejemplo 1

Formulaciones de comprimido de liberación modificada

Tabla 1. Formulaciones (F) de comprimido de liberación modificada para dosis de 10 mg y 30 mg (en porcentaje p/p).

Ingrediente	F 1 (10 mg)	F 2 (30 mg)	F 3 (30 mg)	F 4 (30 mg)	F 5 (30 mg)	F 6 (30 mg)	F 7 (10 mg)
	Compresión directa	Compresión directa	Compresión directa	Compresión directa	Compresión directa	Compacitación con rodillo	Compacitación con rodillo
Sustancia farmacológica							
Compuesto A (micronizado)	3.3 %	10.0 %	10.0 %	10.0 %	10.0 %	10.0 %	3.3 %
Excipientes							
Lactosa monohidrato	77.7 %	71.0 %	73.5 %	36.7 %	50.0 %	49.5 %	49.5 %
Celulosa microcristalina e	-	-	-	36.7 %	14.0 %	14.0 %	20.5 %
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® E50 LV)	-	-	-	-	25.0 %	25.0 %	20.0 %
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel® K100 LV)	17.5 %	17.5 %	15.0 %	15.0 %	-	-	5.0 %
Dioxido de silicio coloidal	0.5 %	0.5 %	0.5 %	0.5 %	-	0.5 %	0.5 %
Estearato de magnesio	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %	1.0 %
Recubrimiento de película							
Sistema de recubrimiento (% de ganancia de peso)	4 % Opadry® II	4 % Opadry® II	No recubierto	4 % Opadry® II	No recubierto	4 % Surelease/Opadry	No recubierto

Ejemplo 2

Perfiles de disolución para las formulaciones F1 y F2.

La liberación del compuesto A a partir del comprimido de liberación modificada se investigó mediante el método de disolución in vitro, ver más abajo.

5 Método de disolución:

Aparato de disolución: USP/Ph.Eur. app.II (paletas)
 75 rpm, 900 ml de HCl 0.1 N + SDS al 0.5 %, 37 ° C, detección por HPLC.
 Formulación de liberación modificada F1
 Disolución: % de cantidad declarada

10

Tiempo (min)	media	SD
6	7	1.0
12	15	1.1
20	22	1.3
30	28	1.7
45	36	2.2
60	42	2.2
90	54	2.6
120	64	3.0
180	81	2.6

La Figura 2 muestra el perfil de disolución de F1.

Formulación de liberación modificada F2
 Disolución: % de cantidad declarada

15

tiempo (min)	media	SD
6	7	1.0
12	14	0.7
20	23	1.0
30	31	1.7
45	39	2.7
60	46	3.6
90	56	4.3
120	66	4.1

tiempo (min)	media	SD
180	82	5.6

La Figura 3 muestra el perfil de disolución de F2

Ejemplo 3

5 En un ensayo clínico de dosis oral, a sujetos sanos se les administró una dosis del inhibidor de PDE4 de fórmula (I) en la formulación en comprimido de liberación modificada de la presente invención. Los sujetos recibieron dosis dos veces al día de: 10 mg del compuesto de fórmula (I) los días 1-2, 20 mg del compuesto de fórmula (I) los días 3-4, 30 mg del compuesto de fórmula (I) los días 5-6, 40 mg del compuesto de fórmula (I) los días 7-8, 50 mg del compuesto de fórmula (I) los días 9-10, y 60 mg del compuesto de fórmula (I) los días 11-17.

10 Los eventos adversos gastrointestinales en los sujetos se recopilaron en relación con la aparición cuando se les administró una dosis de 10 mg, 20 mg o 30 mg del inhibidor de PDE4 de fórmula (I), como se muestra en la Figura 4.

Los resultados de este estudio de formulación de comprimidos de liberación modificada (Figura 4) se compararon con los resultados de un ensayo clínico de dosis oral comparable completado anteriormente, en el que a sujetos sanos se les dosificó el inhibidor de PDE4 de fórmula (I) de la presente invención en una formulación de comprimido de liberación inmediata.

15 En el estudio de formulación de comprimido de liberación inmediata, los sujetos recibieron dosis dos veces al día de: 10 mg del inhibidor de PDE4 de fórmula (I) de la presente invención los días 1-3, 20 mg del compuesto de fórmula (I) los días 4-6 y 30 mg del compuesto de fórmula (I) los días 7-13. Los eventos adversos gastrointestinales en los sujetos se recolectaron en relación con la aparición cuando se les administró una dosis de 10 mg, 20 mg o 30 mg del inhibidor de PDE4 de fórmula (I). Los resultados que se muestran en la Figura 5 demuestran que la formulación en comprimidos de liberación inmediata fue mal tolerada.

20

Al comparar los resultados mostrados en la Figura 4 (presencia de eventos adversos gastrointestinales en sujetos cuando se les administran dosis de comprimidos de liberación modificada que contienen el inhibidor de PDE4 de fórmula (I)) con los resultados mostrados en la Figura 5 (presencia de eventos adversos gastrointestinales en sujetos cuando se les administran dosis de comprimidos de liberación inmediata que contienen el inhibidor de PDE4 de fórmula (I)), el estudio de formulación de comprimidos de liberación modificada muestra que el número total de eventos adversos gastrointestinales fue clínicamente significativamente menor en comparación con los comprimidos de liberación inmediata.

25

- 5 10. La formulación en comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde uno de los excipientes farmacéuticamente aceptables es un lubricante, que es estearato de magnesio; opcionalmente en donde el lubricante está presente en una concentración de aproximadamente 0.1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de estearato de magnesio, por ejemplo de aproximadamente 0.5 % p/p a aproximadamente 1.5 % p/p, y específicamente 1.0 % p/p.
- 10 11. La formulación de comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el sistema de recubrimiento comprende un sistema de recubrimiento seleccionado entre: un sistema de recubrimiento a base de hidroxipropilmetilcelulosa, un sistema de recubrimiento a base de alcohol polivinílico, un sistema de recubrimiento a base de alcohol polivinílico-polietilenglicol y un sistema de recubrimiento de membrana de barrera funcional a base de etilcelulosa.
- 15 12. La formulación de comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la formulación de comprimidos de liberación modificada comprende un sistema de recubrimiento.
- 15 13. La formulación de comprimido de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el recubrimiento está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % a aproximadamente 5 % de aumento de peso de la formulación del comprimido.
- 20 14. La formulación en comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el compuesto de fórmula (I) está en forma micronizada.
- 20 15. La formulación de comprimidos de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación consiste en aproximadamente 3.3 % p/p de 2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona micronizado, aproximadamente 17.5 % p/p de hipromelosa, aproximadamente 77.7 % p/p de lactosa monohidrato, aproximadamente 0.5 % p/p de dióxido de silicio coloidal, aproximadamente 1.0 % p/p de estearato de magnesio; y opcionalmente un sistema de recubrimiento a base de PVA.
- 25 16. La formulación de comprimido de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación consiste en aproximadamente 10.0 % p/p de 2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona micronizado, aproximadamente 17.5 % p/p de hipromelosa, aproximadamente 71.0 % p/p de lactosa monohidrato, aproximadamente 0.5 % p/p de dióxido de silicio coloidal, aproximadamente 1.0 % p/p de estearato de magnesio; y opcionalmente un sistema de recubrimiento a base de PVA.
- 30 17. La formulación de comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde el comprimido está recubierto con un sistema de recubrimiento a base de PVA; opcionalmente en donde el recubrimiento está presente en una cantidad del 4 % de aumento de peso de la formulación del comprimido.
- 35 18. La formulación de comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una distribución de tamaño de partículas con $D_{50} \leq 5 \mu\text{m}$.
- 40 19. La formulación en comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el compuesto de fórmula (I) es 2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-4-il)-1-(7-difluorometoxi-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-(4H)-tiopiran-1',1'-dióxido]-4-il)etanona, forma polimórfica E.
- 45 20. La formulación en comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el inhibidor de PDE está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg; opcionalmente en donde:
- 50 (i) el inhibidor de PDE está presente en una cantidad de 10 mg;
(ii) el inhibidor de PDE está presente en una cantidad de 20 mg;
(iii) el inhibidor de PDE está presente en una cantidad de 30 mg; o
(iv) el inhibidor de PDE está presente en una cantidad de 40 mg.
- 55 21. La formulación de comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en el tratamiento, prevención o alivio de una enfermedad o afección dérmica seleccionada del grupo que consiste en trastornos proliferativos e inflamatorios de la piel, dermatitis, psoriasis, psoriasis vulgaris (psoriasis en placas), dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, alopecia areata, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, urticaria, prurito y eczema; en donde la formulación en comprimidos de liberación modificada se administra por vía oral.

22. La formulación en comprimidos de liberación modificada, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel, en donde la formulación en comprimidos de liberación modificada se administra por vía oral.

5 23. La formulación en comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en el tratamiento de psoriasis, en donde la formulación en comprimidos de liberación modificada se administra por vía oral;
opcionalmente en donde:

10 (i) la psoriasis es psoriasis vulgaris; o
(ii) psoriasis vulgaris de moderada a grave.

24. La formulación en comprimidos de liberación modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para uso en el tratamiento de dermatitis atópica, en donde la formulación en comprimidos de liberación modificada se administra por vía oral.

15

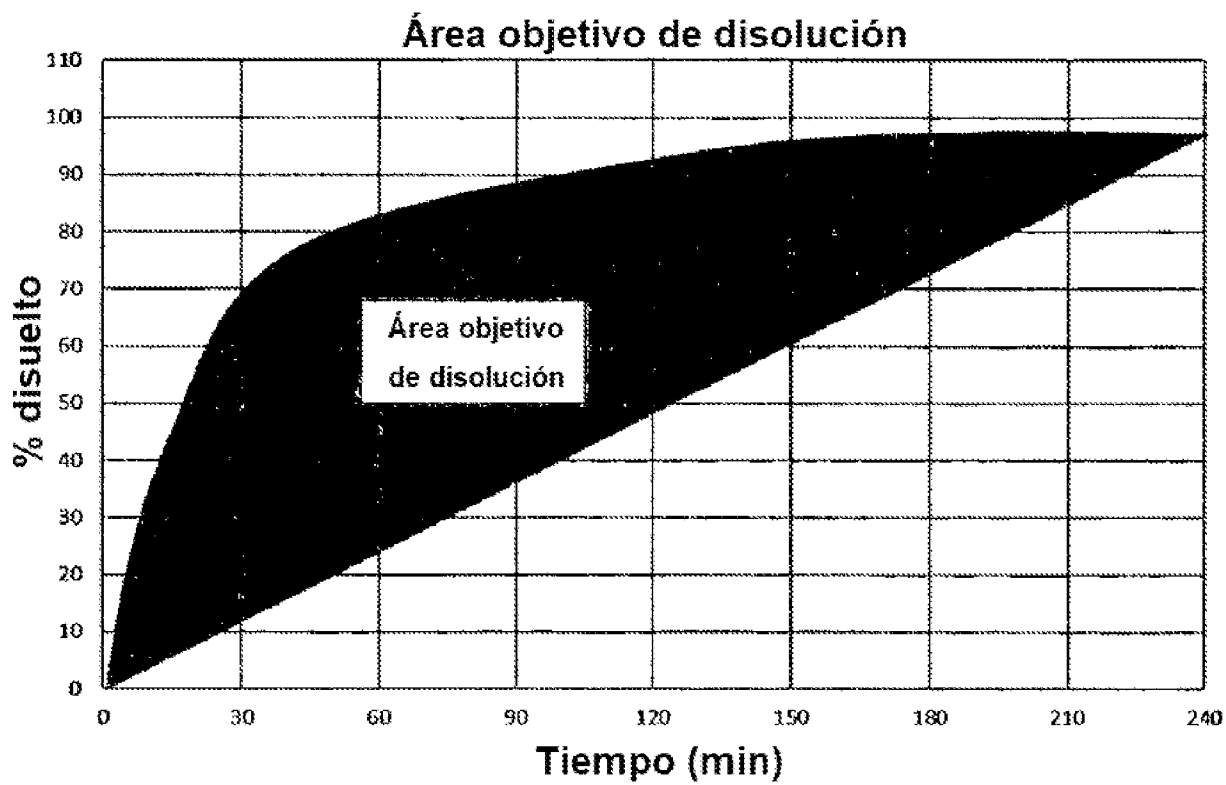


Figura 1
Área objetivo de disolución

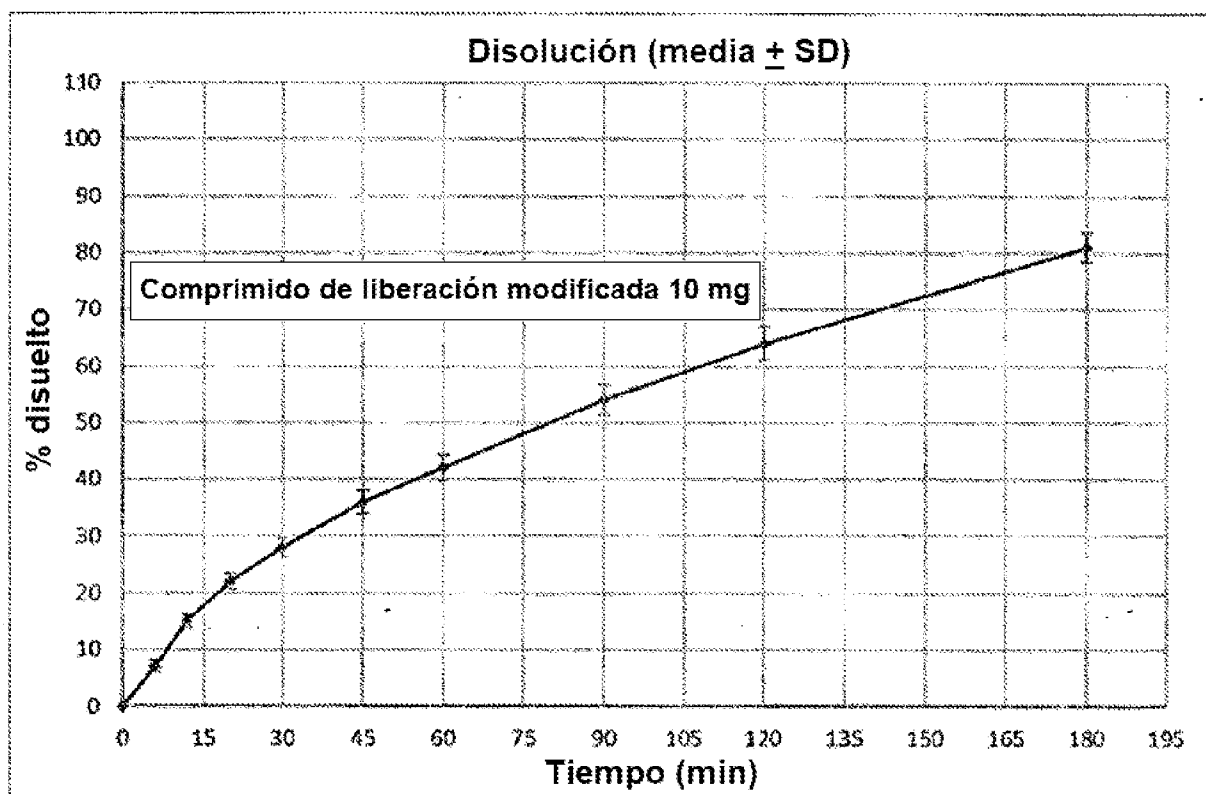


Figura 2
Perfil de disolución para F1

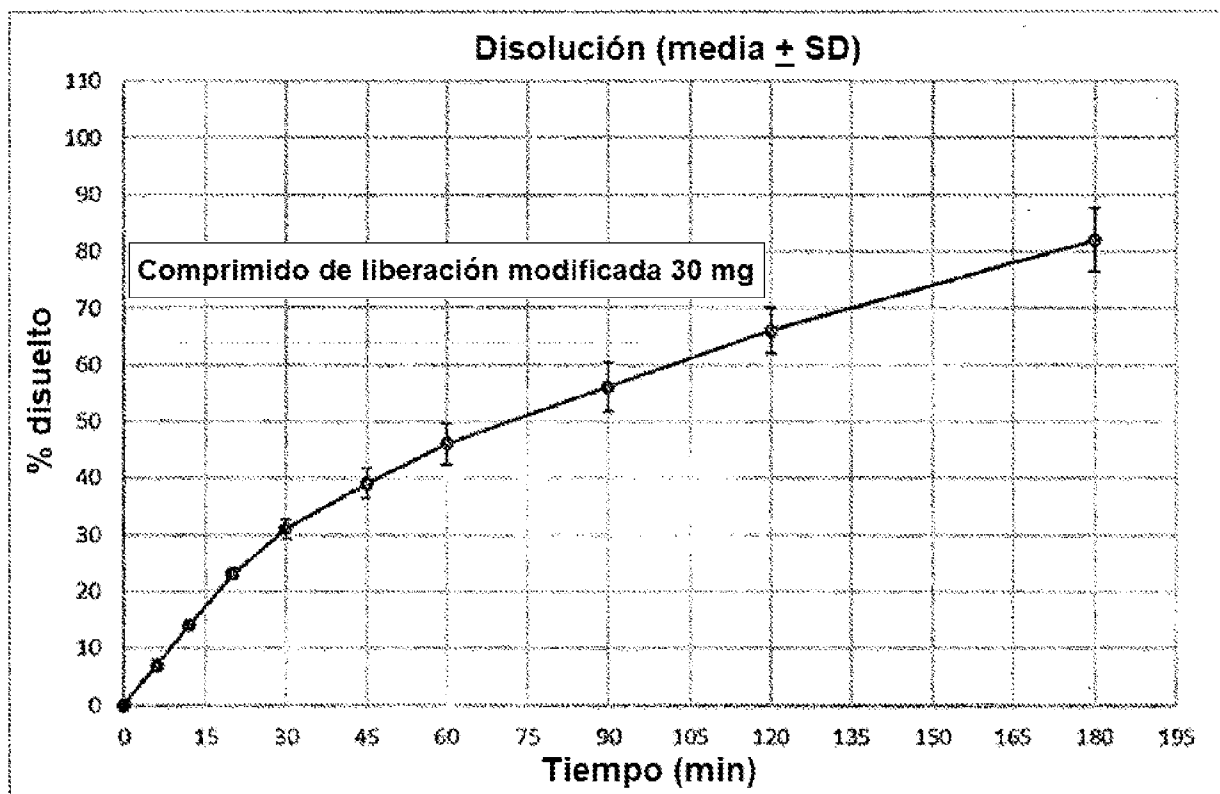


Figura 3
Perfil de disolución para F2

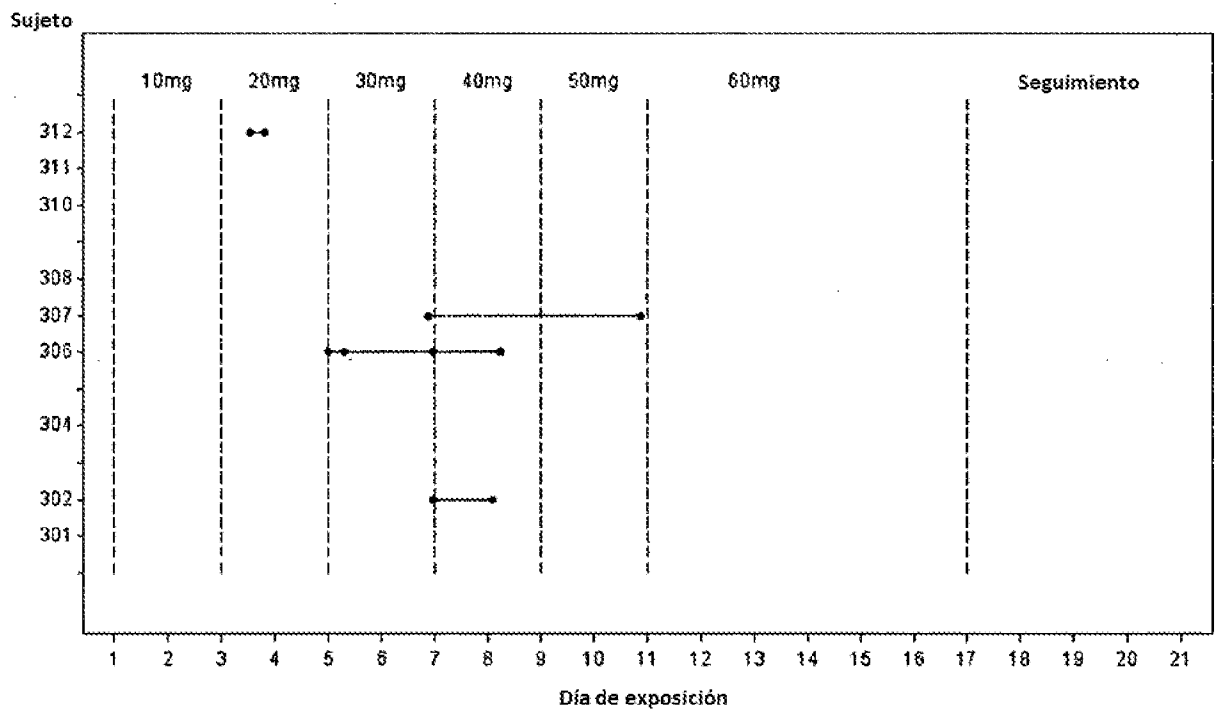


Figura 4

Presencia de eventos adversos gastrointestinales, comprimidos de liberación modificada.

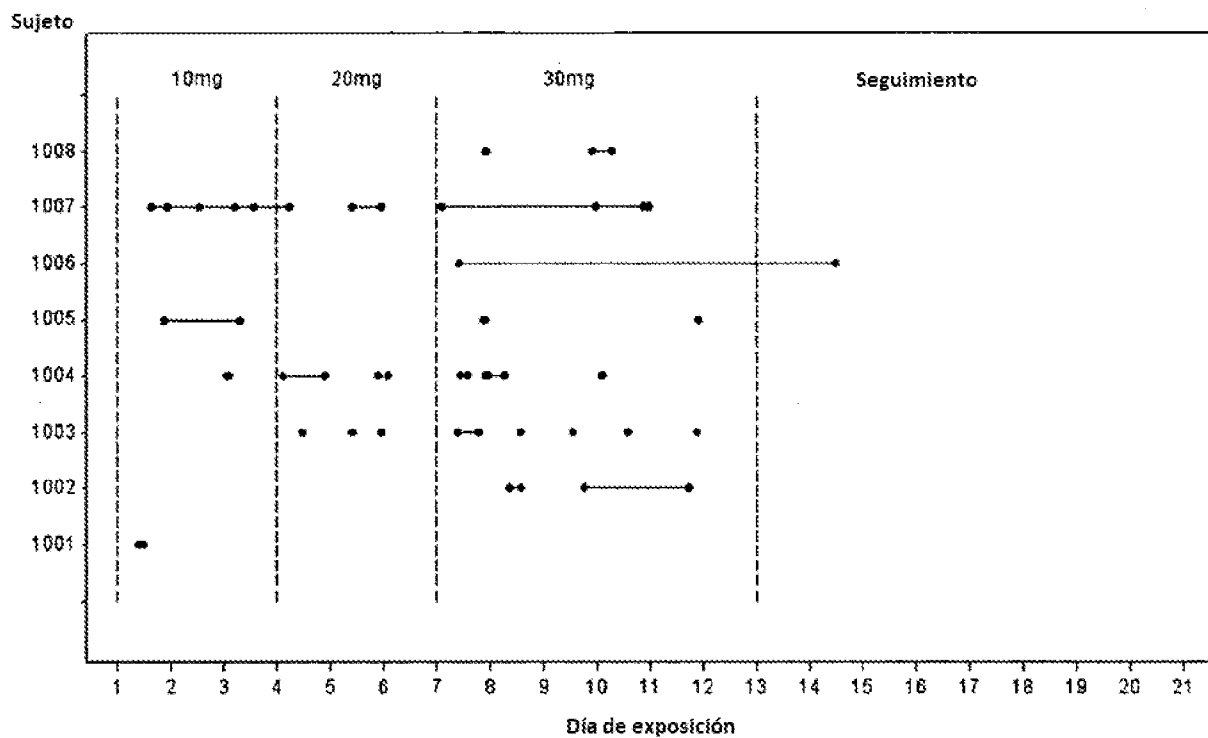


Figura 5

Presencia de eventos adversos gastrointestinales, comprimidos de liberación inmediata.