



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 431**

51 Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02801836 .4**

86 Fecha de presentación : **22.10.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1441701**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

54 Título: **Formulación de gránulos de montelukast.**

30 Prioridad: **26.10.2001 US 339549 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **Merck Frosst Canada Ltd.**
16711 Trans-Canada Highway
Kirkland, Québec H9H 3L1, CA

72 Inventor/es: **Down, Brian**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Formulación de gránulos de montelukast.

5 Antecedentes de la invención

El montelukast de sodio (SINGULAIR®) es un antagonista de receptores de leucotrienos aprobado para el tratamiento del asma en pacientes adultos y pediátricos desde los 2 años de edad. El fármaco está siendo actualmente estudiado para el tratamiento de rinitis alérgica estacional, así como para un uso potencial en niños pequeños de 6 meses de edad. El montelukast de sodio está actualmente disponible en forma de comprimidos revestidos con una película de 10 mg para adultos y comprimidos masticables de 4 mg y 5 mg para niños.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una nueva formulación de montelukast de sodio en la forma de polvo gránular que puede ser ingerida o mezclada con alimentos u otros comestibles. La nueva formulación es adecuada para ser usada por pacientes que tienen dificultades para tragar o masticar comprimidos o que prefieren no hacerlo.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica fluida y dispersable que comprende gránulos que tienen un sustrato revestido con montelukast de sodio y un lubricante. Los gránulos de la presente composición pueden ser preparados revistiendo el sustrato, opcionalmente aglomerado en primer lugar con un aglutinante farmacéuticamente aceptable, con una solución acuosa de montelukast de sodio. Los gránulos de fármaco resultantes se secan y se combinan con un lubricante farmacéuticamente aceptable para producir una composición fluida y dispersable adecuada para ser envasada.

En la presente invención, el sustrato puede ser cualquiera que sea farmacéuticamente aceptable; normalmente se usa un azúcar como manitol, sacarosa, lactosa, xilitol o similares. El sustrato se usa preferentemente en una forma que sea de elevada fluidez, una característica que facilita una dosificación exacta de los gránulos del producto final en bolsitas de dosis unitarias para su distribución en el mercado. Si el sustrato no es de elevada fluidez, es necesario aglomerar partículas individuales en forma de partículas más grandes.

En una realización de los gránulos, el sustrato es manitol secado por aspersión, que puede ser preparado secando por aspersión una solución acuosa de manitol usando procedimientos convencionales. El manitol secado por aspersión disponible en el comercio (por ejemplo, PEARLITOL® SD 200, Roquette Freres, Francia) puede ser usado también en la presente invención. Las partículas individuales de manitol secado por aspersión como PEARLITOL® SD 200 son generalmente esféricas, lo que confiere a este material su propiedad de elevada fluidez. El manitol es usado preferentemente debido a su dulzor, sabor refrescante y naturaleza no higroscópica. El sustrato comprende normalmente de aproximadamente 95 a aproximadamente 98% en peso de la composición.

En los casos en que el sustrato es muy de elevada fluidez por sí mismo, puede ser usado para producir los gránulos de fármaco sin aglomeración adicional o, de forma opcional, el sustrato puede ser aglomerado en primer lugar con un aglutinante farmacéuticamente aceptable. Los aglutinantes farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa y polivinilpirrolidona. La aglomeración de las partículas de sustrato se lleva a cabo aplicando una solución acuosa del aglutinante sobre el sustrato, por ejemplo, pulverizando una solución del aglutinante sobre un lecho fluidizado del sustrato. El aglutinante, cuando es usado, comprende normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de la composición. Las partículas de sustrato aglomeradas resultantes se secan y se usan en la siguiente etapa.

Las partículas de sustrato son revestidas con montelukast de sodio, por ejemplo, pulverizando una solución acuosa de fármaco directamente sobre un lecho fluidizado del sustrato para producir los gránulos de fármaco. El procedimiento de granulación da lugar a gránulos revestidos de fármaco, que después de secar son dimensionados para proporcionar gránulos menores que aproximadamente 850 micrómetros. Los gránulos dimensionados se combinan con un lubricante y se usan para rellenar el recipiente del producto final.

El montelukast de sodio es un compuesto conocido y su preparación es descrita, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. 5.565.473 y 5.614.632. Para ser usada en la presente invención, se usa una solución de montelukast de sodio en agua en el procedimiento de granulación. El montelukast comprende normalmente de aproximadamente 0,4% a aproximadamente 5% de la composición, de forma que cada envase de dosis unitarias contenga la cantidad deseada de montelukast de sodio, que varía en el intervalo de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg por dosis.

Un experto en la técnica apreciará que pueden ser añadidos otros ingredientes inertes a la composición para conferir al producto final propiedades deseadas como sabor o apariencia; por ejemplo, pueden ser añadidos edulcorantes como aspartamo, compuestos para dar sabor y colorantes alimenticios.

Los gránulos de fármaco secados y dimensionados son combinados en un tambor con un lubricante para facilitar el flujo del producto durante la operación de rellenos de las formas de dosificación unitaria, y para evitar la unión de los componentes metálicos en movimiento durante esta operación. Los lubricantes adecuados son farmacéuticamente aceptables e incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, talco y similares. El lubricante normalmente comprende de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1% de la composición.

Los gránulos lubricados se usan par rellenar el envase de la dosis unitaria final, que debe proporcionar protección contra la luz y la humedad a los gránulos de fármaco. Un ejemplo de un envase adecuado es una hoja (por ejemplo, aluminio), bolsita o sobre. La hoja puede estar estratificada con una película externa de poliéster que actúa como una barrera resistente a los niños (mordeduras y desgarros). Un estratificado de polietileno de baja densidad lineal interno actúa como el componente de sello de calor para las bolsitas.

El montelukast de sodio es un antagonista de receptores de leucotrienos y como tal puede ser usado para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos mediados por leucotrienos. Los antagonistas de leucotrienos son útiles en el tratamiento del asma, rinitis alérgica (incluidas la estacional y perenne), dermatitis atópica, urticaria crónica, sinusitis, pólipos nasales, enfermedad de obstrucción pulmonar crónica, conjuntivitis, incluida rinoconjuntivitis, migraña, fibrosis quística y bronquiolitis de respiración sibilante secundaria a viral (como virus sincicial respiratorio), entre otras.

Para el tratamiento del asma, la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente o mediante mezcla previa con un alimento blando como compota de manzana y similares. La dosis establecida de montelukast para el asma es normalmente de aproximadamente 10 mg por día para un adulto, y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la naturaleza y la gravedad del estado que va a ser tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis normal en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

Para el tratamiento de rinitis alérgica (incluida la estacional y la perenne), la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente, o mediante mezcla previa con alimentos como compota de manzana y similares. La dosis de montelukast para la rinitis alérgica es de aproximadamente 10 mg por día para un adulto, y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la naturaleza y la gravedad del estado que va a ser tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis normal en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

Para el tratamiento de dermatitis atópica, la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente, o mediante mezcla previa con alimentos como compota de manzana y similares. La dosis de montelukast para la dermatitis atópica puede ser de aproximadamente 10 mg por día para un adulto y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la naturaleza y la gravedad del estado que está siendo tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis típica en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

Para el tratamiento de urticaria crónica, la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente, o mediante mezcla previa con alimentos como compota de manzana y similares. La dosis de montelukast para la urticaria crónica puede ser de aproximadamente 10 mg por día para un adulto y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la naturaleza y la gravedad del estado que está siendo tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis típica en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

Para el tratamiento de sinusitis, la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente, o mediante mezcla previa con alimentos como compota de manzana y similares. La dosis de montelukast para la sinusitis puede ser de aproximadamente 10 mg por día para un adulto y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la naturaleza y la gravedad del estado que está siendo tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis típica en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

Para el tratamiento de pólipos nasales, la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente, o mediante mezcla previa con alimentos como compota de manzana y similares. La dosis de montelukast para pólipos nasales puede ser de aproximadamente 10 mg por día para un adulto y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la

naturaleza y la gravedad del estado que está siendo tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis típica en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

5

Para el tratamiento de enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD), la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente, o mediante mezcla previa con alimentos como compota de manzana y similares. La dosis de montelukast para COPD puede ser de aproximadamente 10 mg por día para un adulto y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la naturaleza y la gravedad del estado que está siendo tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis típica en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

10

15

Para el tratamiento de conjuntivitis (incluida rinoconjuntivitis), la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente, o mediante mezcla previa con alimentos como compota de manzana y similares. La dosis de montelukast para conjuntivitis puede ser de aproximadamente 10 mg por día para un adulto y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la naturaleza y la gravedad del estado que está siendo tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis típica en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

20

25

Para el tratamiento de fibrosis quística, la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente, o mediante mezcla previa con alimentos como compota de manzana y similares. La dosis de montelukast para la fibrosis quística puede ser de aproximadamente 10 mg por día para un adulto y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la naturaleza y la gravedad del estado que está siendo tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis típica en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

30

35

Para el tratamiento del síndrome de respiración sibilante en niños o bronquiolitis secundaria sibilante a viral (como virus sincicial respiratorio), la presente composición puede ser administrada a pacientes mediante colocación directa en la boca del paciente, o mediante mezcla previa con alimentos como compota de manzana y similares. La dosis de montelukast para estos estados puede ser de aproximadamente 10 mg por día para un adulto y para niños de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg por día. Sin embargo, la magnitud de la dosis puede variar con la naturaleza y la gravedad del estado que está siendo tratado y con la edad, peso y respuesta del paciente individual; un facultativo de experiencia ordinaria en la técnica será capaz de ajustar la dosis típica en sentido ascendente o descendente para disponer una dosis adecuada y un esquema de dosificación basado en las características individuales y las necesidades del paciente.

40

La siguiente descripción de la preparación de la presente composición farmacéutica a modo de ejemplo solamente y no debe ser concebida como una limitación del alcance de la invención en modo alguno.

45

Para la preparación de los gránulos de fármaco, normalmente el sustrato es introducido en un granulador de lecho fluidizado equipado con una boquilla aspersora superior. Se pulveriza una solución acuosa del aglutinante sobre el sustrato fluidizado a un caudal especificado para formar gránulos. Los gránulos se secan y los gránulos secos se pulverizan con una solución acuosa de montelukast de sodio. Los gránulos de fármaco resultantes se secan y los gránulos secos son dimensionados a <850 micrómetros y seguidamente se combinan con un lubricante mediante mezclado en tambor. Los gránulos lubricados son nuevamente mezclados antes de ser introducidos en bolsitas.

50

Ejemplo 1

55

Preparación de gránulos orales de montelukast de sodio

Granulación de manitol. Se colocan en un recipiente de acero inoxidable adecuadamente dimensionado con un agitador de cizallamiento elevado: agua purificada USP (102 kg); mientras se agita a aproximadamente 300 rpm, se añade hidroxipropil-celulosa LF (HPC, 4,16 kg). Se continúa mezclando a 300 rpm hasta que la hidroxipropil-celulosa se disuelve completamente por inspección visual. Se deja que la solución de desespume completamente antes de ser usada y se usa la solución aglutinante en 72 horas desde su fabricación.

60

Se transfiere a un granulador de lecho fluidizado con una taza de granulación de 670 l de manitol (Pearlitol SD 200, Roquette Freres, 194 kg) y se pulveriza sobre el manitol en la columna la solución de HPC previamente preparada (106 kg) usando los siguientes parámetros de tratamiento:

65

ES 2 298 431 T3

	Volumen de aire de entrada	aprox. 2500 scfm (70,8 m ³ /min)
5	Temperatura del aire de entrada	aprox. 68°C
	Punto de rocío del aire de entrada	aprox. 12°C
10	Flujo de aire de atomización	aprox. 46 scfm (1,30 m ³ /min)
	Velocidad de pulverización	aprox. 1310 g/min
15	Después de que se completó el suministro, se seca el producto en la columna hasta un punto final de $\leq 0,5\%$ LOD (pérdida por secado), usando los siguientes parámetros de tratamiento:	
20	Volumen de aire de entrada	aprox. 2500 scfm (70,8 m ³ /min)
	Temperatura del aire de entrada	aprox. 68°C
25	Punto de rocío del aire de entrada	aprox. 12°C
	Flujo de aire de atomización	aprox. 30 scfm (0,85 m ³ /min)
30	Se extrae el producto seco en tambores de acero inoxidable sin revestir.	
35	<i>Preparación de solución de fármaco.</i> Se coloca en un recipiente de acero inoxidable adecuadamente dimensionado con un agitador de cizallamiento elevado agua purificada USP (49,0 kg, cantidad teórica). Mientras se agita a aproximadamente 230 rpm, se añade montelukast de sodio (1,70 kg, cantidad teórica). Se continúa mezclando a 230 rpm hasta que el montelukast de sodio se disuelve completamente por inspección visual. Se deja que la solución se desespume completamente antes de ser usada (se usa la solución de fármaco en 24 horas a partir de la fabricación).	
40	La cantidad de solución de fármaco preparada refleja un 2% de exceso de lo teórico al tener en cuenta el secado por aspersión. La cantidad de solución de revestimiento necesaria puede ser ajustada si cambia la eficacia de revestimiento del procedimiento.	
45	<i>Revestimiento/secado de fármaco.</i> Se transfieren a un granulador de lecho fluidizado con una taza de granulación de 670 los gránulos de manitol secos (198 kg, cantidad teórica). Se reviste la granulación en la columna con la solución de montelukast (50,7 kg, cantidad teórica) usando los siguientes parámetros de tratamiento:	
50	Volumen de aire de entrada	aprox. 2500 scfm (70,8 m ³ /min)
	Temperatura del aire de entrada	aprox. 68°C
55	Punto de rocío del aire de entrada	aprox. 12°C
	Flujo de aire de atomización	aprox. 35 scfm (0,99 m ³ /min)
60	Velocidad de pulverización	aprox. 1310 g/min
65	Después de que se completa el suministro de la solución, se seca el producto en la columna hasta un punto final de $\leq 0,5$ LOD, usando los siguientes parámetros de tratamiento:	

ES 2 298 431 T3

Volumen de aire de entrada aprox. 2500 scfm

(70,8 m³/min)

Temperatura del aire de entrada aprox. 68°C

Punto de rocío del aire de entrada aprox. 12°C

Flujo de aire de atomización aprox. 25 scfm

(0,71 m³/min)

Después de secar, los gránulos secos (200 kg, cantidad teórica) se tamizan a través de un tamiz de malla n° 20 (aproximadamente 850 micrómetros). Se almacena la granulación que pasa a través del tamiz de malla 20 (aproximadamente 850 micrómetros) en recipiente(s) de acero inoxidable sin revestir hasta la lubricación.

La cantidad de solución de fármaco listada refleja un 2,14% de exceso de lo teórico al tener en cuenta el secado por aspersión. La cantidad de solución de revestimiento necesaria puede ser ajustada si cambia la eficacia de revestimiento del procedimiento. Adicionalmente, la cantidad real de solución de fármaco pulverizada puede ser ajustada basada en el rendimiento de la granulación de manitol seca. La cantidad de solución de fármaco anteriormente listada es la cantidad máxima que podría ser pulverizada (suponiendo un rendimiento de 100% de granulación de manitol).

Lubricación. Se añaden a un cubo de 600 l la granulación tamizada (200 kg, cantidad teórica) y estearato de magnesio (previamente tamizado a través de una malla n° 30; tamiz de aproximadamente 600 micrómetros, 0,500 kg). Se mezcla en el cubo de 600 l durante 10 minutos a aproximadamente 6 rpm. Se extrae la combinación lubricada en tambores de acero inoxidable sin revestir.

Nueva mezcladura. Se introducen en un cubo de 600 l la granulación lubricada y se combina en el cubo de 600 l durante 10 minutos a aproximadamente 6 rpm. Se almacena la granulación nuevamente combinada en el cubo cerrado hasta el relleno de sobres.

Relleno de sobres. Se coloca el cubo de 600 l con la granulación nuevamente combinada anterior por encima de la línea de relleno. Se rellenan en sobres de hojas con un dispositivo de relleno dual en hélice y se vuelve a combinar la granulación. Pesos medios de los rellenos: diana 0,500 g/sobre. Se muestra a continuación la composición de 4 mg de gránulo oral Singulair®:

Ingrediente	mg/bolsita	Fuente de proveedor
Montelukast de sodio	4,16*	Merck & Co.
Manitol (Pearlitol SD200)	484,19	Roquette Freres
Hidroxipropil-celulosa LF NF	10,4	Hercules Inc.
Agua purificada USP	(374)**	Merck & Col.
Estearato de magnesio NF	1,25	Mallinckrodt
Total	500,0	
Hoja de la bolsita		Algroup Lawson Mardon
* equivalente a 4,0 mg de ácido libre de montelukast		
** separado durante el tratamiento		

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica fluida y dispersable, que comprende gránulos que comprenden un sustrato de elevada fluidez farmacéuticamente aceptable revestido con montelukast de sodio y un lubricante farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que dichos gránulos comprenden manitol secado por aspersión revestido con montelukast de sodio.
3. Una composición según la reivindicación 1, en la que dichos gránulos comprenden Pearlitol SD 200 revestido con montelukast de sodio.
- 15 4. Una composición según la reivindicación 1, en la que dichos gránulos comprenden manitol secado por aspersión adicionalmente aglomerado con un aglutinante farmacéuticamente aceptable y revestidos con montelukast de sodio.
5. Una composición según la reivindicación 4, en la que dicho aglutinante se selecciona entre hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa o polivinilpirrolidona.
- 20 6. Una composición según la reivindicación 5, en la que dicho aglutinante es hidroxipropil-celulosa.
7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho lubricante es estearato de magnesio o talco.
- 25 8. Una composición según la reivindicación 7, en la que dicho lubricante es estearato de magnesio.

30

35

40

45

50

55

60

65