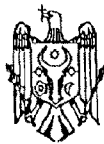




MD/EP 3886857 T2 2023.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3886857 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 31/47 (2006.01.01)  
A61K 9/00 (2006.01.01)  
A61K 9/20 (2006.01.01)  
A61K 47/10 (2017.01.01)  
A61K 47/12 (2006.01.01)  
A61K 47/14 (2017.01.01)  
A61K 47/26 (2006.01.01)  
A61K 47/38 (2006.01.01)  
A61P 19/02 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

<p>(21) Numărul de depozit: e 2021 0946</p> <p>(22) Data de depozit: 2019.11.25</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19805716.8, 2019.11.25</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3886857, 2021.10.06</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 18382851</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.11.26</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: EP</p>	<p>(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2023, 2023.12.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 30/2023, 2023.07.26</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 11/2021, 2021.11.30</p>
<p>(71) Solicitant: FARMALIDER, S.A., ES</p> <p>(72) Inventatori: MONFORT FAURE Jordi, ES; VERGES MILANO Josep, ES; GARCÍA ALONSO Fernando, ES; RAMENTOL MASSANA Jordi, ES; SÁNCHEZ GARCÍA José Ángel, ES; SANZ MENÉNDEZ Nuria, ES; VICARIO DE LA TORRE Marta, ES</p> <p>(73) Titular: FARMALIDER, S.A., ES</p> <p>(74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela</p>	

(54) Montelukast pentru tratamentul osteoartritei erozive a mâinii

(57) Rezumat:

1  
Prezenta invenție se referă la montelukast pentru utilizare în tratamentul osteoartritei erozive a mâinii. Conform acestei utilizări, montelukast poate fi administrat fie oral, fie local, sub forma oricărei compoziții farmaceutice adecvate. Pacienții care sufereau de osteoartrita erozivă a mâinii tratați cu

2  
montelukast au prezentat o îmbunătățire a simptomelor clinice și a parametrilor radiologici și au raportat, de asemenea, ameliorarea durerii și îmbunătățirea funcționalității mâinii.

Revendicări: 15

MD/EP 3886857 T2 2023.12.31

**(54) Montelukast for the treatment of erosive hand osteoarthritis****(57) Abstract:**

1

The present invention relates to montelukast for use in the treatment of erosive hand osteoarthritis. According to this use, montelukast can be administered either orally or topically, in the form of any suitable pharmaceutical composition. Patients suffering

2

from erosive hand osteoarthritis treated with montelukast showed improvement in clinical symptoms and in radiological parameters, and also reported pain relief and hand functionality improvement.

Claims: 15

**Descriere:****(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****Domeniul tehnic**

5 Prezenta invenție se referă la managementul farmacologic al osteoartritei erozive a mâinii.

**Context tehnic**

10 Osteoartrita este o boală degenerativă a articulației care afectează întreaga articulație, inclusiv cartilajul hialin, osul subcondral, membrana sinovială, ligamentele și capsula articulară și se caracterizează prin degradarea cartilajului articular, modificări ale osului subcondral și formarea osteofitelor la nivelul marginilor articulațiilor și este frecvent asociată cu durere. Articulațiile asociate în mod obișnuit cu osteoartrita includ genunchiul, șoldul și mâna.

15 În comparație cu genunchiul și șoldul, osteoartrita erozivă a mâinii pare a fi un subgrup separat, substanțial diferit, al bolii în ceea ce privește factorii genetici, patogeneză și evoluția bolii, așa cum este dezvăluit de Ramoneda și colab., *Joint and bone assessment in hand osteoarthritis*, Clin. Rheumatol., 2014, 33 (1), 11-19.

20 De asemenea, articolul Stern și colab., *Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta*, Osteoarthritis Cartilage, 2003, 11 (6), 394-402 confirmă faptul că există factori genetici care sunt specifici pentru osteoartrita mâinii și, în special, pentru osteoartrita erozivă a mâinii, și anume, dezvăluie asocierea dintre osteoartrita erozivă a mâinii și o regiune genomică care conține polimorfismul unei singure nucleotide interleukina-1b (IL-1b) 5810. În mod similar, articolul Ramoneda și colab., *Immunogenic aspects of erosive osteoarthritis of the hand in patients from northern Italy*, Scand. J. Rheumatol., 2011, 40, 139-144 raportează, de asemenea, o anumită predispoziție genetică la osteoartrita erozivă a mâinii.

25 O caracteristică specifică a osteoartritei mâinii este că afectează simultan mai multe articulații ale mâinii, ceea ce o face o afecțiune eterogenă și complexă. Cu toate acestea, osteoartrita mâinii a primit în mod tradițional mai puțină atenție decât osteoartrita articulațiilor care suportă greutatea, cum ar fi genunchii și șoldurile.

30 Semnele clinice ale osteoartritei mâinii includ mărirea oaselor și deformări ale articulațiilor mâinii, uneori însoțite de umflarea țesuturilor moi (Zhang și colab., *EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT*, Ann. Rheum. Dis., 2009, 68: 8-17). Simptomele osteoartritei mâinii includ durerea, rigiditatea, deformarea articulațiilor și afectarea funcțională, inclusiv scăderea forței de prindere, mobilitatea mâinii și dexteritatea, ceea ce duce la o calitate redusă a vieții pacienților afectați.

35 Osteoartrita erozivă a mâinii este o formă deosebit de gravă a osteoartritei mâinii ale cărei caracteristici predominante sunt eroziunile centrale și colapsul plăcii osoase subcondrale. Osteoartrita erozivă a mâinii poate afecta prima articulație carpometacarpiană (CMC), precum și articulațiile interfalangiene. Osteoartrita erozivă a mâinii se caracterizează printr-un debut brusc, durere mai pronunțată și afectare funcțională, un progres mai rapid, inflamație și rezultate mai proaste decât osteoartrita neerozivă a mâinii.

40 Osteoartrita mâinii este foarte răspândită, cu o prevalență de 20-30% la adulți, cu creșteri asociate vârstei, atingând o prevalență de 50% după vârsta de 60 de ani, așa cum se raportează în Gabay și colab., *Symptomatic Effects of Chondroitin 4 and Chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis*, Arthritis Rheum., 2011, 63 (11), 3383-3391. Dintre factorii de risc pentru osteoartrita mâinii, vârsta este poate cea mai importantă, cu o creștere a prevalenței odată cu înaintarea în vârstă. În plus, osteoartrita mâinii este, de asemenea, legată de sex și este mult mai răspândită la femei decât la bărbați, ceea ce sugerează o influență hormonală asupra prevalenței. Alți factori de risc comuni sunt obezitatea, factorii ocupaționali și factorii genetici.

45 În ceea ce privește osteoartrita erozivă a mâinii, există o prevalență mai mare la femei (9,9%) decât la bărbați (3,3%), așa cum se raportează în Haugen și colab. *Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study*, Ann. Rheum. Dis. 2011, 70 (9), 1581-1586. La populația cu dureri de mână sau cu osteoartrita simptomatică a mâinii, prevalența osteoartritei erozive a mâinii este de aproximativ 7%, respectiv 10%. Cu toate acestea, la o populație cu osteoartrită simptomatică a mâinii din îngrijire secundară, prevalența crește la 25%.

55 Tratatamentul farmacologic al osteoartritei mâinii, și în special al osteoartritei erozive a mâinii, implică provocări specifice, care sunt diferite de cele ale osteoartritei de șold sau genunchi. Astfel, nu numai managementul durerii este un obiectiv principal, dar îmbunătățirea funcționalității mâinii este, de asemenea, esențială datorită impactului său imens asupra calității vieții pacienților afectați.

În consecință, la actualizarea din 2018 a recomandărilor EULAR pentru managementul osteoartritei mâinii (Kloppenborg și colab., Ann. Rheum. Dis, 2018), se afirmă că scopul principal al gestionării osteoartritei mâinii este de a controla simptomele, cum ar fi durerea și rigiditatea, și de a optimiza funcția mâinii, pentru a maximiza activitatea, participarea și calitatea vieții. Pacienții cu osteoartrită a mâinii nu trebuie tratați cu medicamente antireumatice convenționale sau biologice modificatoare ale bolii, deoarece eficacitatea lor nu a putut fi demonstrată.

Diferite opțiuni terapeutice au fost dezvăluite în domeniu pentru gestionarea osteoartritei mâinii, așa cum este dezvăluit, de exemplu, în Altman R.D., *Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand*, Drugs Aging, 2010, 27 (9), 729-745. Opțiunile terapeutice actuale includ doar analgezice, cum ar fi paracetamol, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene orale (AINS), cum ar fi naproxen, dexketoprofen, ibuprofen sau diclofenac, opioide orale, cum ar fi tramadol și corticosteroizi orali. Cu toate acestea, aceste medicamente pot implica efecte adverse severe, care de obicei cresc odată cu vârsta și, prin urmare, este posibil să nu fie recomandate pacienților cu osteoartrită a mâinii.

Tratamentele topice, de exemplu, cu AINS diclofenac sodic sau cu capsaicină sunt preferate din punct de vedere al siguranței, deși eficacitatea poate să nu fie complet satisfăcătoare.

Alte medicamente raportate pentru ameliorarea durerii și îmbunătățirea funcției la pacienții cu osteoartrită a mâinii sunt sulfatul de condroitină și glucozamina, deși există dovezi limitate disponibile pentru a susține eficacitatea acestora.

Alte opțiuni de tratament includ corticosteroizi intra-articulari sau acid hialuronic, dar ei prezintă doar o eficacitate simptomatică modestă și nu este comparabilă cu rezultatele de eficacitate atunci când aceste intervenții sunt efectuate pentru terapia artrozei genunchiului și șoldului.

În rezumat, terapia farmacologică actuală se concentrează doar pe ameliorarea simptomelor, iar opțiunile disponibile până în prezent au demonstrat o eficacitate redusă pentru controlul durerii și implică frecvent reacții adverse nedorite, în special derivate din utilizarea AINS orale.

Pe de altă parte, nici intervenția chirurgicală nu este o opțiune bună, deoarece intervențiile chirurgicale pentru osteoartrita mâinii sunt mult mai puțin eficiente decât intervențiile chirurgicale pentru osteoartrita genunchiului sau șoldului.

Prin urmare, în prezent, nu există o terapie farmacologică eficientă pentru osteoartrita mâinii și, în special, pentru osteoartrita erozivă a mâinii, nici pentru a opri progresul bolii și nici pentru ameliorarea eficientă a simptomelor acesteia.

În articolul Fanning și colab., *Montelukast sodium as a treatment for experimental osteoarthritis in mice*, Osteoarthr. Cartil., 2009, 17 (Suppl. 1), S282, este dezvăluită utilizarea montelukastului într-un model experimental de osteoartrită a genunchiului la șoareci, în care genunchii dreپți ai șoarecilor au fost induși chirurgical la osteoartrită folosind destabilizarea meniscului medial (DMM). Datorită asemănărilor modelului DMM cu oamenii expuși riscului de osteoartrită din cauza leziunilor meniscale, se sugerează că tratamentul cu montelukast ar putea întârzia progresul osteoartritei incipiente la pacienți în apropierea momentului reparației meniscale. Cu toate acestea, nimic nu este dezvăluit sau sugerat despre utilizarea montelukast pentru tratarea complexității osteoartritei erozive a mâinii umane, așa cum era de așteptat, din cauza factorilor genetici specifici implicați în debutul osteoartritei erozive a mâinii.

WO 2015/084883 dezvăluie proteine de legare care se leagă atât la IL-1 $\alpha$  cât și la IL-1 $\beta$  pentru utilizare în tratamentul osteoartritei erozive a mâinii.

Având în vedere prevalența ridicată a osteoartritei erozive a mâinii, impactul ei mare asupra calității vieții pacienților afectați și opțiunile terapeutice nereușite disponibile, este o nevoie de noi tratamente farmacologice sigure și eficiente pentru această tulburare.

#### 45 **Descrierea detaliată a invenției**

Obiectul prezentei invenții este montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratamentul osteoartritei erozive a mâinii la un subiect uman.

Autorii prezentei invenții au descoperit în mod surprinzător că montelukastul, care este un antagonist al receptorilor de leucotriene utilizat pentru tratamentul astmului bronșic și pentru ameliorarea simptomelor alergiilor sezoniere, este eficient pentru tratamentul osteoartritei mâinii și, în special, pentru tratamentul osteoartritei erozive a mâinii.

De-a lungul prezentei descrieri, precum și în revendicări, termenii "o", "un" sau "-a, -ul" nu includ numai aspecte cu un membru (singular), dar includ, de asemenea, aspecte cu mai mult de un membru (plural).

Termenii „circa” sau „aproximativ” referitor la cantități, așa cum sunt utilizați aici, sunt menționați să includă o anumită abatere a cantității calificate, și anume de  $\pm 5\%$ .

Intervalele numerice dezvăluite aici sunt menite să includă orice număr care se încadrează în intervale și, de asemenea, limitele inferioare și superioare.

#### **Osteoartrita erozivă a mâinii**

Prezenta invenție se referă la tratamentul osteoartritei erozive a mâinii. În contextul prezentei invenții, "tratament" se referă la tratamentul subiecților umani.

Pacienții afectați de osteoartrita mâinii sunt diagnosticați urmând metode standard, bine-cunoscute medicilor, fie specialiști, fie medici generaliști, care combină de obicei observațiile clinice și radiografice.

Osteoartrita mâinii se manifestă în primul rând ca durere și umflare la nivelul articulațiilor interfalangiene distale (DIP) (nodurile Heberden), articulațiilor interfalangiene proximale (PIP) (nodurile lui Bouchard) și articulațiilor de la baza degetului mare; există adesea o mărire a oaselor cu sau fără deformare, de exemplu așa cum este descris în Arden și colab., *Atlasul osteoartritei*, 2014, Springer Healthcare, ISBN 978-1-910315-15-6.

De exemplu, criteriile ACR (Colegiul American de Reumatologie), așa cum sunt dezvoltate în Altman și colab. *The American College of Rheumatology criteria for the classification of osteoarthritis of the hand*, *Arthritis Rheum.*, 1990, 33, 1601-1610, sunt urmărite pe scară largă. Conform acestor criterii, osteoartrita mâinii este diagnosticată atunci când există durere de mână, durere sau rigiditate și 3 sau 4 dintre următoarele: i) inflamarea țesutului dur a 2 sau mai multe din 10 articulații selectate, ii) inflamarea țesutului dur a 2 sau mai multe articulațiile interfalangiene distale (DIP), iii) mai puțin de 3 articulații metacarpofalangiene umflate (MCP) și iv) deformarea a cel puțin 1 din 10 articulații selectate; în care cele 10 articulații selectate sunt a doua și a treia articulație interfalangiană distală (DIP), a doua și a treia articulație interfalangiană proximală (PIP) și prima articulație carpometacarpiană (CMP) ale ambelor mâini.

Alternativ, conform criteriilor EULAR (European League Against Rheumatism), așa cum este dezvoltat în Zhang și colab., *EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT*, *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 7, 17, diagnosticul clinic sigur al osteoartritei mâinii poate fi pus la adulții cu vârsta peste 40 de ani cu (i) durere la utilizare, (ii) simptome intermitente; și (iii) numai rigiditate ușoară matinală sau inactivitate care afectează una sau câteva articulații la un moment dat.

În ceea ce privește evaluarea radiologică, radiografiile simple sunt potrivite pentru diagnosticul osteoartritei mâinii și anume radiografiile posteroanterioare ale ambelor mâini. Caracteristicile observate includ îngustarea spațiului articular, scleroza osoasă subcondrală și chisturile subcondrale, așa cum este bine cunoscut în domeniu.

Osteoartrita erozivă a mâinii este un subset al osteoartritei mâinii caracterizată prin prezența eroziunilor osoase subcondrale la articulațiile interfalangiene în radiografiile simple. De obicei, osteoartrita erozivă a mâinii are un debut brusc, un progres mai rapid și o evoluție mai agresivă a bolii, cu durere și inflamație marcată și funcționalitate scăzută a mâinii. Sinovita și tenosinovita sunt, de asemenea, frecvente în osteoartrita erozivă a mâinii.

Așa cum este dezvoltat în Exemplele 4 și 5, în mod surprinzător, montelukast a fost remarcabil de eficient pentru ameliorarea simptomelor clinice, pentru ameliorarea durerii, ameliorarea funcționalității mâinii și pentru îmbunătățirea caracteristicilor radiologice la pacienții care suferă de osteoartrita erozivă a mâinii.

Mai mult, pacienții cu osteoartrita erozivă a mâinii incluși în aceste studii au fost tratați anterior cu terapie convențională cu analgezice și/sau cu agenți antiinflamatori și nu au răspuns la o astfel de terapie.

O variantă de realizare a prezentei invenții se referă la tratamentul pacienților care suferă de osteoartrita erozivă a mâinii care nu răspund la tratamentul cu analgezice și/sau agenți antiinflamatori.

După cum este bine cunoscut de către persoana de specialitate în domeniu, pacienții care nu răspund la terapie sunt cei care nu prezintă nicio îmbunătățire sau o îmbunătățire insuficientă a simptomelor lor pe parcursul terapiei.

În contextul prezentei invenții, termenul „tratament” sau „tratare” cu referire la osteoartrita mâinii, și în special la osteoartrita erozivă a mâinii, se referă la eliminarea, ameliorarea, îmbunătățirea sau stabilizarea (adică neagravarea) a unuia sau mai multor simptome sau manifestări asociate bolii, de exemplu, degenerarea cartilajului, îngustarea spațiului articular, eroziunile osoase subcondrale, scleroza subcondrală, formarea osteofitelor, mărirea oaselor (de exemplu formarea nodurilor, cum ar fi ganglionii Heberden, care implică articulațiile interfalangiene distale și/sau ganglionii lui Bouchard, care implică articulațiile interfalangiene proximale), sinovită, tenosinovită, durere, sensibilitate, rigiditate, inflamație, umflături, scăderea puterii de prindere și a funcționalității mâinii.

Unele dintre simptome sunt evaluate prin teste radiografice, în timp ce altele sunt evaluate prin evaluare clinică, cum ar fi durerea moderată-severă și funcționalitatea mâinii.

Tratamentul cuprinde administrarea unui subiect a unei cantități eficiente terapeutic de montelukast, dintr-o sare a acestuia din punct de vedere farmacologic.

Durata tratamentului depinde de mai mulți factori, în principal, de severitatea afecțiunii și de evoluția acesteia. Întrucât este o boală degenerativă, asociată cu vârsta, poate fi necesară administrarea cronică.

#### Montelukast

5 Montelukast este denumirea comună internațională (DCI) atribuită compusului acid 2-[1-[[[(1R)-1-[3-[(E)-2-(7-clorochinolin-2-il)etenil]fenil]-3-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]propil]sulfanilmetil]ciclopropil]acetic (Număr CAS: 158966-92-8).

Din punct de vedere farmacologic, montelukast este un antagonist al receptorului cisteinil leucotrienă selectivă de tip 1 (Cys-LT<sub>1</sub>) care este utilizat în terapie pentru tratamentul astmului și  
10 alergiilor. Este disponibil comercial ca sare de sodiu (montelukast sodic) în medicamente pentru tratamentul astmului și alergiilor sezoniere, de exemplu, vândute sub denumirea comercială SINGULAIR®.

Prepararea montelukast este dezvăluită, de exemplu, în articolul Labelle și colab., *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. Montelukast este, de asemenea, disponibil pe  
15 scară largă din surse comerciale.

Din punct de vedere chimic, molecula de montelukast include o grupare de acid carboxilic și poate fi utilizată ca acid liber sau sub formă de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

"Acceptabil farmaceutic" înseamnă că respectiva sare este adecvată pentru prepararea unei  
20 compoziții farmaceutice deoarece este netoxică și nu este nedorită din punct de vedere biologic.

Montelukast, fiind un compus acid, poate forma săruri de adiție bazice cu baze organice sau anorganice. Bazele anorganice care formează săruri adecvate includ, printre altele, hidroxizi de metale alcaline și alcalino-pământoase, cum ar fi hidroxidul de litiu, sodiu, potasiu, calciu sau magneziu, pentru a  
25 forma săruri montelukast litiu, montelukast sodiu, montelukast potasiu, montelukast calciu sau, respectiv, montelukast magneziu. Montelukast poate forma, de asemenea, săruri cu amine, de exemplu, cu amoniac pentru a forma montelukast amoniu sau cu alte amine organice.

Orice sare acceptabilă farmaceutic de montelukast este cuprinsă în scopul prezentei invenții.

Într-o variantă de realizare preferată, montelukastul este utilizat ca sare acceptabilă farmaceutic.

Într-o variantă de realizare a invenției, sarea acceptabilă farmaceutic a montelukast este selectată  
30 dintre o sare de metal alcalin sau o sare de metal alcalino-pământos, de preferință este selectată dintre montelukast litiu, montelukast sodiu, montelukast potasiu, montelukast calciu sau montelukast magneziu și, mai preferabil, montelukast sodiu.

Într-o variantă de realizare preferată, montelukastul este utilizat ca montelukast sodic.

Conform utilizării prezentei invenții, montelukast poate fi administrat fie oral, fie local.

Într-o variantă de realizare a invenției, montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia  
35 este administrată oral.

Când administrarea este orală, montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrată într-o doză cuprinsă în general în intervalul 1-200 mg/zi, exprimată ca doză echivalentă de  
40 montelukast.

În studiul clinic dezvăluit în Exemplul 4, montelukastul oral în doză zilnică de 10 mg a fost remarcabil de eficient la pacienții care suferă de osteoartrita erozivă a mâinii, cu ameliorarea durerii și  
ameliorarea simptomelor clinice și radiologice.

Mai mult, în studiul dezvăluit în Exemplul 5, 9 pacienți selectați din studiul anterior, care nu au  
45 răspuns la tratamentul cu 10 mg montelukast zilnic, au primit 20 mg montelukast zilnic. S-a descoperit în mod surprinzător că, după doar câteva zile de tratament, terapia a fost remarcabil de eficientă, atât în ceea ce privește ameliorarea durerii, cât și îmbunătățirea funcției mâinii.

Montelukast este cunoscut a fi un medicament sigur și bine tolerat, care nu provoacă efecte adverse chiar și la doze mari, de exemplu de 200 mg/zi (Stroms și colab., *Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged ≥ 6 years*,  
50 Clin. Exp. Allergy, 2001, 31, 77-87).

Prin urmare, tratamentul conform prezentei invenții permite adaptarea dozei de montelukast care trebuie administrată și a duratei tratamentului la starea particulară a fiecărui pacient și la severitatea bolii.

O doză orală preferată de montelukast este cuprinsă în intervalul 2-80 mg/zi. O doză orală mai preferată de montelukast este cuprinsă în intervalul 5-70 mg/zi. O doză orală încă mai preferată  
55 de montelukast este cuprinsă în intervalul 10-50 mg/zi.

Într-o variantă de realizare, doza de montelukast este cuprinsă în intervalul 5-15 mg/zi, preferabil  
7-13 mg/zi, mai preferabil 9-11 mg/zi, și încă mai preferabil doza este de aproximativ 10 mg/zi.

Într-o variantă de realizare, doza de montelukast este cuprinsă în intervalul 7-25 mg/zi, de preferință 10-20 mg/zi, mai preferabil 14-16 mg/zi, și încă mai preferabil doza este de aproximativ 15 mg/zi.

5 Într-o variantă de realizare, doza de montelukast este cuprinsă în intervalul 10-30 mg/zi, preferabil 15-25 mg/zi, mai preferabil 19-21 mg/zi, și încă mai preferabil doza este de aproximativ 20 mg/zi.

Într-o variantă de realizare, doza de montelukast este cuprinsă în intervalul 12-37 mg/zi, preferabil 20-30 mg/zi, mai preferabil 24-36 mg/zi, și încă mai preferabil doza este de aproximativ 25 mg/zi.

10 Într-o variantă de realizare, doza de montelukast este cuprinsă în intervalul 15-45 mg/zi, de preferință 25-35 mg/zi, mai preferabil 29-31 mg/zi, și încă mai preferabil doza este de aproximativ 30 mg/zi.

15 Într-o variantă de realizare, doza de montelukast este cuprinsă în intervalul 20-60 mg/zi, preferabil 35-45 mg/zi, mai preferabil 39-41 mg/zi, și încă mai preferabil doza este de aproximativ 40 mg/zi.

Într-o variantă de realizare, doza de montelukast este cuprinsă în intervalul 25-75 mg/zi, de preferință 45-55 mg/zi, mai preferabil 49-51 mg/zi, și încă mai preferabil doza este de aproximativ 50 mg/zi.

20 Dozele zilnice orale adecvate de montelukast sunt, de exemplu, aproximativ 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 sau 50 mg. Sunt potrivite și alte doze mai mari, până la 200 mg/zi.

Conform unui aspect al invenției, tratamentul pe bază de montelukast este considerat ca o terapie personalizată și este prescris în funcție de răspunsul pacientului la doza inițială de montelukast prescrisă și conform criteriilor specialistului.

25 Dozele de mai sus sunt fie de montelukast, fie de sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, dar sunt întotdeauna exprimate ca doză echivalentă de montelukast.

Astfel, de-a lungul prezentei descrieri, precum și în revendicări, dozele de montelukast sunt exprimate ca doze echivalente de acid liber montelukast, indiferent dacă acesta este administrat ca acid liber sau ca sare.

30 Când montelukast este administrat sub formă de sare, doza este ajustată pentru a furniza doza echivalentă necesară de acid liber montelukast.

Astfel de doze zilnice pot fi administrate într-o singură administrare, conform unui regim de o dată pe zi (q.d.) sau pot fi împărțite în mai multe administrări în timpul zilei, de exemplu, de două ori pe zi (b.i.d.), de trei ori pe zi (t.i.d) sau patru ori pe zi (q.i.d.).

35 Când doza zilnică de montelukast este administrată împărțită în două sau mai multe administrări (adică b.i.d., t.i.d. sau q.i.d.), de preferință, doza zilnică totală este împărțită în doze parțiale egale. De exemplu, o doză zilnică de 12 mg conform unui regim b.i.d. se administrează în două doze egale de aproximativ 6 mg; sau conform unui t.i.d. în trei doze egale de aproximativ 4 mg.

40 De preferință, montelukast este administrat conform unui regim de administrare o dată pe zi sau de două ori pe zi, și mai preferabil, montelukast este administrat conform unui regim de administrare o dată pe zi.

Într-o altă variantă de realizare a invenției, montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrată local.

45 Administrarea topică implică aplicarea unei cantități eficiente de montelukast, sub forma unei formulări farmaceutice topice adecvate, pe pielea părților afectate ale mâinii, în special, în apropierea articulațiilor afectate.

Administrarea topică, așa cum este utilizată aici, este echivalentă cu administrarea „transdermică”, „transcutanată” sau „percutanată” și înseamnă administrarea prin piele pentru eliberarea montelukast către țesuturile afectate subiacente pielii.

50 Doza de montelukast atunci când este administrată local variază în funcție de amploarea și severitatea bolii pacientului afectat.

Administrarea topică este și mai sigură în ceea ce privește posibilele efecte adverse derivate ale absorbției sistemice a montelukast. Prin urmare, doza în cazul administrării topice poate fi încă puțin mai mică decât în cazul administrării orale.

55 La administrarea topică, doza poate fi cuprinsă în intervalul 1-200 mg zilnic per mână afectată. De preferință, intervalul de dozare este 2-80 mg, mai preferabil 5-70 mg și încă mai preferabil 10-50 mg zilnic per mână afectată.

Aceste doze pot fi administrate într-o singură administrare pe zi sau împărțite în mai multe administrări zilnic.

Durata tratamentului cu montelukast, conform utilizării prezentei invenții, poate varia de la aproximativ o săptămână la ani, în funcție de evoluția bolii. Montelukast este un medicament sigur, substanțial lipsit de efecte adverse și, prin urmare, tratamentele prelungite sunt potrivite, dacă este necesar. Persoana de specialitate în domeniu nu va avea dificultăți în adaptarea duratei terapiei în fiecare caz, în funcție de severitatea bolii și de evoluția pacientului.

#### **Compoziții farmaceutice**

Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia conform utilizării prezentei invenții este în general administrat sub forma unei compoziții farmaceutice care cuprinde ingredientul activ, adică montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și cel puțin un excipient și/sau purtător acceptabil farmaceutic.

Prin urmare, un alt aspect al prezentei invenții se referă la o compoziție farmaceutică care cuprinde montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratamentul osteoartritei erozive a mâinii la un subiect uman.

Compoziția farmaceutică pentru utilizare conform prezentei invenții este orice formulare convențională care poate fi preparată folosind metode bine cunoscute persoanei de specialitate în formulare farmaceutică, cum sunt cele descrise în manualele de tehnologie farmaceutică, de exemplu, în cartea J.P. Remington și A. R. Genaro, Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, ediția a 20-a, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 [ISBN: 0-683-306472] sau în cartea M.E. Aulton și K.M.G. Taylor, *Aulton's Pharmaceutics, the design and manufacture of medicines*, ediția a 4-a, Churchill Livingstone Elsevier, 2013 [ISBN: 978-0-7020-4290-4], sau în cartea A.K. Dash, S. Singh și J. Tolman, *Pharmaceutics. Basic principles and application to pharmacy practice*, Academic Press, Elsevier, 2014 [ISBN: 978-0-12-386890-9].

Excipienții adecvați pentru a fi utilizați în compozițiile farmaceutice ale prezentei invenții sunt, de asemenea, bine cunoscuți persoanelor de specialitate în tehnologia farmaceutică și sunt descriși, de exemplu, în cartea R.C. Rowe, P.J. Sheskey și P.J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, a șasea ediție, Pharmaceutical Press, 2009.

Compozițiile farmaceutice adecvate pentru utilizare conform prezentei invenții sunt toate cele adecvate pentru a fi administrate fie oral, fie local.

Într-o variantă de realizare a invenției, compoziția farmaceutică este o compoziție adecvată pentru administrare orală. Orice formă farmaceutică adecvată pentru administrare orală este inclusă în utilizarea conform prezentei invenții, de preferință compoziții solide, sau fie sub formă de lichide, de soluție, suspensie sau sirop, de exemplu.

Formele de dozare solide includ în mod obișnuit tablete, capsule, granule și pulberi.

Tabletele care conțin montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizarea conform prezentei invenții, pot fi formulate utilizând tehnici standard bine cunoscute în domeniu. Astfel de tablete pot fi formulate ca tablete comprimate convenționale, tablete bucale, tablete sublinguale, tablete masticabile, tablete efervescente, tablete acoperite enteric, tablete filmate, tablete cu eliberare susținută sau tablete cu dezintegrare orală, prin selectarea excipienților și a procedurilor adecvate bine cunoscute persoanelor de specialitate în formulare farmaceutică.

Alternativ, montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi formulat sub formă de capsule. În capsule, așa cum este bine cunoscut în domeniu, ingredientul activ, în mod obișnuit cu cel puțin un excipient acceptabil farmaceutic, este închis într-un înveliș solubil, tare sau moale. Componenta majoră a învelișului unei capsule este gelatina, în timp ce alte componente includ apă, coloranți, plastifianți, cum ar fi glicerina sau sorbitol și agenți de opacizare. Hipromeloza poate fi utilizată alternativ ca material pentru învelișul capsulei.

Formularea de montelukast conform prezentei invenții poate fi, de asemenea, sub formă de pulberi sau granule pentru administrare orală. Ele pot fi administrate direct în cavitatea bucală sau pot fi în prealabil dizolvate sau dispersate în apă sau în alte lichide înainte de a fi ingerate. Ele pot fi, de asemenea, pulberi sau granule efervescente.

Pulberile sunt amestecuri intime de medicamente uscate, fin divizate, cu unul sau mai mulți excipienți. De obicei, pulberile sunt supuse unui proces de amestecare pentru a obține un amestec omogen, de exemplu prin procedee de triturare, spatulare, cernere sau turnare, care sunt bine-cunoscute în domeniu.

Granulele constau din particule de pulbere care au fost agregate pentru a forma particule mai mari și sunt în mod obișnuit preparate prin procedee de granulare uscată sau umedă, care sunt de asemenea bine cunoscute în domeniu.

În plus, granulele pot fi granule acoperite, granule gastrorezistente sau granule cu eliberare modificată.

Excipienții acceptabili farmaceutic care pot fi utilizați pentru prepararea compozițiilor farmaceutice orale în formă solidă, cum ar fi tablete, capsule, granule sau pulberi, sunt bine cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu includ, de exemplu, diluanți cum ar fi carbonat de calciu, fosfat de calciu, sulfat de calciu, acetat de celuloză, dextrați, dextrine, dextroză, etil celuloză, fructoză, gelatină, gliceril palmitostearat, izomalt, caolin, lactitol, lactoză, carbonat de magneziu, oxid de magneziu, maltodextrine, maltoză, celuloză microcristalină sau pulbere, polimetacrilati, amidon pregelatinizat, amidon, carbonat de sodiu, clorură de sodiu, sorbitol sau zaharoză, printre altele, și amestecuri ale acestora; lubrifianti, cum ar fi stearat de calciu, behenat de gliceril, palmitostearat de gliceril, ulei de ricin hidrogenat, stearat de magneziu, polietilen glicol, benzoat de sodiu, lauril sulfat de sodiu, stearil fumarat de sodiu, acid stearic sau talc, printre altele, și amestecuri ale acestora; dezintegranti, cum ar fi acid alginic, crospovidonă, croscarmeloză de sodiu, amidon glicolat de sodiu, amidon, hidroxipropil celuloză slab substituită, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de legare, cum ar fi salcâm, acetat ftalat de celuloză, dextrați, dextrină, etilceluloză, gumă guar, hidroxietil celuloză, hidroxietilmetil celuloză, hidroxipropil celuloză, hidroxipropilmetil celuloză metilceluloză, maltodextrină, celuloză microcristalină, sucroză, povidonă, amidon pregelatinizat, carboximetilceluloză de sodiu, amidon sau acid stearic, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de alunecare, cum ar fi fosfat de calciu tribazic, celuloză sub formă de pulbere, dioxid de siliciu coloidal, oxid de magneziu, silicat de magneziu, trisilicat de magneziu, dioxid de siliciu sau talc, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de îndulcire, cum ar fi sorbitol, maltitol, manitol, dextroză, izomalt, maltoză, xilitol, zaharină, zaharoză, sucraloză, aspartam, acesulfam de potasiu sau trehaloză, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de aromatizare, cum ar fi maltol, vanilină, etil vanilină, mentol, acid citric, acid fumaric, etil maltol, acid tartric, mentă, arome de fructe artificiale sau naturale, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de colorare, cum ar fi curcumină, lactoflavină, oxizi de fier (roșu, galben sau negru), caramel, fosfat de lactoflavină, roșu de coșenilă, dioxid de titan sau caroteni, printre altele, și amestecuri ale acestora; sau amestecuri ale acestora.

Într-o variantă de realizare, montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform prezentei invenții, este sub forma unei compoziții farmaceutice pentru administrare orală selectată din grupul constând din tablete, capsule, pulberi sau granule. Într-o variantă de realizare preferată este sub formă de tablete. Într-o altă variantă de realizare preferată, este sub formă de capsule, de preferință sub formă de capsule tari. Într-o altă variantă de realizare preferată este sub formă de granule. Într-o altă variantă de realizare preferată, este sub formă de pulbere.

Într-o variantă de realizare a invenției, montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, este utilizat ca o compoziție de pulbere sau granulat și este prezentat sub formă de plicuri monodozate, conținând doza unitară a ingredientului activ. Acele pliculețe pot fi făcute din hârtie sau din laminate de aluminiu sau plastic.

Doza unitară de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia conținută fie într-o tabletă, fie într-o capsulă sau într-un plic monodoză al compoziției sub formă de pulbere sau granulat poate fi doza zilnică adecvată, atunci când este destinată unei doze o dată pe zi sau poate fi jumătate din doza zilnică, atunci când este destinată unui regim de dozare de două ori pe zi, sau poate fi o pătrime din doza zilnică, când este destinată unui regim de dozare de trei ori pe zi, sau poate fi o pătrime din doza zilnică, atunci când este destinată unui regim de patru ori pe zi.

Într-o variantă de realizare, fiecare tabletă, capsulă sau plic monodoză de pulbere sau granulat cuprinde o doză de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia cuprinsă în intervalul 1-200 mg, de preferință cuprinsă în intervalul 2-80 mg, mai preferabil cuprinsă în intervalul 5-70 mg, și mai preferabil cuprinsă în intervalul 10-50 mg, exprimate ca doză echivalentă de montelukast. Dozele unitare preferate pot fi selectate, de exemplu, dintre aproximativ 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 și 30 mg, exprimate ca doză echivalentă de montelukast atunci când montelukast este utilizat ca sare. Dozele preferate sunt aproximativ 5, aproximativ 10, aproximativ 15, aproximativ 20 mg și aproximativ 30 mg de montelukast sau o sare acceptabilă a acestuia în fiecare tabletă, capsulă sau plic monodoză, exprimate ca doză echivalentă de montelukast. Dozele sunt exprimate ca doză echivalentă de montelukast atunci când montelukast este utilizat ca sare.

Formele de dozare orală lichidă de montelukast sau o sare farmaceutică a acestuia care sunt adecvate pentru utilizarea conform prezentei invenții includ soluții, suspensii sau siropuri, de exemplu.

Soluțiile orale conțin substanța activă dizolvată într-un purtător, care este de obicei apă, opțional cu co-solvenți suplimentari. Siropurile sunt soluții apoase orale care conțin concentrații mari de zaharoză sau alte zaharuri. Siropurile fără zahăr se obțin prin înlocuirea zaharozii cu glucoză hidrogenată, manitol, sorbitol sau xilitol, de exemplu. În suspensiile orale, substanța activă este dispersată într-un mediu lichid. Formularea de soluții orale și/sau suspensie include unul sau mai mulți excipienți suplimentari, cum ar fi solubilizanti, stabilizatori, tamponi, antioxidanți, conservanți, agenți de aromatizare, agenți de colorare și agenți de îndulcire, printre alții.

Purtătorul cel mai comun în soluțiile și suspensiile orale este apa; alți co-solvenți adecvați includ etanol, propilen glicol, polietilen glicol 300 sau 400 și glicerină, printre alții, și amestecuri ale acestora. După cum este bine-cunoscut în domeniu, alți excipienți adecvați pentru utilizare în soluții și/sau suspensii orale includ agenți de tamponare cum ar fi dietanolamină, fosfat de sodiu dibazic, fosfat de sodiu monobazic, citrat de potasiu, bicarbonat de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, printre alții și amestecuri ale acestora; surfactanți, cum ar fi derivați de ulei de ricin polioxietilenici și esteri de sorbitan; conservanți, cum ar fi clorură de benzalconiu, alcool benzilic, bronopol, parabeni, benzoat de sodiu, propionat de sodiu, acid sorbic, bromură de domifen sau timerosal, printre alții, și amestecuri ale acestora; antioxidanți, cum ar fi sulfat de sodiu, bisulfat de sodiu, metabisulfat de sodiu, hidroxitoluen butilat (BHT), hidroxianisol butilat (BHA), galat de propil și amestecuri ale acestora; modificatori de vâscozitate, cum ar fi acacia, acid alginic, bentonită, carbomeri, caragenan, gelatină, glicerină, hidroxietil celuloză, hidroxietilmetil celuloză, hidroxipropil celuloză, maltodextrină, alcool polivinilic, alginat de sodiu, tragacant sau gumă xantan, printre altele și amestecuri ale acestora; agenți de suspendare cum ar fi guma xantan, guma guar, acid alginic, bentonită, carbomeri, carboximetilceluloză de sodiu sau calciu, hidroxietil celuloză, hidroxipropil celuloză, hidroxipropilmetil celuloză, hidroxipropil alginat, celuloză microcristalină sau pulbere, silice coloidală anhidră, dextrină, gelatină, caolin, silicat de aluminiu și magneziu, maltitol, povidonă, esteri de sorbitan sau tragacant, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de aromatizare, ca maltol, vanilină, etil vanilină, mentol, acid citric, acid fumaric, etil maltol, acid tartric, mentă, arome de fructe artificiale sau naturale, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de îndulcire, cum ar fi sorbitol, maltitol, manitol, dextroză, izomalt, maltoză, xilitol, zaharină, zaharoză, sucraloză, aspartam, acesulfam de potasiu sau trehaloză, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de colorare cum ar fi curcumină, lactoflavină, caramel, fosfat de lactoflavină, roșu de coșenilă sau caroteni, printre alții, și amestecuri ale acestora.

Într-o variantă de realizare, montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform prezentei invenții, este sub forma unei compoziții farmaceutice lichide pentru administrare orală selectată dintre o soluție și o suspensie.

De obicei, astfel de forme de dozare lichide pentru utilizare orală pot fi furnizate ca preparate cu doză multiplă sau ca preparate cu doză unică. Fiecare doză dintr-un recipient multidoză se administrează cu ajutorul unui aparat, adecvat pentru măsurarea volumului prescris. Dispozitivul de măsurare poate fi, de exemplu, cum ar fi o lingură, o cană, o seringă orală sau un picurător.

Fiecare doză măsurată cuprinde în mod obișnuit o cantitate de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia cuprinsă în intervalul 1-200 mg, de preferință cuprinsă în intervalul 2-80 mg, mai preferabil cuprinsă în intervalul 5-70 mg și încă mai preferabil cuprinsă în intervalul 10-50 mg, exprimat ca doză echivalentă de montelukast. Dozele unitare preferate pot fi selectate, de exemplu, dintre aproximativ 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 și 30 mg, exprimate ca doză echivalentă de montelukast atunci când montelukast este utilizat ca sare. Dozele preferate sunt aproximativ 5, aproximativ 10, aproximativ 15, aproximativ 20 mg și aproximativ 30 mg de montelukast sau o sare acceptabilă a acestuia în fiecare doză măsurată a compoziției lichide, exprimate ca doză echivalentă de montelukast.

Într-o altă variantă de realizare a invenției, compoziția farmaceutică este adecvată pentru administrare topică. Orice formă farmaceutică adecvată pentru administrare topică este inclusă în utilizarea prezentei invenții, de obicei sub formă lichidă sau semisolidă. Compozițiile lichide adecvate pentru administrare locală pot fi preparate prin dizolvarea sau dispersarea montelukastului sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia într-un purtător adecvat, cum ar fi, de exemplu, apă, alcoolii, glicoli sau amestecuri ale acestora și sunt, de exemplu, loțiuni, linimente sau tincturi; sau altfel această compoziție lichidă poate fi utilizată pentru a impregna un suport sub formă de pansament sau bandaj care se aplică pe zona afectată; sau, alternativ, compoziția lichidă poate fi pulverizată pe zona afectată folosind pulverizatoare cu pompă sau aerosoli.

Alte forme de administrare topică sunt compoziții semisolide cum ar fi creme, geluri, unguente sau paste, cuprinzând un purtător sau vehicul acceptabil farmaceutic în care montelukastul sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este dizolvat, emulsionat, dispersat sau suspendat.

Cremele, așa cum este bine-cunoscut persoanelor de specialitate în tehnologia farmaceutică sunt emulsii semisolide, care pot fi de tip ulei-în-apă (o/w) sau de tip apă-în-ulei (w/o), formulate dintr-o fază uleioasă, o fază apoasă și un agent de emulsionare. Gelurile sunt obținute dintr-un lichid care este gelificat prin adăugarea unui agent reologic sau a unui agent de gelifiere. Unguentele sunt preparate semisolide cu grăsimi, care conțin ingredientul activ dizolvat sau în formă dispersată. Unguentele pot fi formulate cu diverși purtători precum parafină, plastibaze (un amestec de polietilenă cu o serie de hidrocarburi) sau uleiuri vegetale. Pastele sunt preparate în mod analog cu unguentele și prezintă o consistență mai solidă, deoarece conțin cantități mai mari de solide insolubile.

Purtătorul în compozițiile topice poate fi apa sau alți purtători solubili în apă sau miscibili în apă, cum ar fi alcoolii inferiori (de exemplu, etanol sau izopropanol), glicoli (de exemplu, etilen glicol, propilen glicol sau polietilen glicol 300) sau glicerol, printre alții, sau amestecuri ale acestora. Purtătorii uleioși adecvați includ ulei de migdale, ulei de porumb, ulei de susan, ulei de ricin, ulei de soia, ulei de parafină, ulei de arahide, ulei de măsline, ulei de bumbac, lanolină, monostearat de gliceril sau ulei de in, printre altele, sau amestecuri ale acestora. Excipienții suplimentari includ agenți de emulsionare cum ar fi stearat de calciu, acid stearic, alcool cetilic, palmitostearat de etilen glicol, monostearat de gliceril, lecitină, fosfolipide, acid oleic, poloxameri, lauril sulfat de sodiu, esteri de sorbitan, derivați de ulei de ricin polioxietilen sau ceară emulsionantă, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de gelifiere, cum ar fi caragenan, gumă guar, gumă tragacant, gumă de roșcove, gumă xantan, pectină, agar, acid alginic, carbomeri, carboximetilceluloză, metilceluloză, hidroxietil celuloză, hidroxipropilmetil celuloză și polietilen glicol, printre altele, și amestecuri ale acestora; emolienți, cum ar fi vaselină, ulei mineral, miristil, alcool cetilic, alcool stearilic, alcool cetostearilic, monostearat de gliceril, monooleat de gliceril, miristat de izopropil, palmitat de izopropil, colesterol, alcoolii de lanolină și glicerină, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de îngroșare sau agenți de creștere a vâscozității, cum ar fi carbomeri, carboximetilceluloză de sodiu, carboximetilceluloză de calciu, acid hialuronic, hidroxietil celuloză, hidroxietilmetil celuloză, hidroxipropilmetil celuloză, salcâm, gumă guar, gumă xantan, acid alginic, bentonită, caragenan, argilă, gelatină, alginat de sodiu, tragacanth, printre altele și amestecuri ale acestora; antioxidanți, precum acid ascorbic, palmitat de ascorbil, hidroxianisol butilat, hidroxitoluen butilat, agenți de chelare, acid citric monohidrat, acid fumaric, acid malic, metabisulfid de potasiu, galat de propil, ascorbat de sodiu, bisulfid de sodiu, metabisulfid de sodiu, sulfid de sodiu, tiosulfat de sodiu, printre alții și combinații ale acestora; conservanți, cum ar fi clorură de benzalconiu, alcool benzilic, bronopol, clorhexidină, imiduree, parabeni, fenoxietanol, benzoat de sodiu, propionat de sodiu, acid sorbic sau timerosal, printre alții, și amestecuri ale acestora; agenți de tamponare și agenți de ajustare a pH-ului, cum ar fi acid boric, acid citric monohidrat, dietanolamină, fosfat de sodiu dibazic, acid malic, acid maleic, fosfat de sodiu monobazic, citrat de potasiu, acetat de sodiu, carbonat de sodiu, bicarbonat de sodiu, citrat de sodiu dihidrat, borat de sodiu, hidroxid de sodiu, lactat de sodiu, trietanolamină, printre altele, și amestecuri ale acestora; agenți de parfumare, cum ar fi arome de mentă, plante, unt de cacao și ulei floral, printre altele; și agenți de colorare adecvați pentru uz farmaceutic; printre altele și amestecuri ale acestora.

Într-o variantă de realizare, montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform prezentei invenții, este sub forma unei compoziții farmaceutice pentru o compoziție pentru administrare topică selectată din grupul constând din cremă, gel, unguent și pastă.

Procentul de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia în compoziția farmaceutică poate varia în funcție de forma de dozare farmaceutică specifică și de doza particulară dorită. De obicei, procentul de ingredient activ dintr-o compoziție farmaceutică solidă orală este cuprins între 0,1 și 50 % g/g, exprimat drept cantitate echivalentă de montelukast raportat la greutatea totală a compoziției.

În compozițiile farmaceutice lichide orale, concentrația de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate varia, de asemenea, în mare măsură în funcție de formularea specifică și de concentrația dorită, de exemplu, de la 0,1 până la 20 % g/v, exprimată ca grame echivalente de montelukast în 100 ml de compoziție.

În compozițiile topice, cantitatea de montelukast sau o sare farmaceutică a acestuia poate fi în intervalul 0,5-50 % g/g, de exemplu, exprimată drept cantitate echivalentă de montelukast în raport cu greutatea totală a compoziției.

În continuare, sunt furnizate câteva exemple cu scopul de a ilustra invenția, dar fără a o limita. Invenția este definită prin revendicări.

### **Exemple**

#### **Exemplul 1.- Prepararea de montelukast pulbere orodispersabilă**

O compoziție sub formă de pulbere a fost preparată folosind următoarele componente în intervalul de concentrații în greutate incluse în tabelul de mai jos:

Ingredient	% (greutate)
Montelukast sodic (ca montelukast echivalent)	2,00-10,00
Zaharoză	40,00-70,00
Îndulcitor pe bază de polioli	10,00-50,00
Celuloză pulbere	5,00-20,00

Ingredient	% (greutate)
Sucraloză	0,30-1,50
Hipromeloză	0,50-2,00
Stearat de magneziu	0,20-2,00
Aromă de cremă	0,10-1,50
<b>Total</b>	<b>100,00</b>

Toate ingredientele au fost plasate într-un recipient adecvat și au fost amestecate într-un tambur rotativ timp de 10 până la 30 de minute. Amestecul obținut a fost introdus în plicuri monodozate. Fiecare plic monodoză a conținut de la 200 mg până la 500 mg compoziție.

5

### **Exemplul 2.- Prepararea comprimatului de montelukast**

O compoziție sub formă de tabletă a fost preparată folosind următoarele componente:

Ingredient	% (greutate)
<i>Nucleu</i>	
Montelukast sodic (ca montelukast echivalent)	2,00-15,00
Lactoză monohidrat	35,00-75,00
Celuloză pulbere	10,00-40,00
Croscarmeloză de sodiu	1,50-5,00
Stearat de magneziu	0,20-1,80
Hidroxipropilmetilceluloză	0,50-2,50
<i>Acoperire</i>	
Hidroxipropilmetilceluloză	0,50-2,50
Dioxid de titan	0,01-1,20
Macrogol 4000	0,1-0,8
<b>Total tabletă</b>	<b>100,00</b>

10 Compoziția a fost preparată conform următoarei proceduri: mai întâi, toate ingredientele care formează nucleul tabletei au fost cernute. Apoi, ingredientul activ a fost amestecat cu restul componentelor nucleului timp de 30 de minute pentru a obține omogenitate. Apoi, s-a adăugat stearat de magneziu și amestecarea a continuat timp de 5 până la 10 minute. Tabletele obținute după procesul de comprimare au fost acoperite cu componentele de acoperire în timpul necesar pentru a obține o acoperire adecvată. Fiecare comprimat conținea de la 200 mg până la 500 mg din compoziție.

15

### **Exemplul 3.- Prepararea unei formulări cu consistență de gel apos pentru administrare topică**

O compoziție sub formă de gel a fost preparată folosind următoarele componente:

Ingredient	% (greutate)
Montelukast sodic (ca montelukast echivalent)	0,5-50,0
Alcool izopropilic	15,0-30,0
Hidroxietil celuloză	0,1-1,0
Etanol	0-15,0
Miristat de izopropil	5,0-10,0
Butil hidroxitoluen	0,001-0,1
Hidroxid de sodiu	0-0,2
Acid clorhidric	0-0,2
Parfum	0-0,2
Apă purificată	q.s. 100

Compoziția a fost preparată conform următoarei proceduri: montelukast de sodiu a fost dizolvat într-un amestec compus din apă purificată, alcool izopropilic, etanol, miristat de izopropil și butil hidroxitoluen. Amestecul a fost supus agitării continue pentru a obține omogenitate. Când amestecul a fost omogen, s-a adăugat hidroxietil celuloză și amestecul a fost agitat până la umflarea polimerului și obținerea unui amestec omogen cu o consistență de gel apos. Apoi, a fost adăugat parfumul și pH-ul a fost ajustat la o valoare adecvată pentru administrare topică (în intervalul 5,5-8,0) prin utilizarea acidului clorhidric și hidroxidului de sodiu. În cele din urmă, amestecul a fost agitat până la omogenitate.

#### **Exemplul 4.- Studiu clinic cu montelukast oral 10 mg zilnic la pacienții cu osteoartrita erozivă a mâinii**

Un studiu clinic observațional preliminar a fost efectuat la pacienții care suferă de osteoartrita erozivă a mâinii.

Au fost selectați 50 de pacienți cu osteoartrita erozivă a mâinii pentru studiu care nu au răspuns sau au răspuns limitat după tratamentul cu analgezice și/sau antiinflamatoare. Pacienților li s-au administrat zilnic 10 mg montelukast pe cale orală, utilizând o compoziție dispersabilă oral preparată așa cum este descris în Exemplul 1, conform unui regim de dozare o dată pe zi.

Durata tratamentului a variat de la 3 la 16 luni.

Pentru evaluarea eficacității tratamentului au fost utilizați următorii parametri: (i) îmbunătățirea simptomelor clinice; (ii) eficacitatea în calmarea durerii; și (iii) îmbunătățirea evaluării radiologice. Toate evaluările s-au concentrat pe una dintre mâinile pacienților.

Îmbunătățirea simptomelor clinice a fost evaluată prin evaluarea îmbunătățirii simptomelor precum funcționalitatea, rigiditatea și deformarea mâinii afectate care implică o îmbunătățire a calității vieții pacienților.

Pentru evaluarea eficacității în ameliorarea durerii, pacienților li s-a cerut să evalueze durerea pe care au resimțit-o folosind metodologia scalei analogice vizuale (VAS), atât înainte de tratament, cât și la sfârșitul perioadei de tratament. Tratamentul a fost considerat a fi eficient pentru ameliorarea durerii atunci când, pe o scară de la 0 la 10, s-a observat o reducere de cel puțin 2 unități după tratament.

Pentru aprecierea eficacității tratamentului în parametrii radiologici ai mâinii au fost evaluate următoarele caracteristici ale articulațiilor afectate: a) edem, b) eroziuni subcondrale, c) sinovită și d) tenosinovite. Aceste caracteristici au fost evaluate radiologic cu ajutorul radiografiilor posteroanterioare ale mâinii, efectuate înainte și după perioada de tratament. S-a considerat că tratamentul oferă o îmbunătățire radiologică dacă a existat o îmbunătățire observabilă în cel puțin două dintre caracteristicile evaluate și nicio agravare a caracteristicilor rămase.

După perioada de tratament, 32 de pacienți au evidențiat o îmbunătățire a simptomelor clinice.

45 dintre cei 50 de pacienți au raportat durere înainte de a începe tratamentul. După perioada de tratament, 28 din cei 45 de pacienți care sufereau de durere au raportat o ameliorare eficientă a durerii.

28 pacienți au prezentat o ameliorare după evaluarea radiologică: 28 au prezentat o ameliorare a sinovitei, 18 au prezentat o ameliorare a tenosinovitei, 19 au prezentat o ameliorare a edemului și 14 au prezentat o îmbunătățire a eroziunilor. Îmbunătățirea caracteristicilor radiologice evaluate a fost remarcabilă la majoritatea acestor pacienți. În plus, 10 pacienți suplimentari nu au prezentat nicio înrăutățire a parametrilor radiologici evaluați.

#### **Exemplul 5.- Studiu clinic pentru montelukast oral 20 mg administrat zilnic pacienților cu osteoartrita erozivă a mâinii**

Pentru acest studiu, 9 pacienți au fost selectați din studiul anterior (Exemplul 4) dintre cei care nu au răspuns la tratament (10 mg montelukast pe zi).

În prezentul studiu, pacienților li s-a administrat o doză zilnică de montelukast de 20 mg pe cale orală, utilizând de asemenea o compoziție dispersabilă orală preparată așa cum este dezvoltat în Exemplul 1, conform unui regim de dozare o dată pe zi. Vârsta pacienților a variat între 52 și 78 de ani.

Ca și în studiul anterior, pentru evaluarea eficacității în ameliorarea durerii, a fost utilizată metodologia scalei analogice vizuale (VAS), unde durerea a fost evaluată pe o scară de la 0 la 10.

Pentru evaluarea eficacității îmbunătățirii funcționalității mâinii, a fost utilizată și o scară vizuală analogică (VAS) de la 0 la 10, în care 0 înseamnă funcționalitate completă, adică capacitatea deplină de a ține obiecte, iar 10 înseamnă absența funcționalității, adică incapacitatea de a ține orice obiect.

Următorul tabel rezumă rezultatele studiului:

Variabil	Medie (SRD)	Min - Max	valoarea p
durere VAS inițială	7,00 (0,41)	5-9	<0,0005
durere VAS finală	3,89 (0,54)	1-6	

Variabil	Medie (SRD)	Min - Max	valoarea p
Funcționalitatea mâinii VAS inițială	7,00 (0,29)	5-8	<0,0005
Funcționalitatea mâinii VAS finală	4,56 (0,39)	3-6	

Niciun pacient tratat nu a raportat efecte adverse.

Valorile „inițiale” înseamnă valorile înainte de începerea tratamentului, iar valorile „finale” înseamnă valorile după finalizarea tratamentului.

5 Intervalul Min-Max arată valorile individuale minime și maxime găsite pentru fiecare parametru evaluat în cadrul populației de pacienți.

În ceea ce privește durerea, toți pacienții selectați au suferit de dureri moderate până la severe înainte de tratament, întrucât în general se consideră că o valoare a VAS mai mare de 4 înseamnă durere semnificativă.

10 S-a constatat că răspunsul la montelukast 20 mg pe zi a fost foarte semnificativ, atât în ceea ce privește ameliorarea durerii, cât și îmbunătățirea funcționalității mâinii, așa cum se arată în tabelul anterior.

15 S-au constatat diferențe semnificative în ambele variabile la începutul și la sfârșitul tratamentului ( $p \ll 0,0005$  în ambele cazuri), cu o scădere medie a durerii de  $3,89 \pm 0,54$  și o îmbunătățire medie a funcționalității mâinii de  $4,56 \pm 0,39$ . Aproape 70% dintre pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu 10 mg montelukast pe zi au prezentat o ameliorare a durerii de 55% atunci când au primit montelukast 20 mg pe zi. Toți pacienții au prezentat o îmbunătățire semnificativă a funcționalității mâinii (îmbunătățire cu 35%) atunci când au primit montelukast 20 mg pe zi.

#### 20 **Exemplul 6.- Eficacitatea montelukast topic la pacienții cu osteoartrita erozivă a mâinii**

Un pacient diagnosticat ca suferind de osteoartrita erozivă a mâinii care a fost tratat cu corticoid topic, aceponat de metilprednisolon, timp de 12 săptămâni, o dată pe zi, fără nicio îmbunătățire nici la calmarea durerii (a rămas cu un scor mai mare de 5 într-o scară 0-10 folosind metodologia VAS) nici în evaluarea radiologică (a arătat progresia bolii în timpul tratamentului) a fost recrutat pentru studiu.

25 După o perioadă de spălături de câteva săptămâni, pacientul a început tratamentul cu o formulare topică preparată conform exemplului 3, cu o doză de aproximativ 10 mg zilnic per mână, răspândită pe zona afectată pentru o perioadă de 12 săptămâni. După tratament, pacientul a prezentat o ameliorare semnificativă a durerii și ameliorarea simptomelor clinice ale osteoartritei.

#### (56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- FANNING P J ET AL: "527 MONTELUKAST SODIUM AS A TREATMENT FOR EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS IN MICE", OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 17, 1 September 2009 (2009-09-01), pages S282-S283, XP026582410, ISSN: 1063-4584, DOI: 10.1016/S1063-4584(09)60548-3 [retrieved on 2009-09-01]
- WO-A2-2015/084883
- WEI SONG ET AL: "Antagonism of cysteinyl leukotriene receptor 1 (cysLTR1) by montelukast suppresses cell senescence of chondrocytes", CYTOKINE, vol. 103, 1 March 2018 (2018-03-01), pages 83-89, XP055584474, US ISSN: 1043-4666, DOI: 10.1016/j.cyto.2017.12.021
- STERN A G ET AL: "Association of erosive hand osteoarthritis with a single nucleotide polymorphism on the gene encoding interleukin-1 beta", OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 11, no. 6, 1 June 2003 (2003-06-01), pages 394-402, XP002548540, ISSN: 1063-4584, DOI: 10.1016/S1063-4584(03)00054-2 [retrieved on 2003-05-17]
- LABELLE M ET AL: "Discovery of MK-0476, a potent and orally active leukotriene D"4 receptor antagonist devoid of peroxisomal enzyme induction", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 5, no. 3, 2 February 1995 (1995-02-02), pages 283-288, XP004135775, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/0960-894X(95)00023-M cited in the application

## (57) Revendicări:

1. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratamentul osteoartritei erozive a mâinii la un subiect uman.
2. Sare acceptabilă farmaceutic de montelukast pentru utilizare conform revendicării 1.
3. Sare de montelukast acceptabilă farmaceutic pentru utilizare conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** sarea acceptabilă farmaceutic de montelukast este selectată dintre o sare de metal alcalin sau o sare de metal alcalino-pământos și, de preferință, sarea este montelukast sodic.
4. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 3, **caracterizat prin aceea că** montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este pentru administrare orală.
5. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** doza de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este cuprinsă între 1 și 200 mg/zi, exprimată ca doză echivalentă de montelukast.
6. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că** doza de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este cuprinsă între 5 și 15 mg/zi, de preferință cuprinsă între 7 și 13 mg/zi, mai preferabil cuprinsă între 9 și 11 mg/zi și încă mai preferabil doza este de aproximativ 10 mg/zi, exprimată ca doză echivalentă de montelukast.
7. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că** doza de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este cuprinsă între 7 și 25 mg/zi, de preferință cuprinsă între 10 și 20 mg/zi, mai preferabil cuprinsă între 14 și 16 mg/zi și încă mai preferabil doza este de aproximativ 15 mg/zi, exprimată ca doză echivalentă de montelukast.
8. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că** doza de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este cuprinsă între 10 și 30 mg/zi, de preferință cuprinsă între 15 și 25 mg/zi, mai preferabil 19-21 mg/zi și încă mai preferabil doza este de aproximativ 20 mg/zi, exprimată ca doză echivalentă de montelukast.
9. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 5, **caracterizat prin aceea că** doza de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este cuprinsă între 15 și 45 mg/zi, de preferință cuprinsă între 25 și 35 mg/zi, mai preferabil cuprinsă între 29 și 31 mg/zi și încă mai preferabil doza este de aproximativ 30 mg/zi, exprimată ca doză echivalentă de montelukast.
10. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 3, **caracterizat prin aceea că** montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este pentru administrare topică.
11. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările de la 1 la 3, **caracterizat prin aceea că** montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este sub forma unei compoziții farmaceutice care cuprinde montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și cel puțin un excipient și/sau purtător acceptabil farmaceutic.
12. Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 11, **caracterizat prin aceea că** montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este sub forma unei compoziții farmaceutice solide pentru administrare orală selectată din grupul constând din tablete, capsule, pulberi sau granule.

**13.** Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 12, **caracterizat prin aceea că** fiecare tabletă, capsulă sau plic monodoză de pulbere sau granule cuprinde o doză de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia cuprinsă în intervalul 1-200 mg, exprimată ca doză echivalentă de montelukast.

**14.** Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 11, **caracterizat prin aceea că** montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este sub forma unei compoziții farmaceutice pentru administrare topică, de preferință selectată din grupul constând din cremă, gel, unguent și pastă.

**15.** Montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** cantitatea de montelukast sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia din compoziție este în intervalul 0,5-50 % g/g, exprimată drept cantitate echivalentă de montelukast în raport cu greutatea totală a compoziției.