

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 549**

51 Int. Cl.:
C07D 215/18 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04765940 .4**
96 Fecha de presentación: **08.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1678139**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **MONTELUKAST EN ESTADO SÓLIDO.**

30 Prioridad:
10.10.2003 US 509957 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.01.2012

73 Titular/es:
SYNTHON B.V.
MICROWEG 22
6545 CM NIJMEGEN, NL

72 Inventor/es:
OVEREEM, Arjanne y
VAN DEN HEUVEL, Dennie, Johan, Marijn

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 549 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).

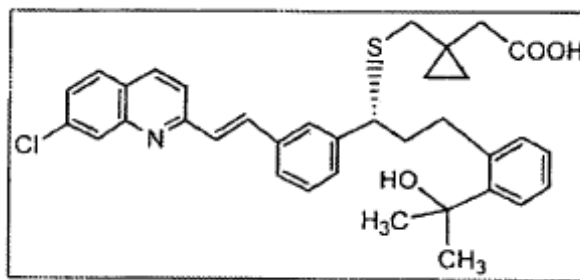
DESCRIPCIÓN

Montelukast en estado sólido

Antecedentes de la invención

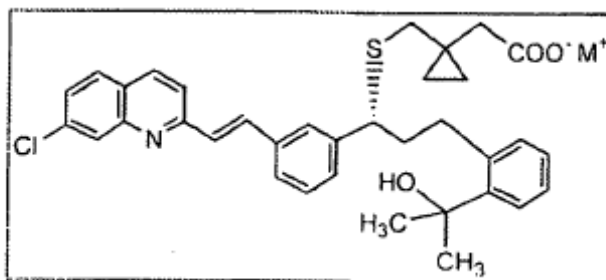
5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden montelukast en estado sólido en forma cristalina y al uso de las mismas.

El montelukast, químicamente ácido [R-(E)-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-3-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]propil]tio]metil]ciclopropan-acético, tiene la estructura de la siguiente fórmula (1):



(1)

10 La sal monosódica de montelukast (montelukast sódico) se utiliza habitualmente para el tratamiento del asma. Se comercializa bajo el nombre registrado de SINGULAIR® (Merck) en la forma de comprimidos orales, comprimidos masticables y gránulos. La estructura del montelukast sódico corresponde a la fórmula (2):



(2)

15 en la que M⁺ representa un catión de sodio. El montelukast sódico es un polvo higroscópico, blanco o casi blanco, que es fácilmente soluble en etanol, metanol y agua y prácticamente insoluble en acetonitrilo.

20 Aunque varias patentes se refieren al montelukast y compuestos relacionados, ninguna patente muestra el aislamiento, cristalización o precipitación del montelukast sólido, esto es el ácido, sino que más bien solamente se indica que se obtiene en estado sólido una sal de montelukast. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 5.565.473 para BELLEY *et al.* (véase también el documento correspondiente EP 0.480.717) describe un género de compuestos farmacéuticamente útiles que engloba el montelukast y sus sales. El Ejemplo 161 de BELLEY *et al.* pretende preparar la sal sódica de montelukast a partir del ácido libre. Sin embargo, no se muestra en detalle ni la formación del ácido libre, ni de la sal. En su lugar, se indica que el resto de la síntesis se lleva a cabo con el procedimiento de etapas 10-12 del Ejemplo 146. Según el Ejemplo 146, el ácido (análogo) no se obtuvo ni se aisló en forma sólida sino que más bien el ácido permanece en una forma oleosa y/o en solución. Solamente la sal sódica se aísla en estado sólido. Por lo tanto, BELLEY *et al.* no pueden demostrar la obtención de un montelukast en estado sólido.

30 Similarmente, el documento WO 95/18107 describe métodos para preparar, entre otros, montelukast y sus sales, pero no describe el montelukast, esto es el ácido libre, aislado en estado sólido. En su lugar, según la realización preferida, y el Ejemplo 7, el montelukast se convierte *in situ* en la sal de dicitohexilamina cristalina fácilmente aislable y después se convierte seguidamente en la sal de sodio. Según el documento WO 95/18107 esto ofrece un método sencillo y eficiente para la purificación de montelukast y para la preparación del montelukast sódico cristalino.

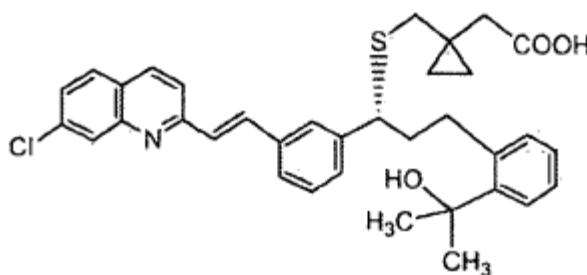
5 En la patente de Estados Unidos No. 5.523.477 para KING *et al.* se encuentra una descripción similar. El Ejemplo 2 muestra la formación de montelukast y la conversión en la sal de dicitclohexilamina, que se precipita después. El Ejemplo 3 muestra la conversión de la sal de dicitclohexilamina de montelukast en montelukast sódico disolviendo la sal de dicitclohexilamina sólida en tolueno y añadiendo ácido acético para volver a formar el ácido libre. Después se añadió NaOH a la capa orgánica que contiene el ácido (montelukast). No se indica que se haya formado montelukast en estado sólido.

El documento WO 2004/108679 se refiere a un método para la preparación de montelukast ácido. El montelukast ácido libre se utiliza como un compuesto intermedio en la preparación de montelukast sódico.

10 Aunque el montelukast sódico conocido es aislable en estado sólido, tiene varias desventajas. Es higroscópico y absorbe fácilmente hasta 3 equivalentes de agua. Además no es estable en soluciones acuosas ya que se puede formar un precipitado después de algún tiempo. En tales soluciones es tensioactivo, esto es, su comportamiento recuerda a un jabón, lo que puede causar problemas en los procesos de granulación para la preparación de comprimidos. Sería deseable tener una forma de montelukast farmacéuticamente activa que se pueda obtener fácilmente en forma sólida y preferiblemente que tenga alguna ventaja sobre el montelukast sódico conocido.

15 Sumario de la invención

La presente invención incluye el sorprendente descubrimiento de que el montelukast (esto es el compuesto de la fórmula (1)) se puede aislar en una forma sólida; por ejemplo, una forma cristalina. Por consiguiente, un primer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una forma sólida cristalina de un compuesto de la fórmula 1:



(1).

20 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, dicha composición es una composición sólida y, en un aspecto preferido, la composición se adapta para administración oral.

Otro aspecto más de la invención se refiere al uso, con una cantidad efectiva antagonista de los leucotrienos, del compuesto sólido de la fórmula 1 para un paciente que lo necesite.

25 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una curva DSC (calorimetría diferencial de barrido) del montelukast cristalino producido en el Ejemplo1.

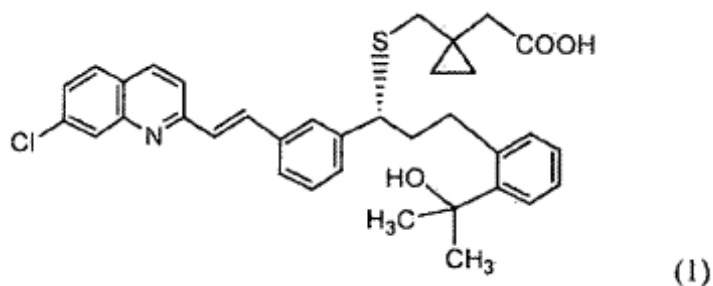
La Figura 2 es un espectro IR del montelukast cristalino producido en el Ejemplo1.

La Figura 3 es un difractograma de rayos X en polvo del montelukast cristalino producido en el Ejemplo1.

30 Descripción de la invención

La presente invención se refiere al sorprendente descubrimiento de que el montelukast se puede aislar en una forma cristalina. Además, el montelukast cristalino tiene propiedades ventajosas, muy especialmente una higroscopicidad reducida en comparación con el montelukast sódico.

La forma sólida de montelukast, esto es el compuesto representado por la fórmula (1)



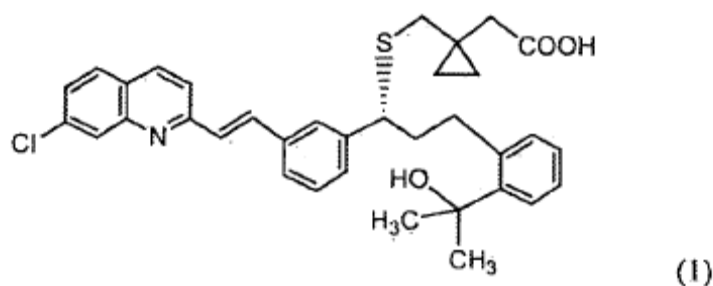
5 puede estar en cualquier estado o forma de montelukast que sea cristalina. La forma cristalina puede ser también una mezcla de formas sólidas tales como una mezcla de formas cristalinas, una mezcla de formas amorfas y cristalinas, etc. Además, el montelukast sólido puede ser un solvato incluyendo un hidrato, o un anhidrato. Preferiblemente el montelukast sólido es anhidro. Para los fines de la presente invención, un anhidrato puede tener una pequeña cantidad de agua, pero típicamente el 0,5 % en peso o menos. Típicamente el montelukast sólido es de color amarillo a amarillo pálido, lo que está en contraste con el color blanco sucio del montelukast sódico.

10 El montelukast sólido es, en algunas realizaciones, sustancialmente puro; esto es, está sustancialmente libre de impurezas. A este respecto, el montelukast sólido tiene una pureza preferiblemente de al menos aproximadamente 90 % en peso, más preferiblemente de al menos 95 % en peso, aún más preferiblemente de al menos 97 % en peso, 98 % en peso, o al menos 99 % en peso. Como principio activo farmacéutico, el montelukast sólido es preferiblemente de alta pureza tal como de al menos 99,5 % en peso, o al menos 99,9 % en peso de compuesto puro de la fórmula (1). En consecuencia el nivel de impurezas puede ser inferior a aproximadamente 10 % en peso, 5 % en peso, 3 % en peso, 2 % en peso, 1 % en peso, 0,5 % en peso, o 0,1 % en peso.

15 El montelukast sólido está preferiblemente esencialmente libre de sales de montelukast, tales como la sal sódica de montelukast. Específicamente el montelukast sólido preferiblemente tiene menos de aproximadamente 10 % en peso, más preferiblemente menos de 5 % en peso, aún más preferiblemente menos de 1 % en peso, y lo más preferiblemente menos de 0,1 % en peso de cualquier sal de montelukast. El contenido en disolvente residual puede ser menor que aproximadamente 10 % en peso, preferiblemente menor que 2 % en peso, y lo más preferiblemente menor que 1 % en peso, 0,5 % en peso, o 0,1 % en peso.

20 El montelukast sólido es cristalino. Una forma cristalina preferida funde dentro del intervalo de 148 °C – 158 °C; esto es a una temperatura o intervalo de temperatura dentro del intervalo de 148 °C a 158 °C. Preferiblemente, el montelukast cristalino presenta un pico endotérmico de fusión en el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) a 5 °C/min a una o más temperaturas dentro del intervalo de 150 °C – 158 °C, preferiblemente 152 °C – 158 °C, y en algunas realizaciones aproximadamente 156 °C – 158 °C, especialmente aproximadamente 156 °C o aproximadamente 157 °C, cada una +/- 0,5 °C. El punto o intervalo de fusión así como el pico de DSC pueden variar en base a diferencias en la forma cristalina, esto es, polimorfos, diferencias en los disolventes unidos, esto es pseudomorfos, y tipos y cantidades de impurezas. Un ejemplo de un montelukast cristalino preferido tiene una curva de DSC como se muestra en la Figura 1 y/o un espectro IR como se muestra en la Figura 2 y/o un difractograma de rayos X en polvo como se muestra en la Figura 3.

Generalmente el procedimiento para preparar montelukast en forma sólida comprende proporcionar una solución que comprende un compuesto de la fórmula 1:



disuelto en un disolvente; y

35 precipitar el compuesto de la fórmula 1 a partir de la solución para formar un precipitado sólido que contiene el compuesto. El disolvente se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahydrofurano), cetonas (por ejemplo, acetona), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano), ácidos orgánicos (por

ejemplo, ácido acético), agua, y combinaciones de los mismos. Los hidrocarburos aromáticos contienen típicamente 6 a 20 átomos de carbono mientras que los alcoholes, éteres, cetonas, hidrocarburos halogenados, y ácidos orgánicos tienen típicamente 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono. El disolvente puede ser una clase única o una combinación de dos o más clases, esto es un sistema de disolventes. Un disolvente preferido es el tolueno.

“Proporcionar” la solución que contiene montelukast se puede llevar a cabo por cualquier etapa o combinación de etapas que dan como resultado la solución de montelukast, aunque sólo temporalmente. Por ejemplo, la solución de montelukast se puede proporcionar simplemente disolviendo el montelukast o un producto que comprende montelukast en el disolvente. Alternativamente, la solución de montelukast se puede proporcionar formando el montelukast *in situ* mediante una síntesis química en el disolvente. La síntesis incluye reacciones tales como la neutralización de una sal de montelukast, que se expone con más detalle más adelante, así como la terminación de una síntesis orgánica de la molécula de montelukast. La molécula de montelukast se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado incluyendo, pero sin limitarse a ellas, las síntesis orgánicas descritas en BELLEY *et al.* y KING *et al.* Por lo tanto cualquier modo que dé como resultado el montelukast disuelto en un disolvente se contempla que cumple la etapa de “proporcionar”.

El montelukast disuelto se precipita de la solución por cualquier medio o técnica adecuados con el fin de producir un precipitado que contiene montelukast. El precipitado puede ser amorfo, parcialmente amorfo, o cristalino. Las etapas de proporcionar y precipitar pueden tener lugar simultáneamente, en una forma solapada, o secuencialmente incluyendo un significativo período de tiempo entre proporcionar la solución de montelukast y precipitar el montelukast, esto es, un período de almacenaje entre las etapas. Por consiguiente, la precipitación puede tener lugar espontáneamente según el disolvente utilizado en la solución, la temperatura de la solución, y/o la concentración del montelukast, etc., o la precipitación puede ser inducida, por ejemplo reduciendo la temperatura del disolvente, reduciendo el volumen de la solución, añadiendo una semilla, etc. Se debe observar que en algunas realizaciones, tanto la precipitación espontánea como la inducida, se llevan a cabo en la etapa de precipitación. Adicionalmente, se puede añadir un contradisolvente (un disolvente en el que el montelukast es menos soluble) para ayudar y/o hacer que empiece la precipitación o para mejorar el rendimiento y se puede añadir antes, durante o después de que empiece la precipitación. La etapa de precipitación no está particularmente limitada en términos de tiempo pero generalmente varía desde inmediatamente hasta varias horas, normalmente no más de seis horas.

Generalmente, la temperatura durante la etapa de precipitación no está limitada y típicamente varía de 0 °C a menos de la temperatura de reflujo del disolvente. No es necesario que la temperatura permanezca constante durante la etapa de precipitación. En algunas realizaciones, normalmente conjuntamente con la obtención de la solución de montelukast, se calienta la solución hasta por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo, por encima de 25 °C, preferiblemente por encima de 40 °C, hasta la temperatura de reflujo de la solución y después se enfría. Durante el enfriamiento empieza la precipitación. El precipitado más grande, que es más fácil de filtrar, se obtiene a menudo precipitando a una temperatura elevada.

Después de la precipitación, normalmente se separa el montelukast sólido de la solución o disolvente por medios convencionales incluyendo filtración, opcionalmente con secado. De este modo, se obtiene un material de montelukast sólido, seco.

Como se ha mencionado antes, una reacción de neutralización es una forma conveniente de proporcionar montelukast en solución. El procedimiento de neutralización incluye hacer reaccionar una sal de montelukast tal como un compuesto de la fórmula (2) en la que M es un catión con un ácido para obtener el montelukast de la fórmula (1). La sal de montelukast se puede preparar a partir de bases incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, sales férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas presentes en la naturaleza, aminas cíclicas (por ejemplo, dicitclohexilamina), y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares. Por lo tanto M en la fórmula (2) puede ser el correspondiente catión de cualquiera de las bases anteriores.

El ácido usado en este procedimiento puede ser un ácido orgánico o inorgánico, y es preferiblemente ácido acético. La terminación de la reacción de neutralización se puede monitorizar por ejemplo midiendo el pH. En la terminación de la neutralización, el pH puede variar desde aproximadamente 3 a 7, tal como 4,5 a 6,0.

La reacción de neutralización se puede llevar a cabo en un sistema monofásico o multifásico. Un sistema monofásico comprende un único disolvente o una mezcla de disolventes mutuamente miscibles, en el cual el montelukast resultante es preferiblemente sólo moderadamente soluble y por tanto puede precipitar fácilmente y ser separado del líquido remanente. El sistema disolvente se puede seleccionar de forma que la sal de montelukast de

partida y el ácido de neutralización sean solubles en el sistema disolvente, al menos a una temperatura elevada, pero esto no es necesario.

5 El sistema disolvente puede ser también multifásico, por ejemplo, bifásico. Por ejemplo, la reacción de neutralización se puede llevar a cabo en una primera fase, esencialmente acuosa, y el producto de la reacción se puede extraer en una segunda fase que es inmiscible con la primera, mientras que el resto de los reactivos y el co-producto de la sal permanecen en la primera fase. Después de la separación de las fases, el montelukast precipita de la solución en la segunda fase, básicamente como se ha descrito antes. Se pueden usar fases adicionales para mejorar la pureza del producto.

10 A este respecto, el sistema disolvente puede disolver impurezas. Por ejemplo, el sistema disolvente puede disolver el co-producto de la reacción, esto es la sal del ácido neutralizante y el catión de la sal de montelukast, de forma que el montelukast precipita libre de su co-producto. Todavía más, el disolvente puede disolver los productos secundarios y las impurezas coloreadas que generalmente están presentes en la sal de montelukast de partida.

15 En otro aspecto, la sal de montelukast se puede disolver o suspender en una parte del sistema disolvente, y una solución o suspensión del ácido neutralizante puede estar en otra parte del sistema disolvente. Por ejemplo, la sal de montelukast se puede añadir en porciones al sistema disolvente hasta que se complete la reacción. La composición de ambas partes del sistema disolvente puede ser idéntica o diferente.

20 El procedimiento de formar montelukast sólido es útil también como una técnica de purificación. El montelukast crudo formado en una solución de síntesis orgánica se puede precipitar para separar del montelukast los co-productos y/o los reactivos indeseados. Alternativamente, una sal de montelukast, incluso una que ya haya sido precipitada, se puede someter al procedimiento de la presente invención, esto es por medio el procedimiento de neutralización, a una purificación adicional del montelukast. Se debe observar que el disolvente y las condiciones de precipitación utilizadas para precipitar el montelukast son frecuentemente diferentes del disolvente y las condiciones utilizadas para precipitar la sal de montelukast, lo que permite la separación de diferentes impurezas y/o diferentes proporciones de impurezas mediante la precipitación como montelukast. Se pueden usar cualquiera de las condiciones de precipitación descritas antes incluyendo los sistemas monofásicos y multifásicos. Una vez que se forma el montelukast sólido, éste se puede disolver y/o dispersar en un disolvente y se puede convertir en una sal, especialmente una sal de sodio, mediante la reacción con una base. De este modo, el montelukast sólido se usa como un intermedio en el procedimiento de purificación y/o aislamiento de una sal de montelukast. Dichas sales, especialmente una sal de sodio, pueden ser útiles en la preparación de productos farmacéuticos y por tanto necesitan una alta pureza. Un disolvente preferido en la purificación es el tolueno.

30 Los métodos permiten también la producción de montelukast sólido microcristalino. El tamaño de partícula del producto precipitado se puede controlar, por ejemplo mediante un régimen de temperaturas, la naturaleza del disolvente, la concentración de la solución, etc. Además, se puede formar el producto microcristalino realizando la precipitación o cristalización en un baño ultrasónico. Alternativamente, se puede obtener el montelukast con el tamaño de partícula deseado mediante micronización en un equipo de micronización conocido en la técnica, opcionalmente en combinación con tamizado.

35 El montelukast sólido resultante de la presente invención puede tener un tamaño medio de partícula inferior a 200 micras, tal como inferior a 100 micras, o inferior a 63 micras. Por ejemplo, todos los cristales pueden ser menores que 63 micras.

40 Aunque el precipitado es usualmente cristalino, puede ser sólo parcialmente cristalino. El montelukast sólido amorfo se puede convertir en una forma cristalina por (re)cristalización o (re)precipitación a partir de un fundido o una solución del mismo. Las formas cristalinas de montelukast son generalmente estables y no se convierten en la forma amorfa. Sin embargo, es posible convertir algo del montelukast cristalino en una forma amorfa suspendiendo el montelukast cristalino en un disolvente adecuado.

45 El montelukast se puede formular en diferentes composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender una cantidad efectiva antagonista de los leucotrienos, del montelukast en estado sólido de la presente invención como el ingrediente activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El montelukast en estado sólido es cristalino. Por ejemplo, una composición farmacéutica adecuada puede comprender montelukast microcristalino en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica e incluyen vehículos, diluyentes, cargas, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, deslizantes, colorantes, pigmentos, agentes enmascaradores del sabor, edulcorantes, aromatizantes, plastificantes, y cualquier sustancia auxiliar aceptable tal como mejoradores de la absorción, mejoradores de la penetración, tensioactivos, co-tensioactivos, y aceites especializados. Los excipientes apropiados se seleccionan basándose en parte en la forma farmacéutica, en el modo de administración que se pretende, en la velocidad de liberación deseada, y en la fiabilidad de la fabricación. Ejemplos de tipos comunes de excipientes incluyen diferentes polímeros, ceras, fosfatos de calcio, azúcares, etc. Los polímeros incluyen celulosa y derivados de celulosa tales como HPMC, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, y etilcelulosa; polivinilpirrolidonas;

- polietilénóxidos; polialquilenglicoles tales como polietilenglicol y propilenglicol; y ácidos poliacrílicos incluyendo sus copolímeros y los polímeros reticulados de los mismos, por ejemplo, Carbopol[®] (B.F: Goodrich), Eudragit[®] (Rohm), polímeros policarbófilo y chitosán. Las ceras incluyen cera de abejas, cera microcristalina, cera de carnauba, aceite de ricino hidrogenado, behenato de glicerilo, estearato de glicerilpalmitato, y glicerato poliglicolizado saturado. Los fosfatos de calcio incluyen fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio dibásico anhidro, y fosfato de calcio tribásico. Los azúcares incluyen azúcares simples, tales como lactosa, maltosa, manitol, fructosa, sorbitol, sacarosa, silitol, isomaltosa, y glucosa, así como azúcares complejos (polisacáridos), tales como maltodextrina, amilodextrina, almidones, y almidones modificados.
- 5 El montelukast sólido se puede formular en composiciones para administración parenteral, administración oral, administración rectal (por ejemplo, supositorios), administración transdérmica (por ejemplo, parches transdérmicos) y similares. Las composiciones para administración oral pueden ser sólidas o líquidas, tales como en forma de solución oral, cápsulas orales o comprimidos orales. Preferiblemente el montelukast se formula en una forma farmacéutica sólida, especialmente una forma farmacéutica sólida oral o una forma farmacéutica sólida inhalable opcionalmente con un propelente.
- 10 Las composiciones sólidas para administración oral pueden presentar liberación inmediata o liberación modificada y/o prolongada de la sustancia activa a partir de la composición. Las composiciones farmacéuticas que comprenden montelukast sólido se pueden formular, por ejemplo, en comprimidos convencionales de liberación inmediata o como comprimidos rápidamente disgregables oralmente. Por ejemplo, la forma farmacéutica de disgregación oral puede contener al menos 50 % de celulosa microcristalina silicificada, como se describe en la Solicitud de Estados Unidos No. 10/814.619, titulada "Comprimidos de disgregación oral" presentada el 15 de abril de 2004. La celulosa microcristalina silicificada es preferiblemente la mezcla física íntima de dióxido de silicio coloidal con celulosa microcristalina como se describe en la patente de Estados Unidos 5.585.115. La cantidad de dióxido de silicio está normalmente dentro del intervalo de 0,1 a 20 % en peso y más típicamente 1,25 a 5 % en peso tal como aproximadamente 2 % en peso. De forma sorprendente, un excipiente de este tipo puede formar una matriz de comprimido que se disgrega oralmente, esto es el comprimido se disgrega en la boca en 80 segundos o menos, preferiblemente en 2 a 50 segundos. La cantidad de celulosa microcristalina silicificada es preferiblemente de 50 % a 90 %, más preferiblemente de 60 % a 80 % basada en el peso del comprimido. Como otro ejemplo, el montelukast sólido se puede formular en comprimidos rápidamente disgregables similares a los descritos en la patente de Estados Unidos No. 6.063.802 para WINTERBORN, que se incorpora a esta memoria como referencia. Además, se contemplan también los comprimidos masticables como comprimidos orales para la administración de montelukast sólido.
- 15 Los comprimidos que contienen montelukast sólido se pueden producir por cualquier técnica estándar de compresión, por ejemplo, por granulación húmeda, granulación seca, granulación fundida, o compresión directa. En general, se prefieren los métodos de compresión que no emplean un disolvente ("procesos en seco").
- 20 El procedimiento de granulación seca comprende típicamente mezclar los excipientes sólidos (excepto los lubricantes), compactar la mezcla en un compactador (por ejemplo un compactador rotatorio), moler la masa compactada, tamizar los gránulos molidos, mezclar con un lubricante, y comprimir la mezcla en comprimidos.
- 25 El procedimiento de compresión directa comprende generalmente mezclar los excipientes sólidos y comprimir la mezcla uniforme en comprimidos.
- 30 El montelukast se puede formular también mediante granulación fundida, esto es, en una mezcla con un excipiente funcional (por ejemplo behenato de glicerol) que funde a temperatura elevada y forma un fundido granulable que se granula en un equipo adecuado.
- La cantidad relativa del montelukast en la masa del comprimido puede variar de 1 a 10 % en peso, tal como 2 a 5 % en peso.
- 35 El montelukast se puede mezclar también en composiciones que sean adecuadas para ser formuladas en pelets por técnicas de peletización conocidas. Una pluralidad de pelets de montelukast que comprenden una dosis única de montelukast se pueden encapsular en cápsulas preparadas de material farmacéuticamente aceptable, tal como gelatina dura. En otro modo, una pluralidad de pelets se pueden comprimir junto con aglutinantes y disgregantes adecuados para formar un comprimido disgregable que, tras su ingestión, se descompone y libera los pelets. En otro modo más, la pluralidad de pelets se pueden llenar en un sobre.
- 40 Las composiciones orales sólidas de liberación inmediata que comprenden montelukast tienen el siguiente perfil de liberación: más del 80 % del ingrediente activo se libera en 30 minutos, preferiblemente en 15 minutos, cuando se mide por el método de las paletas de la Farmacopea Europea a 50 rpm en HCl 0,01 M en un vaso normal, o alternativamente, en un vaso de pico según VanKel.
- 45 Los comprimidos o pelets pueden ser recubiertos con una cubierta de película adecuada, que puede ser una cubierta de película (que se disuelve en el estómago) o una "cubierta entérica" (que no se disuelve en el estómago). Alternativamente, los comprimidos o pelets pueden estar sin recubrir.
- 50
- 55

El montelukast se puede formular también como una dispersión molecular. En tal caso, el montelukast se puede mezclar en un disolvente adecuado con un polímero adecuado farmacéuticamente aceptable tal como una polivinilpirrolidona, y se puede evaporar la mezcla para formar una dispersión sólida. Esta dispersión puede tener buena solubilidad en medio acuoso y buena biodisponibilidad después de administración oral.

- 5 El montelukast puede estar en la forma de un polvo seco inhalable que es respirable, esto es, adecuado para administración pulmonar. El polvo inhalable puede comprender partículas sólidas (esto es, no solubles) que son capaces (i) de ser dispersadas fácilmente o mediante un dispositivo de inhalación, y/o (ii) de ser inhaladas por un sujeto de forma que al menos una porción de las partículas alcance los pulmones para permitir la penetración en los alveolos. El polvo inhalable puede estar contenido dentro de una cápsula o dentro de una cánula con un propelente tal como en un inhalador tradicional.

10 Las formas farmacéuticas formuladas a partir de las composiciones de la invención pueden comprender una dosis unitaria de montelukast, esto es una cantidad terapéuticamente eficaz de montelukast para una administración de dosis única. La cantidad de montelukast base en la dosis unitaria puede variar de 0,1 a 100 mg, de 1 a 50 mg, o de 1 a 20 mg, típicamente 1-10 mg tal como 1, 2, 4, 5, 8, 10, o 20 mg.

- 15 La dosis unitaria en forma de comprimidos puede comprender un único comprimido pero también puede comprender un comprimido dividido o varios comprimidos más pequeños (minicomprimidos) administrados al mismo tiempo. En el caso de los minicomprimidos, se pueden llenar varios comprimidos más pequeños en una cápsula de gelatina para formar una dosis unitaria. La dosis unitaria de pelets en forma de cápsulas puede comprender una única cápsula. La dosis unitaria de la solución inyectable puede ser un único vial. Las soluciones para administración oral se pueden envasar en un envase multidosis, siendo empaquetada la dosis unitaria en un vaso calibrado.

20 El montelukast es capaz de antagonizar las acciones de los leucotrienos. Por consiguiente, es útil para prevenir o revertir los síntomas inducidos por los leucotrienos, por ejemplo en un sujeto humano. Este antagonismo de las acciones de los leucotrienos indica que el montelukast es útil para tratar, prevenir, o mejorar en los mamíferos y especialmente en los seres humanos: (1) trastornos pulmonares incluyendo enfermedades tales como asma, bronquitis alveolar, y las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias relacionadas; (2) alergias y reacciones alérgicas tales como rinitis alérgica, dermatitis de contacto, conjuntivitis alérgica, y similares; (3) inflamación tal como artritis o enfermedad inflamatoria del intestino; (4) dolor; (5) trastornos de la piel tales como psoriasis, eczema atópico, y similares; (6) trastornos cardiovasculares tales como angina, isquemia miocárdica, hipertensión, agregación plaquetaria y similares; (7) insuficiencia renal que se desencadena por isquemia inducida por etiología inmunológica o química (ciclosporina); (8) migraña o cefalea en brotes; (9) trastornos oculares tales como uveítis; (10) hepatitis resultante de estímulos químicos, inmunológicos o infecciosos; (11) traumatismos o estados de shock tales como lesiones por quemaduras, endotoxemia y similares; (12) rechazo de aloinjertos; (13) prevención de los efectos secundarios asociados con la administración terapéutica de citocinas tales como interleucina II y el factor de necrosis tumoral; (14) enfermedades pulmonares crónicas tales como fibrosis quística, bronquitis y otras enfermedades de las vías respiratorias pequeñas y grandes; y (15) colecistitis.

35 Por lo tanto, el montelukast se puede utilizar también para tratar o prevenir enfermedades de los mamíferos (especialmente del ser humano) tales como gastritis erosiva; esofagitis erosiva; diarrea; espasmo cerebral; parto prematuro; aborto espontáneo; dismenorrea; isquemia; daño o necrosis, inducidos por agentes nocivos, del tejido hepático, pancreático, renal, o miocárdico; daño parenquimatoso del hígado causado por agentes hepatotóxicos tales como CCl₄ y D-galactosamina; insuficiencia renal isquémica; daño hepático inducido por enfermedad; daño pancreático o gástrico inducido por sales biliares; daño celular inducido por traumatismo o estrés; e insuficiencia renal inducida por glicerol. El montelukast demuestra también acción citoprotectora.

40 La actividad citoprotectora del montelukast se puede observar tanto en los animales como en el hombre, observando el aumento de la resistencia de la mucosa gastrointestinal a los efectos nocivos de irritantes fuertes, por ejemplo, los efectos ulcerogénicos de la aspirina o de la indometacina. En adición a reducir el efecto de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos sobre el tracto gastrointestinal, los estudios en animales demuestran que los compuestos citoprotectores evitarán las lesiones gástricas inducidas por la administración oral de ácidos fuertes, bases fuertes, etanol, soluciones salinas hipertónicas y similares.

45 Además de montelukast, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener también otros ingredientes activos, tales como inhibidores de la ciclooxigenasa, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (los AINE), agentes analgésicos periféricos tales como zomepirac, diflunisal y similares, como se describe en la patente de Estados Unidos No. 5.565.473 para BELLEY *et al.* que se incorpora a esta memoria como referencia.

50 La presente invención se describe y se explica más particularmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

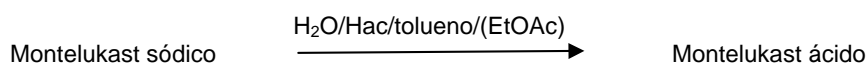
Ejemplos**Ejemplo 1: Conversión de montelukast sódico en montelukast ácido cristalino**

Se disolvió el montelukast sódico (0,5 g) en un sistema de dos fases que contiene 10 ml de agua y 10 ml de tolueno. Se añadieron a la solución bien agitada, 1,2 ml de ácido acético 1 M, gota a gota a temperatura ambiente. A los 10 minutos se paró la agitación, y se transfirió la mezcla a un embudo de separación. Se separó la capa acuosa y la fase orgánica amarilla se lavó con 10 ml de agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

El rendimiento fue aproximadamente 100 mg de un sólido amarillo claro. Se determinó que el producto era montelukast ácido mediante ¹H-NMR. Se determinó que el intervalo de fusión del producto era 148-153 °C. Se analizó también el producto por IR. La DSC indicó lo siguiente, comienzo: 150,7 °C; pico: 153,6 °C; y -74,6 Jg⁻¹. Se determinó que el contenido de agua era 0,18 % en peso utilizando un aparato de Karl Fisher. Estos resultados indican que el producto era montelukast ácido cristalino.

Ejemplo 2: Conversión de montelukast sódico en montelukast ácido (referencia)

El montelukast sódico se convirtió en montelukast según el siguiente esquema:



El procedimiento incluyó los materiales que se muestran en la Tabla 1, que sigue.

Tabla 1

Material	Peso molecular	Cantidad	mMol	Relación molar
Montelukast sódico	608,18	3,0 g	4,93	1
Agua		45 ml		
Tolueno		40 ml		
Ácido acético 1 M		7,4 ml	7,4	1,5
Acetato de etilo		20 ml		

En particular, se disolvieron 3,0 g de montelukast sódico en 45 ml de agua. Después de agitar durante 5 minutos, se añadieron 40 ml de tolueno. A la solución bien agitada, se añadieron 7,4 ml de ácido acético 1 M, gota a gota a temperatura ambiente. A los 15 minutos se paró la agitación, y se transfirió la mezcla a un embudo de separación. Se separó la capa acuosa. Se añadieron a la fase orgánica amarilla, 20 ml de acetato de etilo con el fin de disolver algo de ácido precipitado. Se lavó la fase orgánica con 50 ml de agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad, dando un sólido "espumoso" de color amarillo muy intenso. Se secó el material durante la noche a vacío a 40 °C.

El producto tuvo un intervalo de fusión como sigue: 60 °C: empieza la fusión; 70 °C: material fundido (parcialmente); 103 °C: empieza la recristalización; 125 °C empieza la fusión; 153 °C: material completamente fundido. Se analizó también el producto por IR. El producto tuvo una DSC como sigue: empieza un exotermo >60 °C (pico ancho), seguido por un endotermo con inicio: 142,0 °C; pico: 148,3 °C; -31,3 Jg⁻¹. El intervalo de fusión y los datos de la DSC indican que el producto era un material amorfo.

Ejemplo 3: Conversión de montelukast amorfo en montelukast cristalino

Se llenó una cubeta de DSC con algo del material amorfo (parcialmente) del ejemplo 2 y se calentó a 120 °C durante 1 hora. El análisis por IR indicó que el producto era montelukast ácido cristalino (sólido amarillo claro).

Ejemplo 4: Conversión de montelukast amorfo en montelukast cristalino

Se añadió a un matraz de 100 ml parte del material amorfo (parcialmente) del ejemplo 2. Se añadió tolueno (35 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se separó entonces por filtración el material sólido y se secó durante la noche a vacío a 40 °C, dando un sólido amarillo claro. Se determinó que el intervalo de fusión del producto era 152-155 °C. El análisis por DSC indicó que el producto era montelukast ácido cristalino.

Ejemplo 5A: Higroscopicidad de montelukast ácido

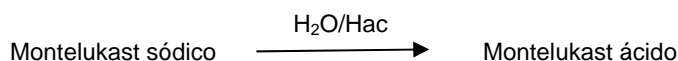
El montelukast ácido (50 mg) procedente del ejemplo 2, se expuso al aire durante la noche. Se determinó entonces que el contenido de agua era 0,07 % en peso utilizando un aparato de Karl Fisher.

Ejemplo 5B: Higroscopicidad de montelukast ácido

5 El montelukast ácido (50 mg) procedente del ejemplo 2, se mantuvo durante 2 días a 40 °C. 75 % de humedad relativa. Se determinó entonces que el contenido de agua era 0,27 % en peso utilizando un aparato de Karl Fisher.

Ejemplo 6: Conversión de montelukast sódico en montelukast ácido (referencia)

El montelukast sódico se convirtió en montelukast según el siguiente esquema:



10 El procedimiento incluyó los materiales que se muestran en la Tabla 2, que sigue.

Tabla 2

Material	Peso molecular	Cantidad	mMol	Relación molar
Montelukast sódico	608,18	5,0 g	8,22	1
Agua		100 ml		
Ácido acético 1 M		12,33 ml	12,33	1,5

15 En particular, se disolvieron 5 g de montelukast sódico en 100 ml de agua. A esta solución, se añadieron 12,33 ml de ácido acético 1 M, gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión durante 20 minutos. Se separó el ácido por filtración y se lavó con agua. El sólido amarillo claro resultante se secó durante la noche a vacío a 40 °C.

El rendimiento fue de 4,6 g. El intervalo de fusión del material fue más bien ancho empezando la fusión ligeramente a aproximadamente 90 °C.

Ejemplo 7: Transformación del montelukast ácido

20 El producto sólido del ejemplo 6 se agitó durante 3 horas en tolueno, se filtró, y se secó durante la noche a 40 °C a vacío. El producto cristalino resultante tenía un intervalo de fusión de 150,5-154,8 °C.

Ejemplo 8: Precipitación de montelukast ácido a partir de una solución de baja concentración de montelukast sódico en agua (referencia)

25 Se disolvió montelukast sódico (200 mg) en 60 ml de agua y se agitó durante la noche a temperatura ambiente, dando como resultado una solución jabonosa blanca con algo de material precipitado. Se sometió la mezcla a una primera filtración, y se aisló una pequeña cantidad de material amarillo claro y se secó durante la noche a vacío a 40 °C. El análisis por DSC del sólido amarillo indicó que no era montelukast ácido cristalino.

30 El filtrado procedente de la primera filtración se mantuvo durante la noche a temperatura ambiente. Se sometió entonces a una segunda filtración, y se aisló una cantidad muy pequeña de material sólido amarillo y se secó durante la noche a vacío a 40 °C. El análisis por DSC de este sólido amarillo indicó que no era montelukast ácido cristalino.

Ejemplo 9: Conversión de montelukast sódico en montelukast ácido (referencia)

Se disolvió montelukast sódico (3 g) en 50 ml de agua. Se añadieron a esta solución 7,4 ml de ácido acético 1 M gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión amarilla resultante durante 20 minutos. Se separó el ácido por filtración y se lavó con agua. El sólido amarillo resultante se secó durante la noche a vacío a 40 °C.

35 El rendimiento fue de 2,8 g. Se determinó que el producto era montelukast ácido por ¹H-NMR. El producto tenía un ancho intervalo de fusión empezando ya la fusión a 66 °C y completándose a 225 °C. El análisis termogravimétrico (TGA) del producto no indicó ninguna pérdida de peso. Se analizó también el producto por IR y DSC. Se determinó que el producto era montelukast ácido amorfo.

Ejemplo 10: Conversión de montelukast sódico con ácido clorhídrico en isopropanol (referencia)

5 Se disolvió montelukast sódico (200 mg) en 40 ml de isopropanol. Se añadieron a esta solución 0,24 ml de ácido clorhídrico 5-6 N en isopropanol, gota a gota a temperatura ambiente. El color de la solución límpida cambió de incoloro a amarillo muy intenso, y la reacción fue exotérmica. Después de 10 minutos, se formó un precipitado. Después de 45 minutos de agitación, se filtró la suspensión y se lavó el residuo con isopropanol. El sólido amarillo intenso resultante se secó durante la noche a vacío a 40 °C.

Se analizó el sólido amarillo por IR, DSC y TGA. No se pudo analizar el sólido por NMR debido a que parte del material era insoluble en CDCl_3 . Aunque no se desea restringirse a consideraciones teóricas, el sólido amarillo puede ser una mezcla de montelukast ácido y sal HCl (con nitrógeno en la parte quinolina de la molécula).

Ejemplos 11-20: Recristalización de montelukast ácido en diferentes disolventes

10 Se llenaron diez matraces de 20 ml con 100 mg (0,17 mmol) de montelukast ácido procedente del ejemplo 9. Se disolvió el ácido en los disolventes con los resultados que se muestran en la Tabla 3 que sigue.

Se mantuvieron entonces los matraces en una cámara frigorífica a 4 °C. Después de 4 días de almacenaje en la cámara frigorífica, los contenidos de los matraces fueron los que se muestran en la Tabla 3 que sigue.

Tabla 3

Ejemplo	Disolvente	Cantidad de disolvente (ml)	Resultado inmediato	Resultado después de 4 días de almacenaje en frío
11	Tolueno	4	Solución amarilla límpida	Sólido formado
12	Acetato de etilo	4	Solución amarilla límpida	Pequeña cantidad de sólido formado
13	Metanol	4	Solución amarilla límpida	Sólido formado
14	Etanol	4	Solución amarilla límpida	Sólido formado
15	Isopropanol	4	Solución amarilla límpida	Sólido formado
16	Diclorometano	4	Solución amarilla límpida	Pequeña cantidad de sólido formado
17	Acetona	4	Solución amarilla límpida	Partículas muy finas formadas
18	Dietiléter	8	Solución turbia	Sólido formado
19	Acetonitrilo	10	Sólido pegajoso (sin disolución del ácido)	Sin cambios
20	Ácido acético glacial	4	Solución amarilla límpida	Sin cambios

15 Después del almacenaje en cámara frigorífica, los productos de los ejemplos 11, 13, 14, 15 y 18 se filtraron y se lavaron, y el sólido se secó durante la noche a vacío a 40 °C. Los rendimientos variaron de 75-85 mg.

Una vez que los productos de los ejemplos 12, 16, 17, 19, y 20 estuvieron 2 semanas más en la cámara frigorífica, el estado de estos ejemplos fue como se muestra en la Tabla 4 que sigue:

20 Tabla 4

Ejemplo	Estado
12	Se formó un sólido; el sólido se filtró, se lavó, y se secó durante la noche a vacío a 40 °C
16	Se evaporó el disolvente casi completamente; el sólido formado se filtró, se lavó, y se secó durante la noche a vacío a 40 °C
17	La solución todavía límpida (casi)

ES 2 371 549 T3

19	Se filtró el sólido, se lavó, y se secó durante la noche a vacío a 40 °C
20	La solución todavía límpida

Los espectros IR de los ejemplos 11-16, 18, y 19 fueron sustancialmente idénticos.

Los ejemplos 11-16, 18, y 19 se analizaron por DSC, con los resultados que se resumen en la Tabla 5 que sigue. La DSC del ejemplo 15 incluyó un pequeño pico antes de su pico principal. Los intervalos de fusión y el contenido en agua, determinado mediante un aparato de Karl Fisher, se muestran también en la Tabla 5.

5

Tabla 5

Ejemplo	Resultados de DSC			Intervalo de fusión (observado (°C))	Contenido en agua (% en peso)
	Inicio (°C)	Pico (°C)	Calor específico de fusión (J/g)		
11	151,0	152,3	-81,3	151,5-152,8	0,17
12	154,7	157,5	-91,5	153,2-155,2	0,51
13	154,6	156,3	-84,1	154,0-155,4	0,11
14	155,8	157,2	-79,5	154,3-155,2	0,09
15	153,1	154,7	-83,6	153,8-154,7	0,14
16	154,5	156,0	-84,3	154,2-155,1	N/A
18	153,8	156,1	-82,6	153,1-154,7	0,16
19	153,6	156,1	-84,2	152,9-154,7	0,19

Ejemplo 21: Comprimidos de montelukast ácido libre, comprimidos disgregables oralmente

	mg/comprimido	%
Montelukast ácido libre	9,68	9,68
Celulosa microcristalina silicificada	81,31	81,31
L-HPC	4,94	4,94
Aspartamo	2,59	2,59
Esencia de menta	0,99	0,99
Estearato de magnesio	0,49	0,49
Total	100	100

10 Ejemplo 22: Comprimidos de montelukast ácido libre, comprimidos disgregables oralmente

	mg/comprimido	%
Montelukast ácido libre	10,0	9,68
Celulosa microcristalina silicificada	84,5	81,31
L-HPC	5,0	4,94
Fumarato sódico de estearilo	0,5	0,49

Total	100	100
-------	-----	-----

Ejemplo 23: Comprimidos de montelukast ácido libre, comprimidos de liberación inmediata

	mg/comprimido	%
Montelukast ácido libre	10,36	5,29
Lactosa monohidrato	89,68	45,76
Celulosa microcristalina	88,99	45,50
Croscarmelosa sódica	5,98	3,05
Estearato de magnesio	0,99	0,50
Total	196	100

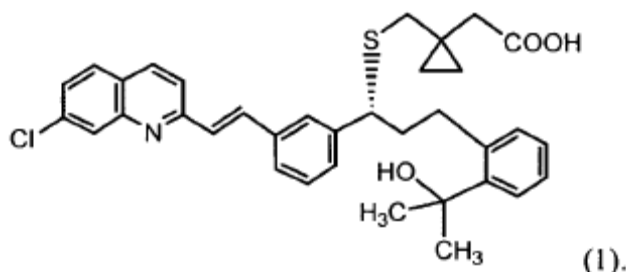
- 5 En los ejemplos 21-23 anteriores, todos los excipientes, excepto el lubricante (estearato de magnesio o fumarato sódico de estearilo) se mezclaron en un mezclador turbula durante 15 minutos a 25 rpm. Se añadió el lubricante y se continuó la mezcla durante 5 minutos. Se prepararon los comprimidos en la máquina de comprimir Korsch EK-0.

Ejemplo 24: Cápsulas de montelukast ácido libre

Se prepararon cápsulas llenando la composición descrita en el ejemplo 23 en cápsulas de tamaño 3.

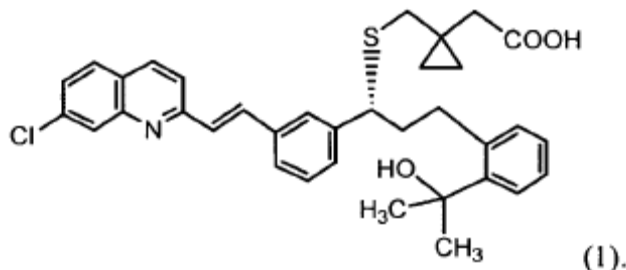
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antagonista de los leucotrienos de una forma cristalina de un compuesto de la fórmula 1:



5 que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto de la fórmula 1:



es microcristalino y tiene un tamaño de partícula inferior a 200 micras.

10 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la forma microcristalina del compuesto de la fórmula 1, tiene un tamaño medio de partícula inferior a 100 micras, preferiblemente inferior a 63 micras.

4. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-3, en la que la forma cristalina del compuesto de la fórmula 1 funde dentro del intervalo de 146 °C – 158 °C.

5. La composición según las reivindicaciones 1-4, en la que la forma cristalina del compuesto de la fórmula 1 es un anhidrato, que tiene un contenido en agua de 0,5 % en peso o menos.

15 6. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-5, que comprende de 0,1 a 100 mg del compuesto cristalino de la fórmula 1.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende 1-50 mg, preferiblemente 1-20 mg, más preferiblemente 1-10 mg del compuesto cristalino de la fórmula 1.

20 8. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 6 o 7, que comprende 1, 2, 4, 5, 8, 10 o 20 mg del compuesto cristalino de la fórmula 1.

9. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-8, formulada en una forma farmacéutica sólida que tiene la forma de un comprimido.

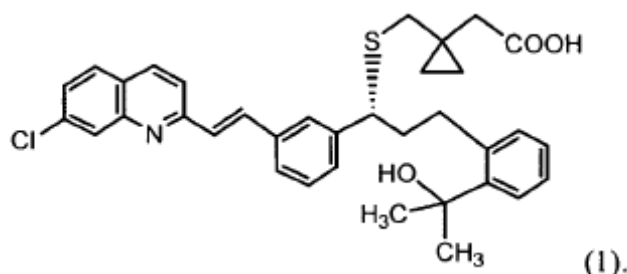
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el comprimido se produce en una máquina de comprimir que no emplea un disolvente.

25 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la cantidad del compuesto cristalino de la fórmula 1 en la masa del comprimido varía de 1-10 % en peso, tal como 2-5 % en peso.

12. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-8, formulada en una forma farmacéutica sólida que tiene la forma de una cápsula.

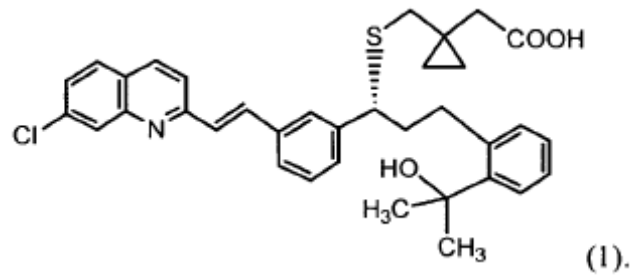
30 13. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-8, formulada en una forma farmacéutica sólida que tiene la forma de un pelet.

14. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-8, formulada en una forma farmacéutica sólida que tiene la forma de un polvo de inhalación.
15. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-14, que es una composición oral sólida de liberación inmediata.
- 5 16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15, que tiene un perfil de liberación de más del 80 % del compuesto cristalino de la fórmula 1 en 30 minutos cuando se mide por el método de las paletas de la Farmacopea Europea a 50 rpm en HCl 0,01 M en un vaso normal o en un vaso de pico según VanKel.
17. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-11, que es una forma farmacéutica que se disgrega oralmente.
- 10 18. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, cuya forma farmacéutica es un comprimido que contiene al menos 50 % de celulosa microcristalina silicificada, preferiblemente 50-90 %, más preferiblemente 60-80 % de celulosa microcristalina basado en el peso de la forma farmacéutica sólida.
19. La composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que la celulosa microcristalina silicificada, es una mezcla física íntima de dióxido de silicio coloidal con celulosa microcristalina.
- 15 20. La composición farmacéutica según la reivindicación 19, que comprende 0,1-20 % en peso de dióxido de silicio, preferiblemente 1,25-5 % en peso, tal como 2 % en peso de dióxido de silicio.
21. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 17-20, que se disgrega en la boca en 80 segundos o menos, preferiblemente en 2-50 segundos.
22. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-14, formulada como una dispersión molecular.
- 20 23. La composición farmacéutica según la reivindicación 22, formulada con el polímero farmacéuticamente aceptable polivinilpirrolidona.
24. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-23, en la que la forma cristalina del compuesto de la fórmula 1 se prepara precipitando el compuesto de la fórmula 1 a partir de una solución que contiene dicho compuesto en forma disuelta.
- 25 25. La composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que el disolvente de la solución se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos, alcoholes éteres, cetonas, ácidos orgánicos, agua, y combinaciones de los mismos, y en la que preferiblemente el hidrocarburo aromático contiene 6 a 20 átomos de carbono, tal como tolueno y benceno, los alcoholes, éteres, cetonas, y ácidos orgánicos tienen 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, isopropanol, dioxano, tetrahidrofurano, acetona y ácido acético.
- 30 26. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-25, que comprende la forma microcristalina del compuesto de la fórmula 1 según la reivindicaciones 2 o 3.
27. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la forma farmacéutica está adaptada para administración oral.
- 35 28. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de un compuesto de la fórmula 1:



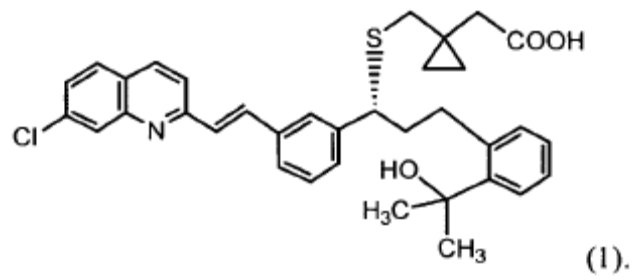
según las reivindicaciones 1-27, para uso en medicina.

29. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de un compuesto de la fórmula 1:



según las reivindicaciones 1-27, para uso como un antagonista de los leucotrienos.

30. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de un compuesto de la fórmula 1:



5 según las reivindicaciones 1-27, para tratar, prevenir o mejorar trastornos pulmonares y/o alergias.

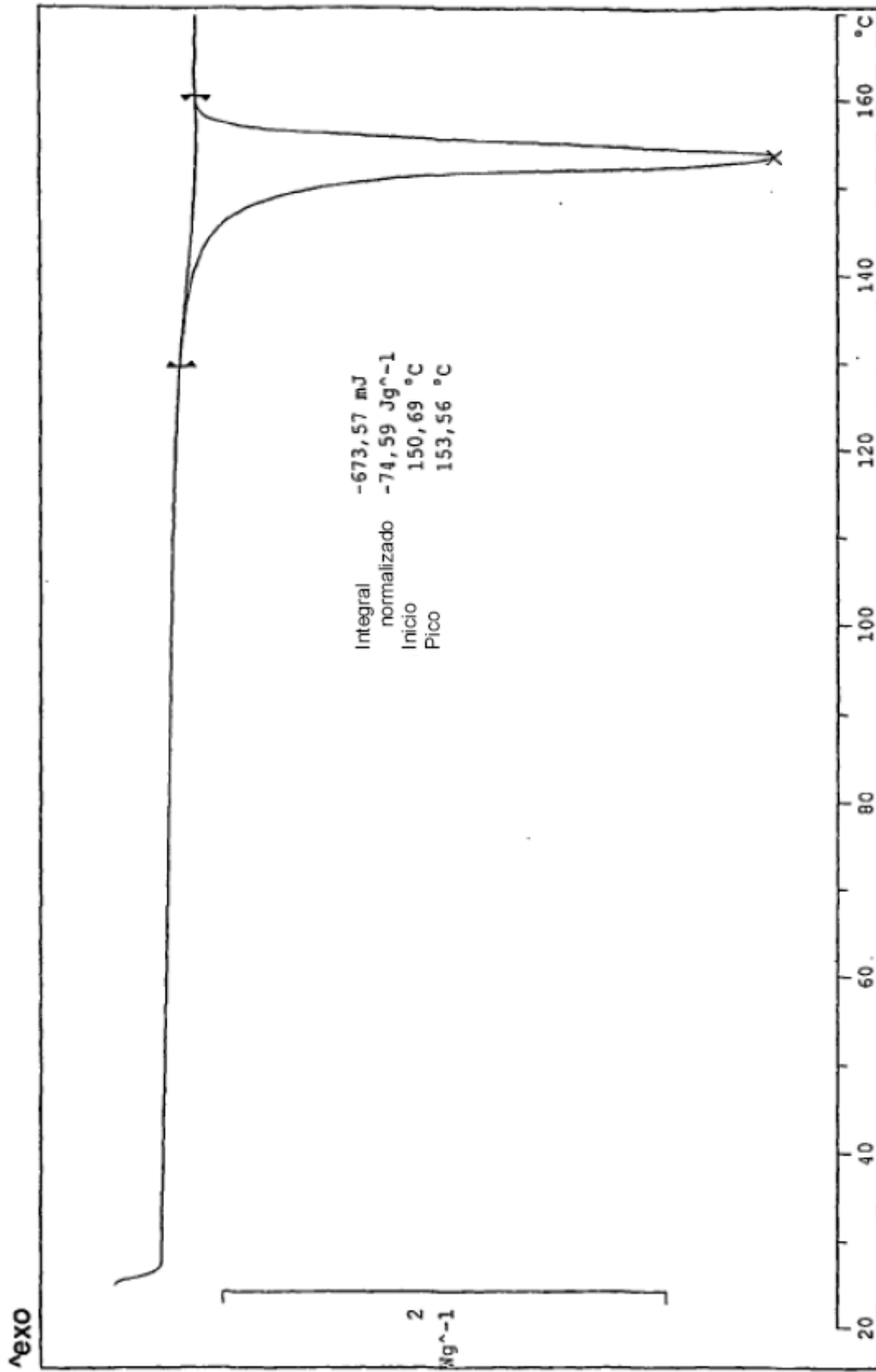


Fig. 1

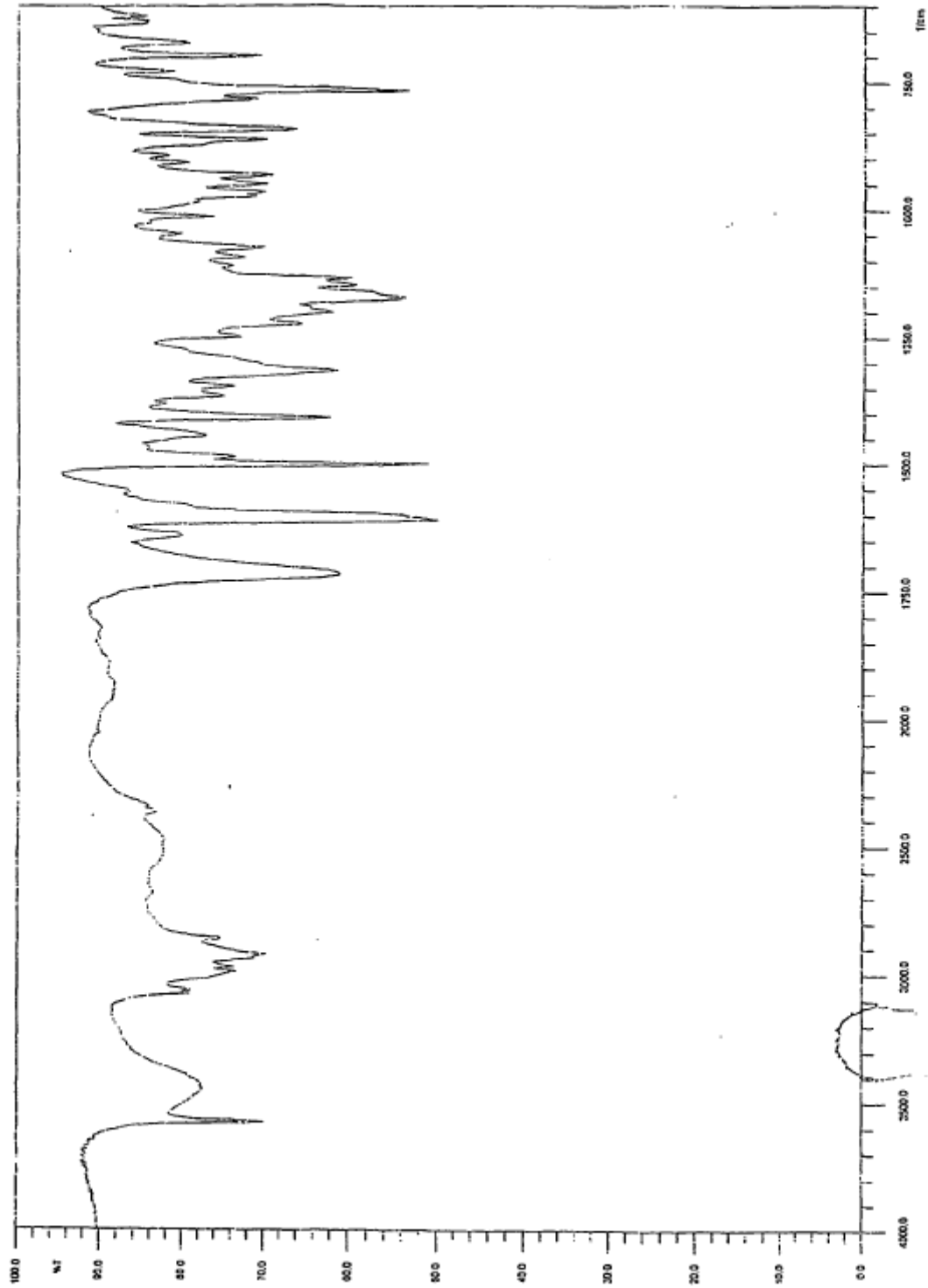


Fig. 2

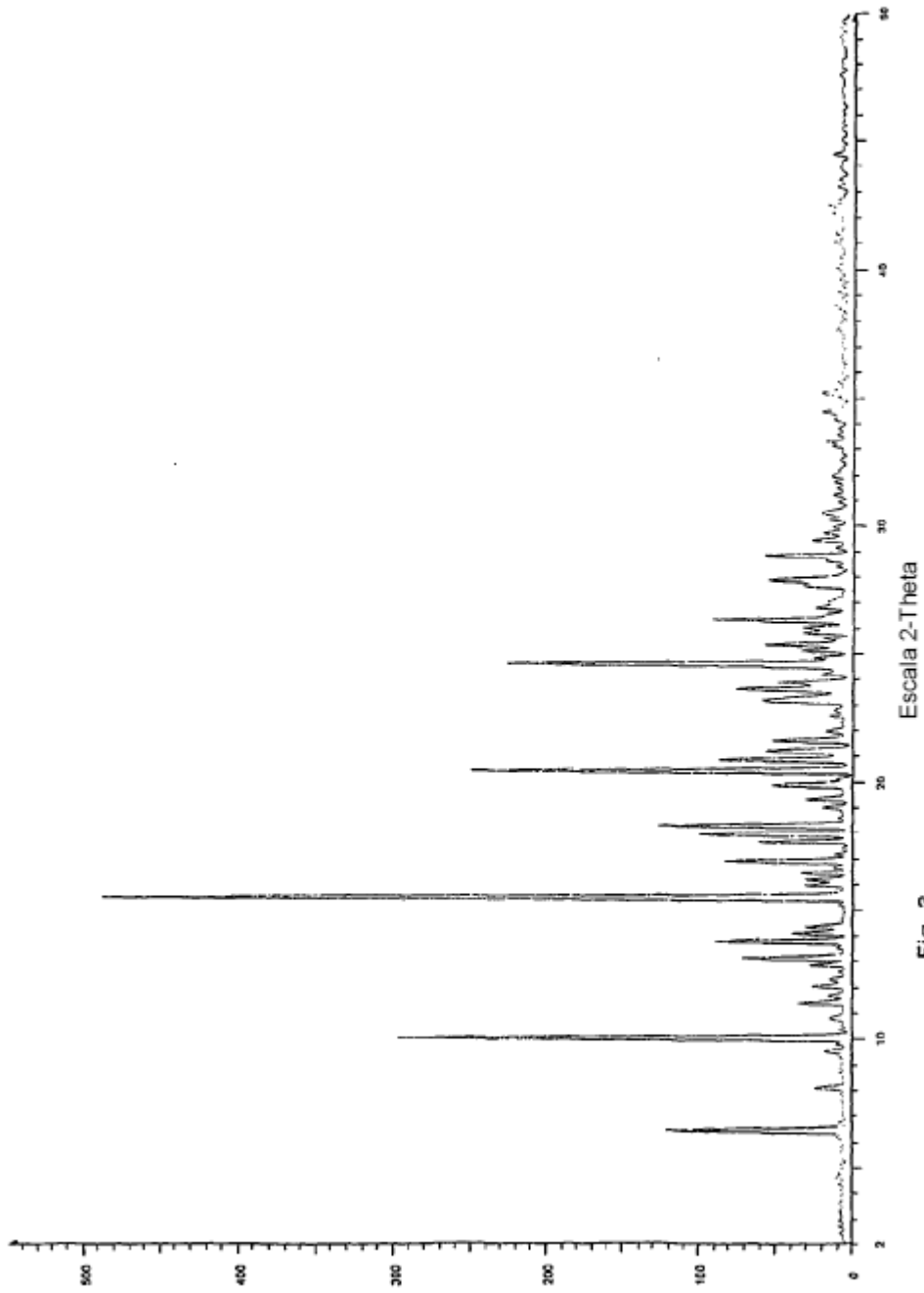


Fig. 3