

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 961 390**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2019 PCT/EP2019/082425**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2020 WO20109230**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2019 E 19805716 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2023 EP 3886857**

54 Título: **Montelukast para el tratamiento de la osteoartritis erosiva de la mano**

30 Prioridad:

26.11.2018 EP 18382851

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2024

73 Titular/es:

**FARMALIDER, S.A. (100.0%)
La Granja 1
28108 Alcobendas (Madrid), ES**

72 Inventor/es:

**MONFORT FAURE, JORDI;
VERGES MILANO, JOSEP;
GARCÍA ALONSO, FERNANDO;
RAMENTOL MASSANA, JORDI;
SÁNCHEZ GARCÍA, JOSÉ ÁNGEL;
SANZ MENÉNDEZ, NURIA y
VICARIO DE LA TORRE, MARTA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 961 390 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Montelukast para el tratamiento de la osteoartritis erosiva de la mano

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a la gestión farmacológica de osteoartritis erosiva de la mano.

10 **Antecedentes de la técnica**

10 La osteoartritis es una enfermedad degenerativa de las articulaciones que afecta a toda la articulación, incluyendo el cartílago hialino, el hueso subcondral, la membrana sinovial, los ligamentos y la cápsula de las articulaciones, y se caracteriza por la degradación del cartílago articular, cambios en los huesos subcondrales y la formación de osteofitos en los bordes de las articulaciones, y se asocia habitualmente con dolor. Las articulaciones habitualmente asociadas con la osteoartritis incluyen la rodilla, la cadera y la mano.

15 En comparación con la rodilla y la cadera, la osteoartritis erosiva de la mano parece ser un subconjunto independiente, sustancialmente diferente, de la enfermedad en lo que respecta a los factores genéticos, la patogénesis y el transcurso de la enfermedad, tal como se da a conocer por Ramoneda *et al.*, *Joint and bone assessment in hand osteoarthritis*, Clin. Rheumatol., 2014, 33 (1), 11-19.

20 Además, el artículo de Stern *et al.*, *Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta*, Osteoarthritis Cartilage, 2003, 11 (6), 394-402 confirma que existen factores genéticos que son específicos de la osteoartritis de la mano y, en particular, de la osteoartritis erosiva de la mano, concretamente, da a conocer la asociación entre la osteoartritis erosiva de la mano y una región genómica que contiene el polimorfismo de nucleótido único 5810 de la interleucina-1b (IL-1b). De manera similar, el artículo de Ramoneda *et al.*, *Immunogenic aspects of erosive osteoarthritis of the hand in patients from northern Italy*, Scand. J. Rheumatol, 2011, 40, 139-144 también notifica cierta predisposición genética a la osteoartritis erosiva de la mano.

30 Una característica específica de la osteoartritis de la mano es que afecta simultáneamente a múltiples articulaciones de la mano, lo que la convierte en un trastorno heterogéneo y complejo. Sin embargo, tradicionalmente, la osteoartritis de la mano ha recibido menos atención que la osteoartritis de las articulaciones que soportan peso, tales como las rodillas y las caderas.

35 Los sellos distintivos clínicos de la osteoartritis de la mano incluyen hipertrofia ósea y deformidades de las articulaciones de la mano, a veces acompañados por hinchamiento de las partes blandas (Zhang *et al.*, *EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT*, Ann. Rheum. Dis., 2009, 68: 8-17). Los síntomas de la osteoartritis de la mano incluyen dolor, rigidez, deformidad de las articulaciones y deterioro funcional, incluyendo una disminución de la fuerza de prensión, la movilidad de la mano y la destreza, lo que conduce a una calidad de vida reducida de los pacientes afectados.

40 La osteoartritis erosiva de la mano es una forma particularmente grave de la osteoartritis de la mano cuyas características predominantes son erosiones centrales y colapso de la placa del hueso subcondral. La osteoartritis erosiva de la mano puede afectar a la primera articulación carpometacarpiana (CMC), así como a las articulaciones interfalángicas. La osteoartritis erosiva de la mano se caracteriza por una aparición abrupta, un dolor más pronunciado y deterioro funcional, una progresión más rápida, inflamación y peores resultados que la osteoartritis no erosiva de la mano.

45 La osteoartritis de la mano es altamente prevalente, con una prevalencia del 20–30 % de los adultos, con aumentos relacionados con la edad, alcanzando una prevalencia del 50 % después de los 60 años, tal como se notifica en Gabay *et al.*, *Symptomatic Effects of Chondroitin 4 and Chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis*, Arthritis Rheum., 2011, 63 (11), 3383-3391. Entre los factores de riesgo de la osteoartritis de la mano, la edad es quizás el más importante, con un aumento de la prevalencia con la edad. Además, la osteoartritis de la mano también está relacionada con el género, y es mucho más prevalente en mujeres que en hombres, lo que sugiere una influencia hormonal sobre la prevalencia. Otros factores de riesgo habituales son la obesidad, factores laborales y factores genéticos.

50 En cuanto a la osteoartritis erosiva de la mano, hay una mayor prevalencia en mujeres (9,9 %) que en hombres (3,3 %), tal como se notifica en Haugen *et al.* *Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study*, Ann. Rheum. Dis. 2011, 70 (9), 1581–1586. En la población con dolor de la mano o con osteoartritis de la mano sintomática, la prevalencia de la osteoartritis erosiva de la mano es de alrededor del 7 % y del 10 %, respectivamente. Sin embargo, en una población con osteoartritis de la mano sintomática a partir de atención especializada, la prevalencia aumenta hasta el 25 %.

55 El tratamiento farmacológico de la osteoartritis de la mano, y en particular de la osteoartritis erosiva de la mano, implica retos específicos, que son diferentes de aquellos de la osteoartritis de la cadera o de la rodilla. Por tanto, no sólo la

gestión del dolor es un objetivo primario, sino que mejorar la funcionalidad de la mano también es esencial debido a su gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes afectados.

5 Por consiguiente, en la actualización de 2018 de las recomendaciones de la EULAR para la gestión de la osteoartritis de la mano (Kloppenburger *et al.*, Ann. Rheum. Dis, 2018), se declara que el objetivo primario de la gestión de la osteoartritis de la mano es controlar los síntomas, tales como el dolor y la rigidez, y optimizar la función de la mano, con el fin de maximizar la actividad, la participación y la calidad de vida. Los pacientes con osteoartritis de la mano no deben tratarse con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, convencionales ni biológicos, puesto que no podría demostrarse su eficacia.

10 En la técnica se han dado a conocer diferentes opciones terapéuticas para la gestión de la osteoartritis de la mano, tal como se da a conocer, por ejemplo, en Altman R.D., *Pharmacologic therapies for osteoarthritis of the hand*, Drugs Aging, 2010, 27 (9), 729-745. Las opciones terapéuticas actuales sólo incluyen analgésicos, tales como paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) orales, tal como naproxeno, dexketoprofeno, ibuprofeno o diclofenaco, opioides orales, tales como tramadol, y corticosteroides orales. Sin embargo, estos fármacos pueden conllevar efectos adversos graves, que normalmente aumentan con la edad y, por tanto, no pueden recomendarse para pacientes con osteoartritis de la mano.

15 Se prefieren los tratamientos tópicos, por ejemplo, con el AINE diclofenaco de sodio o con capsaicina, en cuanto a seguridad, aunque la eficacia no puede ser completamente satisfactoria.

20 Otros fármacos notificados para el alivio del dolor y la mejora de la función en los pacientes con osteoartritis de la mano son sulfato de condroitina y glucosamina, aunque existen evidencias limitadas disponibles para respaldar su eficacia.

25 Otras opciones de tratamiento incluyen corticoesteroides intraarticulares o ácido hialurónico, pero sólo muestran una modesta eficacia sintomática y no es comparable con los resultados de eficacia cuando se realizan estas intervenciones para la terapia de la osteoartritis de la rodilla y de la cadera.

30 En resumen, la terapia farmacológica actual sólo se centra en el alivio de los síntomas y las opciones disponibles hasta la fecha han demostrado una escasa eficacia para el control del dolor y, con frecuencia, implican efectos secundarios no deseados, particularmente derivados del uso de AINE orales.

35 Por otro lado, la cirugía tampoco es una buena opción, puesto que las intervenciones quirúrgicas para la osteoartritis de la mano son mucho menos eficaces que las intervenciones quirúrgicas para la osteoartritis de la cadera o de la rodilla.

40 Por tanto, en la actualidad, no hay ninguna terapia farmacológica eficaz para la osteoartritis de la mano y, particularmente, para la osteoartritis erosiva de la mano, ni para detener la progresión de la enfermedad ni para el alivio eficaz de sus síntomas.

45 En el artículo de Fanning *et al.*, *montelukast sodium as a treatment for experimental osteoarthritis in mice*, Osteoarthr. Cartil., 2009, 17 (supl. 1), S282, se da a conocer el uso de montelukast en un modelo experimental de osteoartritis de la rodilla en ratones, en el que las rodillas derechas de los ratones se indujeron quirúrgicamente con osteoartritis usando la desestabilización del menisco medial (DMM). Debido a las similitudes del modelo de DMM con seres humanos en riesgo de osteoartritis por daño meniscal, se sugiere que el tratamiento con montelukast puede retrasar la progresión de la osteoartritis incipiente en pacientes próximos al momento de la reparación meniscal. Sin embargo, no se da a conocer ni se sugiere nada sobre el uso de montelukast para tratar la complejidad de la osteoartritis erosiva de la mano humana, tal como se espera, debido a los factores genéticos específicos implicados en la aparición de la osteoartritis erosiva de la mano.

50 WO2015/0848883 divulga proteínas de unión que se unen tanto a IL-1 α como a IL-1 β para su uso en el tratamiento de la osteoartritis erosiva de la mano.

55 En vista de la alta prevalencia de la osteoartritis erosiva de la mano, su alto impacto sobre la calidad de vida de los pacientes afectados y las opciones terapéuticas no exitosas disponibles, existe la necesidad de nuevos tratamientos farmacológicos seguros y eficaces de este trastorno.

60 **Descripción detallada de la invención**

El objeto de la presente invención es montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la osteoartritis erosiva de la mano en un sujeto humano.

Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que el montelukast, que es un antagonista del receptor de leucotrienos usado para el tratamiento del asma y para aliviar los síntomas de alergias estacionales, es eficaz para el tratamiento de la osteoartritis de la mano y, particularmente, para el tratamiento de la osteoartritis erosiva de la mano.

5 A lo largo de la presente descripción, así como en las reivindicaciones, los términos "un", "uno/a" o "el/la" no sólo incluyen aspectos con un miembro (singular), sino que también incluyen aspectos con más de un miembro (plural).

10 Los términos "de manera aproximada" o "aproximadamente" referidos a cantidades, tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir una determinada desviación de la cantidad calificada, concretamente de $\pm 5\%$.

Los intervalos numéricos dados a conocer en el presente documento pretenden incluir cualquier número que se encuentre dentro de los intervalos, y también los límites inferiores y superiores.

15 Osteoartritis erosiva de la mano

La presente invención se refiere al tratamiento de la osteoartritis erosiva de la mano. Dentro del contexto de la presente invención, "tratamiento" significa el tratamiento de sujetos humanos.

20 Los pacientes afectados por osteoartritis de la mano se diagnostican siguiendo métodos convencionales, que conocen bien los médicos, ya sean especialistas o médicos generales, que normalmente combinan observaciones clínicas y radiográficas.

25 La osteoartritis de la mano se manifiesta principalmente como dolor e hinchamiento de las articulaciones interfalángicas distales (DIP) (nódulos de Heberden), las articulaciones interfalángicas proximales (PIP) (nódulos de Bouchard) y las articulaciones de la base del pulgar; a menudo se producen hipertrofia ósea con o sin deformidad, por ejemplo, tal como se da a conocer en Arden *et al.*, *Atlas of Osteoarthritis*, 2014, Springer Healthcare, ISBN 978-1-910315-15-6.

30 Por ejemplo, se siguen ampliamente los criterios del ACR (Colegio Estadounidense de Reumatología), tal como se da a conocer en Altman *et al.* *The American College of Rheumatology criteria for the classification of osteoarthritis of the hand*, *Arthritis Rheum.*, 1990, 33, 1601-1610. Según estos criterios, la osteoartritis de la mano se diagnostica cuando existe dolor, mialgias o rigidez de la mano, y 3 ó 4 de los siguientes: i) hiperplasia de partes duras de 2 o más de 10 articulaciones seleccionadas, ii) hiperplasia de partes duras de 2 o más articulaciones interfalángicas distales (DIP), iii) menos de 3 articulaciones metacarpofalángicas hinchadas (MCP) y iv) deformidad de al menos 1 de 10 articulaciones seleccionadas; en los que las 10 articulaciones seleccionadas son las articulaciones interfalángicas distales (DIP) segunda y tercera, las interfalángicas proximales (PIP) segunda y tercera y la primera carpometacarpiana (CMP) de ambas manos.

40 Alternativamente, según los criterios de la EULAR (Liga Europea Contra el Reumatismo), tal como se da a conocer en Zhang *et al.*, *EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT*, *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 7, 17, puede realizarse un diagnóstico clínico fiable de la osteoartritis de la mano en adultos mayores de 40 años con (i) dolor por uso, (ii) síntomas intermitentes; y (iii) rigidez sólo a media mañana o por inactividad que afecta a una o algunas articulaciones en un momento dado.

45 En cuanto a la evaluación radiológica, las radiografías simples son adecuadas para el diagnóstico de la osteoartritis de la mano, concretamente, radiografías posteroanteriores de ambas manos. Las características observadas incluyen pinzamiento del espacio articular, esclerosis del hueso subcondral y quistes subcondrales, tal como se conoce bien en la técnica.

50 La osteoartritis erosiva de la mano es un subconjunto de osteoartritis de la mano caracterizado por la presencia de erosiones del hueso subcondral en las articulaciones interfalángicas en radiografías simples. Normalmente, la osteoartritis erosiva de la mano presenta una aparición abrupta, una progresión más rápida y un transcurso de la enfermedad más agresivo, con dolor e inflamación notables y una funcionalidad disminuida de la mano. La sinovitis y la tenosinovitis también son frecuentes en la osteoartritis erosiva de la mano.

55 Tal como se da a conocer en los ejemplos 4 y 5, sorprendentemente, el montelukast fue extraordinariamente eficaz en la mejora de los síntomas clínicos, el alivio del dolor, la mejora de la funcionalidad de la mano y la mejora de las características radiológicas en pacientes que padecen osteoartritis erosiva de la mano.

60 Además, los pacientes con osteoartritis erosiva de la mano incluidos en esos estudios se habían tratado previamente con terapia convencional con analgésicos y/o con agentes antiinflamatorios y no respondieron a tal terapia.

65 Una realización de la presente invención se refiere al tratamiento de pacientes que padecen osteoartritis erosiva de la mano que no responden al tratamiento con analgésicos y/o agentes antiinflamatorios.

Tal como conoce bien el médico habitual, los pacientes que no responden a la terapia son aquellos que no muestran ninguna mejora o muestran una mejora insuficiente de sus síntomas con la terapia.

5 Dentro del contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" referido a la osteoartritis de la mano, y en particular a la osteoartritis erosiva de la mano, se refiere a la eliminación, el alivio, la mejora o la estabilización (es decir, el no empeoramiento) de uno o más síntomas o manifestaciones asociados con la enfermedad, por ejemplo, degeneración de cartílagos, pinzamiento del espacio articular, erosiones del hueso subcondral, esclerosis subcondral, formación de osteofitos, hipertrofia ósea (por ejemplo, formación de nódulos, tales como nódulos de Heberden, que implican las articulaciones interfalángicas distales y/o nódulos de Bouchard, que implican las articulaciones interfalángicas proximales), sinovitis, tenosinovitis, dolor, dolor a la palpación, rigidez, inflamación, hinchamiento, fuerza de prensión disminuida y funcionalidad de la mano.

10 Algunos de los síntomas se evalúan mediante pruebas radiográficas, mientras que otras se evalúan mediante evaluación clínica, tales como dolor moderado-grave y funcionalidad de la mano.

15 El tratamiento comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de montelukast, de una sal farmacológicamente del mismo.

20 La duración del tratamiento depende de varios factores, principalmente, de la gravedad del estado y su evolución. Dado que es una enfermedad degenerativa, asociada con la edad, puede requerirse una administración prolongada.

Montelukast

25 El montelukast es la denominación común internacional (INN) asignada al compuesto ácido 2-[1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-cloroquinolin-2-il)etenil]fenil]-3-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]propil]sulfanilmetil]ciclopropil]acético (número CAS: 158966-92-8).

30 Farmacológicamente, el montelukast es un antagonista del receptor de cisteinil-leucotrienos de tipo 1 (Cys-LT₁) selectivo que se usa en terapia para el tratamiento de asma y alergias. Está disponible comercialmente como la sal sódica (montelukast de sodio) en medicamentos para el tratamiento de asma y alergias estacionales, por ejemplo, vendido con el nombre comercial SINGULAIR®.

35 La preparación de montelukast se da a conocer, por ejemplo, en el artículo de Labelle *et al.*, *Discovery of MK-0476, a potent and orally active leukotriene D₄ receptor antagonist devoid of peroxisomal enzyme induction*, Bioorg. Med. Chem. Lett, 1995, 5(3), 283-288. El montelukast también se encuentra ampliamente disponible a partir de fuentes comerciales.

40 Químicamente, la molécula de montelukast incluye un grupo ácido carboxílico y puede usarse como ácido libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que dicha sal es adecuada para preparar una composición farmacéutica porque no es tóxica y no es biológicamente indeseable.

45 El montelukast, como compuesto ácido, puede formar sales de adición básicas con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases inorgánicas que forman sales adecuadas incluyen, entre otros, hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como hidróxido de litio, sodio, potasio, calcio o magnesio, para formar sales de montelukast de litio, montelukast de sodio, montelukast de potasio, montelukast de calcio o montelukast de magnesio, respectivamente. El montelukast también puede formar sales con aminas, por ejemplo, con amoniaco, para formar montelukast de amonio, o con otras aminas orgánicas.

50 Cualquier sal farmacéuticamente aceptable de montelukast se encuentra dentro del alcance de la presente invención.

En una realización preferida, el montelukast se usa como una sal farmacéuticamente aceptable.

55 En una realización de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable de montelukast se selecciona de una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo, preferiblemente se selecciona de montelukast de litio, montelukast de sodio, montelukast de potasio, montelukast de calcio o montelukast de magnesio, y más preferiblemente es montelukast de sodio.

60 En una realización preferida, el montelukast se usa como montelukast de sodio.

Según el uso de la presente invención, el montelukast puede administrarse o bien por vía oral o bien tópica.

65 En una realización de la invención, el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral.

Cuando la administración es oral, el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una dosis generalmente comprendida en el intervalo de 1-200 mg/día, expresada como dosis equivalente de montelukast.

5 En el estudio clínico dado a conocer en el ejemplo 4, el montelukast oral en una dosis diaria de 10 mg fue extraordinariamente eficaz en pacientes que padecen osteoartritis erosiva de la mano, con alivio del dolor y mejora de los síntomas clínicos y radiológicos.

10 Además, en el estudio dado a conocer en el ejemplo 5, a 9 pacientes seleccionados del estudio previo, que no respondieron al tratamiento con 10 mg de montelukast al día, se les administraron 20 mg de montelukast al día. Se encontró sorprendentemente que, después de sólo unos pocos días de tratamiento, la terapia fue extraordinariamente eficaz, tanto en cuanto al alivio del dolor como en cuanto a la mejora de la función de la mano.

15 Se sabe que el montelukast es un fármaco seguro y que se tolera bien, que no provoca efectos adversos a altas dosis, por ejemplo, de 200 mg/día (Stroms *et al.*, *Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥ 6 years*, Clin. Exp. Allergy, 2001, 31, 77-87).

20 Por tanto, el tratamiento según la presente invención permite adaptar la dosis de montelukast que va a administrarse y la duración del tratamiento al estado particular de cada paciente y a la gravedad de la enfermedad.

Una dosis oral preferida de montelukast está comprendida en el intervalo de 2-80 mg/día. Una dosis oral más preferida de montelukast está comprendida en el intervalo de 5-70 mg/día. Una dosis oral todavía más preferida de montelukast está comprendida en el intervalo de 10-50 mg/día.

25 En una realización, la dosis de montelukast está comprendida en el intervalo de 5-15 mg/día, preferiblemente de 7-13 mg/día, más preferiblemente de 9-11 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 10 mg/día.

30 En una realización, la dosis de montelukast está comprendida en el intervalo de 7-25 mg/día, preferiblemente de 10-20 mg/día, más preferiblemente de 14-16 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 15 mg/día.

35 En una realización, la dosis de montelukast está comprendida en el intervalo de 10-30 mg/día, preferiblemente de 15-25 mg/día, más preferiblemente de 19-21 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 20 mg/día.

40 En una realización, la dosis de montelukast está comprendida en el intervalo de 12-37 mg/día, preferiblemente de 20-30 mg/día, más preferiblemente de 24-36 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 25 mg/día.

45 En una realización, la dosis de montelukast está comprendida en el intervalo de 15-45 mg/día, preferiblemente de 25-35 mg/día, más preferiblemente de 29-31 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 30 mg/día.

50 En una realización, la dosis de montelukast está comprendida en el intervalo de 20-60 mg/día, preferiblemente de 35-45 mg/día, más preferiblemente de 39-41 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 40 mg/día.

55 En una realización, la dosis de montelukast está comprendida en el intervalo de 25-75 mg/día, preferiblemente de 45-55 mg/día, más preferiblemente de 49-51 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 50 mg/día.

Las dosis diarias orales adecuadas de montelukast son, por ejemplo, de aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ó 50 mg. También son adecuadas otras dosis más altas, de hasta 200 mg/día.

60 Según un aspecto de la invención, el tratamiento basado en montelukast se considera una terapia personalizada y se receta dependiendo de la respuesta por parte del paciente a la dosis inicial de montelukast recetada y según los criterios del especialista.

Las dosis anteriores son o bien de montelukast o bien de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero siempre se expresan como dosis equivalente de montelukast.

Por tanto, a lo largo de la presente descripción, así como en las reivindicaciones, las dosis de montelukast se expresan como dosis equivalentes de montelukast como ácido libre, independientemente de si se administra como ácido libre o como sal.

5 Cuando el montelukast se administra como sal, la dosis se ajusta para proporcionar la dosis equivalente requerida de montelukast como ácido libre.

10 Tales dosis diarias pueden administrarse en una única administración, según un régimen de una vez al día (q.d.), o pueden dividirse en varias administraciones durante el día, por ejemplo, dos veces al día (b.i.d.), tres veces al día (t.i.d) o cuatro veces al día (q.i.d.).

15 Cuando la dosis diaria de montelukast se administra dividida en dos o más administraciones (es decir, b.i.d., t.i.d. o q.i.d.), preferiblemente, la dosis diaria total se divide en dosis parciales iguales. Por ejemplo, una dosis diaria de 12 mg según un régimen b.i.d. se administra en dos dosis iguales de aproximadamente 6 mg; o según un t.i.d. en tres dosis iguales de aproximadamente 4 mg.

Preferiblemente, el montelukast se administra según un régimen de una vez al día o un régimen de dos veces al día y, más preferiblemente, el montelukast se administra según un régimen de administración de una vez al día.

20 En otra realización de la invención, el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía tópica.

25 La administración tópica implica la aplicación de una cantidad eficaz de montelukast, en forma de una formulación farmacéutica tópica adecuada, a la piel en las partes afectadas de la mano, particularmente, cerca de las articulaciones afectadas.

30 La administración tópica, tal como se usa en el presente documento, es equivalente a administración "transdérmica", "transcutánea" o "percutánea", y significa la administración a través de la piel para administrar el montelukast a los tejidos afectados subyacentes de la piel.

La dosificación de montelukast, cuando se administra por vía tópica, varía dependiendo del grado y la gravedad de la enfermedad en el paciente afectado.

35 La administración tópica es incluso más segura en cuando a los posibles efectos adversos derivados de la absorción sistémica de montelukast. Por tanto, la dosificación en el case de administración tópica puede estar todavía menos limitado que en la administración oral.

40 En la administración tópica, la dosificación puede estar comprendida en el intervalo de 1-200 mg al día por mano afectada. Preferiblemente, el intervalo de dosificación es de 2-80 mg, más preferiblemente de 5-70 mg y todavía más preferiblemente de 10-50 mg al día por mano afectada.

Estas dosificaciones pueden administrarse en una única administración al día o dividirse en varias administraciones al día.

45 La duración del tratamiento con montelukast, según el uso de la presente invención, puede oscilar entre aproximadamente una semana y años, dependiendo de la evolución de la enfermedad. El montelukast es un fármaco seguro, sustancialmente exento de efectos adversos y, por tanto, los tratamientos prolongados son adecuados, si fuesen necesarios. El médico experto no tendrá dificultades para adaptar la duración de la terapia en cada caso, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de la evolución del paciente.

50 Composiciones farmacéuticas

55 El montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según el uso de la presente invención, se administra generalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende el principio activo, es decir, el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la osteoartritis erosiva de la mano en un sujeto humano.

65 La composición farmacéutica para su uso según la presente invención es cualquier formulación convencional que puede prepararse usando métodos que conoce bien el experto en la técnica de la formulación farmacéutica, tal como aquellos dados a conocer en los manuales de tecnología farmacéutica, por ejemplo, en el libro de J.P Remington y A. R. Genaro, *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia,

2000 [ISBN: 0-683-306472] o en el libro de M.E. Aulton y K.M.G. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines*, 4ª edición, Churchill Livingstone Elsevier, 2013 [ISBN: 978-0-7020-4290-4] o en el libro de A.K. Dash, S. Singh y J. Tolman, *Pharmaceutics. Basic principles and application to pharmacy practice*, Academic Press, Elsevier, 2014 [ISBN: 978-0-12-386890-9].

5 Los excipientes adecuados que van a usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención también los conoce bien el experto en formulación farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en el libro de R.C. Rowe, P.J. Sheskey y P.J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, sexta edición, Pharmaceutical Press, 2009.

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso según la presente invención son aquellas apropiadas para su administración o bien por vía oral o bien tópica.

15 En una realización de la invención, la composición farmacéutica es una composición adecuada para administración oral. Cualquier forma farmacéutica adecuada para administración oral está incluida dentro del uso según la presente invención, preferiblemente composiciones sólidas, o cualquiera líquida, en forma de disolución, suspensión o jarabe, por ejemplo.

Las formas de dosificación sólidas incluyen normalmente comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos.

20 Los comprimidos que contienen montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso según la presente invención, pueden formularse usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica. Tales comprimidos pueden formularse como comprimidos convencionales, comprimidos orales, comprimidos sublinguales, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película, comprimidos de liberación sostenida o comprimidos de disgregación oral, seleccionando excipientes adecuados y procedimientos bien conocidos por el experto en formulación farmacéutica.

25 Alternativamente, el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse en forma de cápsulas. En cápsulas, tal como se conoce bien en la técnica, el principio activo, normalmente con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, se encierra dentro de una cubierta soluble dura o blanda. El componente principal de una cubierta de cápsula es la gelatina, mientras que otros componentes incluyen agua, colorantes, plastificantes, tales como glicerina o sorbitol, y agentes opacificantes. La hipromelosa puede usarse alternativamente como material de cubierta de cápsula.

30 La formulación de montelukast según la presente invención también puede estar en forma de polvos o gránulos para administración oral. Pueden administrarse directamente a la cavidad oral, o pueden disolverse o dispersarse previamente en agua o en otros líquidos antes de ingerirse. También pueden ser polvos o gránulos efervescentes.

35 Los polvos son mezclas íntimas de fármacos secos, finamente divididos con uno o más excipientes. Normalmente, los polvos se someten a un procedimiento de mezclado para obtener una mezcla homogénea, por ejemplo, a través de procedimientos de trituración, espatulación, tamizado o centrifugación en tambor giratorio, que se conocen bien en la técnica.

40 Los gránulos consisten en partículas de polvo que se han agregado para formar partículas más grandes, y se preparan normalmente mediante procedimientos de granulación en seco o granulación en húmedo, que también se conocen bien en la técnica.

Además, los gránulos pueden ser gránulos recubiertos, gránulos gastrorresistentes o gránulos de liberación modificada

45 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para preparar composiciones farmacéuticas orales en forma sólida, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos, los conocen bien los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, diluyentes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, etilcelulosa, fructosa, gelatina, palmitoestearato de glicerilo, isomaltol, caolín, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrinas, maltosa, celulosa microcristalina o en polvo, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, almidón, carbonato de sodio, cloruro de sodio, sorbitol o sacarosa, entre otros, y mezclas de los mismos; lubricantes, tales como estearato de calcio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, estearato de magnesio, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico o talco, entre otros, y mezclas de los mismos; disgregantes, tales como ácido alginico, crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes de aglutinantes, tales como goma arábiga, ftalato-acetato de celulosa, dextratos, dextrina, etilcelulosa, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa metilcelulosa, maltodextrina, celulosa microcristalina, sacarosa, povidona, almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa de sodio, almidón o ácido esteárico, entre otros, y mezclas de los mismos; deslizantes, tales como fosfato tribásico de calcio, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio o talco, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes edulcorantes, tales como sorbitol, maltitol, manitol, dextrosa, isomaltol, maltosa,

5 xilitol, sacarina, sacarosa, sucralosa, aspartamo, acesulfamo de potasio o trehalosa, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes saborizantes, tales como maltol, vanilina, etilvanilina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etilmaltol, ácido tartárico, menta piperita, aromas frutales artificiales o naturales, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes colorantes, tales como curcumina, lactoflavina, óxidos de hierro (rojo, amarillo o negro), caramelo, fosfato de lactoflavina, rojo cochinita, dióxido de titanio o carotenos, entre otros, y mezclas de los mismos; o mezclas de los mismos.

10 En una realización, montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la presente invención, está en forma de una composición farmacéutica para administración oral seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas, polvos o gránulos. En una realización preferida, está en forma de comprimidos. En otra realización preferida, está en forma de cápsulas, preferiblemente en forma de cápsulas duras. En otra realización preferida, está en forma de gránulos. En otra realización preferida, está en forma de polvo.

15 En una realización de la invención, montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa como polvo o composición granulada y se presenta en forma de sobres monodosis, que contienen la dosis unitaria del principio activo. Esos sobres pueden fabricarse de papel o cualquier de laminados de plástico o aluminio.

20 La dosis unitaria de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, contenida en cualquiera de un comprimido, o una cápsula, o un sobre monodosis de la composición en forma de polvo o granulada puede ser la dosificación diaria adecuada, cuando está destinada para una pauta posológica de una vez al día, o puede ser la mitad de la dosificación diaria, cuando está destinada para una pauta posológica de dos veces al día, o puede ser un tercio de la dosificación diaria, cuando está destinada para una pauta posológica de tres veces al día, o puede ser un cuarto de la dosificación diaria, cuando está destinada para una pauta posológica de cuatro veces al día.

25 En una realización, cada comprimido, cápsula o sobre monodosis de polvo o granulada comprende una dosis de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendida en el intervalo de 1-200 mg, preferiblemente comprendida en el intervalo de 2-80 mg, más preferiblemente comprendida en el intervalo de 5-70 mg y más preferiblemente comprendida en el intervalo de 10-50 mg, expresada como dosis equivalente de montelukast. Las dosis unitarias preferidas pueden seleccionarse, por ejemplo, desde aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 30 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30 mg, expresadas como dosis equivalente de montelukast cuando el montelukast se usa como sal. Las dosis preferidas son de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20 mg y aproximadamente 30 mg de montelukast o de una sal aceptable del mismo en cada comprimido, cápsula o sobre monodosis, expresada como dosis equivalente de montelukast. Las dosis se expresan como dosis equivalente de montelukast cuando el montelukast se usa como sal.

35 Las formas de dosificación oral líquidas de montelukast, o de una sal farmacéutica del mismo, que son adecuadas para el uso según la presente invención incluyen disoluciones, suspensiones o jarabes, por ejemplo.

40 Las disoluciones orales contienen la sustancia activa disuelta en un vehículo, que es normalmente agua, opcionalmente con cocodisolventes adicionales. Los jarabes son disoluciones acuosas orales que contienen altas concentraciones de sacarosa u otros azúcares. Los jarabes sin azúcar se obtienen sustituyendo la sacarosa por glucosa hidrogenada, manitol, sorbitol o xilitol, por ejemplo. En las suspensiones orales, la sustancia activa se dispersa en un medio líquido. La formulación de disoluciones y/o de una suspensión oral incluye uno o más excipientes adicionales, tales como solubilizantes, estabilizadores, tampones, antioxidantes, conservantes, agentes saborizantes, 45 agentes colorantes y agentes edulcorantes, entre otros.

El vehículo más habitual en disoluciones y suspensiones orales es el agua; otros codisolventes adecuados incluyen etanol, propilenglicol, polietilenglicol 300 o 400 y glicerina, entre otros, y mezclas de los mismos. Tal como se conoce bien en la técnica, otros excipientes adecuados para su uso en disoluciones y/o suspensiones orales incluyen agentes tamponantes, tales como dietanolamina, fosfato de dibásico de sodio, fosfato monobásico de sodio, citrato de potasio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio dihidratado, entre otros, y mezclas de los mismos; tensioactivos, tales como derivados de aceite de ricino de polioxietileno y ésteres de sorbitano; conservantes, tales como cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, bronopol, parabenos, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, bromuro de domifeno o timerosal, entre otros, y mezclas de los mismos; antioxidantes, tales como sulfito de sodio, bisulfito de sodio, 55 metabisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo y mezclas de los mismos; modificadores de la viscosidad, tales como goma arábiga, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carragenano, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, maltodextrina, poli(alcohol vinílico), alginato de sodio, tragacanto o goma xantana, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes de suspensión, tales como goma xantana, goma guar, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio o calcio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de hidroxipropilo, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato de magnesio y aluminio, maltitol, povidona, ésteres de sorbitano o tragacanto, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes saborizantes, tales como maltol, vanilina, etilvanilina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etilmaltol, ácido tartárico, menta piperita, aromas frutales artificiales o naturales, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes edulcorantes, tales como sorbitol, maltitol, manitol, dextrosa, isomaltol, maltosa, xilitol, sacarina, sacarosa, sucralosa, aspartamo, acesulfamo de potasio 65

o trehalosa, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes colorantes, tales como curcumina, lactoflavina, , caramelo, fosfato de lactoflavina, rojo cochinilla o carotenos, entre otros, y mezclas de los mismos.

5 En una realización, el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la presente invención, está en forma de una composición farmacéutica líquida para administración oral seleccionada de una disolución y una suspensión.

10 Normalmente, tales formas de dosificación líquidas para uso oral pueden suministrarse como preparaciones multidosis o como dosis única. Cada dosis de un envase multidosis se administra por medio de un dispositivo, adecuado para medir el volumen recetado. El dispositivo de medición puede ser, por ejemplo, tal como una cuchara, un vasito, una jeringa oral o un cuentagotas.

15 Cada dosis medida comprende normalmente una cantidad de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendida en el intervalo de 1-200 mg, preferiblemente comprendida en el intervalo de 2-80 mg, más preferiblemente comprendida en el intervalo de 5-70 mg y todavía más preferiblemente comprendida en el intervalo de 10-50 mg, expresada como dosis equivalente de montelukast. Las dosis unitarias preferidas pueden seleccionarse, por ejemplo, desde aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30 mg, expresadas como dosis equivalente de montelukast cuando el montelukast se usa como sal. Las dosis preferidas son de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20 mg y aproximadamente 30 mg de montelukast, o de una sal aceptable del mismo, en cada dosis medida de la composición líquida, expresada como dosis equivalente de montelukast.

25 En otra realización de la invención, la composición farmacéutica es apropiada para administración tópica. Cualquier forma farmacéutica adecuada para administración tópica está incluida dentro del uso de la presente invención, normalmente en forma líquida o semisólida. Las composiciones líquidas adecuada para administración tópica pueden prepararse disolviendo o dispersando montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un portador adecuado, tal como, por ejemplo, agua, alcoholes, glicoles o mezclas de los mismos, y son, por ejemplo, lociones, linimentos o tinturas; o de lo contrario, esta composición líquida puede usarse para impregnar un soporte en forma de vendaje o apósito que se aplica al área afectada; o alternativamente la composición líquida puede pulverizarse sobre el área afectada usando aerosoles o pulverizadores de bomba.

35 Otras formas de administración tópica son composiciones semisólidas tales como cremas, geles, pomadas o pastas, que comprenden un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable en el que el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se disuelve, emulsiona, dispersa o suspende.

40 Las cremas, tal como conoce bien el experto en tecnología farmacéutica, son emulsiones semisólidas, que pueden ser del tipo aceite en agua (o/w) o del tipo agua en aceite (w/o), formuladas a partir de una fase de aceite, una fase acuosa y un agente emulsionante. Los geles se obtienen a partir de un líquida que se gelifica añadiendo un agente reológico o un agente gelificante. Las pomadas son preparaciones de grasa semisólidas, que contienen el principio activo disuelto o en forma dispersada. Las pomadas pueden formularse con diversos vehiculos, tales como parafina, Plastibase (una mezcla de polietileno con una serie de hidrocarburos) o aceites vegetales. Las pastas se preparan de manera análoga a las pomadas, y muestran una consistencia más sólida puesto que contienen mayores cantidades de sólidos insolubles.

45 El vehículo en las composiciones tópicas puede ser agua u otro vehículo soluble en agua o miscible en agua, tal como alcoholes inferiores (por ejemplo, etanol o isopropanol) glicoles (por ejemplo, etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol 300) o glicerol, entre otros, o mezclas de los mismos. Los vehículos oleosos adecuados incluyen aceite de almendra, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de parafina, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, lanolina, monoestearato de glicerilo o aceite de linaza, entre otros, o mezclas de los mismos. Los excipientes adicionales incluyen agentes emulsionantes, tales como estearato de calcio, ácido esteárico, alcohol cetílico, palmitoestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, lecitina, fosfolípidos, ácido oleico, poloxámeros, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitano, derivados de aceite de ricino de polioxietileno o cera emulsionante, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes gelificantes, tales como carragenano, goma guar, goma tragacanto, goma garrofin, goma xantana, pectina, agar, ácido algínico, carbómeros, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol, entre otros, y mezclas de los mismos; emolientes, tales como vaselina, aceite mineral, miristilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, colesterol, alcoholes de lanolina y glicerina, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes espesantes o agentes aumentadores de la viscosidad, tales como carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilceluosa de calcio, ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma arábica, goma guar, goma xantana, ácido algínico, bentonita, carragenano, arcilla, gelatina, alginato de sodio, tragacanto, entre otros, y mezclas de los mismos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, agentes quelantes, ácido cítrico monohidratado, ácido fumárico, ácido málico, metabisulfito de potasio, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, entre otros, y combinaciones de los mismos; conservantes, tales como cloruro de benzalconio, alcohol bencilico, bronopol,

5 clorhexidina, imidurea, parabenos, fenoxietanol, benzoato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico o timerosal, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes tamponantes y agentes reguladores del pH, tales como ácido bórico, ácido cítrico monohidratado, dietanolamina, fosfato dibásico de sodio, ácido málico, ácido maleico, fosfato monobásico de sodio, citrato de potasio, acetato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio dihidratado, borato de sodio, hidróxido de sodio, lactato de sodio, trietanolamina, entre otros, y mezclas de los mismos; agentes de perfume, tales como fragancias de menta, hierbas, manteca de cacao y esencia floral, entre otros; y agentes colorantes adecuados para uso farmacéutico; entre otros, y mezclas de los mismos.

10 En una realización, el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la presente invención, está en forma de una composición farmacéutica para una composición para administración tópica seleccionada del grupo que consiste en crema, gel, pomada y pasta.

15 El porcentaje de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la composición farmacéutica puede variar según la forma de dosificación farmacéutica específica y la dosis particular prevista. Normalmente, el porcentaje del principio activo en una composición farmacéutica sólida oral está comprendido entre el 0,1 y el 50 % p/p, expresado como cantidad equivalente de montelukast en relación con el peso total de la composición.

20 En composiciones farmacéuticas líquidas orales, la concentración de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede variar ampliamente dependiendo de la formulación específica y la concentración deseada, por ejemplo, desde el 0,1 hasta el 20 % p/v, expresada como gramos equivalentes de montelukast en 100 ml de la composición.

25 En composiciones tópicas, la cantidad de montelukast, o de una sal farmacéutica del mismo, puede estar en el intervalo del 0,5-50 % p/p, por ejemplo, expresada como cantidad equivalente de montelukast en relación con el peso total de la composición.

A continuación, se proporcionan algunos ejemplos con el propósito de ilustrar la invención, pero sin limitarla. La invención está definida por las reivindicaciones.

30 **Ejemplos**

Ejemplo 1.- Preparación de polvo bucodispersable de montelukast

35 Se preparó una composición en forma de polvo usando los siguientes componentes en el intervalo de concentraciones en peso incluido en la tabla a continuación:

Componente	% (peso)
Montelukast de sodio (como montelukast equivalente)	2,00-10,00
Sacarosa	40,00-70,00
Edulcorante a base de polioli	10,00-50,00
Celulosa en polvo	5,00-20,00
Sucralosa	0,30-1,50
Hipromelosa	0,50-2,00
Estearato de magnesio	0,20-2,00
Sabor a nata	0,10-1,50
Total	100,00

40 Se colocaron todos los componentes en un recipiente apropiado y se mezclaron en un tambor giratorio durante de 10 a 30 minutos. Se introdujo la mezcla obtenida en sobres monodosis. Cada sobre monodosis contenía desde 200 mg hasta 500 mg de la composición.

Ejemplo 2.- Preparación de comprimido de montelukast

Se preparó una composición en forma de comprimido usando los siguientes componentes:

Componente	% (peso)
<i>Núcleo</i>	
Montelukast de sodio (como montelukast equivalente)	2,00-15,00
Lactosa monohidratada	35,00-75,00
Celulosa en polvo	10,00-40,00
Croscarmelosa de sodio	1,50-5,00
Estearato de magnesio	0,20-1,80
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,50-2,50
<i>Recubrimiento</i>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,50-2,50
Dióxido de titanio	0,01-1,20
Macrogol 4000	0,1-0,8
Comprimido total	100,00

- 5 Se preparó la composición según el siguiente procedimiento: en primer lugar, se tamizaron todos los componentes que forman el núcleo del comprimido. Luego se mezcló el principio activo con el resto de los componentes del núcleo durante 30 minutos hasta conseguir homogeneidad. A continuación, se añadió estearato de magnesio y se continuó la mezcla durante de 5 a 10 minutos. Se recubrieron los comprimidos obtenidos después del procedimiento de compresión con los componentes de recubrimiento el tiempo necesario para lograr una cobertura apropiada. Cada comprimido contenía desde 200 mg hasta 500 mg de la composición.

10 Ejemplo 3.- Preparación de una formulación con consistencia de gel acuoso para administración tópica

Se preparó una composición en forma de gel usando los siguientes componentes:

Componente	% (peso)
Montelukast de sodio (como montelukast equivalente)	0,5-50,0
Alcohol isopropílico	15,0-30,0
Hidroxietilcelulosa	0,1-1,0
Etanol	0-15,0
Miristato de isopropilo	5,0-10,0
Butilhidroxitolueno	0,001-0,1
Hidróxido de sodio	0-0,2
Ácido clorhídrico	0-0,2
Perfume	0-0,2
Agua purificada	c.s.p. 100

- 15 Se preparó la composición según el siguiente procedimiento: se disolvió montelukast de sodio en una mezcla que se componía de agua purificada, alcohol isopropílico, etanol, miristato de isopropilo y butilhidroxitolueno. Se sometió la mezcla a agitación continua hasta obtener homogeneidad. Cuando la mezcla fue homogénea, se añadió hidroxietilcelulosa y se agitó la mezcla hasta el hinchamiento del polímero y conseguir una mezcla homogénea con

consistencia de gel acuoso. Luego se añadió el perfume y se ajustó el pH a un valor apropiado para administración tópica (en el intervalo de 5,5-8,0) usando ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Finalmente, se agitó la mezcla hasta homogeneidad.

5 Ejemplo 4.- Estudio clínico de 10 mg de montelukast oral al día en pacientes con osteoartritis erosiva de la mano

Se realizó un estudio clínico observacional preliminar en pacientes que padecían osteoartritis erosiva de la mano.

10 Se seleccionaron para el estudio 50 pacientes con osteoartritis erosiva de la mano que no respondieron o con respuesta limitada después del tratamiento con analgésicos y/o antiinflamatorios. A los pacientes se les administraron 10 mg de montelukast al día por vía oral, usando una composición dispersable por vía oral preparada tal como se da a conocer en el ejemplo 1, según una pauta posológica de una vez al día.

15 La duración del tratamiento osciló entre 3 y 16 meses.

Se usaron los siguientes parámetros para evaluar la eficacia del tratamiento: (i) mejora de los síntomas clínicos; (ii) eficacia en el alivio del dolor; y (iii) mejora de la evaluación radiológica. Todas las evaluaciones se centraron en una de las manos de los pacientes.

20 Se evaluó la mejora de los síntomas clínicos evaluando la mejora de síntomas tales como funcionalidad, rigidez y deformidad de la mano afectada que suponen una mejora de la calidad de vida de los pacientes.

25 Para evaluar la eficacia del alivio del dolor, se pidió a los pacientes que evaluaran el dolor que sentían usando la metodología de la escala visual analógica (EVA), tanto antes del tratamiento como al final del periodo de tratamiento. El tratamiento se consideró eficaz para el alivio del dolor cuando, en una escala de 0 a 10, se observó una reducción de al menos 2 unidades después del tratamiento.

30 Para evaluar la eficacia del tratamiento en los parámetros radiológicos de la mano, se evaluaron las siguientes características en las articulaciones afectadas: a) edema, b) erosiones subcondrales, c) sinovitis y d) tenosinovitis. Estas características se evaluaron radiológicamente por medio de radiografías posteroanteriores de la mano, realizadas antes y después del periodo de tratamiento. El tratamiento se consideró que proporcionaba una mejora radiológica si había una mejora observable en al menos dos de las características evaluadas y no empeoraban el resto de las características.

35 Después del periodo de tratamiento, 32 pacientes mostraron evidencias de una mejora de los síntomas clínicos.

45 de los 50 pacientes había notificado dolor antes de comenzar el tratamiento. Después del periodo de tratamiento, 28 de los 45 pacientes que padecían dolor notificaron un alivio eficaz del dolor.

40 28 pacientes mostraron una mejora después de la evaluación radiológica: 28 mostraron una mejora de la sinovitis, 18 mostraron una mejora de la tenosinovitis 19 mostraron una mejora del edema y 14 mostraron una mejora de las erosiones. La mejora de las características radiológicas evaluadas fue extraordinaria en la mayoría de esos pacientes. Además, 10 pacientes adicionales no mostraron empeoramiento de los parámetros radiológicos evaluados.

45 Ejemplo 5.- Estudio clínico de 20 mg montelukast oral al día en pacientes con osteoartritis erosiva de la mano

Para este estudio, se seleccionaron 9 pacientes del estudio previo (ejemplo 4) entre aquellos que no respondieron al tratamiento (10 mg de montelukast al día).

50 En el presente estudio, a los pacientes se les administró una dosis diaria de montelukast de 20 mg por vía oral, usando también una composición dispersable por vía oral preparada tal como se da a conocer en el ejemplo 1, según una pauta posológica de una vez al día. La edad de los pacientes oscilaba entre 52 y 78 años.

55 Al igual que en el estudio previo, para evaluar la eficacia del alivio del dolor, se usó la metodología de la escala visual analógica (EVA), en la que el dolor se evaluó en una escala de 0 a 10.

Para evaluar la eficacia de la mejora de la funcionalidad de las manos, también se usó una escala visual analógica (EVA) de 0 a 10, en la que 0 significaba funcionalidad completa, es decir, completa capacidad para sujetar objetos, y 10 significaba ausencia de funcionalidad, es decir, incapacidad de sujetar ningún objeto

60 La siguiente tabla resume los resultados del estudio:

Variable	Media (DER)	Mín – Máx	Valor de p
----------	-------------	-----------	------------

EVA, dolor inicial	7,00 (0,41)	5-9	<0,0005
EVA, dolor final	3,89 (0,54)	1-6	
EVA, funcionalidad inicial de la mano	7,00 (0,29)	5-8	<0,0005
EVA, funcionalidad final de la mano	4,56 (0,39)	3-6	

No se notificaron efectos adversos por ningún paciente tratado.

5 Los valores “iniciales” significan los valores antes de comenzar el tratamiento, y los valores “finales” significan los valores después de completar el tratamiento.

El intervalo Mín-Máx muestra los valores mínimos y máximos individuales hallados para cada parámetro evaluado dentro de la población de pacientes.

10 En cuanto al dolor, todos los pacientes seleccionados padecían dolor de moderado a grave antes del tratamiento, ya que generalmente se considera que un valor de EVA superior a 4 significa dolor significativo.

15 Se encontró que la respuesta a 20 mg de montelukast al día fue altamente significativa, tanto en cuanto al alivio del dolor como en cuanto a la mejora de la funcionalidad de la mano, tal como se muestra en la tabla previa.

20 No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables ni al comienzo ni al final del tratamiento ($p \ll 0,0005$ en ambos casos), con una disminución media del dolor de $3,89 \pm 0,54$ y una mejora media de la funcionalidad de la mano de $4,56 \pm 0,39$. Casi el 70 % de los pacientes que no respondieron al tratamiento con 10 mg de montelukast al día mostraron un alivio del dolor del 55 % cuando recibieron 20 mg de montelukast al día. Todos los pacientes mostraron una mejora significativa en la funcionalidad de la mano (mejora del 35 %) cuando recibieron 20 mg de montelukast al día.

Ejemplo 6.- Eficacia de montelukast tópico en pacientes con osteoartritis erosiva de la mano

25 Se reclutó para el estudio un paciente diagnosticado como que padecía osteoartritis erosiva de la mano que se había tratado con corticoide tópico, aceponato de metilprednisolona, durante 12 semanas, una vez al día, sin ninguna mejora del alivio del dolor (permanecía con una puntuación superior a 5 en una escala de 0-10 usado la metodología EVA) ni de la evaluación radiológica (mostraba progresión de la enfermedad durante el tratamiento).

30 Después de un periodo de reposo farmacológico de varias semanas, el paciente comenzó el tratamiento con una formulación tópica preparada tal como se da a conocer en el ejemplo 3, con una dosificación de aproximadamente 10 mg al día por mano, extendida sobre la zona afectada durante un periodo de 12 semanas. Después del tratamiento, el paciente mostró un alivio del dolor significativo y una mejora de los síntomas clínicos de la osteoartritis.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la osteoartritis erosiva de la mano en un sujeto humano.
- 2.- Una sal farmacéuticamente aceptable de montelukast, para su uso según la reivindicación 1.
- 10 3.- La sal farmacéuticamente aceptable de montelukast, para su uso según la reivindicación 2, caracterizada porque la sal farmacéuticamente aceptable de montelukast se selecciona de una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérrico, y preferiblemente la sal es montelukast de sodio.
- 15 4.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para administración oral.
- 20 5.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 4, caracterizados porque la dosis de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendida entre 1 y 200 mg/día, expresada como dosis equivalente de montelukast.
- 25 6.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 5, caracterizados porque la dosis de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendida entre 5 y 15 mg/día, preferiblemente comprendida entre 7 y 13 mg/día, más preferiblemente comprendida entre 9 y 11 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 10 mg/día, expresada como dosis equivalente de montelukast.
- 30 7.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 5, caracterizados porque la dosis de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendida entre 7 y 25 mg/día, preferiblemente comprendida entre 10 y 20 mg/día, más preferiblemente comprendida entre 14 y 16 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 15 mg/día, expresada como dosis equivalente de montelukast.
- 35 8.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 5, caracterizados porque la dosis de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendida entre 10 y 30 mg/día, preferiblemente comprendida entre 15 y 25 mg/día, más preferiblemente entre 19-21 mg/día y, todavía más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 20 mg/día, expresada como dosis equivalente de montelukast.
- 40 9.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 5, caracterizados porque la dosis de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está comprendida entre 15 y 45 mg/día, preferiblemente comprendida entre 25 y 35 mg/día, más preferiblemente comprendida entre 29 y 31 mg/día y, aún más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 30 mg/día, expresada como dosis equivalente de montelukast.
- 45 10.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para administración tópica.
- 50 11.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma de una composición farmacéutica que comprende montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 12.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 11, caracterizados porque el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma de una composición farmacéutica sólida para administración oral seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, cápsulas, polvos o gránulos.
- 60 13.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 12, caracterizados porque cada comprimido, cápsula o sobre monodosis de polvos o gránulos comprende una dosis de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendida en el intervalo de 1-200 mg, expresada como dosis equivalente de montelukast.
- 14.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 11, caracterizados porque el montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está en forma de una

composición farmacéutica para administración tópica, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en crema, gel, pomada y pasta.

- 5 15.- Montelukast, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 14, caracterizados porque la cantidad de montelukast, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la composición está en el intervalo del 0,5-50 % p/p, expresada como cantidad equivalente de montelukast en relación con el peso total de la composición