

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية و التجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27813 A1**  
(43) Date de publication : **03.04.2006**  
(51) Cl. internationale : **A61K 47/10; A61K 47/14;  
A61K 47/06; A61K 47/32;  
A61K 47/44; A61K 31/44**

---

(21) N° Dépôt : **27912**  
(22) Date de Dépôt : **21.10.2004**  
(30) Données de Priorité : **28.05.2002 EP 02011830.3 ; 28.05.2002 DE 102 23 828.6 ; 14.03.2003 DE 103 11 613.3**  
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP03/05524 27.05.2003**  
(71) Demandeur(s) : **Nycomed GmbH, Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz (DE)**  
(72) Inventeur(s) : **BOLLE, Christina ; LINDER, Rudolf**  
(74) Mandataire : **TMP AGENTS**

---

(54) Titre : **PREPARATION PHARMACEUTIQUE TOPIQUE**  
(57) Abrégé : L'invention a trait à une préparation pharmaceutique topique permettant d'administrer un inhibiteur PDE 4 à peine soluble. Une biodisponibilité systémique étonnamment bonne est manifestée lors de l'exécution de cette forme de dosage.

**ABREGE**

L'invention a trait à une préparation pharmaceutique topique permettant d'administrer un inhibiteur PDE 4 à peine soluble. Une biodisponibilité systémique étonnamment bonne est manifestée lors de l'exécution de cette forme de dosage.

03 AVR 2006

n° 27813  
du 21.10.2004

27813

WO 03/099334

PCT/EP03/05524

## PREPARATION PHARMACEUTIQUE TOPIQUE

### Domaine technique

La présente invention se rapporte au domaine de la technologie pharmaceutique et décrit une préparation pharmaceutique topiquement applicable comportant en tant que substance active un inhibiteur légèrement soluble de POE 4.

L'invention se rapporte également aux procédés pour la production de la préparation pharmaceutique topiquement applicable et à son utilisation pour le traitement des affections de la peau, des yeux et des voies respiratoires.

### Art antérieur

Les inhibiteurs cycliques de la phosphodiesterase de nucléotide (POE) (spécifiquement de type 4) font actuellement objet d'un intérêt spécial comme nouvelle génération de substances actives pour le traitement des troubles inflammatoires, particulièrement les affections des voies respiratoires telles que l'asthme ou les obstructions des voies respiratoires (comme, par exemple, COPO = la maladie pulmonaire obstructive chronique). Un certain nombre d'inhibiteurs de POE 4 subissent actuellement des essais cliniques poussés, y compris une forme de dosage pour l'administration par voie orale comportant la substance active N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxybenzamide (INN : roflumilast). Celle-ci et d'autres composés ayant une structure de benzamide et leur utilisation en tant que des inhibiteurs de phosphodiesterase cyclique de nucléotide (POE) sont décrits dans WO 95/01338. Ces substances actives sont proposées dans WO 95/01338 également pour le traitement de certaines affections de la peau (comme, par exemple, les dermatoses). WO 00/53182 propose l'utilisation du roflumilast ou de son N-oxyde pour le traitement de la sclérose en plaques.

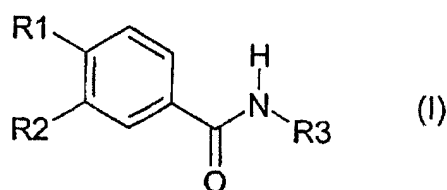
Pour le traitement des affections de la peau, il est souhaitable de fournir l'ingrédient pharmaceutique actif dans une préparation pharmaceutique appropriée pour l'application topique. Comme les personnes de la profession le savent, cependant, la fourniture de formes de dosage pour l'application topique peut s'avérer extrêmement difficile ou est impossible si l'intention est d'administrer une substance active qui a une solubilité très basse. Ainsi, par exemple, il a été démontré que la solubilité dans l'eau de l'inhibiteur N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxybenzamide de POE 4 (INN : roflumilast), qui est décrit dans le WO 95/01338, n'est que de 0,53 mg/l à 21°C.

### Description de l'invention

Il a été actuellement découvert, étonnamment, que les préparations pharmaceutiques topiquement applicables comprenant l'inhibiteur de POE 4 légèrement soluble roflumilast montre un effet très bon dans le traitement des dermatoses en application locale et cutanée. Il a également été révélé, plus étonnamment, outre l'effet local, qu'il existe un excellent effet systémique qui est comparable à celui d'une forme de dosage orale.

Un premier aspect de l'invention est donc une préparation pharmaceutique qui peut être administrée topiquement et comporte un ingrédient pharmaceutique actif ainsi qu'un ou plusieurs porteurs pharmaceutiques et/ou excipients appropriés à l'administration topique, l'ingrédient pharmaceutique actif étant un composé choisi dans le groupe du roflumilast, les sels du roflumilast, le roflumilast de N-oxyde et ses sels.

Le Roflumilast est le INN pour un composé de la formule I.



dans laquelle

R1 est le difluoromethoxy,

R2 est le cyclopropylmethoxy et

R3 est le 3,5-dichloropyrid-4-yl.

Ce composé porte le nom chimique -N-(3,5-dichloropyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxybenzamide (INN: roflumilast). Le N-oxyde du roflumilast porte le nom chimique 3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-N-(3,5-dichloropyrid-4-yl 1-oxide)benzamide.

Ce composé de la formule I, ses sels, le N-oxyde, ses sels et l'utilisation de ces composés en tant qu'inhibiteurs de phosphodiesterase (PDE) 4 sont décrits dans la demande de brevet international

WO 95/01338.

Les sels appropriés aux composés de la formule I - selon la substitution - sont tous des sels acides d'addition mais, en particulier, tous les sels avec des bases. Mention particulière peut être faite des sels pharmacologiquement acceptables des acides et des bases inorganiques et organiques normalement utilisés dans la technologie pharmaceutique. Les sels pharmacologiquement inacceptables qui, par exemple, peuvent être les produits initiaux du procédé de préparation des composés de l'invention à l'échelle industrielle sont convertis en sels pharmacologiquement acceptables par des procédés connus des professionnels du domaine. Ceux appropriés sont d'une part les sels hydrosolubles et insolubles dans l'eau de l'acide d'addition avec des acides comme, par exemple, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide phosphorique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide D-gluconique, l'acide benzoïque, l'acide 2-(4-hydroxybenzoyl)benzoïque, l'acide butyrique, l'acide sulfosalicylique, l'acide maléique, l'acide laurique, l'acide malique, l'acide fumarique, l'acide succinique, l'acide oxalique, l'acide tartrique, l'acide

embonique, l'acide stéarique, l'acide toluènesulfonique, l'acide méthanesulphonique, ou l'acide 3-hydroxy-2-naphthoïque acide, les acides étant utilisés pour préparer les sels dans le rapport équimolaire des quantités, ou on différemment - selon si l'acide est monobasique ou polybasique et selon le sel désiré.

D'autre part, les sels avec des bases sont également particulièrement appropriés. Les exemples des sels basiques qui peuvent être mentionnés sont le lithium, le sodium, le potassium, le calcium, l'aluminium, le magnésium, la titane, l'ammonium, la meglumine ou les sels de guanidinium, de nouveau les bases qui sont utilisées pour préparer les sels dans le rapport équimolaire des quantité ou différemment.

La proportion (en pourcentage en poids sur la base du poids de la préparation pharmaceutique finie ; w/w) de l'ingrédient pharmaceutique actif dans la préparation pharmaceutique de l'invention est habituellement de 0,001 à 50% en poids. La proportion d'ingrédient pharmaceutique actif est de préférence jusqu'à 1 % du poids.

Les porteurs et/ou les excipients pharmaceutiques appropriés à l'administration topique suivant l'invention sont de préférence des porteurs et/ou des excipients conventionnels connus des professionnels du domaine en relation avec les préparations pharmaceutiques pour l'administration cutanée (= dermatologiques). Les exemples qui peuvent être mentionnés sont des porteurs et/ou des excipients qui conviennent à la production de poudres de saupoudrage, les émulsions, les suspensions, les pulvérisateurs, les huiles, les onguents, les onguents gras, les écrèmes, les pâtes, les gels, l'écume ou les solutions et systèmes thérapeutiques trans-dermes.

La préparation pharmaceutique topique de l'invention peut être produite par des procédés connus aux professionnels du domaine.

Les médicaments dermatologiques conventionnels et leur production, et les porteurs et/ou excipients préférés pour chacune des préparations pharmaceutiques sont décrites, par exemple, dans le manuel "Pharmazeutische Technologie" (surgeon, Fuchs, Speiser, Georg Thieme Verlag, 1978 de la page 629).

Dans un premier mode de réalisation de l'invention, la préparation pharmaceutique topique de l'invention est une forme de dosage semi-solide. Les exemples qui peuvent être mentionnés sont, en particulier, des onguents (par exemple onguent de solution, l'onguent de suspension), l'écème, des gels ou des pâtes.

Des émulsions d'huile en eau ou d'eau en huile sont normalement mentionnées comme écrèmes. Principalement employés pour la phase huileuse sont des alcools gras, par exemple l'alcool laurique, cétylique ou stéarylique, l'acides gras, par exemple l'acide palmitique ou stéarique, les paraffines liquides ou solides ou l'ozokérite, les cires liquides à solides, par exemple le myristate d'isopropyle, la graisse normale ou partiellement synthétique, par exemple la triglycéride d'acide gras de noix de coco, les huiles durcies, par exemple l'huile d'arachide ou de ricin hydrogénée, ou l'acide gras d'esters partiels de glycérol, par exemple le monostéarate de glycérol ou le distéarate de glycérol. Les émulsifiants appropriés sont des substances tensio-actives, par exemple les agents tensio-actifs non ioniques, par exemple les esters d'acide gras des polyols ou leurs éthylènes additifs d'oxyde, comme des esters d'acide gras de polyglycérol ou des esters d'acide gras de sorbitane de polyoxyéthylène

(Tween@ : ICI) les esters d'acide gras de sorbitane (Span@ : ICI), comme, par exemple, l'oléate de sorbitane et/ou l'isostéarate de sorbitane, les stérols, aussi les éthers d'alcool gras de polyoxyéthylène ou esters, ou anionique lourdement acides des agents tensio-actifs tels que les sels alcalins des sulfates d'alcool gras, par exemple le sulfate laurique de sodium, le sodium de sulfate cétylique ou le sulfate stéarylique de sodium, qui est normalement utilisé en présence desdits alcools gras, par exemple l'alcool cétylique ou l'alcool stéarylique. Il est possible d'ajouter à la phase aqueuse entre autres des agents qui empêchent la crème de se dessécher, par exemple les polyols tels que le glycérol, le sorbitol, le glycol de propylène et/ou le polyéthylène glycol, ainsi que les conservateurs, les parfums etc...

Les onguents peuvent être anhydres et contenir comme base des paraffines qui conviennent pour l'usage topique sont liquide à la température du corps, particulièrement les paraffine à faible viscosité, aussi lesdites graisses naturelles ou partiellement synthétique, par exemple l'acide triglycéride gras de noix de coco, les huiles durcies, par exemple l'huile d'arachide ou de ricin hydrogénée, les esters partiels d'acide gras de glycérol, par exemple le monostéarate de glycérol et le distéarate, les silicones, par exemple les polydiméthylsiloxanes, par exemple l'hexaméthylsiloxane ou l'octaméthyltrisiloxane, et, par exemple, les alcools gras mentionnés en liaison avec les crèmes hydres et augmentant la capacité de prise d'eau, et les stérols, les cires de laines, d'autres émulsifiants et/ou d'autres additifs.

Dans le cas des gels, une distinction est faite entre les gels hydres, anhydre et à faible contenu d'eau, qui se composent de matières gonflables et gélifiantes. Principalement appropriés sont les hydrogels transparents basés sur des macromolécules inorganiques ou organiques. Les composants inorganiques macromoléculaires ayant des propriétés gélifiantes sont les silicates principalement hydres ou absorbants d'eau tels que les silicates d'aluminium, par exemple les bentonites, les silicates de magnésium-aluminium, par exemple Veegum@-Vanderbilt Exp. Corp., ou la silice colloïdale, par exemple Aerosil@-Degussa. Les exemples des substances organiques macromoléculaires utilisées sont les polymères naturels, semi-synthétiques ou synthétiques. Des polymères naturels et semi-synthétiques sont dérivés, par exemple, des polysaccharides ayant différentes unités d'hydrate de carbone, telles que la cellulose, l'amidon, la tragacanthé, la gomme arabique, l'agar-agar, la gélatine, l'acide alginique et leurs sels, par exemple l'alginate de sodium et ses dérivés, l'alkylcellulose inférieur, par exemple le méthyle ou l'éthylcellulose suffisant ex, carboxy- ou llulose hydroxy-iower-alkyice, par exemple le carboxyméthylrique ou l'hydroxypropylcellulose. Les unités des polymères synthétiques et gélifiants sont, par exemple, les composés aliphatiques insaturées ou substitué tels que l'acide d'alcool de vinyle, vinylpyrrolidone, acrylique ou méthacrylique. Les exemples à mentionner de tels polymères sont les dérivés d'alcool polyvinylique tels que le Polyviol@-Wacker, les polyvinylypyrrolidones, comme Kollidon@-BASF ou Polyplasdon@-General Aniline, les polyacrylates et les polyméthacrylates tels que Rohagit S@-Rohm und Haas. Il est possible d'ajouter les additifs conventionnels tels comme les conservateurs ou les parfums aux gels.

Les pâtes sont des crèmes ou des onguents avec les constituants mentionnés ci-dessus et constituants absorbant les sécrétions, des poudres de saupoudrage tels que des oxydes de métal, par exemple l'oxyde titanique de zinc, aussi le talc et les silicates d'aluminium, qui ont la tâche de l'humidité liante ou de sécrétions.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la préparation pharmaceutique topique de l'invention est une préparation pharmaceutique semi solide, avec l'un des excipients étant le polyéthylène glycol, en particulier le polyéthylène glycol 400.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, la préparation pharmaceutique topique de l'invention est un système thérapeutique transdermal (TTS), par exemple un système comme décrit dans Pharmazeutische Technologie : Moderne Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1997, pages 81 et seq. Les TTS sont caractérisés en principe par un livraison définie en substance médicinale à la peau, une dose totale de la substance médicinale dans le TTS, une surface totale et une zone qui en est probablement différente pour la libération de la substance médicinale, une feuille protectrice (couche de support) qui est imperméable à la substance médicinale, un réservoir médicinal de substance, un élément de contrôle qui contrôle la livraison de la substance médicinale à la peau, à la couche adhésive (sensible à la pression) et une couche protectrice détachable. Il est possible occasionnellement que plus d'une fonction soit accomplie par le même élément, par exemple le réservoir, le contrôle et l'adhésif par une matrice adhésive appropriée. Du point de vue de la technologie pharmaceutique, les TTS sont classés par catégorie selon la manière de réalisation du contrôle, c'est-à-dire comment il contrôle l'approvisionnement en substance médicinale à la peau. Les exemples qui sont mentionnés ici sont des TTS avec une membrane de contrôle de perméabilité et de libération (la livraison modérée de médicament par membrane), les TTS avec une diffusion de la libération contrôlée par matrice et des TTSs avec une libération de solution contrôlée par un microréservoir.

Les TTS avec la libération de perméabilité contrôlée par membrane sont caractérisés par une membrane de polymère composée d'un copolymère PVA-VA (Chromomère (D) qui contrôle la perméation de la substance médicinale du réservoir dans la peau. La substance médicinale est au commencement sous forme de particules solides ou comme dispersion ou solution dans le réservoir. La membrane de polymère peut être attachée au réservoir de différentes manières (extrusion, encapsulation, micro encapsulation). Les TTS avec la libération de diffusion contrôlée par matrice ont une structure comparativement plus simple. Ils ne contiennent aucun élément de contrôle séparé. Le dégagement de la substance médicinale est contrôlé par une matrice lipophile ou hydrophile de polymère et/ou une couche adhésive. Il est possible de distinguer, selon les caractéristiques de la matrice, entre les TTS avec une matrice sous forme de gel et les TTS qui représente des polymères solides stratifiés. Le réservoir de la substance médicinal est constitué par la substance médicinale dissoute dans la matrice (système monolithique) ou une dispersion homogène des particules solides de la substance médicinales. Une matrice TTS peut être produite en mélangeant les particules médicinales de substance à un liquide visqueux ou à un polymère semi solide à la température ambiante, suivie de réticuler les chaînes de polymère. Une autre possibilité est également de mélanger la substance médicinale à une température élevée avec du polymère ramolli (technique de chauffage à la fonte), ou les deux composants (dissous dans un dissolvant organique) sont mélangés et le dissolvant est enlevée sous vide (évaporation dissolvante).

La formation est possible en versant dans les moules appropriés, écartant avec les outils spéciaux (couteaux) ou par extrusion. Dans le cas de TTS avec la libération d'une solution contrôlée par un microréservoir (livraison de médicament micro scellée, le principe MDI), de nombreux micro compartiments contenant la substance active et 10 à 200 um de taille sont encastré dans une matrice qui représente le réservoir et l'élément de contrôle de livraison. En raison de la matrice, ces TTS sont assignés réellement aux systèmes de matrice. Pour la production, la substance médicinale est d'abord dispersée dans l'eau et le polyéthylène glycol 400 de 40% dans le palmitate d'isopropyle, qui agit en tant qu'instigateur de perméation. La dispersion résultante est intégrée en utilisant une technique spéciale de dispersion d'énergie élevée à un élastomère visqueux de silicone qui subit simultanément la polymérisation catalytique. La matrice contenant la substance médicinale peut être formée par des techniques de fonte ou d'extrusion avant qu'elle soit combinée avec le porteur de la façon décrite en

ce qui précède. Selon les propriétés physico-chimiques des substances médicinales et la libération prévue, il est possible de couvrir ainsi la matrice de couche d'un polymère biocompatible afin de modifier le mécanisme et le taux de libération.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, la préparation pharmaceutique topique de l'invention est une forme de dosage pour l'usage sur l'oeil (ophtalmologiques). Les exemples qui peuvent être mentionnés dans à cet égard sont des bains des yeux ou des lotions des yeux, des insertions d'oeil, des onguents d'oeil, des pulvérisateurs d'oeil, des gouttes d'oeil, des préparations pour l'injection intraoculaire et des onguents de paupière. Dans un mode de réalisation préféré, la forme de dosage de l'invention est un onguent d'oeil ou des gouttes d'oeil. Les gouttes d'oeil comportent de préférence selon les suspensions aqueuses ou huileuses de l'invention de la substance active. Il est préférable à cet égard pour la taille de particule de l'ingrédient actif utilisée d'être poins de 10  $\mu\text{m}$  pour 90%.

Sont de préférence utilisés dans le cas des suspensions aqueuses, des stabilisateurs de suspension comme, par exemple, les celluloses substituées (par exemple, le méthylcellulose, l'hydroxypropylmethylcellulose), l'alcool polyvinylique, le polyvinylpyrrolidone, en plus des conservateurs (par exemple le chlorocrésol, les composés de phénylmercure, le phényléthanol, le chlorure de benzalkonium ou les mélanges de différents composants) et, le cas échéant, le chlorure de sodium pour ajuster l'isotonicité. Sont de préférence utilisés selon l'invention dans le cas des gouttes huileuses des yeux l'huile de ricin, l'huile d'arachide ou les triglycérides de chaîne à longueur moyenne. Il est possible dans le cas des onguents des yeux d'utiliser selon les bases d'onguents de l'invention qui ont les propriétés suivantes : la stérilité ou la teneur extrêmement basse en microbe, la non irritation, la bonne activité, la bonne distribution de la substance active ou sa solution dans l'onguent, la souplesse, la dispersion rapide sous forme de file au-dessus du globe oculaire, la bonne adhérence à l'oeil, de la bonne stabilité et un faible affaiblissement de la vision. Les bases contenant des hydrocarbure ou du cholestérol seront donc de préférence utilisées selon l'invention pour des onguents des yeux. Dans le cas de pétrolatum, de la paraffine liquide est de préférence ajoutée pour des raisons d'uniformité. Pour réaliser la bonne propagation, il est préféré selon l'invention de fournir des compositions de viscosité limitée. La viscosité à 32°C est de préférence en dessous de 1000 mPa.s, et la limite élastique est de préférence en dessous du 300 mPa. Dans le cas des onguents de suspension, il est préféré selon l'invention que 90% des particules de la substance active soient en dessous de 10  $\mu\text{m}$ , et aucune particule au-dessus de 90  $\mu\text{m}$  ne devrait se produire. Dans le cas de l'émulsion d'eau/huile des onguents, il est préféré selon l'invention d'ajouter des conservateurs tels que le chlorure de benzalkonium, l'alcool thiomersal ou phényléthylique.

### Exemples

#### Production des formes de dosage de l'invention

##### Exemple 1:

La production de 550 grammes contenant le polyéthylène glycol 400 440,00 g Carbopol 934 (E) 8,25 g Roflumilast 1,375 g et q.s. de solution d'hydroxyde de sodium, l'eau épurée 550,00 g a lieu en dissolvant la substance active dans la quantité indiquée de polyéthylène glycol à environ 60-70° C. Environ 90 grammes d'eau épurée sont ajoutés et mélangés de manière homogène, et le bopol 934 de voiture est dispersé de manière homogène là-dedans avec un agitateur à grande vitesse. En remuant



lentement le blanc, une solution d'hydroxyde de sodium est ajoutée jusqu'à un pH de 6,5 à 7,5 est atteints. L'eau restante est ajoutée jusqu'au poids final et mélangé de manière homogène.

#### Exemple 2.

La production de 550 grammes contenant le Roflumilast 1,65 g le polyéthylène glycol 400 440,00 g le polyéthylène glycol 4000 550,0 g a lieu en traitant les deux polyéthylènes glycols à 70°C pour donner une fonte claire. La substance active est ajoutée de même pour donner une solution claire. La préparation est refroidie à la température ambiante tout en remuant lentement.

#### Exemple 3.

La production de 550 grammes contenant le Roflumilast 1,10 g Tego Care 150 (g) 27,50 g (Th Goldschmidt) huile neutre du soin (Miglyol 8120) 137,50 g le polyéthylène glycol de 400 275,00 g l'alcool cetostearyl 11,00 g l'eau épurée à 550 g a lieu en faisant une solution claire du pétrole neutre, de l'alcool cetostearyl et de Tego Care 150 à environ 70°C. Le polyéthylène glycol, en lequel le roflumilast a été dissous, est de la même manière remué en utilisant un agitateur à haute vitesse. L'eau chauffée à 70°C est ajoutée à la phase du lipide. Un Turrax est utilisé pour l'homogénéisation. La préparation est alors remuée jusqu'à refroidissement (température ambiante).

#### Exemple 4.

La production de 100 grammes contenant le Roflumilast 0,25 g l'huile neutre (Miglyol 812@) monostéarate de glycérol 8,00 g Cremophor A6 (D (BASF) 4,00 g 16,00 g le polyéthylène glycol 400 62,50 g l'eau épurée 100,00 g a lieu en chauffant tous les composants (indépendamment de l'eau) à environ 70 à 80°C pour donner une solution claire. L'eau est alors ajoutée tout en remuant, et la préparation ainsi produite est refroidie à la température ambiante tout en remuant.

#### Exemple 5.

La production de 100 grammes contenant le Roflumilast 0,25 g la paraffine liquide 15,00 g la cire de laine 5,00 g le pétrolatum blanc à 100 g a lieu par la production d'une fonte claire de paraffine liquide, la cire de laine et le pétrolatum blanc à environ 80°C. La substance active micronisée est ajoutée, et la préparation est remuée jusqu'à ce qu'elle se soit refroidie à la température ambiante.

#### Exemple 6.

La production de Roflumilast 0,10 g la paraffine liquide 10,00 g la cire de laine 5,00 g le pétrolatum blanc à 100 g a lieu analogiquement à l'exemple 5.

#### Exemple 7.

La production de Roflumilast 0,10 g l'huile neutre (Miglyol 8120) 16,00 g le monostéarate glycérol 8,00 g Cremophor A6 (g) (BASF) 2,00 g le polyéthylène glycol 400 62,50 g l'eau purifiée à 100,00 g a lieu analogiquement à l'exemple 4.

#### Exemple 8.

La production de Roflumilast 0,10 g l'huile neutre (Miglyol 8120) 16,00 g le monostéarate glycérol 8,00 g Cremophor A60 (BASF) 4,00 g le polyéthylène glycol 400 62,50 g l'eau purifiée à 100,00 g a lieu analogiquement à l'exemple 4.

Exemple 9.

Composition d'un onguent d'oeil (quantité pour 1000 grammes) Roflumilast 1 g l'alcool cétylique 4 g la paraffine à grande viscosité 200 g le pétrolatum blanc 795 g Production: Une fonte claire de l'alcool cétylique, la paraffine à grande viscosité et la vaseline blanche est préparée à environ 70°C. Le roflumilast micronisé (90% des particules en dessous de 10 µm) est intégré, et une dispersion homogène est préparée en utilisant un Ultra-Turrax. La suspension est refroidie à la température ambiante tout en remuant et utilisé pour remplir les tubes appropriés.

Exemple 10.

Composition d'une solution de gouttes sous forme d'émulsion (quantité pour 1000 millilitres) le Roflumilast 1,5 des triglycérides de chaînes moyenne 100,0 g la lécithine 12,0 g le glycérol 25,0 g Thiomersal 0,1 g l'eau épurée à 1000 ml Production : D'abord le roflumilast et alors la lécithine sont dissous dans des triglycérides à chaîne de longueur moyennes et le glycérol à 30°C à 40°C. Tout en remuant vigoureusement, l'eau épurée est ajoutée et puis homogénéisée jusqu'à ce que la taille de gouttelette de la phase de dispersion soit en-dessous de 500 nm. Le thiomersal est dissous par l'agitation. L'émulsion est filtrée à l'aide d'un filtre de 0,45 µm et distribué dans les récipients appropriés.

Exemple 11.

Composition d'un onguent de nez (quantité pour 1000 grammes) de Roflumilast 1 g alcool cétylique 4 g cire de laines 50 g la paraffine de grande viscosité 200 g la vaseline blanche 745 g Production: Une fonte claire de l'alcool cétylique, la paraffine de grande viscosité, la cire de laine et la vaseline blanche est préparée à environ 70° C. Le roflumilast micronisé (90% des particules en dessous de 10 µm) est intégrée, et une dispersion homogène est préparée en utilisant un Ultra-Turrax. La suspension est refroidie à la température ambiante tout en remuant et utilisée pour remplir les tubes appropriés.

Les recherches pharmacocinétiques de la comparaison pharmaceutique topique de préparations pharmacocinétiques concernant les paramètres des préparations pharmaceutiques topiques de l'invention avec une forme orale de l'exemple A, une préparation correspondant à l'exemple 7 et une préparation correspondant à l'exemple 8 contenant [ 14 C ] de roflumilast ont été appliqués aux secteurs rasés de la peau de rat (5 rats mâles Wistar) 4 cm<sup>2</sup> de taille. Les concentrations de radioactivité ont été mesurées dans le plasma après 1 h, 4 h, 8 h, 24 h et dans l'urine (0 à 24 h) (n = 5). La dose était de 1,7 mg/kg.

Résultats : Préparation de l'exemple 7 : C<sub>max</sub> : 0,214 mg équiv./l, AUC (0 à 24 h) : 4,13 (mg équiv./l x h) Préparation de l'exemple 8 : C<sub>max</sub> : 0,214 mg équiv./l, AUC (0 à 24 h) : 3,99 (mg équiv./l x h) les résultats normalisés à 1 mg/kg sont Préparation de l'exemple 7 : C<sub>max</sub> : 0,126. AUC : 2,43 Préparation de l'exemple 8 : C<sub>max</sub> : 0,126. AUC : 2,35 Comparaison avec des paramètres cinétiques après administration par voie orale de 1 mg/kg : C<sub>max</sub> : 0,225 mg équiv./l, AUC (0 à 24

h) : 3,10 (mg équiv./l x h) le rapport de l'AUC (préparation de l'exemple 7) à l'AUC (oral) est 78% et celui de l'AUC (préparation de l'exemple 8) à l'AUC (oral) est 76%.

Résultats de la comparaison des excrétions avec l'urine : Préparation de l'exemple 7 : 19,4% de la dose Préparation de l'exemple 8 : 18,0% de la dose Administration par voie orale : 18,4% de la dose Conclusion: Après administration percutanée de 1.7 mg/kg [ 14C ] de roflumilast aux rats, toute la radioactivité transportée est mise en communication à travers la peau et a atteint un niveau maximum de plasma de 0,214 mg équiv./l après 4 h, quelle que soit la préparation utilisée. Sur la base de la radioactivité totale, les AUC et les excrétions avec l'urine après administration percutanée sont de manière négligeable différents de ceux d'après l'administration par voie orale.

#### Exemple B.

Une préparation correspondant à l'exemple 5 contenant [ 14C ] de roflumilast a été appliqué à un secteur rasé de peau de rat (rat mâle Wistar) 4 cm<sup>2</sup> de taille. Les concentrations de radioactivité ont été mesurées dans le plasma après 1 h, 4 h, 8 h, 24 h et dans l'urine (0 à 24 h) (n = 5). La dose était de 1,77 mg/kg.

Préparation de l'exemple 5 : C<sub>max</sub> : 0,331 mg équiv./l, AUC (0 à 24 h) : 4,99 (mg équiv./l x h). Les résultats normalisés à 1 mg/kg sont Préparation de l'exemple 5 : C<sub>max</sub> : 0,187. AUC : 2,82 Comparaison avec des paramètres cinétiques après administration par voie orale de 1 mg/kg : C<sub>max</sub> : 0,225 mg équiv./l, AUC (0 à 24 h) : 3,10 (mg équiv./l x h) Résultats de la comparaison des excrétions avec l'urine : Préparation de l'exemple 5 : 22,0% de la dose Administration par voie orale: 18,4% de la dose Conclusion: Ces données montrent que le roflumilast est absorbé de la préparation de l'exemple 5 même légèrement meilleur que des préparations correspondant à l'exemple 7 ou 8. L'excrétion avec l'urine dans les 24 h après l'administration est 22%, qui est également dans la région des excrétions avec l'urine après l'administration cutanée des préparations correspondant à l'exemple 7 ou 8. La comparaison avec l'administration par voie orale montre qu'indépendamment de la composition de la préparation topique, des C<sub>max</sub> et des AUC semblables et des excrétions avec l'urine semblables sont réalisés.

#### Applicabilité industrielle

Les formes de dosage de l'invention peuvent être utilisées pour le traitement et la prévention de toutes les maladies considérées comme traitables ou évitables par l'utilisation des inhibiteurs de PDE 4. Les inhibiteurs cycliques sélectifs de la phosphodiesterase de nucléotide (PDE) (spécifiquement de type 4) conviennent d'une part en tant qu'agents thérapeutiques bronchiques (pour le traitement des obstructions des voies respiratoires en raison de leur effet de dilation mais également en raison de leur effet augmentant le taux respiratoire et le contrôle respiratoire) et à éliminer le dysfonction érectile dû à l'effet de vasodilatation, mais d'autre part particulièrement au traitement des troubles, particulièrement d'une nature inflammatoire, par exemple des voies respiratoires (prophylaxie d'asthme), de la peau, du système nerveux central, des intestins, des yeux et des articulations, qui sont favorisés par des médiateurs tels que l'histamine, le PAF (facteur d'activation des plaquettes), les dérivés d'acide arachidonique tels que les leukotriènes et les prostaglandines, les cytokines, les interleukines, les chemokines, l'alpha, bêta et gamma interféron, le facteur de nécrose de tumeur (TNF) ou les radicaux libres et les protéases de l'oxygène. Les préparations pharmaceutiques de l'invention peuvent donc être employées en médecine humaine et vétérinaire par exemple pour le

traitement et prophylaxie des maladies suivantes : (spécialement inflammatoires et induites par l'allergène) troubles aigus et chroniques des voies respiratoires de diverses étiologies (bronchite, bronchite allergique, asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique) ; dermatoses (particulièrement de nature proliférative, inflammatoire et allergique) comme, par exemple, le psoriasis (vulgaris), l'eczéma toxique et allergique de contact, l'eczéma atopique, l'eczéma séborrhéique, le simplex de lichen, le coup de soleil, le prurit dans la région génito-anale, l'aréata d'alopecie, les cicatrices hypertrophiques, l'érythémateuse discoïde de lupus, les pyodermas folliculaires et étendus, l'acné endogène et exogène, la rosace d'acné et les troubles érogative, les affections inflammatoires et allergiques de la peau ; les troubles basés sur le dégagement excessif de TNF et les leukotriènes, par exemple les troubles du type arthritique (arthrite rhumatoïde, spondylite rhumatoïde, l'ostéoarthrites et d'autres cas arthritiques), les troubles du système immunitaire (SIDA, sclérose en plaques), les types de choc [les chocs septiques, les chocs d'endotoxine, le sepsis gram-négatif, le syndrome toxique de choc et ARDS (le syndrome adulte de détresse de respiration) ] et les inflammations généralisées dans la région gastro-intestinale (la maladie de Crohn et les colites ulcéraives) ; les troubles basés sur des réactions immunologiques anormales allergiques et/ou chroniques dans la région des voies respiratoires supérieures (l'espace pharyngal, nez) et les régions limitrophes (sinus para nasal, yeux), comme, par exemple, les rhinites/sinusites allergique, les rhinites/sinusites chroniques, la conjonctivite allergique, la conjonctivite provoquée par des bactéries, des virus ou des mycètes, les cas inflammatoires après une implantation intraoculaire d'objectif, inflammation du nerf optique (neuritis nervi optici), les kératites, le syndrome de l'oeil asséché (keratitis sicca), les uvéites, la glaucome, l'oedème rétinien, la pigmentation des rétinites, la rétinopathie diabétique et les polypes nasaux ; mais également les troubles cardiaques qui peuvent être traités par des inhibiteurs de PDE tels que, par exemple, l'arrêt cardiaque, ou les troubles qui peuvent être traités par l'effet de décontraction de tissu des inhibiteurs de PDE tels que, par exemple, le dysfonctionnement ou la colique érectile des reins et les uretères lié aux pierres de rein ; ou bien les troubles du CNS comme, par exemple, des dépressions de démence artérioscléreuse.

Les préparations pharmaceutiques de l'invention sont particulièrement appropriées au traitement des affections de la peau tels que des dermatoses (particulièrement à caractère prolifératif, inflammatoire et allergique) comme, l'eczéma par exemple, de psoriasis (vulgaris), l'eczéma de contact toxique et allergique, l'eczéma atopique, l'eczéma séborrhéique, le simplex de lichen, le coup de soleil, prurit dans la région génito-anal, l'aréata d'alopecie, les cicatrices hypertrophiques, l'érythémateuses discoïde de lupus, les pyodermas folliculaires et étendus, l'acné endogène et exogène, la rosace d'acné et d'autres affections prolifératives, inflammatoires et allergiques de peau. Mention peut de préférence être faite à l'utilisation des préparations pharmaceutiques de l'invention dans le traitement du psoriasis et l'eczéma atopique.

L'invention se rapporte donc également à l'utilisation du roflumilast, des sels du roflumilast, de l'N-oxyde du roflumilast ou de ses sels pour produire une préparation pharmaceutique topique pour l'administration cutanée pour le traitement des affections de la peau qui sont considérés comme traitables ou évitables par l'application des inhibiteurs de PDE 4. Mention peut de préférence être faite à cet égard à l'eczéma allergique de dermatoses (particulièrement à caractère prolifératif, inflammatoire et allergique) comme, par exemple, le psoriasis (vulgaris), l'eczéma toxique et allergique de contact, l'eczéma atopique, l'eczéma séborrhéique, le simplex de lichen, le coup de soleil, le prurit dans la région génit-oanal, l'aréata d'alopecie, les cicatrices hypertrophiques, l'érythémateuse de lupus discoïde, folliculaire et les pyodermas extensifs, l'acné endogène et exogène, la rosace d'acné et d'autres affections prolifératives et inflammatoires et les affections allergiques de peau.

L'invention se rapporte également à une méthode pour le traitement des mammifères, y compris des humains, souffrant de l'une des maladies mentionnées ci-dessus. La méthode est caractérisée en ce qu'une quantité appropriée du point de vue pharmacologique et efficace du point de vue thérapeutique et d'un ingrédient pharmaceutique actif choisi parmi le groupe de roflumilast de composés, les sels du roflumilast, l'N-oxyde du roflumilast et ses sels est administrée au mammifère avec la maladie, avec l'ingrédient pharmaceutique actif étant administré dans une préparation pharmaceutique topique de l'invention. La maladie est de préférence une affection de la peau telle que des dermatoses (particulièrement à caractère prolifératif, inflammatoire et allergique) comme, par exemple, psoriasis (vulgaris), l'eczéma toxique et allergique de contact, l'eczéma atopique, l'eczéma séborrhéique, le simplex de lichen, le coup de soleil, le prurit dans la région génit-oanal, l'aréata d'alopécie, les cicatrices hypertrophiques, l'érythémateuse de lupus discoïde, folliculaire et les pyodermas extensifs, l'acné endogène et exogène, la rosace d'acné et d'autres affections prolifératives et inflammatoires et les affections allergiques de peau. La méthode est caractérisée en ce que l'administration a lieu par voie cutanée, c.-à-d. par l'application des préparations pharmaceutiques topiques de l'invention à la peau ou les membranes muqueuses.

Dans un autre mode de réalisation préféré, l'invention concerne le traitement des mammifères, y compris des humains, souffrant d'une affection de l'oeil qui est considéré comme traitable ou évitable par l'utilisation des inhibiteurs PDE 4. Cette affection d'oeil est de préférence choisi parmi le groupe de conjonctivite allergique, de conjonctivite provoquée par des bactéries, de virus ou de mycètes, les cas inflammatoires après implantation intraoculaire d'objectif, d'inflammation du nerf optique (neuritis nervi optici), le syndrome d'oeil sec (keratitis sicca), les uvéites, la glaucome, l'œdème rétinien, le rétinite pigmentosa et la rétinopathie diabétique. Les affections de l'oeil sont de préférence la conjonctivite allergique, la conjonctivite provoquée par des bactéries, des virus ou des mycètes, les cas inflammatoires suivant l'implantation intraoculaire d'objectif ou les uvéites. La méthode est caractérisée en ce que l'administration a lieu par l'application de la préparation de l'invention à l'oeil.

La bonne disponibilité systémique étonnamment observée sur l'administration topique rend les préparations pharmaceutiques de l'invention en plus appropriées au traitement systémique et ainsi au traitement de toutes autres maladies qui sont considérées comme traitables ou évitables par l'application des inhibiteurs de PDE 4, particulièrement les maladies mentionnées ci-dessus.

L'invention donc se rapporte également à l'utilisation du roflumilast, des sels du roflumilast, de l'N-oxyde du roflumilast ou de ses sels pour produire une préparation pharmaceutique topique pour l'administration cutanée pour le traitement systémique des maladies considérées comme traitables ou évitables par application des inhibiteurs de PDE 4. Mention peut de préférence être faite à cet égard les affections aigus et chroniques des voies respiratoires (particulièrement inflammatoire et induit par l'allergène) de diverses étiologies (bronchite, bronchite allergique, asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique), et des affections du type arthritique (arthrite rhumatoïde, spondylites rhumatoïde, ostéoarthrites et d'autres cas arthritiques).

Les préparations pharmaceutiques de l'invention sont en plus particulièrement appropriées à l'administration aux groupes de patients qui souffrent des maladies mentionnées ci-dessus et ont des problèmes en prenant les préparations pharmaceutiques à administrer oralement, comme, par exemple, les patients hospitalisés, les patients dans le soin médical intensif, les patients présentant des difficultés d'ingestion et les enfants.

L'invention se rapporte également à une méthode pour le traitement des mammifères, y compris des humains, souffrant de l'une des maladies mentionnées ci-dessus. La méthode est caractérisée en ce qu'une quantité efficace du point de vue thérapeutique et pharmacologiquement appropriée d'un ingrédient pharmaceutique actif choisi parmi le groupe composé du roflumilast, les sels de roflumilast, l'N-oxyde du roflumilast et ses sels est administrée au mammifère atteint de la maladie, avec l'ingrédient pharmaceutique actif étant administré dans une préparation pharmaceutique topique de l'invention. La maladie est de préférence les affections aiguës et chroniques des voies respiratoires (particulièrement inflammatoire et induit par l'allergène) de diverses étiologies (bronchite, bronchite allergique, asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique), et des affections du type arthritique (arthrite rhumatoïde, spondylites rhumatoïde, ostéoarthrites et d'autres cas arthritiques). La méthode est caractérisée en ce que l'administration a lieu par voie cutanée, c.-à-d. par l'application des préparations pharmaceutiques topiques de l'invention à la peau ou les membranes muqueuses.

Les formes de dosages de l'invention comportent l'ingrédient pharmaceutique actif dans la dose usuelle pour le traitement de chaque maladie particulière. Le dosage de la substance active est de l'ordre de magnitude usuel pour les inhibiteurs de PDE, étant possible d'administrer la dose quotidienne dans une ou plusieurs unités de dosage. Des dosages usuels sont révélés par exemple dans WO 95/01338. La dose normale pendant la thérapie systémique (orale) est entre le 0,001 mg et 3 mg par kilogramme et jour. Les formes de dosage préférées selon l'invention pour l'administration topique contiennent de 0,005 mg à 5 mg de roflumilast, de préférence de 0,01 mg à 2,5 mg, en particulier de préférence 0,1 mg à 0,5 mg de roflumilast par unité de dosage. Les exemples des préparations pharmaceutiques de l'invention contiennent 0,01 mg, 0,1 mg, 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg de roflumilast par unité de dosage.

**Revendication**

1. Préparation pharmaceutique topique comportant un ingrédient pharmaceutique actif ainsi qu'un ou plusieurs porteurs et/ou excipients pharmaceutiques appropriés à l'administration topique, dont l'ingrédient pharmaceutique actif est un composé choisi parmi le groupe constitué du roflumilast, des sels du roflumilast, de l'N-oxyde du résidu de pyridine du roflumilast ou ses sels.
2. Préparation pharmaceutique topique selon la revendication 1, dont le roflumilast est un composé de la formule I dans laquelle R1 est le difluoromethoxy, R2 est le cyclopropylmethoxy et R3 est 3, 5-dichloropyrid -4-yl.
3. Préparation pharmaceutique topique selon la revendication 1, qui est sous forme de dosage semi solide choisi parmi le groupe des onguents (par exemple une solution d'onguent, une suspension d'onguent), les crèmes, les gels ou les pâtes.
4. Préparation pharmaceutique topique selon la revendication 1, qui est un système thérapeutique transdermal (TTS).
5. L'utilisation du roflumilast, des sels du roflumilast, de l'N-oxyde du roflumilast ou de ses sels pour produire une préparation pharmaceutique topique pour l'administration cutanée pour le traitement systémique des maladies considérées en tant que traitables ou évitables à travers l'utilisation des inhibiteurs de PDE 4.
6. Utilisation de roflumilast, de sels de roflumilast, de l'N-oxyde du roflumilast ou de ses sels pour produire une préparation pharmaceutique topique pour l'administration cutanée pour le traitement des affections de la peau considérées comme traitables ou évitables à travers l'utilisation des inhibiteurs de PDE 4.
7. Méthode pour traiter des mammifères, y compris des humains, souffrant d'une dermatose considérée comme traitable ou évitable à travers l'utilisation des inhibiteurs de PDE 4, caractérisée en ce qu'une quantité efficace du point de vue thérapeutique et pharmacologiquement appropriée d'un ingrédient pharmaceutique actif choisi parmi le groupe de composés de roflumilast, des sels du roflumilast, de l'N-oxyde du roflumilast et ses sels est administrés au mammifère ayant l'affection, avec ingrédient pharmaceutique actif étant administré dans une préparation pharmaceutique topique de l'invention selon la revendication 1, et l'administration ayant lieu par voie cutanée.
8. Méthode selon la revendication 7, dont la dermatose est le psoriasis (vulgaris), l'eczéma toxique et allergique de contact, l'eczéma atopique, l'eczéma séborrhéique, le simplex de lichen, le coup de soleil, le prurit dans la région de génito-anal, l'aréata d'alopecie, les cicatrices hypertrophiques, le lupus discoïde d'érythémateuses, les pyodermas folliculaires et extensives, l'acné endogène et exogène, la rosace d'acné ou tout autre affection proliférative, dans les troubles inflammatoires et allergiques de peau.
9. Méthode pour traiter des mammifères, y compris des humains, souffrant d'une maladie considérée comme traitable ou évitable à travers l'utilisation des inhibiteurs de PDE 4, caractérisée en ce qu'une quantité efficace du point de vue thérapeutique et pharmacologiquement appropriée d'un ingrédient pharmaceutique actif choisi parmi le groupe de composés roflumilast, les sels du roflumilast, l'N-

oxyde du roflumilast et ses sels est administrée au mammifère ayant des troubles, avec l'ingrédient pharmaceutique actif étant administré dans une préparation pharmaceutique topique de l'invention selon la revendication 1 et l'administration se passant par voie cutanée.

10. Méthode selon la revendication 9, dont la maladie est des affections aiguës et chroniques des voies respiratoires (spécialement inflammatoire et induite par l'allergène) de diverses étiologies (bronchite, bronchite allergique, asthme bronchique, maladie pulmonaire obstructive chronique), et des affections du type arthritique (arthrite rhumatoïde, spondylites rhumatoïde, ostéoarthrites et d'autres cas arthritiques).

11. Préparation pharmaceutique topique selon la revendication 1, caractérisée en ce que c'est une forme de dosage pour l'usage sur l'oeil.

12. Préparation pharmaceutique topique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comporte des gouttes d'oeil.

13. Préparation pharmaceutique topique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comporte une suspension de l'ingrédient pharmaceutique actif dans les porteurs et/ou les d'excipients.

14. Préparation pharmaceutique topique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comporte un onguent d'oeil.

15. La méthode pour traiter des mammifères, y compris des humains, souffrant d'une affection d'oeil au sujet considérée en tant que traitable ou évitable par l'utilisation des inhibiteurs de PDE 4, caractérisée en ce qu'une quantité efficace du point de vue thérapeutique et pharmacologiquement appropriée d'un ingrédient pharmaceutique actif choisi parmi le groupe de composés de roflumilast, des sels du roflumilast, de l'N-oxyde du flumilast ou de ses sels est administrée au mammifère ayant l'affection, avec l'ingrédient pharmaceutique actif étant administré dans une préparation pharmaceutique topique de l'invention selon la revendication 11.

16. La méthode selon la revendication 15, dont la maladie est la conjonctivite allergique, la conjonctivite causée par des bactéries, des virus ou des mycètes, les cas inflammatoires après implantation intraoculaire d'objectif, inflammation du nerf optique (neuritis nervi optici), le keratitis, le syndrome d'oeil sec (keratitis sicca), l'uvéites, le glaucome, l'oedème rétinien, les retinitis pigmentosa ou la rétinopathie diabétique.

17. Méthode selon la revendication 16, dont la conjonctivite allergique, la conjonctivite causée par des bactéries, les virus ou les mycètes, des cas inflammatoires après implantation intraoculaire d'objectif ou les uvéites sont impliquées.