



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 618**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4425 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03708130 .4**

(86) Fecha de presentación : **25.02.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1482938**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

(54) Título: **Composición farmacéutica a base de un agente inhibidor de la PDE4 o de la PDE3/4 y de un agente antagonista de receptores de histamina.**

(30) Prioridad: **06.03.2002 EP 02004987**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

(73) Titular/es: **Nycomed GmbH**
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

(72) Inventor/es: **Beume, Rolf;**
Bundschuh, Daniela;
Weimar, Christian y
Wollin, Stefan-Lutz

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Composición farmacéutica a base de un agente inhibidor de la PDE4 o de la PDE3/4 y de un agente antagonista de receptores de histamina.

Campo de aplicación del invento

El presente invento se refiere a combinaciones de sustancias activas farmacéuticamente destinadas a su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Las sustancias usadas en las combinaciones de acuerdo con el invento, son conocidos compuestos activos tomados entre la clase de los agentes inhibidores de la PDE4 y de la PDE3/4, y compuestos activos tomados entre la clase de los agentes antagonistas de receptores de histamina.

Antecedentes técnicos conocidos

En el documento de solicitud de patente internacional WO03/000289 se describen unas composiciones que comprenden un agente inhibidor de la PDE4 y un agente antagonista de receptores H1, y el uso de estas composiciones para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades respiratorias. En el documento de solicitud de patente europea EP1005865 se describen unas composiciones farmacéuticas que comprenden nimesulida y cetirizina. En *Allergie et Immunologie*, volumen 24, nº 8, 1992, páginas 313-319, Andri L. y colaboradores han descrito una combinación de nimesulida con terfenadina para el tratamiento de una rinitis alérgica. En *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.*, volumen 297, nº 1, 2001, páginas 267-279, Hatzelmann A. y colaboradores han descrito el potencial antiinflamatorio e inmunomodulador *in vitro* del nuevo agente inhibidor de la PD4 roflumilast.

Descripción del invento

El asma es una enfermedad inflamatoria corriente del tracto respiratorio, que responde de un 1-3% de todas las visitas a consultas, de 500.000 ingresos en hospitales por año y de más ingresos en hospitales pediátricos que para cualquier otra enfermedad individual en los Estados Unidos de América. Anualmente, más de 5.000 niños y adultos mueren de ataques de asma en los Estados Unidos (William E. S.; Goodman Gilman A.: *The pharmacological Basis of Therapeutics* [La base farmacológica de agentes terapéuticos], 9ª edición, páginas 152 & 659-682, Mc Graw Hill, Nueva York 1996).

El asma ya no se puede ver simplemente como una obstrucción reversible de vías aéreas. En vez de esto, se deberá considerar principalmente como una enfermedad inflamatoria que tiene como sus resultados una hiperactividad bronquial y un broncoespasmo. La inmunoglobulina E (IgE), específica para alérgenos, es fijada a las células cebadas a través de receptores de Fc. Ella es un fragmento obtenido por digestión con papaína de moléculas de inmunoglobulina, y contiene la mayor parte de los determinantes antigénicos. Cuando un alérgeno entra en contacto con la IgE, las células cebadas son activadas y liberan un cierto número de mediadores inflamatorios, que incluyen ciertos contenidos de gránulos, tales como los de histamina, proteasas, heparina y el factor de necrosis de tumores (TNF), una diversidad de moléculas derivadas de membranas de lípidos, tales como prostaglandinas, leucotrienos y el factor activador de plaquetas (PAF), y un cierto número de citocinas tales como las interleucinas (IL)-1, 3, 4, 5, 6 y 8 y quimiocinas. Se libera una enorme diversidad de mediadores que tienen más de un potente efecto sobre una inflamación de las vías aéreas.

Como resultado de una vasodilatación, una permeabilidad vascular aumentada y una adhesividad endotelial aumentada hacia leucocitos conducen adicionalmente a un flujo entrante de células inflamatorias, tales como linfocitos, eosinófilos y macrófagos procedentes de la circulación sanguínea, dentro de los tejidos. Éste, a su vez, conduce a la liberación de mediadores que tienen otros efectos inflamatorios adicionales (Rao A. R. y colaboradores, *Recent Perspectives in the design of antiasthmatic agents* [Perspectivas recientes en el diseño de agentes antiasmáticos], *Pharmazie*, 55, 7, 475-482, 2000).

Así, se puede comprender que es improbable que unos fármacos que afectan a un único mediador puedan tratar satisfactoriamente la enfermedad por sí solos. Puesto que el asma es una de las enfermedades principales que afectan a la humanidad, existe una necesidad de desarrollar unos fármacos que puedan afectar a una amplia variedad de mediadores.

Por lo tanto, el objeto del presente invento es poner a disposición unos agentes terapéuticos para el tracto respiratorio, que cumplan las siguientes condiciones:

- una favorable influencia simultánea sobre varios de los mediadores inflamatorios,
- una relajación y una dilatación bronquial marcadas,
- una buena disponibilidad por vía oral,
- unos efectos colaterales minoritarios,

- una buena idoneidad para una terapia a largo plazo
- una favorable influencia sobre una hiperreactividad bronquial.

Se ha encontrado ahora que el uso combinado de un agente inhibidor de la PDE4 o de la PDE3/4 y de un agente antagonista de receptores de histamina cumple sobresalientemente las condiciones arriba mencionadas.

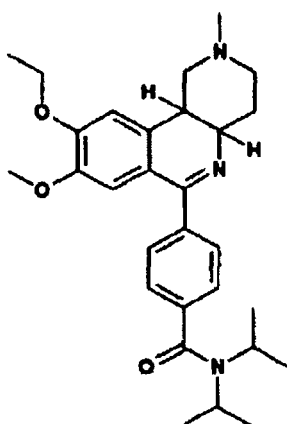
El invento se refiere por lo tanto al uso combinado de un agente inhibidor de la PDE4 o de la PDE3/4 y de un agente antagonista de receptores de histamina en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Por la expresión de “agente inhibidor de la PDE4” se entiende un agente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa, que inhibe preferentemente a la fosfodiesterasa del tipo 4 cuando se compara con otros tipos de diesterasas, p.ej. las de los tipos 1, 2, 3, 5, etc., con lo que el compuesto tiene una CI_{50} (concentración agente inhibidora del 50%) más baja (más potente) para la fosfodiesterasa del tipo 4, tal como cuando la CI_{50} para la inhibición de la PDE4 es menor aproximadamente en un factor de 10 comparada con la CI_{50} para la inhibición de otros tipos conocidos de fosfodiesterasas, p.ej. los tipos 1, 2, 3, 5, etc.

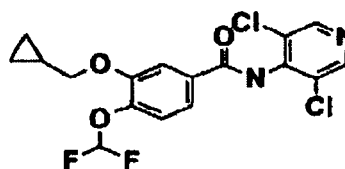
Análogamente, se define la expresión de “agente inhibidor de la PDE3/4”. Métodos para determinar la actividad y la selectividad de un agente inhibidor de fosfodiesterasas son conocidos para una persona experta en la especialidad. A este respecto se pueden mencionar, por ejemplo, los métodos descritos por Thompson y colaboradores (Adv Cycl Nucl Res 10: 69-92, 1979), Giembycz y colaboradores (Br J Pharmacol 118: 1945-1958, 1996) y el ensayo de proximidad de la escintilación de fosfodiesterasas, de Amersham Pharmacia Biotech.

Por la expresión de “agente antagonista de receptores de histamina” se entienden agentes antagonistas de receptores H_1 , particularmente los denominados agentes antagonistas de receptores de H_1 de la segunda generación (Mutschler, Arzneimittelwirkungen [Efectos de medicamentos], 8ª edición, 2001, páginas 456-461).

Se muestran agentes inhibidores ilustrativos de la PDE con la ayuda de sus fórmulas



Pumafentrin



Roflumilast

En las fórmulas anteriores no se da ninguna información estereoquímica ni se indican átomos de hidrógeno [-O es correspondientemente -OH, >N es >NH o -N es NH₂]. Los grupos metilo, p.ej. en los átomos de oxígeno, son indicados por unas líneas].

Se prefieren aquí las sustancias que tienen una buena disponibilidad por vía oral.

Agentes inhibidores de la PDE4 o de la PDE3/4 preferidos son 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN (Nombre Internacional No Patentado): ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonil-fenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRIN] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

El agente antagonista preferido de receptores de histamina es (más/menos)- ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi] acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En el contexto del presente invento, a menos que se señale otra cosa distinta, un derivado farmacéuticamente aceptable de un ingrediente activo significa una sal o solvato (p.ej. hidrato) farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable de dicha sal, un N-óxido farmacéuticamente aceptable, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de este último.

Apropiadas sales farmacológicamente tolerables son aquí, por un lado, en particular sales por adición 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-hidroxi-benzoil)-benzoico, ácido butírico, ácido sulfo-salicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido tolueno-sulfónico, ácido metano-sulfónico o ácido 1-hidroxi-2-naftoico, siendo empleados los ácidos en la preparación de sales -dependiendo de si se trata de un ácido mono- o polibásico y dependiendo de cuál de las sales se desee- en una relación cuantitativa equimolar o en una que difiera de ella. Además, los compuestos activos mencionado pueden estar presentes también en forma de enantiómeros puros o como mezclas de enantiómeros en cualquier relación de mezcladura.

Por otro lado, son apropiadas también las sales con bases. Ejemplos de sales con bases, que se pueden mencionar, son sales de metales alcalinos (litio, sodio, potasio) o de calcio, aluminio, magnesio, titanio, amonio, meglumina y guanidinio, en que, aquí también, las bases se emplean en la preparación de sales en una relación cuantitativa equimolar o en una defiere de ésta.

Ciertos de los ingredientes activos usados en el presente invento son capaces de existir en formas estereoisómeras. El invento abarca todos los estereoisómeros de los ingredientes activos y mezclas de ellos, incluyendo los racematos. Los tautómeros y las mezclas de ellos de los ingredientes activos son también parte del presente invento.

De acuerdo con el presente invento, se proporciona, en un primer aspecto, una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, un primer ingrediente activo que se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonil-fenil)-benzo[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRIN] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo que se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un segundo aspecto -que es una forma de realización del primer aspecto- se proporciona una composición farmacéutica, en la que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable.

En un tercer aspecto -que es otra forma de realización del primer aspecto- se proporciona una composición farmacéutica, en la que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, y el segundo ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos)-ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un cuarto aspecto, el invento proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una formulación de un primer ingrediente activo que se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonil-fenil)-benzo[c][1,6]-naftiridina [INN: PUMAFENTRIN] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y una formulación de un segundo ingrediente activo, que se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, para su uso simultáneo, consecutivo o separado en la terapia.

En un quinto aspecto -que es una forma de realización del cuarto aspecto- el invento proporciona un producto farmacéutico en el que el ingrediente activo en la formulación del primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable.

En el sexto aspecto, que es todavía una adicional forma de realización del cuarto aspecto - el invento proporciona un producto farmacéutico en que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, y el segundo ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un séptimo aspecto, el invento proporciona un estuche que comprende una formulación de un primer ingrediente activo, que se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonil-fenil)-benzo[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRIN] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y una formulación de un segundo ingrediente activo, que se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, e instrucciones para la administración simultánea, consecutiva o separada de las formulaciones a un paciente que tenga necesidad de ellas.

En un octavo aspecto -que es una forma de realización del séptimo aspecto- el invento proporciona un estuche en el que el ingrediente activo en la formulación del primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable.

En un noveno aspecto -que es todavía otra forma de realización del séptimo aspecto- el invento proporciona un estuche en el que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, y el segundo ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Se ha encontrado que la administración de ingredientes activos de acuerdo con el invento es ventajosa, puesto que da como resultado -en comparación con la administración de un único ingrediente activo tomado entre los agentes inhibidores de la PDE4 y de la PED3/4 o de la clase de agentes antagonistas de receptores de histamina- una reducida respuesta alérgica temprana y/o una reducida respuesta inflamatoria tardía de las vías aéreas.

La composición farmacéutica del presente invento se puede preparar mezclando el primer ingrediente activo con el segundo ingrediente activo. Por lo tanto, en el décimo aspecto del presente invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar un primer ingrediente activo que se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonil-fenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRIN] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, con un segundo ingrediente activo, que se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En un decimoprimer aspecto -que es una forma de realización del décimo aspecto- se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar un primer ingrediente activo que se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], o una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, con un segundo ingrediente activo que se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Los ingredientes activos primero y segundo se pueden administrar alternativamente (aparte de en forma de una mezcla, como arriba se describe) de una manera simultánea, consecutiva o por separado para tratar enfermedades respiratorias. Por el concepto de "consecutiva" se entiende que los ingredientes activos primero y segundo se administran uno inmediatamente después del otro. El concepto de "por separado" significa una diferencia de tiempos de administración hasta de 24 h, preferiblemente hasta de 12 h.

El presente invento proporciona además el uso de una composición farmacéutica, o de un producto farmacéutico de acuerdo con el invento, en la fabricación de un medicamento destinado a la profilaxis y/o al tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Enfermedades respiratorias que se pueden mencionar son en particular trastornos bronquiales inducidos por alérgenos y por inflamaciones (bronquitis, bronquitis obstructiva, bronquitis espástica, bronquitis alérgica, asma alérgica, asma bronquial, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), rinitis alérgica, estacional y perenne), que se pueden tratar mediante la combinación de acuerdo con el invento, también en el sentido de una terapia a largo plazo (si se desea, con un ajuste apropiado de la dosificación de los componentes individuales a las necesidades en el momento, por ejemplo necesidades sujetas a variaciones relacionadas con las estaciones).

Los ingredientes activos pueden usarse, y desde luego se usarán, como una parte de la composición farmacéutica, del producto farmacéutico o de la formulación, en mezcla con uno o más agentes auxiliares y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dentro del significado del presente invento, se entiende que el "uso" significa la administración por vía oral de ambos ingredientes activos. Los ingredientes activos se pueden administrar también como una proyección nasal, como un aerosol o como un polvo inhalado. Métodos adicionales de administración, que se pueden mencionar, son la administración por vía parenteral (p.ej. por vía intravenosa) y la administración por vía transdérmica de los ingredientes activos.

El invento abarca, por un lado, administrar concomitantemente ambos fármacos en una forma de suministro tal como una combinación oral fija (disponiendo ambos ingredientes activos en una tableta), como un inhalador (disponiendo ambos ingredientes activos en el mismo inhalador) o como una combinación oral libre (disponiendo ambos ingredientes activos en dos tabletas separadas). Por otro lado, el invento abarca también la administración de los fármacos en dos diferentes formas de suministro, tales como la de disponer el agente inhibidor de la PDE4 en tabletas y envasar a éstas con un inhalador que contenga el agente antagonista de receptores de histamina, o viceversa.

La persona experta en la especialidad está familiarizada, sobre la base de sus conocimientos expertos, con los excipientes o agentes auxiliares que son apropiados para la composición farmacéutica, el producto o la formulación que se desea. Además de disolventes, agentes formadores de geles, excipientes de tabletas y otros vehículos de compuestos activos, es posible usar, por ejemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, antiespumantes, correctores del sabor, conservantes, solubilizantes, colorantes o promotores de la permeación y agentes formadores de complejos (p.ej. ciclodextrinas).

Las composiciones o formulaciones farmacéuticas de acuerdo con el invento para su administración por vía oral están preferiblemente en la forma de tabletas, tabletas revestidas, cápsulas, emulsiones, suspensiones o soluciones, estando el contenido de ingredientes activos ventajosamente entre 0,1 y 95%, y, por elección apropiada de los excipientes y de los agentes auxiliares, siendo posible conseguir una forma de administración farmacéutica ajustada a medida precisamente para el (o los) ingrediente(s) activo(s) y/o para el deseado comienzo de la acción (p.ej. una forma de liberación prolongada o una forma entérica).

Los ingredientes activos de acuerdo con el invento se administran por inhalación, preferiblemente en la forma de un aerosol; teniendo las partículas de aerosoles de una composición sólida, líquida o mixta preferiblemente un diámetro de 0,5 a 10 μm , ventajosamente de 2 a 6 μm .

La generación de aerosoles se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante atomizadores de chorros propulsados por presión o atomizadores ultrasónicos, pero ventajosamente mediante aerosoles medidos, propulsados por un agente propulsor, o mediante una administración exenta de agentes propulsores de compuestos activos, reducidos a tamaño de micrómetros, a partir de cápsulas para inhalación.

Dependiendo del sistema de inhalador que se usa, además de los compuestos activos, las formas de administración contienen adicionalmente los requeridos excipientes, tales como, por ejemplo, agentes propulsores (p.ej. Frigen en el caso de aerosoles medidos), sustancias con actividad superficial, emulsionantes, estabilizadores, conservantes, saborizantes, materiales de carga y relleno (p.ej. lactosa en el caso de inhaladores de polvos) o, si fuesen apropiados, otros ingredientes activos.

Para las finalidades de inhalación está disponible un gran número de aparatos, con los cuales se pueden generar y administrar aerosoles con un óptimo tamaño de partículas, usando una técnica de inhalación que es lo más directa que sea posible para el paciente. Además del uso de adaptadores (elementos espaciadores, expansores) y de recipientes en forma de pera (p.ej. Nebulator[®], Volumatic[®]), y de dispositivos automáticos que emiten un chorro atomizado de un tampón amortiguador (Autohaler[®]), para aerosoles medidos, en particular en el caso de inhaladores de polvos, está disponible un cierto número de soluciones técnicas (p.ej. Diskhaler[®], Rotadisk[®], Turbohaler[®] o el inhalador descrito en el documento de solicitud de patente europea EP 0.505.321), con cuyo uso se puede conseguir una óptima administración del compuesto activo.

Composiciones típicas para un suministro por vía nasal incluyen las arriba mencionadas para la inhalación, e incluyen además composiciones no presurizadas en la forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales, tales como tampones, agentes antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, que se pueden administrar mediante un bombeo nasal.

Las típicas formulaciones transdérmicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, un ungüento, una loción o una pasta, o están en la forma de un emplastro, un parche o una membrana, que se ha medicado.

Para los usos terapéuticos arriba mencionados, las dosificaciones administradas variarán, desde luego, con los ingredientes activos primero y segundo que se emplean, con el modo de administración, con el tratamiento deseado y con el trastorno indicado.

Sin embargo, en general se obtendrán resultados satisfactorios cuando la dosis diaria total del (o de los) primero(s) ingrediente(s) activo(s), es decir los agentes inhibidores de la PDE4 y respectivamente de la PDE3/4, cuando se ingieren por vía oral, está situada en el intervalo de 1 - 2.000 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal. En el caso del agente inhibidor de la PDE4 ROFLUMILAST, particularmente preferido, la dosis diaria está situada en un intervalo de 1 - 20 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal. La dosificación diaria para el agente inhibidor de la PDE3/4 PUMAFENTRIN, particularmente preferido, está situada en un intervalo de 300 - 1.500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal.

La dosificación diaria total del (o de los) segundo(s) ingrediente(s) activo(s), es decir los agentes antagonistas de receptores de histamina, puede variar también dentro de un amplio intervalo (0,1 - 1.500 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, en mezcla, un primer ingrediente activo que se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonil-fenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRIN] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un segundo ingrediente activo, que se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los ingredientes activos primero y/o segundo están en la forma de una sal, un solvato, un N-óxido, o de un solvato de una sal o de un N-óxido, farmacéuticamente aceptable.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST] o una sal, un solvato, un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST] o una sal, un solvato, un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, y el segundo ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es una combinación oral fija.
6. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la producción de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades respiratorias.
7. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende mezclar el primer ingrediente activo con el segundo ingrediente activo.
8. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una formulación de un primer ingrediente activo que se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonil-fenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRIN] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y una formulación de un segundo ingrediente activo que se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, para su uso simultáneo, consecutivo o por separado en la terapia.
9. Un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que los ingredientes activos primero y/o segundo están en la forma de una sal, un solvato, un N-óxido del mismo, o de un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable.
10. Un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], o una sal, un solvato, un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable.
11. Un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal, un solvato, un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, y el segundo ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.
12. Uso de un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 en la producción de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades respiratorias.
13. Un estuche que comprende una formulación de un primer ingrediente activo, que se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonil-fenil)-benzo-[c][1,6]naftiridina [INN: PUMAFENTRIN] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, una formulación de un segundo ingrediente activo, que se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables, e instrucciones para la administración simultánea, consecutiva o por separado de las formulaciones a un paciente que necesita de ellas.

ES 2 291 618 T3

14. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 13, en el que los ingredientes activos primero y/o segundo están en la forma de una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, o de un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable.

15. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal, un solvato o un N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable.

16. Un estuche de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el primer ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi-N-(3,5-dicloro-pirid-4-il)-benzamida [INN: ROFLUMILAST], una sal, un solvato o N-óxido del mismo, o un solvato de una sal o de un N-óxido del mismo, farmacéuticamente aceptable, y el segundo ingrediente activo se selecciona entre el conjunto que consiste en (más/menos) ácido [2-[4-(p-cloro-alfa-fenil-bencil)-1-piperazinil]etoxi]-acético [INN: CETIRIZINA] y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

17. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 12, en el que la enfermedad respiratoria se selecciona entre bronquitis, bronquitis obstructiva, bronquitis espástica, bronquitis alérgica, asma alérgica, asma bronquial, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y rinitis alérgica estacional o perenne.