

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 428**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 31/4704** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/4965** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2013 PCT/KR2013/000057**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13103262**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013 E 13733789 (5)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2800558**

54 Título: **Formulación farmacéutica estable para administración oral, que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo**

30 Prioridad:

**06.01.2012 KR 20120001954**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.06.2018**

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)**  
**214 Muha-ro Paltan-myeon**  
**Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-958, KR**

72 Inventor/es:

**KWON, TAEK KWAN;**  
**KIM, DONG HO;**  
**KIM, KYEONG SOO;**  
**KIM, YONG IL;**  
**PARK, JAE HYUN y**  
**WOO, JONG SOO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 671 428 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

Formulación farmacéutica estable para administración oral, que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica para administración oral para prevenir o tratar la rinitis alérgica o el asma, que comprende (a) una primera porción de partículas que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un ácido orgánico; y (b) una segunda porción de partículas que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

**Antecedentes de la invención**

15 "Rinitis alérgica" se refiere a un trastorno sintomático de la nariz inducido por la inflamación en la que la IgE actúa como mediador tras la exposición a un alérgeno de la membrana de la nariz. La rinitis alérgica incluye síntomas tales como la rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal, estornudos, prurito ocular, etc.

20 "Asma" se refiere a un trastorno en el que la inflamación de las vías respiratorias provoca que se inflame la mucosa bronquial y que se produzca una contracción muscular de los bronquios que restringe el flujo de aire de entrada y salida de los pulmones. El asma puede causar síntomas tales como disnea, tos severa y, en los casos graves, estado asmático, que puede llevar incluso a la muerte.

25 La rinitis alérgica y el asma se pueden presentar por separado; sin embargo, existe un estudio que muestra que aproximadamente un 58 % de los pacientes con rinitis alérgica tienen asma también y que un 85~95 % de los pacientes con asma sufre rinitis alérgica, lo que indica tasas elevadas de complicaciones entre dichos dos grupos de pacientes. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar una composición de combinación que tenga una estabilidad y una eficacia mejoradas para el tratamiento de estas dos afecciones.

30 Mientras tanto, la cetirizina es el ácido (2-(4-((4-clorofenil)fenilmetil)-1-piperazinil)etoxi)acético, y sus enantiómeros levorrotatorio y dextrorrotatorio se denominan "levocetirizina" y "dextrocetirizina", respectivamente.

35 La levocetirizina se puede obtener mediante separación de una mezcla racémica de cetirizina o síntesis asimétrica, por ejemplo, los métodos convencionales divulgados en la patente de Reino Unido N.º 2225321, o mediante la hidrólisis biocatalítica enzimática divulgada en las patentes de Estados Unidos N.ºs 4800162 y 5057427. La levocetirizina posee propiedades antihistamínicas y es útil, por tanto, como agente antialérgico y antihistamínico, y también como anticonvulsivo y broncodilatador. Asimismo, se ha aprobado el diclorhidrato de levocetirizina para el tratamiento de la rinitis alérgica y se comercializa con el nombre Xyzal (Yuhan Corporation).

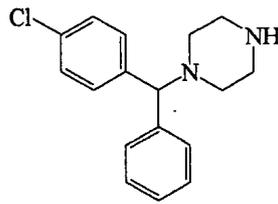
40 El montelukast es un antagonista que inhibe el receptor del cisteinil leucotrieno tipo 1 (CysLT1), que se usa para la prevención y el tratamiento de enfermedades en las que los leucotrienos actúan como mediadores. Más en particular, se ha comunicado que el montelukast es eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria crónica, sinusitis, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, conjuntivitis que incluye conjuntivitis nasal, migraña, fibrosis quística, bronquiolitis vírica y similares [véase, por ejemplo, S. E. Dahlen, *Eur. J. Pharmacol.*, 533(1-3), 40-56(2006)]. Asimismo, se ha aprobado el Singulair (MSD) que comprende montelukast sódico para el tratamiento del asma en adultos y pacientes pediátricos durante 2 años más, y actualmente está disponible en el mercado.

50 Existe un trabajo relacionado con una composición farmacéutica en un comprimido bicapa que comprende montelukast sódico, que es estable en condiciones básicas, y diclorhidrato de levocetirizina, que es estable en condiciones ácidas [R. T. Rathod, *J. Indian Med. Assoc.*, 107(8), 562-564(2009)]. En la preparación de dicha composición en forma de comprimido, es muy difícil separar por completo el montelukast y la levocetirizina entre sí. Incluso en el caso de formar un comprimido bicapa, es imposible separar mecánicamente cada principio activo por completo. Además, se requiere una máquina de comprimidos bicapa a fin de fabricar tales comprimidos.

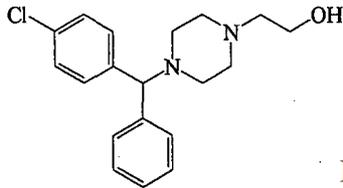
55

Asimismo, la levocetirizina también es inestable en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas, y es difícil preparar un producto estable frente al envejecimiento. Existen tres productos principales de la degradación de la levocetirizina, que incluyen una sustancia relacionada A de fórmula (I), una sustancia relacionada B de fórmula (II), y una sustancia relacionada F de fórmula (III). Las sustancias relacionadas A y B se producen mediante hidrólisis de la levocetirizina, y la sustancia relacionada F se produce mediante reacción secundaria de la levocetirizina con excipientes o agentes de liberación de la cápsula dura. De hecho, la levocetirizina muestra un aumento de la velocidad de formación de las sustancias relacionadas A, B y F en condiciones de almacenamiento acelerado y, por tanto, no es fácil proporcionar una estabilidad durante el procedimiento de fabricación de la formulación de cápsula.

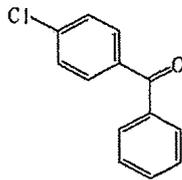
60



Fórmula (I)

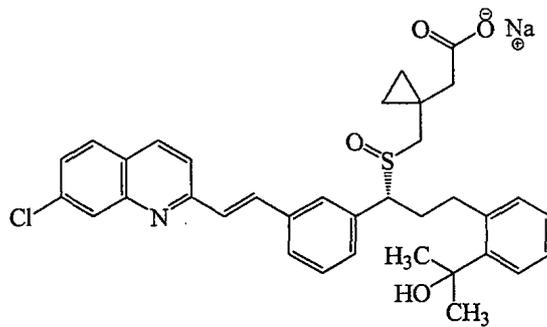


Fórmula (II)

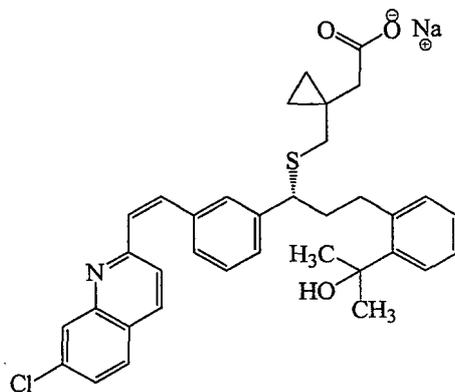


Fórmula (III)

5 El montelukast es conocido por ser inestable cuando se expone a la luz, el calor o la humedad, y produce productos degradados tales como sulfóxido de montelukast de fórmula (IV) e isómero *cis* de montelukast de fórmula (V). De acuerdo con una referencia, [véase M. M. Al Omari et al., *J. Pharm. and Biomed. Anal.*, 45, 465-471 (2007)], cuando  
 10 el comprimido masticable Singulair disponible en el mercado se exponía a la luz del sol, la cantidad de sulfóxido de montelukast aumentaba en un 2,4 % al cabo de 3 semanas; y cuando el montelukast en una solución ácida de ácido clorhídrico 0,1 M se exponía a la luz de sodio durante 6 horas, la cantidad de isómero *cis* de montelukast aumentaba en un 14,6 %. Tal como se indica en ese trabajo, no es fácil preparar un producto de montelukast estable frente al  
 15 envejecimiento.



Fórmula (IV)



Fórmula (V)

20 Durante el procedimiento de fabricación de la cápsula dura, los materiales de la cápsula y los excipientes se

emplean para mantener la forma de la cápsula y hacer más suave la superficie de la cápsula. Ejemplos de materiales de la cápsula incluyen gelatina, pululano, hipromelosa, alcohol polivinílico y similares; y ejemplos de excipientes incluyen monoglicérido diacetilado, éster de sacarosa de ácido graso, lauril sulfato sódico y similares. Asimismo, se usa un agente de liberación tal como aceite mineral, lecitina y similares para liberar fácilmente las cápsulas del molde que da forma a la cápsula.

El documento WO 2013/012199 A1 divulga una formulación de cápsula para prevenir o tratar la rinitis alérgica y el asma, que comprende dos capas separadas de una capa de montelukast y una capa de levocetirizina, preparadas granulando por separado el montelukast y la levocetirizina y aditivos para obtener gránulos o comprimidos separados y llenado una cápsula dura con dichos gránulos o comprimidos para formar capas separadas en la cápsula.

El documento 2010/107404 A1 divulga formulaciones que comprenden montelukast y cetirizina para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica. Igualmente, se describe un procedimiento de fabricación que comprende obtener una primera mezcla de montelukast y una segunda mezcla de levocetirizina y combinar las dos mezclas en una única formulación que puede ser una cápsula.

Los presentes inventores han realizado una investigación sobre una formulación de combinación que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principios activos. Han descubierto que cuando la levocetirizina y el montelukast se preparaban en comprimidos separados y se llenaba después una cápsula dura con ellos, la cantidad de sustancias relacionadas aumentaba más rápidamente en comparación con la composición en forma de comprimidos individuales con un solo principio activo debido a los materiales derivados de los excipientes y los agentes de liberación así como al contenido de humedad existente en la cápsula y, por tanto, se deterioraba la estabilidad de los principios activos. Por tanto, los presentes inventores han intentado resolver el problema y han descubierto que la producción de sustancias relacionadas con la levocetirizina y el montelukast puede ser inhibida eficazmente cuando se emplea un ácido orgánico tal como el ácido cítrico en una porción de partículas que comprende levocetirizina y, por tanto, que tiene una buena estabilidad de almacenamiento a largo plazo, incluso después de llenar una cápsula dura con los principios activos.

### Sumario de la invención

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica para administración oral que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que los principios activos se cargan en una cápsula dura para una buena estabilidad a largo plazo, para la prevención o el tratamiento de la rinitis alérgica o el asma.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de la formulación farmacéutica anterior para administración oral.

De acuerdo con otro objetivo de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica para administración oral para prevenir o tratar la rinitis alérgica o el asma, que comprende:

(a) una primera porción de partículas que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un ácido orgánico; y

(b) una segunda porción de partículas que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que dicha primera o segunda porción de partículas está en forma de minicomprimido; y dicho ácido orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico, y una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro objetivo de la presente invención, se proporciona un método para la preparación de la formulación farmacéutica, que comprende las etapas de:

(i) mezclar levocetirizina o una sal farmacéuticamente de la misma, un aditivo farmacéuticamente aceptable y un ácido orgánico, y formar un comprimido con la mezcla, en la que el ácido orgánico se emplea en una cantidad de 40 a 1000 partes en peso, basada en 100 partes de levocetirizina;

(ii) mezclar montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo farmacéuticamente aceptable, y formar un comprimido con la mezcla, y

(iii) llenar una cápsula dura con el comprimido de levocetirizina obtenido en la etapa (i) y el comprimido de montelukast obtenido en la etapa (ii).

De acuerdo con otro objetivo de la presente invención, se proporciona una formulación de cápsula preparada mediante el método anterior.

**Breve descripción de los dibujos**

Los anteriores y otros objetivos y características de la presente invención serán evidentes a partir de las siguientes descripciones de la invención, cuando se consideran junto con los dibujos adjuntos.

- 5 La Fig. 1 muestra la cantidad de sustancias relacionadas con la levocetirizina para las formulaciones de cápsula obtenidas en los Ejemplos 1 a 6 y el Ejemplo Comparativo 1 en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C / 75 % HR) durante 6 meses;
- 10 La Fig. 2 muestra la cantidad de sustancias relacionadas con el montelukast para las formulaciones de cápsula obtenidas en los Ejemplos 1 a 6 y el Ejemplo Comparativo 1 en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C / 75 % HR) durante 6 meses; y
- La Fig. 3 muestra una vista esquemática de la formulación de cápsula de la presente invención.

**Descripción detallada de la invención**

- 15 En lo sucesivo en el presente documento, se explica con detalle la presente invención.

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica para prevenir o tratar la rinitis alérgica o el asma, tal como se define en la reivindicación independiente 1.

- 20 La formulación farmacéutica de la presente invención emplea un agente antihistamínico, la levocetirizina, como primer principio activo para reducir la rinitis alérgica en etapa inicial y la reacción asmática, así como un agente anti-leucotrienos, el montelukast, como segundo principio activo para prevenir y tratar uno de los principales síntomas de la rinitis alérgica en etapa avanzada, es decir, la obstrucción nasal y el asma.

- 25 La levocetirizina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma comprendida en la primera porción de partículas de la presente invención se divulga, por ejemplo, en la solicitudes de patente europea con N.<sup>os</sup> 0058146, 0601028 y 0801064, las patentes de Reino Unido con N.<sup>os</sup> 2225320 y 2225321, la patente de Estados Unidos con N.<sup>o</sup> 5478941, y la publicación de patente internacional con N.<sup>o</sup> WO 97/37982. La sal farmacéuticamente aceptable de la levocetirizina puede incluir, si bien no se limita a las mismas, una sal de adición de ácidos de un ácido orgánico o inorgánico no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares; una sal de metal (por ejemplo, una sal de sodio o de potasio), una sal de amonio, una sal de amina, una sal de aminoácido, preferentemente diclorhidrato de levocetirizina. La cantidad de dosificación diaria de levocetirizina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 0,4 a 100 mg, preferentemente de 1 a 50 mg, más preferentemente de 2,5 a 20 mg por forma farmacéutica unitaria.

- 35 El montelukast o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprendido en la segunda porción de partículas de la presente invención es preferentemente montelukast sódico. La cantidad de dosificación diaria de montelukast o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 0,4 a 100 mg, preferentemente de 1 a 50 mg, más preferentemente de 2,5 a 20 mg por forma farmacéutica unitaria.

- 40 La formulación farmacéutica de la presente invención comprende un ácido orgánico, como agente estabilizante, en una cantidad de 400 a 1000 partes en peso, preferentemente de 50 a 500 partes en peso, basada en 100 partes de levocetirizina.

- 45 El ácido orgánico puede reducir la producción de sustancias relacionadas con la levocetirizina y sustancias relacionadas con el montelukast producidas por un excipiente y un agente de liberación de una cápsula. Si la cantidad de ácido orgánico es inferior a 40 partes en peso, el efecto sobre las estabilidades de la levocetirizina y el montelukast llega a ser insignificante; mientras tanto, la cantidad que supera 1000 partes en peso de ácido orgánico podría provocar irritación cuando se administra al cuerpo y el ácido orgánico innecesario se puede absorber en el sistema corporal.

- 50 El ácido orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico, y una mezcla de los mismos.

- 55 La formulación farmacéutica de la presente invención se puede preparar en forma de una formulación farmacéutica sólida oral seleccionada entre el grupo que consiste en polvos, gránulos, microgránulos, comprimidos y cápsulas, preferentemente en forma de cápsula.

- 60 En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica de la presente invención es una formulación de cápsula que comprende (a) una primera porción de partículas que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un ácido orgánico; y (b) una segunda porción de partículas que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que dichas porciones de partículas se envasan físicamente separadas y en una cápsula.
- 65

La primera o la segunda porción de partículas están en forma de un minicomprimido.

La primera o la segunda porción de partículas pueden comprender cada una adicionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable. El aditivo farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar entre el grupo que  
5 consiste en un diluyente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos adecuados del diluyente pueden incluir celulosa microcristalina, lactosa, Ludipress, manitol, fosfato cálcico monobásico, almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y una mezcla de los mismos. El diluyente se puede  
10 usar en una cantidad que varía de un 1 a un 99 % en peso, preferentemente de un 5 a un 95 % en peso, basada en el peso total del comprimido.

Ejemplos del disgregante pueden incluir cualquier material que muestre una disgregación estable en un medio líquido, que se selecciona entre el grupo que consiste en crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa  
15 sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón, alginato o una sal sódica del mismo, y una mezcla de los mismos. Preferentemente, el disgregante puede ser crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o una mezcla de los mismos. El disgregante se puede usar en una cantidad que varía de un 1 a un 30 % en peso, preferentemente de un 2 a un 20 % en peso, basada en el peso total del comprimido.

Ejemplos del aglutinante pueden incluir hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, polivinilpirrolidona, copovidona, macrogol, ácido silícico ligeramente anhidro, silicato de aluminio sintético, derivados de silicato tales como silicato de calcio o metasilicato aluminato de magnesio, sales fosfato tales como fosfato dibásico de calcio, sales carbonato tales como carbonato de calcio, y una mezcla de los mismos. El aglutinante se puede usar en una cantidad que varía de un 1 a un 30 % en peso, preferentemente de un 2 a un 20 % en peso, basada en el peso total del comprimido.  
20

Ejemplos del lubricante pueden incluir ácido esteárico, sales de metal del ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio, talco, sílice coloidal, éster de sacarosa de un ácido graso, aceite vegetal hidrogenado, cera de alto punto de fusión, éster de glicerilo de un ácido graso, dibehenato de glicerol y una mezcla  
25 de los mismos. El lubricante se puede usar en una cantidad que varía de un 0,3 a un 5 % en peso, preferentemente de un 0,5 a un 3 % en peso, basada en el peso total del comprimido.  
30

Asimismo, cada comprimido que comprende la primera o la segunda porción de partículas puede comprender adicionalmente una capa de revestimiento. La capa de revestimiento se puede formar sobre la superficie de al menos uno seleccionado entre dichos comprimidos con el fin de separar totalmente el montelukast y la levocetirizina.  
35

En la presente invención, el sustrato de revestimiento usado para la capa de revestimiento puede ser un compuesto de elevado peso molecular convencional. Ejemplos del sustrato de revestimiento pueden incluir hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, si bien no se limitan a los mismos. La cantidad del sustrato de revestimiento se mantiene preferentemente en un mínimo a fin  
40 de mejorar la eficacia de la producción y proporcionar a la formulación un tamaño óptimo para su administración. Por tanto, el sustrato de revestimiento se puede usar en una cantidad que varía de un 0,5 a un 20 % en peso, preferentemente de un 1 a un 10 % en peso, basada en el peso total del comprimido.

En la formulación de cápsula de la presente invención, la cápsula puede ser cualquier cápsula dura convencional que se usa generalmente en la preparación de medicamentos. Los sustratos de cápsula dura usados en la presente invención se puede seleccionar entre el grupo que consiste en gelatina, pululano (NP caps®, etc.; Capsugel), hipromelosa y alcohol polivinílico.  
45

En la presente invención, las cápsulas duras pueden tener cualquier tamaño de cápsula convencional usado en la preparación de medicamentos. El volumen interno de las cápsulas duras varía con el tamaño de las mismas: N.º 00 (0,95 ml), N.º 0 (0,68 ml), N.º 1 (0,47 ml), N.º 2 (0,37 ml), N.º 3 (0,27 ml), y N.º 4 (0,20 ml) (Suheung Capsule Co., Corea). El tamaño de la cápsula es preferentemente pequeño para comodidad de los pacientes; sin embargo, debido al límite de masa del contenido con el que se va a llenar la cápsula, el tamaño de la cápsula usada en la presente invención puede incluir el N.º 0, N.º 1, N.º 2, N.º 3, y N.º 4, preferentemente el N.º 1, N.º 2, y N.º 3.  
50  
55

La formulación farmacéutica de la presente invención se puede usar para la prevención o el tratamiento de la rinitis alérgica o el asma, y la rinitis alérgica se puede seleccionar entre el grupo que consiste en síntomas tales como la rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal, estornudos y prurito ocular.

Además, la presente invención proporciona un método para la preparación de la formulación farmacéutica, que comprende las etapas de: (i) mezclar levocetirizina o una sal farmacéuticamente de la misma, un aditivo farmacéuticamente aceptable y un ácido orgánico y formar un comprimido con la mezcla, en la que el ácido orgánico se emplea en una cantidad de 40 a 1000 partes en peso, basada en 100 partes de levocetirizina; (ii) mezclar montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo farmacéuticamente aceptable y formar  
60 un comprimido con la mezcla; y (iii) llenar una cápsula dura con el comprimido de levocetirizina obtenido en la etapa (i) y el comprimido de montelukast obtenido en la etapa (ii).  
65

El método puede comprender adicionalmente una etapa de revestimiento del comprimido producido en la etapa (i) o (ii). La formulación de cápsula preparada en la presente invención se puede administrar por vía oral y similares.

Asimismo, la presente invención proporciona una formulación de cápsula preparada mediante el método anterior.

5 La formulación de cápsula de la presente invención comprende montelukast y levocetirizina separados físicamente en la cápsula dura y, por tanto, completamente separados estos dos principios activos. Así pues, la reactividad entre los dos principios activos se puede minimizar y la estabilidad de la formulación se potencia, optimizando de este modo su eficacia terapéutica. Esto es ventajoso igualmente porque se puede usar también para la formulación de la

10 invención un método analítico preexistente para la evaluación de la estabilidad dependiente del tiempo de una formulación única, en lugar de desarrollar un nuevo método analítico. Además, el ácido orgánico comprendido en la primera porción de partículas no solo puede mejorar la estabilidad de la levocetirizina, sino que estabiliza también al montelukast.

15 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

**Ejemplo 1: Preparación de la Formulación de combinación I**

Capa de levocetirizina	Cantidad
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	25,0 mg
Ácido cítrico	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

Capa de montelukast	Cantidad
Montelukast sódico	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	5,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,0 mg
Almidón glicolato sódico	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,036 mg
Óxido de hierro rojo	0,004 mg
Agua destilada	(50,0 mg)

20 Se hicieron pasar diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress (BASF), celulosa microcristalina, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de levocetirizina. A continuación, el comprimido de levocetirizina se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo Opadry blanco (Y-1-7000, Colorcon) en agua destilada.

25

Mientras tanto, se hicieron pasar montelukast sódico, D-manitol, celulosa microcristalina, ácido silícico ligeramente anhidro, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de montelukast. Seguidamente el comprimido de montelukast se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo en agua destilada.

30

Por último, con estos dos comprimidos así obtenidos se llenó una cápsula dura N.º. 1 que estaba compuesta mayoritariamente por gelatina, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina

35

**Ejemplo 2: Preparación de la Formulación de combinación II**

40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 con la excepción de que se usó una cápsula dura que estaba compuesta mayoritariamente por pululano, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

**Ejemplo 3: Preparación de la Formulación de combinación III**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 con la excepción de que se usó una cápsula dura que estaba compuesta mayoritariamente por hipromelosa, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

**Ejemplo 4: Preparación de la Formulación de combinación IV**

Capa de levocetirizina	Cantidad
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	25,0 mg
Ácido tartárico	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

10

Capa de montelukast	Cantidad
Montelukast sódico	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	5,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,0 mg
Almidón glicolato sódico	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,036 mg
Óxido de hierro rojo	0,004 mg
Agua destilada	(50,0 mg)

15

Se hicieron pasar diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress, celulosa microcristalina, ácido tartárico, croscarmelosa sódica, ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de levocetirizina. A continuación, el comprimido de levocetirizina se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo Opadry blanco (Y-1-7000) en agua destilada.

20

Mientras tanto, se hicieron pasar montelukast sódico, D-manitol, celulosa microcristalina, ácido silícico ligeramente anhidro, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de montelukast. Seguidamente el comprimido de montelukast se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo en agua destilada.

25

Por último, con estos dos comprimidos así obtenidos se llenó una cápsula dura N.º. 1 que estaba compuesta mayoritariamente por gelatina, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

30

**Ejemplo 5: Preparación de la Formulación de combinación V.**

Capa de levocetirizina	Cantidad
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	25,0 mg
Ácido succínico	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

Capa de montelukast	Cantidad
Montelukast sódico	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	5,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,0 mg
Almidón glicolato sódico	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,036 mg
Óxido de hierro rojo	0,004 mg
Agua destilada	(50,0 mg)

5 Se hicieron pasar diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress, celulosa microcristalina, ácido succínico, croscarmelosa sódica, ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de levocetirizina. A continuación, el comprimido de levocetirizina se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo Opadry blanco (Y-1-7000) en agua destilada.

10 Mientras tanto, se hicieron pasar montelukast sódico, D-manitol, celulosa microcristalina, ácido silícico ligeramente anhidro, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y se prensaron para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de montelukast. Seguidamente el comprimido de montelukast se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo en agua destilada.

15 Por último, con estos dos comprimidos así obtenidos se llenó una cápsula dura N.º. 1 que estaba compuesta mayoritariamente por gelatina, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

## 20 Ejemplo 6: Preparación de la Formulación de combinación VI

Capa de levocetirizina	Cantidad
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	25,0 mg
Ácido ascórbico	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

Capa de montelukast	Cantidad
Montelukast sódico	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	5,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,0 mg
Almidón glicolato sódico	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,036 mg
Óxido de hierro rojo	0,004 mg
Agua destilada	(50,0 mg)

25 Se hicieron pasar diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress, celulosa microcristalina, ácido ascórbico, croscarmelosa sódica, ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de levocetirizina. A continuación, el comprimido de levocetirizina se revistió con una solución de

revestimiento preparada disolviendo Opadry blanco (Y-1-7000) en agua destilada.

- 5 Mientras tanto, se hicieron pasar montelukast sódico, D-manitol, celulosa microcristalina, ácido silícico ligeramente anhidro, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y se prensaron para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de montelukast. Seguidamente el comprimido de montelukast se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo en agua destilada.
- 10 Por último, con estos dos comprimidos así obtenidos se llenó una cápsula dura N.º. 1 que estaba compuesta mayoritariamente por gelatina, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

**Ejemplo Comparativo 1: Preparación de la Formulación de combinación VII**

15

Capa de levocetirizina	Cantidad
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	30,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

Capa de montelukast	Cantidad
Montelukast sódico	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	5,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,0 mg
Almidón glicolato sódico	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,036 mg
Óxido de hierro rojo	0,004 mg
Agua destilada	(50,0 mg)

- 20 Se hicieron pasar diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de levocetirizina. A continuación, el comprimido de levocetirizina se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo Opadry blanco (Y-1-7000) en agua destilada.

- 25 Mientras tanto, se hicieron pasar montelukast sódico, D-manitol, celulosa microcristalina, ácido silícico ligeramente anhidro, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de montelukast. Seguidamente el comprimido de montelukast se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo en agua destilada.
- 30

Por último, con estos dos comprimidos así obtenidos se llenó una cápsula dura N.º. 1 que estaba compuesta mayoritariamente por gelatina, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

35

**Ejemplo Comparativo 2: Preparación de la Formulación de combinación VIII**

- 40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo Comparativo 1 con la excepción de que se usó una cápsula dura que estaba compuesta mayoritariamente por pululano, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

**Ejemplo Comparativo 3: Preparación de la Formulación de combinación IX**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo Comparativo 1 con la excepción de que se usó una cápsula dura que estaba compuesta mayoritariamente por hipromelosa, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

**Ejemplo Comparativo 4: Preparación de la Formulación de combinación X**

Capa de levocetirizina	Cantidad
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	25,0 mg
Ácido fosfórico	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

10

Capa de montelukast	Cantidad
Montelukast sódico	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	5,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,0 mg
Almidón glicolato sódico	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,036 mg
Óxido de hierro rojo	0,004 mg
Agua destilada	(50,0 mg)

15

Se hicieron pasar diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y se añadió ácido fosfórico, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de levocetirizina. A continuación, el comprimido de levocetirizina se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo Opadry blanco (Y-1-7000) en agua destilada.

20

Mientras tanto, se hicieron pasar montelukast sódico, D-manitol, celulosa microcristalina, ácido silícico ligeramente anhidro, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de montelukast. Seguidamente el comprimido de montelukast se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo en agua destilada.

25

Por último, con estos dos comprimidos así obtenidos se llenó una cápsula dura N.º. 1 que estaba compuesta mayoritariamente por gelatina, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

30

**Ejemplo Comparativo 5: Preparación de la Formulación de combinación XI**

Capa de levocetirizina	Cantidad
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	25,0 mg
Hidróxido sódico	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

Capa de montelukast	Cantidad
Montelukast sódico	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	5,0 mg
Hidroxipropilcelulosa	4,0 mg
Almidón glicolato sódico	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg
Hidroxipropilcelulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Óxido de hierro amarillo	0,036 mg
Óxido de hierro rojo	0,004 mg
Agua destilada	(50,0 mg)

5 Se hicieron pasar diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress, celulosa microcristalina, hidróxido sódico, croscarmelosa sódica, ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de levocetirizina. A continuación, el comprimido de levocetirizina se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo Opadry blanco (Y-1-7000) en agua destilada.

10 Mientras tanto, se hicieron pasar montelukast sódico, D-manitol, celulosa microcristalina, ácido silícico ligeramente anhidro, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de montelukast. Seguidamente el comprimido de montelukast se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo en agua destilada.

15 Por último, con estos dos comprimidos así obtenidos se llenó una cápsula dura N.º. 1 que estaba compuesta mayoritariamente por gelatina, a fin de obtener una formulación de cápsula que comprendía 10 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

#### 20 **Ejemplo Comparativo 6: Preparación de un comprimido de levocetirizina (comprimido único)**

	Cantidad
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	30,0 mg
Hidróxido sódico	5,0 mg
Croscarmelosa sódica	3,0 mg
Ácido silícico ligeramente anhidro	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

25 Se hicieron pasar diclorhidrato de levocetirizina, Ludipress, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio a través de un tamiz y se mezclaron, y la mezcla se prensó para dar un comprimido usando un punzón redondo que tenía un diámetro de 5,5 mm a fin de obtener un comprimido de levocetirizina. A continuación, el comprimido de levocetirizina se revistió con una solución de revestimiento preparada disolviendo Opadry blanco (Y-1-7000) en agua destilada.

#### 30 **Ejemplo experimental 1: Ensayo de estabilidad en condiciones aceleradas**

35 Las formulaciones de combinación en cápsula que comprenden levocetirizina y montelukast preparadas en los Ejemplos 1 a 6 y en los Ejemplos Comparativos 1 a 5, y el comprimido único de levocetirizina preparado en el Ejemplo Comparativo 6 se almacenaron en las siguientes condiciones de almacenamiento acelerado. Las cantidades de sustancias relacionadas con la levocetirizina y el montelukast (impurezas) se midieron a fin de comparar la estabilidad de las formulaciones. Los resultados se muestran en la Tablas 3 y 4, y en las Figs. 1 y 2.

#### <Condiciones de almacenamiento acelerado>

40 Condiciones de almacenamiento: contenidos en una botella de HDPE a 40 °C, 75 % HR  
 Duración del ensayo: Inicial y 6 meses  
 Objetivo del análisis: levocetirizina y sustancias relacionadas con la levocetirizina, y montelukast y sustancias relacionadas con el montelukast.

## ES 2 671 428 T3

### <Condiciones de análisis de la levocetirizina y sustancias relacionadas con la misma>

- 5 Columna: Columna Symmetry Shield RP18 para HPLC (Waters) que tiene un tubo de acero inoxidable (diámetro interno de 4,6 mm x longitud de 25 cm) relleno con gel de sílice con grupos octadecilsililo (tamaño de partícula: 5 µm)  
 Eluyentes: A - Agua destilada (DW) : Acetonitrilo : Ácido trifluoroacético (TFA) al 10 % = 69 : 30 : 1 (v/v/v)  
 B - DW : Acetonitrilo : TFA al 10 % = 29 : 70 : 1 (v/v/v)

[Tabla 1]

Condiciones de elución		
Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	100	0
2	100	0
30	25	75
40	100	0
50	100	0

- 10 Detector: Detector de absorción UV (absorbancia a 230 nm)  
 Caudal: 1,2 ml/min  
 Temperatura de la columna: 30 °C

### 15 <Condiciones de análisis del montelukast y sustancias relacionadas con el mismo>

- 20 Columna: Columna Zorbax SB-Phenyl para HPLC (Agilent Zorbax) con un tubo de acero inoxidable (diámetro interno de 4,6 mm x longitud de 25 cm) relleno con gel de sílice con grupos diisopropil fenetilo (tamaño de partícula: 5 µm)  
 Eluyentes: A - Agua destilada que contiene TFA al 0,1 %  
 B - Acetonitrilo que contiene TFA al 0,1 %

[Tabla 2]

Condiciones de elución		
Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	60	40
20	10	90
30	10	90
31	60	40
35	60	40

- 25 Detector: Detector de absorción UV (absorbancia a 238 nm)  
 Caudal: 1,5 ml/min  
 Temperatura de la columna: 25 °C

- 30 Los cambios del contenido de las sustancias relacionadas con la levocetirizina A, B y F se muestran en la Tabla 3, y los cambios del contenido de las sustancias relacionadas con el montelukast, es decir, sulfóxido de montelukast e isómero *cis* de montelukast, se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 3]

Cambios de las sustancias relacionadas con la levocetirizina								
Muestra	Inicial				6 meses			
	Sust. relac. A (%)	Sust. relac. B (%)	Sust. relac. F (%)	Sust. relac. totales (%)	Sust. relac. A (%)	Sust. relac. B (%)	Sust. relac. F (%)	Sust. relac. totales (%)
Ej. 1	0,01	0,02	0,00	0,08	0,04	0,04	0,02	0,14

ES 2 671 428 T3

Ej. 2	0,01	0,01	0,00	0,06	0,03	0,03	0,01	0,11
Ej. 3	0,01	0,01	0,00	0,06	0,03	0,03	0,01	0,10
Ej. 4	0,01	0,02	0,00	0,07	0,04	0,05	0,03	0,18
Ej. 5	0,01	0,02	0,00	0,08	0,04	0,04	0,03	0,17
Ej. 6	0,01	0,02	0,00	0,08	0,04	0,04	0,03	0,17
Ej. Comp. 1	0,01	0,02	0,00	0,12	0,32	0,31	0,35	1,13
Ej. Comp. 2	0,01	0,02	0,00	0,08	0,22	0,19	0,26	0,86
Ej. Comp. 3	0,01	0,02	0,00	0,08	0,15	0,13	0,15	0,62
Ej. Comp. 4	0,01	0,02	0,00	0,09	0,27	0,29	0,23	0,93
Ej. Comp. 5	0,01	0,02	0,00	0,09	0,56	0,62	0,52	2,13
Ej. Comp. 6	0,01	0,02	0,00	0,08	0,04	0,04	0,00	0,12

[Tabla 4]

Cambios de las sustancias relacionadas con el montelukast						
Muestra	Inicial			6 meses		
	Sulfóxido de montelukast (%)	Isómero <i>cis</i> de montelukast (%)	Sust. relac. totales (%)	Sulfóxido de montelukast (%)	Isómero <i>cis</i> de montelukast (%)	Sust. relac. totales (%)
Ej. 1	0,08	0,03	0,15	0,15	0,06	0,28
Ej. 2	0,09	0,03	0,16	0,12	0,05	0,23
Ej. 3	0,08	0,03	0,15	0,10	0,04	0,19
Ej. 4	0,08	0,03	0,16	0,15	0,06	0,30
Ej. 5	0,08	0,03	0,16	0,16	0,07	0,31
Ej. 6	0,09	0,03	0,15	0,17	0,06	0,33
Ej. Comp. 1	0,08	0,04	0,16	0,33	0,12	0,65
Ej. Comp. 2	0,08	0,03	0,15	0,25	0,09	0,55
Ej. Comp. 3	0,08	0,03	0,15	0,26	0,08	0,52
Ej. Comp. 4	0,08	0,03	0,15	0,34	0,13	0,67
Ej. Comp. 5	0,08	0,03	0,15	0,14	0,06	0,25

5 Tal como se muestra en la Tablas 3 y 4, y las Figs. 1 y 2, las formulaciones de combinación en cápsula de levocetirizina y montelukast que emplean un ácido orgánico como agente estabilizante de acuerdo con los Ejemplos 1 a 6, y el comprimido único de acuerdo con el Ejemplo Comparativo 6 dieron como resultado cambios insignificantes en condiciones de almacenamiento acelerado tras 6 meses y, por tanto, exhibían una estabilidad de almacenamiento excepcionalmente buena.

10

Por el contrario, las formulaciones de combinación en cápsula de levocetirizina y montelukast sin un ácido orgánico de acuerdo con los Ejemplos Comparativos 1 a 3 mostraban un aumento de sustancias relacionadas de aproximadamente 2-10 veces en comparación con las formulaciones de cápsula de la invención de los Ejemplos 1 a 6 en condiciones de almacenamiento acelerado tras 6 meses. Asimismo, las formulaciones de combinación en cápsula de levocetirizina y montelukast que comprendían un ácido inorgánico, es decir, el Ejemplo Comparativo 4, y que comprendían un agente alcalinizante, es decir, el Ejemplo Comparativo 5, exhibían un mayor nivel de sustancias relacionadas en comparación con las muestras que comprendían un ácido orgánico. En particular, era destacable que las muestras con un ácido orgánico de acuerdo con los Ejemplos 1 a 6 permitían solamente una cantidad despreciable de la sustancia relacionada con la levocetirizina F, en comparación con otras muestras. Por tanto, se descubrió que se puede añadir un ácido orgánico como agente estabilizante a la formulación de cápsula que comprende levocetirizina y montelukast para mejorar la estabilidad global de la formulación.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, se ha de reconocer que los expertos en la técnica pueden realizar modificaciones y cambios a la invención que también caen dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica para administración oral para prevenir o tratar la rinitis alérgica o el asma, que comprende:
- 5
- (a) una primera porción de partículas que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un ácido orgánico; y
  - (b) una segunda porción de partículas que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 10
- en la que dichas primera o segunda porciones de partículas están en forma de minicomprimido; y dicho ácido orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ascórbico, y una mezcla de los mismos.
- 15
2. La formulación farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende dicho ácido orgánico en una cantidad de 40 a 1000 partes en peso, basada en 100 partes de levocetirizina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20
3. La formulación farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende dicho ácido orgánico en una cantidad de 50 a 500 partes en peso, basada en 100 partes de levocetirizina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25
4. La formulación farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, que es una formulación de cápsula.
- 30
5. La formulación farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha cápsula es una cápsula dura.
- 35
6. La formulación farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha cápsula está hecha de un material seleccionado entre el grupo que consiste en gelatina, pululano, hipromelosa y alcohol polivinílico.
- 40
7. La formulación farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dichas primera y segunda porciones de partículas se envasan físicamente separadas y en una cápsula.
- 45
8. La formulación farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dichas primera y segunda porciones de partículas comprenden adicionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en un diluyente, un disgregante, un aglutinante, un lubricante y una mezcla de los mismos.
- 50
9. La formulación farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho minicomprimido comprende adicionalmente una capa de revestimiento.
- 55
10. La formulación farmacéutica para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha rinitis alérgica se selecciona entre el grupo que consiste en rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal, estornudos y prurito ocular.
- 60
11. Un método para preparar una formulación de cápsula, que comprende las etapas de:
- (i) mezclar levocetirizina o una sal farmacéuticamente de la misma, un aditivo farmacéuticamente aceptable y un ácido orgánico, y formar un comprimido con la mezcla, en la que el ácido orgánico se emplea en una cantidad de 40 a 1000 partes en peso, basada en 100 partes de levocetirizina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
  - (ii) mezclar montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo farmacéuticamente aceptable y formar un comprimido con la mezcla; y
  - (iii) llenar una cápsula dura con dicho comprimido de levocetirizina obtenido en la etapa (i) y dicho comprimido de montelukast obtenido en la etapa (ii).
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente revestir dicho comprimido preparado en las etapas (i) o (ii).
13. Una formulación de cápsula preparada mediante el método de acuerdo con la reivindicación 11.

FIG. 1

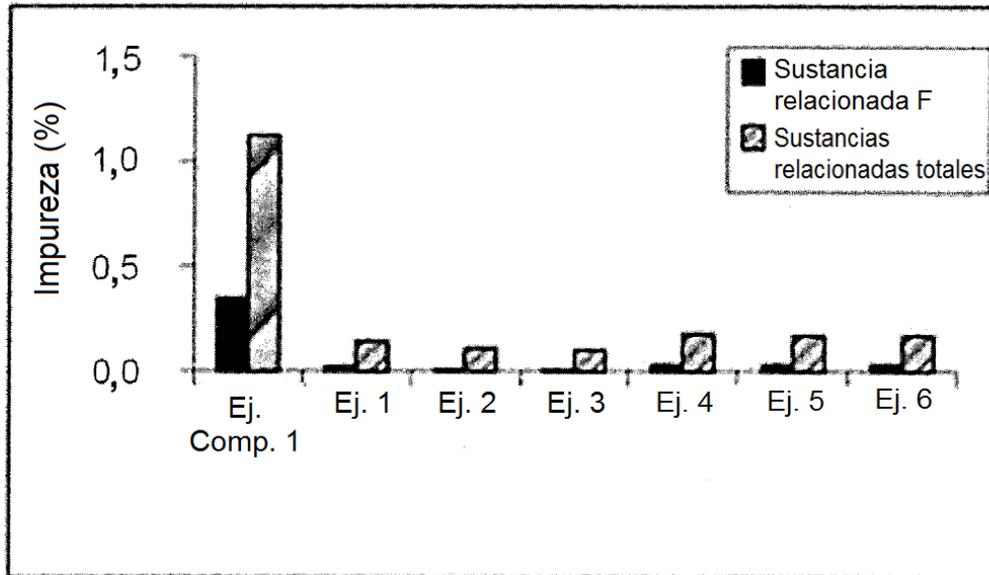
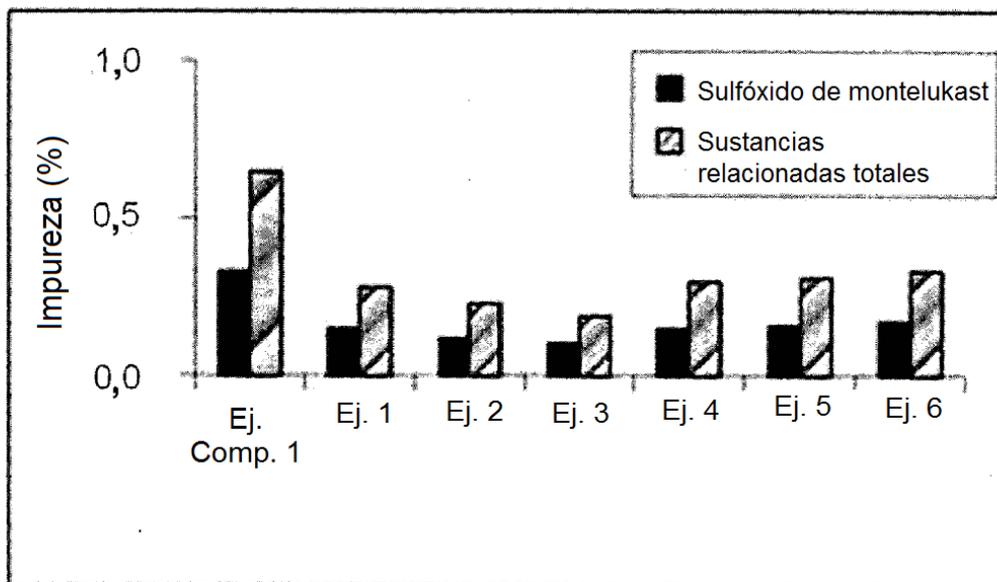
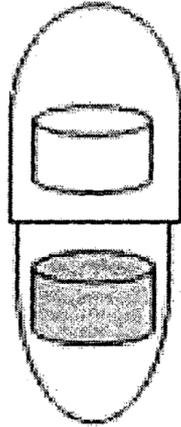


FIG. 2



**FIG. 3**



Capa de levocetirizina

Capa de montelukast