

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 244**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2011 E 14174035 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2799071**

54 Título: **Levocetirizina y montelukast para el tratamiento de la gripe y del resfriado común**

30 Prioridad:

16.06.2010 US 355520 P

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

22.03.2019

73 Titular/es:

**INFLAMMATORY RESPONSE RESEARCH, INC.
(100.0%)**

**515 E. Micheltorena, Suite G
Santa Barbara, CA 93103, US**

72 Inventor/es:

CHANDLER, BRUCE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 705 244 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

Levocetirizina y montelukast para el tratamiento de la gripe y del resfriado común

- 5 La presente solicitud se refiere a una combinación de levocetirizina y montelukast para usar en el tratamiento de la gripe o el resfriado común, en el que la combinación reduce la duración de la gripe o el resfriado común.

Antecedentes

- 10 La gripe puede incluir una infección vírica contagiosa aguda caracterizada por la inflamación aguda del tracto respiratorio y por fiebre, escalofríos, dolor muscular, y postración. La gripe puede incluir también cualquiera de las diversas infecciones víricas de los animales domésticos caracterizadas generalmente por inflamación aguda, fiebre e implicación respiratoria. Aunque no tan grave como la gripe, un resfriado común, que puede ser producido por más de 200 virus diferentes, puede incluir congestión de la cabeza y el pecho.

- 15 Los intentos típicos para combatir la gripe utilizan vacunas. Lamentablemente, estas no atacan los virus en su entrada y salida primarias del cuerpo humano, la nariz y la garganta. Además, se necesitan nuevas vacunas para nuevas cepas del virus y no son fácilmente escalables. Cada año, se crean vacunas solo para un puñado de cepas de la gripe, dejando a las personas sin una protección comprehensiva de la gripe; se estima un retraso de seis meses para crear una vacuna en respuesta a una pandemia. Además, las vacunas no se pueden usar por personas que tengan alergia a huevos de pollo o timerosal, personas que hayan tenido una reacción grave a una vacunación de la gripe, personas que hayan desarrollado síndrome de Guillain-Barre (GBS) en los 6 meses posteriores a vacunarse contra un virus de la gripe, niños menores de 6 meses de edad que tengan una enfermedad de moderada a grave con fiebre.

- 25 Otros intentos para combatir la gripe han utilizado bloqueantes del canal M2 e inhibidores de la neuraminidasa (por ejemplo, Tamiflu® y Relenza®). Lamentablemente, el tratamiento existente de la gripe, por ejemplo, el inhibidor de la neuraminidasa prototipo, oseltamivir (Tamiflu®), no ha mostrado disminuir la incidencia de infecciones en el tracto respiratorio inferior en pacientes con gripe. Además, zanamivir (Relenza®) no está indicado en pacientes con enfermedad respiratoria subyacente o enfermedad cardíaca o con una edad inferior a 7 años. "En conclusión, los inhibidores de la neuraminidasa tienen una modesta eficacia frente a los síntomas de la gripe en adultos por otra parte sanos. Los inhibidores de la neuraminidasa pueden ser considerados como opcionales para reducir los síntomas de la gripe estacional". Artículo de revisión de Cochrane: Jefferson, et. al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. BMJ 8 de Dic. de 2009;339:b5106.

- 35 El documento WO-A-99/32125 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden preferentemente el antagonista del leucotrieno montelukast combinado con un fármaco antihistamínico tal como cetirizina o fexofenadina. Las composiciones son para su uso en el tratamiento de, entre otras, enfermedades del tracto respiratorio tales como resfriados comunes y sinusitis. El documento US-A-2006/0263350 divulga una composición farmacéutica tópica para su aplicación a la mucosa nasal u ocular que comprende, en una realización preferida, una combinación de cetirizina y montelukast. Las formulaciones se pueden usar para el tratamiento de la rinitis alérgica o no alérgica.

40 Sigue existiendo una importante necesidad sin cumplir para una estrategia terapéutica para tratar la gripe, el resfriado común, inflamación aguda, inflamación subaguda, e inflamación crónica, que aborda uno o más de los mecanismos patológicos subyacentes.

45

Sumario

- 50 La presente invención se refiere a una combinación de levocetirizina y montelukast para su uso en el tratamiento de la gripe o el resfriado común, en la que la combinación reduce la duración de la gripe o el resfriado común. La composición puede comprender elementos de liberación convencionales y/o modificados, que proporcionan la administración del fármaco al paciente.

- 55 En algunas realizaciones, las formulaciones de la combinación pueden incluir, por ejemplo, un comprimido bicapa, que comprende levocetirizina y montelukast en capas separadas, para la administración diaria. Como alternativa, cada medicamento se puede administrar por separado (un comprimido de levocetirizina y un comprimido de montelukast por día en la noche). En algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, tanto como una única formulación o como formulaciones separadas, puede administrarse durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 días para el tratamiento de infecciones víricas. de acuerdo con la invención, La infección vírica es una infección del tracto respiratorio superior (URI), es decir, el resfriado común o la gripe. Los comprimidos bicapa o los comprimidos separados se pueden envasar en un blíster suministrado para un ciclo de tratamiento de 7 a 10 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones. En algunas realizaciones, una combinación de levocetirizina y montelukast, como una única formulación, tal como un comprimido bicapa, o como formulaciones separadas, puede administrarse durante aproximadamente 15, 20, 30, 60, 90,120, 150,180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 días o más para el tratamiento de la inflamación crónica. Los comprimidos bicapa o los comprimidos separados se pueden envasar en un blíster suministrado para un ciclo de tratamiento de 30 días, con instrucciones que incluyen indicaciones, instrucciones de administración y precauciones.

65

En algunas realizaciones, el tratamiento de la gripe comprende administrar a un individuo un primer compuesto y un segundo compuesto, donde el primer compuesto es levocetirizina y el segundo compuesto es montelukast.

5 En algunas realizaciones, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran más o menos simultáneamente. En otras realizaciones, el primer compuesto se administra antes del segundo compuesto. En otras realizaciones más, el primer compuesto se administra con posterioridad al segundo compuesto.

Un aspecto de la invención es reducir la duración de los síntomas de la gripe en un individuo.

10 En algunas realizaciones, tratar un resfriado común comprende administrar a un individuo un primer compuesto y un segundo compuesto, donde el primer compuesto es levocetirizina y el segundo compuesto es montelukast.

15 En algunas realizaciones, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran más o menos simultáneamente. En otras realizaciones, el primer compuesto se administra antes del segundo compuesto. En otras realizaciones más, el primer compuesto se administra con posterioridad al segundo compuesto.

Otros aspectos de la invención es reducir la duración de los síntomas de un resfriado común.

20 En algunas realizaciones, la etapa de tratamiento comprende administrar a un individuo un primer compuesto y un segundo compuesto, donde el primer compuesto es levocetirizina y el segundo compuesto es montelukast.

25 En algunas realizaciones, el primer compuesto y el segundo compuesto se administran casi simultáneamente. En otras realizaciones, el primer compuesto se administra antes del segundo compuesto. En otras realizaciones más, el primer compuesto se administra con posterioridad al segundo compuesto.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 muestra un diagrama del mecanismo de acción antiinflamatorio propuesto de levocetirizina y montelukast utilizando una ruta modelo esteroide.

35 La Figura 2 (referencia) muestra imágenes de TC radiográficas digitales tomadas a través del aspecto medio de la nariz y los senos paranasales de un varón mayor de noventa años que presenta rinosinusitis crónica sin poliposis nasal (CRSsNP) (véase el Ejemplo 5; referencia). La Fig. 2A y la Fig. 2B muestran imágenes de TC tomadas antes del tratamiento. La Fig. 2C y la Fig. 2D muestran imágenes de TC tomadas después de tres y una semana y media de tratamiento con la medicación combinada, levocetirizina más montelukast. La Figura 3 (referencia) muestra fotografías endoscópicas tomadas durante el curso del tratamiento de una paciente femenina de setenta y siete años de edad con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (CRSwNP) manifestada como una pérdida del sentido del gusto y el olfato (Véase el Ejemplo 6; referencia). La Fig. 3A muestra una fotografía endoscópica tomada a tiempo cero, se muestran pólipos intranasales en la fosa izquierda (a las 6-10 en punto) y pólipos en el maxilar izquierdo (a las tres en punto) con hiperplasia inflamada crónicamente. La Fig. 3B muestra una fotografía endoscópica tomada a los cuatro meses tras el inicio del tratamiento combinado de levocetirizina más montelukast. La Fig. 3C muestra una fotografía endoscópica tomada a los 10 meses tras el inicio del tratamiento combinado de levocetirizina más montelukast.

45

Descripción detallada

50 Las presentes realizaciones se refieren a la combinación de levocetirizina y montelukast como medicamento para su uso en el tratamiento de la gripe o el resfriado común. La administración de levocetirizina y montelukast en combinación presenta efectos sinérgicos y resultados inesperadamente superiores en el tratamiento de la gripe o el resfriado común, en el que dicha combinación reduce la duración de la gripe o el resfriado común.

55 La levocetirizina es un antihistamínico y el montelukast es un antagonista del receptor de leucotrienos. Tal como se describe en el presente documento, la sinergia entre levocetirizina y montelukast acorta el curso de los procesos de enfermedad, disminuyendo de este modo la morbilidad y la mortalidad. Esta terapia combinada también puede mejorar la calidad de vida a partir de la mejora de los propios síntomas/efectos secundarios/proceso de la enfermedad, y puede disminuir los costes de atención médica. Este efecto sinérgico se puede observar en el uso de una combinación de levocetirizina y montelukast para tratar dichas enfermedades.

60 Levocetirizina, un potente antihistamínico H1, actúa principalmente regulando por defecto el receptor H1 en la superficie de mastocitos y basófilos para bloquear la liberación de histamina mediada por IgE que produce los síntomas cardinales de la rinitis alérgica: estornudos, rinorrea, congestión nasal, comezón en el paladar, y ojos rojos con picazón y llorosos. La levocetirizina ofrece un tiempo corto hasta el nivel plasmático máximo, 0,9 horas, un tiempo corto hasta el estado estacionario, 40 horas, un bajo volumen de distribución, 0,4 l/kg, y una afinidad mejorada del receptor de 5 veces sobre la mepiramina de primera generación en un pH ácido (muchas patologías inflamatorias agudas se asocian con acidosis, un pH fisiológico bajo). La levocetirizina tiene una ocupación del receptor a las 24 horas de -75 %, la

65

más alta de las antihistamínicas disponibles comercialmente. La ocupación de los receptores de los antihistamínicos de segunda generación parece correlacionarse con la actividad farmacodinámica en los estudios cutáneos de ronchas y brotes y con eficacia en los estudios de cámara de estimulación con alérgenos. La levocetirizina está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne y la urticaria idiopática crónica hasta los seis meses de edad.

La levocetirizina se ha establecido objetivamente como el más potente de los cinco antihistamínicos de generación moderna a través de datos de ronchas y brotes inducidos por histamina. Por ejemplo, la levocetirizina a 5 mg por día es más eficaz que la fexofenadina a la dosis comúnmente recetada de 180 mg al día en Estados Unidos. En Europa, la dosis para adultos es de 120 mg al día. La levocetirizina tiene un volumen de distribución más bajo, una mayor afinidad del receptor de histamina en un estado inflamado (pH bajo), y una mayor ocupación del receptor a las 24 horas a dosis fisiológicas que la fexofenadina. Los valores correspondientes se muestran en la Tabla I.

TABLA I
COMPARACIÓN ENTRE FEXOFENADINA Y LEVOCETIRIZINA

	Fexofenadina	Levocetirizina
Vd -l/kg	5,6 l/kg	0,4 l/kg
Afinidad del receptor en pH ácido	aumento 2 x	aumento 5 x
Ocupación del receptor de histamina a las 24 horas	~ 25 %	~75 %
Nivel en estado estable	3 días	40 horas

La levocetirizina disminuye los títulos del rinovirus humano *in vitro* en 2 unidades logarítmicas. Sin quedar ligado a teoría concreta alguna, el mecanismo de acción celular es una reducción propuesta de la activación del complejo de proteína intracelular NF-kB (factor nuclear kappa B) que a su vez es responsable de la reducción de I-CAM-1. I-CAM-1, una proteína transmembrana, se considera como el portal de entrada del rinovirus humano en la célula. El rinovirus se puede encontrar en ~50 % de los casos de asma aguda y es responsable del 30-50 % de casos de 'resfriado común'. Se ha determinado independientemente que una reducción de un registro en títulos virales se correlaciona con síntomas mejorados. Además, se ha demostrado que la levocetirizina disminuye la migración de eosinófilos y disminuye los mediadores inflamatorios, **IL-4**, **IL-6** y **IL-8**. **IL-6**, una proteína de señalización, regula en parte: fiebre, la respuesta del cuerpo al trauma, y la fase aguda (inmediata) de la reacción alérgica.

Montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos, actúa uniéndose con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT₁ para inhibir las acciones fisiológicas del leucotrieno LTD₄. Los leucotrienos son moléculas de señalización grasas cuyos efectos incluyen edema de las vías respiratorias, contracción del músculo liso y alteración de la actividad celular asociada con el proceso inflamatorio. La sobreproducción de leucotrienos es una de las principales causas de inflamación en el asma y la rinitis alérgica. Los cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LDE₄) son productos del metabolismo del ácido araquidónico. Estos leucotrienos se liberan de diversas células, incluyendo mastocitos y eosinófilos. Se unen a los receptores en las vías respiratorias humanas y en otras células proinflamatorias, incluyendo eosinófilos y determinados mielocitoblastos. Los cisteinil leucotrienos se han correlacionado con la fisiopatología del asma y la rinitis alérgica.

El leucotrieno D₄ es el más potente de los cisteinil leucotrienos en la contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Los receptores de leucotrienos, tal como CysLT₁, se encuentran en todas las células del árbol respiratorio (incluyendo las células del músculo liso de las vías respiratorias y los macrófagos de las vías respiratorias), así como en otras células proinflamatorias del cuerpo, particularmente eosinófilos y determinados mielocitoblastos. Los leucotrienos también funcionan para promover el reclutamiento de eosinófilos, células dendríticas y linfocitos T. La infiltración de eosinófilos es considerada por algunas autoridades como una característica distintiva de la inflamación.

Montelukast está homologado por la FDA en EE. UU. para el tratamiento de la rinitis alérgica perenne, asma, rinitis alérgica estacional, y broncoespasmo inducido por ejercicio. Se ha demostrado que montelukast es ineficaz para mejorar las puntuaciones del control del asma o de los síntomas del resfriado producidos por la infección experimental por rinovirus. Véase Kloepfer KM, et al., Los efectos de montelukast en pacientes con asma tras inoculación experimental con el rinovirus 16 humano. *Annals Allergy Asthma Immunology*. 2011;106:252-257. A diferencia de la levocetirizina, no se observó disminución en la diseminación vírica en individuos infectados con rinovirus tratados con montelukast y no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de síntomas de resfriado notificados en comparación con los individuos tratados con placebo. El análisis de los resultados secundarios sugiere que montelukast puede proteger contra las reducciones en la función pulmonar y aumenta los eosinófilos en el esputo producidos por infecciones por resfriado común. Durante la fase de recuperación, el porcentaje de eosinófilos en el esputo se elevó en el grupo del placebo, mientras que el grupo con montelukast permaneció en los niveles iniciales. Además, el flujo espiratorio máximo no disminuyó en los pacientes tratados con montelukast. Otros estudios han demostrado que el tratamiento con montelukast no tiene ningún efecto sobre los síntomas respiratorios de los

pacientes con bronquiolitis aguda por virus sincitial respiratorio. Véase Bisgaard, H., et al., Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2008; 178:854-860; y Proesmans, M., et al., Montelukast no evita la enfermedad reactiva de las vías aéreas en niños pequeños hospitalizados por bronquiolitis producida por VSR, Acta Paediatr. 2009; 98:1830-34. Sin embargo, algunos estudios indican que el tratamiento con montelukast redujo el número de días con síntomas de asma empeorados y las consultas médicas no programadas en niños con asma alérgica leve y produjo una reducción moderada de los síntomas en niños con sibilancias recurrentes cuando se administra al primer signo de enfermedad del tracto respiratorio superior. Véase Sears, M.R. y Johnston, N.W., Understanding the September asthma epidemic. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120:526-29; Bacharier, L.B., et al., Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 122:1127-35.

Montelukast alcanza un nivel de estado estable, como la antihistamina de segunda generación, levocetirizina, en menos de dos días. A diferencia de otros moduladores de leucotrienos actualmente disponibles, zileuton y zafirlukast, no se requiere un control rutinario de pruebas de la función hepática. No existen interacciones medicamentosas con warfarina, teofilina, digoxina, terfenadina, anticonceptivos orales o prednisona.

Las dos moléculas son seguras, es decir, están homologadas por la FDA en Estados Unidos para trastornos alérgicos hasta la edad de seis meses. Se pueden administrar principalmente o junto con muchos de los protocolos terapéuticos existentes para el tratamiento de la inflamación, incluyendo, aunque no de forma limitativa, gripe, asma aguda y el resfriado común. Ambos medicamentos son de la categoría B para el embarazo (Tabla II).

TABLA II

DEFINICIONES DE LA CATEGORÍA DE EMBARAZO		
Categoría	Definición	Explicación
A	Generalmente aceptable	Los estudios controlados en mujeres embarazadas no muestran evidencia de riesgo fetal.
B	Puede ser aceptable	Los estudios en animales no muestran riesgo, pero los estudios en humanos no están disponibles o los estudios en animales mostraron riesgos menores y se realizaron estudios en humanos y no mostraron riesgo.
C	Usar con precaución si los beneficios superan los riesgos	Los estudios en animales muestran riesgo y estudios en humanos no están disponibles, o no se realizaron estudios en animales ni en seres humanos.
D	Uso en emergencias que ponen en peligro la vida cuando no hay un medicamento más seguro disponible	Evidencia positiva de riesgo para el feto humano.
X	No usar durante el embarazo	Los riesgos implicados superan los beneficios potenciales. Existen alternativas más seguras.

El tratamiento existente de la inflamación se centra en la afección subyacente y la naturaleza de la presentación. Comúnmente se emplea una gran variedad de agentes tales como: difenhidramina (Benadryl®), oxígeno, epinefrina, esteroides, beta-agonistas, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antipiréticos, antibióticos, antifúngicos y antiviricos. Paradójicamente, los AINE comúnmente empleados aumentan la producción de leucotrienos.

Los esteroides, que se usan ampliamente para tratar la inflamación, tienen efectos secundarios significativos a corto y largo plazo (Tabla III). Con respecto al tratamiento de la inflamación asociada con la rinosinusitis, los esteroides nasales tienen sus limitaciones, especialmente en los ancianos y en los pacientes tratados con aspirina, clopidogrel o warfarina que se prescriben para reducir el riesgo de ictus y ataque cardíaco. Incluso en pacientes que no toman estos "anticoagulantes" tradicionales, el riesgo de epistaxis espontánea de aerosoles de esteroides nasales es de entre el 4-22 %. El riesgo de epistaxis depende de la medicación. La epistaxis es una consideración importante en muchos pacientes de 55 años o más.

TABLA III

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ESTEROIDES	
Corto plazo	Largo plazo
Mayor propensión a infecciones oportunistas Aumento de la tensión arterial	Glaucoma Cataratas
Cambios en el estado de ánimo Aumento de azúcar en la sangre Aumento de la presión intraocular Retención de líquidos Aumento de peso Mayor riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva Enrojecimiento Aumento del apetito Insomnio	Tensión arterial alta Enfermedad cardiaca Diabetes mellitus Obesidad Reflujo ácido/GERD Osteoporosis Miopatía Mayor propensión a infecciones oportunistas Síndrome de Cushing

La dosificación diaria típica para levocetirizina es de 5 mg para adultos, y la levocetirizina presenta las siguientes propiedades ventajosas: i) Tiempo corto para alcanzar los niveles plasmáticos máximos - 0,9 h; ii) Tiempo corto para el nivel de estado estable - 40 h; iii) Bajo volumen de distribución (va directamente al receptor diana); iv) Alta ocupación del receptor a las 24 horas ~75 %; v) Aumento de la afinidad del receptor en el tejido inflamado (pH ácido; hasta 5 veces el de las moléculas de primera generación); vi) Categoría B para el embarazo; vii) Homologado por la FDA hasta seis meses para otras patologías, es decir, rinitis alérgica perenne y urticaria idiopática crónica; viii) propiedades antiinflamatorias; y ix) propiedades antivíricas. Los estudios en seres humanos han demostrado que dosis de levocetirizina de hasta 30 mg/día se pueden administrar con seguridad.

Montelukast, un antagonista del receptor de leucotrienos, actúa simultáneamente para proteger el árbol respiratorio, así como para bloquear mediadores en la cascada inflamatoria. La dosificación diaria típica de montelukast es de 10 mg para adultos, y montelukast presenta las siguientes propiedades ventajosas: i) montelukast es un antagonista selectivo del receptor, que inhibe la acción fisiológica de LTD₄ en el receptor CysLT₁; ii) montelukast se une con alta afinidad y selectividad al receptor CysLT₁ sin producir ninguna actividad agonista; iii) montelukast se absorbe rápidamente; iv) montelukast alcanza una concentración plasmática máxima en 3-4 horas; v) la biodisponibilidad oral y la C_{máx} de montelukast no se ven afectadas por una comida estándar; vi) montelukast tiene una farmacocinética lineal a 50 mg; vii) dosis tan bajas como 5 mg en adultos provocan un bloqueo sustancial de la broncoconstricción inducida por LTD₄; viii) en un estudio cruzado controlado con placebo, montelukast inhibió la broncoconstricción en fase temprana debido a la exposición al estímulo del antígeno en un 75 %; ix) montelukast está homologado por la FDA hasta los seis meses de edad; y x) montelukast no tiene interacciones medicamentosas con warfarina, teofilina, digoxina, terfenadina, anticonceptivos orales o prednisona. Montelukast se ha administrado a dosis de hasta 200 mg/día a pacientes adultos durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, y hasta 900 mg/día a pacientes durante aproximadamente una semana sin experiencias adversas clínicamente importantes.

En consecuencia, tanto la levocetirizina como el montelukast son categoría B para el embarazo en Estados Unidos y están homologados por la FDA en Estados Unidos hasta los seis meses de edad para otros procesos de enfermedad. Además, ambos medicamentos solamente tienen una dosis diaria, y no es necesario realizar un control rutinario del análisis de sangre para la mayoría de las situaciones clínicas. Además, ambos fármacos muestran interacciones mínimas clínicamente relevantes con otros medicamentos. Tal como se describe en el presente documento, tanto levocetirizina como montelukast administrados por vía oral alcanzan niveles de estado estable en dos días para producir rápidamente un efecto antiinflamatorio sinérgico y complementario.

La administración de montelukast y una antihistamina de segunda generación, fexofenadina, tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de la rinitis alérgica. La rinitis alérgica, también conocida como polinosis o fiebre del heno, es una inflamación alérgica de las vías respiratorias nasales que ocurre cuando un alérgeno tal como el polen o el polvo es inhalado por un individuo con un sistema inmunitario genéticamente susceptible (estimado en un 20 por ciento de la población). El alérgeno desencadena la producción de anticuerpos, una inmunoglobulina E (IgE) específica del suero, que a su vez puede unirse a los mastocitos y los basófilos que contienen histamina. Tras la reexposición al antígeno responsable, se libera histamina y produce picazón, hinchazón y producción de moco que se conocen bien por la alergia estacional. Una combinación de montelukast y fexofenadina redujo la congestión nasal tanto de forma subjetiva, utilizando el diario del paciente y las evaluaciones de VAS, como objetiva, usando rinomanometría y examen físico, con significación estadística en comparación con fexofenadina en solitario o fexofenadina con placebo.

Sin embargo, la bibliografía científica no indica claramente si la combinación de un antihistamínico más un leucotrieno ofrece una ventaja sobre cada uno solo para el tratamiento en general. Por ejemplo, en una patología inflamatoria crónica, la urticaria idiopática crónica, montelukast no pareció ofrecer una ventaja sobre el antihistamínico de segunda generación desloratadina. Véase DiLorenzo G, et. al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2004;114:619-25.

Además, la FDA homologó en abril de 2008 la combinación de loratadina, también un antihistamínico de segunda generación, y montelukast para el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma, y no halló ningún beneficio con una píldora combinada.

5 En la presente memoria, se describen los efectos sinérgicos inesperados de combinar levocetirizina y montelukast. Sin desear quedar ligado a teoría concreta alguna, un examen detallado de la farmacocinética de la levocetirizina a nivel celular aclara las propiedades inflamatorias únicas que se extienden más allá de la liberación de histamina mediada por IgE. La levocetirizina muestra un bajo volumen de distribución (0,4 l/kg), tiempo de disolución prolongado del receptor H1 en un pH ácido, afinidad mejorada del receptor como isómero puro de cetirizina, y la mayor ocupación del receptor a las 24 horas de cualquier antihistamínico actualmente disponible. Dichos parámetros imparten un efecto inflamatorio disminuyendo IL-4, **IL-6**, IL-8, así como las moléculas de adhesión celular. Estas últimas son un grupo homogéneo de inmunoglobulinas, integrinas y selectinas inducibles implicadas en la adhesión de célula a célula, el reclutamiento celular, la localización y la cicatrización. Además, se ha demostrado que levocetirizina in vivo disminuye la expresión de ICAM-1, **IL-6**, **IL-8**, TLR3 y la activación de NF-kappa B, lo que da como resultado una disminución de los títulos de rinovirus humano en log-2. Muchos serotipos de rinovirus comparten el mismo receptor celular que identifica ICAM-1 como el portal de entrada a la célula. La levocetirizina inhibe la expresión de ICAM-1 inducida por rinovirus y citoquinas y la replicación vírica en las células epiteliales de las vías respiratorias. Una reducción logarítmica en la eliminación vírica da como resultado un beneficio clínico significativo en pacientes infectados con RVH (rinovirus humano).

20 Una necesidad clínica no satisfecha surgió en 2009 con la pandemia de H1N1. El principal fármaco de elección para la gripe, oseltamivir, no pareció reducir las complicaciones del tracto respiratorio inferior relacionadas con la gripe. Para los inhibidores de la neuraminidasa, hubo un acortamiento de la enfermedad de solo entre medio y un día, lo que indicó que los inhibidores de neuraminidasa no evitan la infección ni detienen la excreción vírica nasal, y por lo tanto, pueden ser un medio subóptimo de interrumpir la diseminación vírica en una pandemia. Además, durante este período, California notificó datos alarmantes sobre la gravedad de la gripe H1N1 en mujeres embarazadas y posparto, es decir, del 23 de abril al 11 de agosto de 2009, el 22 % de mujeres embarazadas o en posparto necesitaron cuidados intensivos para el tratamiento de H1N1 y el 8 % murió. Clínicamente se demostró que la combinación de levocetirizina más montelukast (ésta última añadida para proteger las vías respiratorias inferiores; ambas de la Categoría B para el Embarazo), podría utilizarse de forma segura y eficaz para mejorar/acortar el curso de la gripe.

25 Sin desear quedar ligado a teoría concreta alguna, el modelo de esteroides sugiere que levocetirizina actúa en una capacidad no mediada por IgE a nivel de NF-kB (véase la figura 1) mientras que montelukast actúa en el receptor CysLT1 para inhibir las acciones fisiológicas de LTD4. Se sabe que ambas moléculas reducen la cantidad de eosinófilos o su migración al sitio de la inflamación. Montelukast, además, también disminuye el reclutamiento de células dendríticas y linfocitos T.

30 Las acciones de levocetirizina más montelukast superan los mecanismos fisiológicos individuales de cada uno, mucho más allá del tratamiento de la rinitis alérgica y el asma. Al menos en parte, son las propiedades antivíricas y antiinflamatorias de la levocetirizina frente al factor nuclear kB; la inhibición de las acciones de LTD4 por montelukast, subrayada por la capacidad tanto de levocetirizina como de montelukast para inhibir la cantidad/migración de eosinófilos, las que imparten sinergia. Esta sinergia se refleja en resultados clínicos significativamente mejorados en varias patologías inflamatorias agudas y crónicas.

35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a reducir la duración de una gripe o un resfriado común tratando la inflamación del árbol respiratorio completo, incluyendo en parte, la nariz y los senos paranasales con montelukast y levocetirizina. El resfriado común normalmente dura de 7 a 10 días.

40 Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la gripe o el resfriado común producidos por una infección vírica o bacteriana con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, montelukast y levocetirizina se administran de inmediato, una hora, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días y/o 30 días después de la exposición a los patógenos (virus, bacterias, etc.). Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de pacientes con manifestaciones clínicas de gripe con montelukast y levocetirizina. de acuerdo con la invención, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la duración de la gripe. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la gravedad de los síntomas de la gripe. Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de pacientes con manifestaciones clínicas del resfriado común con montelukast y levocetirizina. de acuerdo con la invención, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la duración del resfriado. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce la gravedad de los síntomas del resfriado.

45 Las realizaciones descritas en el presente documento que se refieren a realizaciones con otras enfermedades diferentes de la gripe o el resfriado común son solo ilustrativas, sin embargo, no pertenecen a la presente invención. La rinosinusitis crónica es una dolencia/enfermedad inflamatoria de la nariz y los senos paranasales que dura más de o doce semanas. Los síntomas incluyen, en parte, cualquier combinación de congestión nasal, dolor facial, dolor de cabeza, tos, un aumento en los síntomas de asma, malestar, secreción, sensación de opresión facial, mareos y/o dolor

en los dientes. La rinosinusitis en general se puede clasificar en cuatro categorías: (1) rinosinusitis bacteriana aguda (ABRS), (2) rinosinusitis crónica sin poliposis nasal (CRSsNP), (3) sinusitis crónica con poliposis nasal (CRSwNP) y (4) rinosinusitis fúngica alérgica (AFRS). Véase Meltzer, EO. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol noviembre de 2006; S20. La poliposis nasal es un subgrupo de rinosinusitis crónica en el que la inflamación de la nariz se asocia con dos o más de los siguientes signos y síntomas: obstrucción o congestión nasal, secreción nasal, hiposmia o anosmia, dolor facial o sensación de presión, evidencia endoscópica de pólipos o secreción mucopurulenta del meato medio con o sin edema u obstrucción de la mucosa del meato e imágenes de TC que muestran cambios en la mucosa del complejo osteomatal o de los senos paranasales. Véase Fokkens W, et. al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy, 2005;60, 583-601., Fokkens, W, et. al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology 2007;20,1- 136. El tratamiento convencional para la rinosinusitis crónica a menudo implica cirugía endoscópica sinusal funcional, antibióticos, esteroides tópicos y sistémicos y, en mucha menor medida, un modulador de antihistamínicos o leucotrienos. El uso de antihistamínicos en pacientes solo con pólipos no ha sido ampliamente estudiado. Véase Casale M, et. al. Nasal Polyposis: From Pathogenesis to Treatment, an Update. Inflammation & Allergy - Drug Targets 2011, 10, 158-163. El furoato de mometasona monohidrato, un aerosol de esteroides nasal tópico, es el único medicamento homologado por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de la poliposis nasal. La dosis recomendada es de dos chorros en cada orificio nasal dos veces al día.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina. Algunas realizaciones descritas en el presente documento se refieren al tratamiento de la poliposis nasal con montelukast y levocetirizina. En algunas realizaciones, el tratamiento con montelukast y levocetirizina reduce el tamaño y/o número de pólipos. Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de la rinosinusitis crónica con montelukast y levocetirizina en ausencia de esteroides, antibióticos o tratamiento quirúrgico. En otras realizaciones, montelukast y levocetirizina se administran junto con antibióticos y/o esteroides y/o tratamiento quirúrgico según se considere clínicamente aplicable. El protocolo de tratamiento de la rinosinusitis crónica con o sin otras modalidades de tratamiento es el siguiente:

TABLA IV
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA RINOSINUSITIS CRÓNICA
Levocetirizina - EE.UU.

Adultos:	5 mg/día
Niños: 6-11 años:	2,5 mg/día
Niños: 6 meses a 5 años	1,25 mg/día

Montelukast - EE.UU.

Adultos:	10 mg oral/día
Niños de 6-14 años:	5 mg oral/día
Niños: 6 meses -5 años:	4 mg oral/día

Los pacientes pueden verse al menos trimestralmente en la consulta con revisión endoscópica de la nariz/senos paranasales cuando sea clínicamente adecuado. Se puede realizar una TC de seguimiento de los senos perinasales a los 6 meses a un año después del inicio del tratamiento para proporcionar datos objetivos sobre los cuales se pueda adaptar el tratamiento médico existente.

En una realización, la invención se refiere a la combinación para usar en el tratamiento del resfriado común, que está producido principalmente por rinovirus y coronavirus, en el que se reduce la duración de dicho resfriado común. Véase Eccles R. Understanding the Symptoms of the Common Cold and Influenza. Lancet Infectious Diseases 2005; 5 (11): 718-725. La rinitis se clasifica como: (i) rinitis infecciosa; (ii) rinitis no alérgica; y (iii) rinitis alérgica.

El tratamiento intravenoso de levocetirizina y montelukast, éste último actualmente en investigación en Estados Unidos, mejoraría la respuesta clínica individual y combinada actualmente observada con la administración de medicación oral. El área de concentración plasmática de montelukast IV bajo el perfil de la curva, 7 mg, es comparable al comprimido oral homologado de 10 mg de montelukast. Se ha demostrado que el primero en asmáticos agudos mejora significativamente el FEV1 (volumen expiratorio forzado en un segundo) a los 10 minutos en comparación con el placebo.

En consecuencia, la dosificación para la inflamación aguda podría ser diaria como se describió anteriormente de forma individual en la misma configuración, como un comprimido o comprimidos de doble capa, y/o como un envase de blíster que contiene ambos medicamentos para un ciclo de 10 días de tratamiento. Para una presentación clínica de moderada a grave, el componente de levocetirizina puede administrarse en tiempo cero (5 mg), 12 horas (5 mg) y 24 horas (5 mg), durante las primeras 24 horas del día, para lograr un nivel de estado estable de la molécula en menos de 40 horas. Los estudios de seguridad de dosificación en seres humanos de levocetirizina se han realizado a hasta 30 mg/día. La sedación es el principal efecto secundario experimentado a dosis más altas. La investigación independiente ha demostrado que la levocetirizina en solitario se puede dosificar a 20 mg/día para tratar casos graves

de urticaria idiopática.

La aplicación para la combinación de levocetirizina y montelukast incluye tratar, mejorar o prevenir los siguientes síntomas. Para la gripe, la combinación puede ser útil para acortar la evolución de la gripe estacional y prevenir o minimizar el desarrollo de infecciones/complicaciones del tracto respiratorio inferior, y/o establecer un protocolo mejorado, seguro, y mundial para la gripe antes de la próxima pandemia, por ejemplo, H5N1 con su tasa de mortalidad asociada del 50 %. Para infecciones del tracto respiratorio superior, tal como rinovirus, la combinación puede ser útil para limitar la propia infección, y/o para prevenir o reducir el desarrollo potencial de sinusitis secundaria, bronquitis y neumonía. La combinación puede ser útil para el tratamiento del virus de Ebstein-Barr, particularmente para aquellos pacientes con implicaciones respiratorias.

Como será inmediatamente evidente para el experto en la materia, la dosificación útil in vivo de levocetirizina y montelukast a administrar y el modo particular de administración variará dependiendo de la edad, peso, la afección médica del paciente, la gravedad de la dolencia a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y las especies de mamíferos tratadas, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede realizarla un experto en la materia utilizando métodos farmacológicos rutinarios. Normalmente, las aplicaciones clínicas humanas de productos se inician a niveles de dosificación más bajos, aumentándose el nivel de dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. Ventajosamente, los compuestos de las presentes realizaciones se pueden administrar, por ejemplo, en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día.

TABLA VI
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA LA INFLAMACIÓN AGUDA EN GRIPE Y EL RESFRIADO COMÚN
Levocetirizina - EE.UU.

Adultos:	5 mg/día
Niños: 6-11 años:	2,5 mg/día
Niños: 6 meses a 5 años	1,25 mg/día

Montelukast - EE.UU.

Adultos:	10 mg oral/día
Niños de 6-14 años:	5 mg oral/día
Niños: 6 meses -5 años:	4 mg oral/día

Dependiendo de la gravedad del proceso agudo, las dosis en la Tabla VI pueden modificarse. Por ejemplo, la dosis adecuada para la edad para la levocetirizina puede administrarse en el momento cero (en la presentación) con una dosis adicional adecuada para la edad a las 12 horas. Para proteger las vías respiratorias inferiores, particularmente frente a la bronquitis/neumonía, se puede administrar una dosis de montelukast en el momento cero (en la presentación) con una dosis adicional apropiada de montelukast a las 12 horas. De esta manera, el nivel de estado estable de los dos fármacos se acercará a las 24 horas. Montelukast, como la levocetirizina, se considera una molécula muy segura. Montelukast se ha administrado en dosis de hasta 200 mg/día (20 veces la dosis diaria estándar para adultos) a pacientes adultos durante 22 semanas y en estudios a corto plazo, hasta 900 mg/día (90 veces la dosis diaria estándar para adultos) a pacientes durante aproximadamente una semana sin episodios adversos clínicamente importantes. La duración de la dosificación puede ser paralela a los protocolos generalmente aceptados para sus respectivas patologías. Por ejemplo, la terapia convencional para un proceso de enfermedad infecciosa aguda se administra normalmente durante 5-14 días. Se puede administrar un ciclo combinado de levocetirizina una vez al día más montelukast una vez al día durante la misma duración. Para el tratamiento de las patologías inflamatorias crónicas, también se puede administrar una dosis adecuada una vez al día de cada medicamento.

La expresión "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, en las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado, por ejemplo, suficiente para tratar la gripe, el resfriado común, o la inflamación aguda, subaguda y crónica en un paciente o sujeto. Una cantidad eficaz de levocetirizina y montelukast puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, la edad, y el peso del sujeto, y la capacidad de levocetirizina y montelukast para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos contrarrestan cualquier efecto tóxico o perjudicial (por ejemplo, los efectos secundarios) de levocetirizina y montelukast.

"Mejorar", "mejoría", "mejora" o similares se refiere, por ejemplo, a una mejora detectable o un cambio detectable consistente con la mejora que se produce en un sujeto o en al menos una minoría de sujetos, por ejemplo, en al menos aproximadamente el 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, o en un rango entre cualquiera de estos dos valores. Dicha mejora o cambio se puede observar en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con levocetirizina y montelukast, donde los sujetos no

tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, dolencia, síntoma o similar. La mejora de una enfermedad, dolencia, síntoma o parámetro de ensayo puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, la autoevaluación por un sujeto o sujetos, mediante la evaluación de un médico o realizando un ensayo o medida adecuada, incluyendo, por ejemplo, una evaluación de la calidad de vida, una progresión lenta de una o más enfermedades o dolencias, una gravedad reducida de una o más enfermedades o dolencias, o uno o más ensayos adecuados para el nivel o actividad o actividades de una o más biomoléculas, células, mediante la detección de trastornos respiratorios o inflamatorios en un sujeto, y/o mediante modalidades tales como, aunque no de forma limitativa, fotografías, vídeo, imágenes digitales y pruebas de función pulmonar. La mejoría puede ser transitoria, prolongada o permanente, o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar levocetirizina y montelukast a un sujeto, o se usa en un ensayo u otro método descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, dentro de los marcos de tiempo descritos más adelante, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de levocetirizina y montelukast a aproximadamente 28 días, o 1, 3, 6, 9 meses o más después que uno o varios sujetos recibieron dicho tratamiento.

La "modulación" de, por ejemplo, un síntoma, nivel o actividad biológica de una molécula, o similares, se refiere, por ejemplo, al síntoma o actividad, o similar que aumenta o disminuye de forma detectable. Dicho aumento o disminución se puede observar en sujetos tratados en comparación con sujetos no tratados con levocetirizina y montelukast, donde los sujetos no tratados tienen, o están sujetos a desarrollar, la misma o similar enfermedad, dolencia, síntoma o similar. Dichos aumentos o disminuciones pueden ser al menos aproximadamente del 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 400 %, 500 %, 1000 % o más o dentro de cualquier intervalo entre cualquiera de estos dos valores. La modulación puede determinarse subjetiva u objetivamente, por ejemplo, mediante la autoevaluación del sujeto, mediante la evaluación de un médico o realizando un ensayo o medida adecuada, incluyendo, por ejemplo, evaluaciones de la calidad de vida, ensayos adecuados para el nivel o actividad de las moléculas, células o migración celular dentro de un sujeto y/o mediante modalidades tales como, aunque no de forma limitativa, fotografías, vídeo, imágenes digitales y pruebas de función pulmonar. La modulación puede ser transitoria, prolongada o permanente, o puede ser variable en momentos relevantes durante o después de administrar levocetirizina y montelukast a un sujeto, o se usa en un ensayo u otro método descrito en el presente documento o una referencia citada, por ejemplo, en los momentos descritos más adelante, o aproximadamente 1 hora después de la administración o el uso de levocetirizina y montelukast a aproximadamente 3, 6, 9 más después que uno o varios sujetos recibieron levocetirizina y montelukast.

Como se usa en el presente documento, Los términos "prevenir", "que previenen", y "prevención" se refieren a la prevención de la reincidencia, el inicio, o el desarrollo de la gripe, el resfriado común, y la inflamación aguda, subaguda y crónica. La prevención incluye la protección contra la aparición y la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio superior o inferior.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un tratamiento (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende montelukast y levocetirizina) que es suficiente para dar como resultado la prevención del desarrollo, reincidencia, o inicio de la gripe, el resfriado común y la inflamación aguda, subaguda, y crónica o para potenciar o mejorar el o los efectos profilácticos) de otros tratamientos.

Como se usa en el presente documento, "sujeto" incluye organismos que son capaces de padecer gripe, resfriado común, e inflamación aguda, subaguda y crónica u otro trastorno tratable mediante una combinación de montelukast y levocetirizina o que de otro modo podrían beneficiarse de la administración de montelukast y levocetirizina como se describe en el presente documento, tal como animales humanos y no humanos. Los animales humanos preferidos incluyen sujetos humanos. La expresión "animales no humanos" incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, roedores, por ejemplo, ratones, y no mamíferos, tales como primates no humanos, por ejemplo, ovejas, perro, vaca, pollos, anfibios, reptiles, etc.

Los siguientes Ejemplos se presentan a fines ilustrativos.

Ejemplos

Los ejemplos 1, 7 y 8 están de acuerdo con la invención; los ejemplos 2-6 y 9 son de referencia.

Ejemplo 1

Caso de estudio 1: Varón adulto joven (13 años; Peso - 68 kg) con gripe.

El paciente tenía deprimido el recuento de glóbulos blancos de 2,3K y se trató con la combinación de levocetirizina y montelukast como se describe a continuación.

Síntomas/signos: Fatiga extrema, tos, fiebre, mialgias, congestión nasal, escalofríos, y sudores nocturnos.
Antecedentes médicos anteriores: rinitis alérgica, asma.

Cronología

Día 1	Fatiga
Día 4	Fatiga
Día 6	Fatiga, fiebre, sudores, escalofríos
Días 9-Día 10	Fatiga, tos seca y cortante, fiebre, escalofríos, congestión nasal, mialgias
Día 10	Tratamiento iniciado levocetirizina - 5 mg montelukast - 10 mg naproxeno para la fiebre, mialgias fenegrán con codeína amoxicilina/ ácido beta-clavulánico - 875 mg

Examen oficial inicial

Día 11	T - 96 timpánico (sobre 220 de naproxeno) pulso 84 índice respiratorio 12 Quejándose y presentando fatiga extrema, tos seca, mialgias Oídos: membranas timpánicas de color gris Nariz: vía respiratoria izquierda bloqueada 2,75+ secreciones de color amarillo (cultivo doble) Garganta: eritema orofaríngeo leve Cuello: sin adenopatía Pulmones: estertores difusos Corazón: S 1 S2 distintos, ritmo regular, sin murmullos Gripe - Infección bacteriana secundaria r/o Laboratorios - CBC / Panel metabólico comprehensivo / proteína C reactiva Doble cultivo de aerobios de la nasofaringe / nasofaríngeos adicionales hisopo para la gripe A/B Rayos X del pecho - AP y lateral
--------	--

5

Medicaciones

levocetirizina	5 mg por vía oral al acostarse
montelukast	10 mg por vía oral al acostarse
amoxicilina / ácido beta-clavulánico profilaxis ácida	875 mg por vía oral dos veces al día x 10 días para cubrir los strep pneumoniae potenciales y haemophilus influenza como patógenos secundarios oportunisticos, aerosol nasal de oximetazolina - dos veces al día cuatro días para mejorar la ventilación de las vías respiratorias superiores (strep pneumoniae y haemophilus influenza son anaerobios facultativos)
naproxina de sodio	220 mg por vía oral, dos veces al día, cuando sea necesario, fiebre, mialgia
Kefir® (probiótico)	3 oz con 3 onzas (85,04 g) de yogur dos veces al día, para disminuir la propensión de los efectos secundarios gastrointestinales debidos al antibiótico
crema de mupirocina	aplicada a las entradas nasales mediante hisopo dos veces al día para suprimir el Staph aureus potencial como un patógeno oportunista
fenegrán con codeína	5 cc por vía oral cada 4 horas, pm, tos

Evolución clínica

10

Día 11	Recuento de glóbulos blancos- 2,3k, bajo [normal 4-10k], compatible con una infección vírica Cultivos negativos - flora respiratoria normal clínicamente insignificante, organismos entéricos escasos, Staph aureus no resistente a la meticilina muy escaso Rayos X en el pecho - sin infiltraciones
Día 13	Recuento de glóbulos blancos- 2,6k, todavía suprimidos Concentración de linfocitos alta 64,8 % [normal 15-48] Concentración de neutrófilos baja 24,5 % [normal 40-75] Concentración de linfocitos citolíticos baja 3 % [normal 4-14]

Día 18 Recuento de glóbulos blancos- 5,8k, volvió a la normalidad

El paciente había respondido significativamente al tratamiento a ~ 67 horas del inicio del tratamiento, es decir, sin quejas: sin fiebre, sin mialgias, sin fatiga.

5 *Proveedor competidor*- medicina pulmonar/sin recomendaciones o tratamiento adicional.

Resultados clínicos - Resolución completa del proceso de enfermedad sin complicaciones.

Ejemplo 2

10

Caso de estudio 2: Infección vírica mediante presentación clínica / Cultivo negativo para Strep.

Un varón de ocho años de edad con antecedentes médicos importantes de rinitis alérgica estacional se trató con la combinación de levocetirizina and montelukast como se describe a continuación.

15

Cronología

Día 1 Inicio de los síntomas 12 horas antes
Aumentando rápidamente

Por la tarde, Temp.: 102,4 membranas timpánicas Peso: 78#/HT: 54"

Fatiga - significativa

Congestión - leve

Dolor de garganta - grado bajo

Linfadenopatía cervical leve

Disminución del apetito

Tos no productiva

Tratamiento iniciado

levocetirizina - 2.5 mg por vía oral al acostarse/jarabe

montelukast - 5 mg por vía oral al acostarse/ comprimido masticable

acetaminofeno -160 mg/5 cc - 12,5 cc por vía oral alternando con ibuprofeno (100 mg/5cc), 12,5 cc, por vía oral, cada

4-6 horas, cuando sea necesario, fiebre

Día 2 Dolor de garganta - negativo
Tratamiento

levocetirizina - 2,5 mg por vía oral por la mañana y por la tarde

montelukast - 5 mg por vía oral al acostarse

acetaminofeno - 160 mg/5 cc - 12,5 cc por vía oral alternando con ibuprofeno (100 mg/5cc), 12,5 cc, por vía oral,

cada 4-6 horas, cuando sea necesario, fiebre

Día 3 Tratamiento
levocetirizina- 2,5 mg por vía oral al acostarse
montelukast - 5 mg por vía oral al acostarse

Día 4 Por la mañana, Los síntomas se habían resuelto clínicamente a los 2,5 días desde el inicio del tratamiento

Ejemplo 3

20

Caso de estudio 3: Varón adulto de 76 años de edad con reagudización de rinosinusitis moderada a grave. Antes del Día 1, este paciente con rinosinusitis se trató previamente un mes con Augmentin® (amoxicilina/clavulanato; amox/clav) y seis semanas de esteroides orales por su especialista de medicina pulmonar.

25

Cronología

- Día 1 Tos severa 25 a 30 veces al día
 Oídos: (1 Ox) membranas timpánicas grises, sin derrame en el oído medio
 Nariz: 2+ contenido de humedad, eritema leve, Garganta sin purulencia señalada: úvula relativamente larga con respecto al perfil craneofacial, por otra parte normal
 Cuello: sin adenopatía
 Laringoscopia con fotografía: eritema leve intrínseco de la laringe y cuerdas vocales, inclinación de las cuerdas vocales verdaderas, sin observarse lesión de la masa
 IgE total en suero - 335, significativamente elevada como un índice de alergia
- Tratamiento iniciado
- levocetirizina- 5 mg por vía oral al acostarse
 montelukast - 10 mg por vía oral al acostarse
- Día 29 Recuperación completa / resolución completa de la tos severa Sin complicaciones

Ejemplo 4

5

Caso de estudio 4: Varón adulto de 74 años de edad con agudización de la enfermedad crónica.

Examen oficial inicial

- Día 1 Tos paroxística nocturna severa subrayada por neumonía (lóbulo bilateral inferior)
 Asma
 Rinitis alérgica (IgE total - 366; normal 0-60)
 Esofagitis marcada
 Doble arco aórtico con anillo completo
 Rinosinusitis crónica
 Dificultad para respirar por esfuerzo,
 Congestión nasal
 Rinitis
- Oídos: (1 Ox) membranas timpánicas grises, sin derrame en el oído medio
 Nariz: sometida a endoscopia y fotografiada - eritema leve de la mucosa, cambios polipoides señalados, perforación posterior del septo, contenido de humedad elevado 2,75+/4+
 Garganta: estado posterior a la tensilactomía
 Cuello: sin adenopatía
 Laringoscopia con fotografía: Se observó un drenaje significativo, de claro a amarillo, eritema de las cuerdas y comisura posterior con cambios polipoides posteriormente en la cuerda vocal izquierda

10

Medicaciones

Aerosol nasal de mometasona	2 pulverizaciones en cada orificio de la nariz dos veces al día
aerosol nasal de azelastina	2 pulverizaciones en cada orificio de la nariz dos veces al día
montelukast	10 mg por vía oral al acostarse
fluticasona/salmeterol	500/50 una pulverización dos veces al día
prednisona	iniciada con diez días de disminución
moxifloxacina	400 mg por vía oral diariamente
colirios de latanoprost y brimonidina	cada ojo diariamente
simvastatina	20 mg por vía oral diariamente
esomeprazol	40 mg por vía oral diariamente
enalaprilo	5 mg por vía oral diariamente
finasterida	5 mg por vía oral diariamente

Añadida al régimen de tratamiento

levocetirizina	5 mg por vía oral al acostarse
lorazepam	0,5 mg por vía oral al acostarse sustituido posteriormente con un mg de diazepam en la cena, finalmente interrumpido
guaifenesina	100 mg/5cc, 15-20 ml, 3-4 veces/día, finalmente gradual hasta 15 ml por vía oral al acostarse

Irrigación nasal diaria

5

Control ambiental de alergias

Resultado clínico - resolución completa del problema con estabilización de la inflamación en las vías respiratorias y de la enfermedad esofágica/sin complicaciones.

10

Este es un ejemplo de como se puede añadir el tratamiento combinado a protocolos existentes para tratar de forma segura y eficaz un problema médico complejo.

Ejemplo 5

15

Caso de estudio 5: un anciano de 90 años que presenta rinosinusitis crónica sin poliposis nasal (CRSsNP).

Cronología

20

Día 1: El paciente presentó unos antecedentes de tos, aclaramiento frecuente de garganta, drenaje postnasal y dolor de cabeza. El dolor de cabeza se describió como una presión de grado bajo escalada 2-3/10 en la región central y frontal, de carácter intermitente y produciéndose con una frecuencia de aproximadamente una vez por semana. El paciente no estaba tomando otros medicamentos aparte de la vitamina A, D3, COQ10 y aceite de pescado. El paciente era un no fumador que dio negativo para la rinitis alérgica. La inflamación era una respuesta no mediada por IgE a la rinosinusitis crónica sin poliposis nasal. El paciente no era un candidato para la cirugía funcional del seno endoscópico y los esteroides orales estaban contraindicados debido a la edad del paciente y a los numerosos efectos secundarios asociados con el uso de esteroides.

25

Tratamiento:

30

Montelukast 10 mg por vía oral a la hora de dormir.

Día 56: El paciente notificó una respiración mejorada, pero la congestión "más atrás de la nariz".

Tratamiento:

35

montelukast 10 mg por vía oral a la hora de dormir.

Día 224: El paciente se quejó de un drenaje postnasal continuo.

Tratamiento:

40

Montelukast 10 mg por vía oral a la hora de dormir.

Muestras de levocetirizina 5 mg por vía oral al acostarse (#7) para ser tomadas con el montelukast a la hora de dormir.

Día 258: El paciente notificó que los síntomas no cambiaban. El paciente había dejado de tomar los medicamentos tras quedarse sin muestras de levocetirizina y a los treinta días de la prescripción para montelukast.

45

Tratamiento: se volvió a discutir el tratamiento combinado
levocetirizina 5 mg por vía oral al acostarse
montelukast 10 mg por vía oral al acostarse
vitaminas D3, A, CoQ10, aceite de pescado y vitamina B12 sublingual

50

Día 371: El barrido de TC de los senos paranasales para comparar con la imagen del valor inicial (Fig. 2C y Fig. 2D) documentó una mejora significativa (disminución) en el espesamiento mucosal en el seno del maxilar derecho visualizado como zonas en las que disminuye el gris del lado izquierdo de cada imagen de seno. Clínicamente, el paciente no tenía presión facial, menos drenaje postnasal y menos tos en el momento del seguimiento. Ningún efecto secundario. Expresó el deseo de continuar el régimen de tratamiento combinado.

55

Examen físico pertinente (exámenes en serie):

Oídos:	2+ timpanoesclerosis derecho, 1+ izquierdo, sin infección, colesteatoma o derrames en el oído medio
Nariz:	septo nasal derecho desviado

Garganta: eritema leve de las cuerdas vocales secundario al drenaje postnasal
 Nasofaringe: drenaje postnasal, no se observa tumor u obstrucción
 Cuello: sin adenopatía

Resultados: enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias en resolución / complicaciones - ninguna: Tratamiento en curso con resolución completa anticipada de ocho meses a un año del inicio del tratamiento.

5 **Ejemplo 6**

Caso de estudio 6: mujer de 78 años de edad que se presenta con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (CRSwNP) dando como resultado la pérdida del gusto y el olfato.

10 Cronología

Día 1: Paciente con antecedentes de rinosinusitis crónica, quejándose de asma y rinitis alérgica en la presentación de la pérdida del sentido del gusto y el olfato. Este es un ejemplo de una respuesta combinada no mediada por IgE así como una respuesta medicada con IgE en una paciente con rinosinusitis crónica con poliposis nasal, asma atópica y
 15 alergia. El paciente había experimentado cirugía endoscópica funcional del seno por otro médico aproximadamente diez años antes. El paciente estaba tomando medicación de mantenimiento, que incluía fluticasona 250/salmeterol 50 dos veces al día para el asma así como el uso periódico de un aerosol nasal de fluticasona. Las fotografías endoscópicas muestran la presencia de pólipos nasales. Véase la Fig. 3A. En esta coyuntura, se añadieron 5 mg de levocetirizina por vía oral una vez al día y 10 mg de montelukast una vez al día al régimen de tratamiento.

20 Día 4: Un barrido de TC de los senos documentó una ventana nasooantral bilateral previa con resección parcial de los cornetes medios. El espesamiento mucosal implicó los senos paranasales, más significativamente el seno del maxilar izquierdo.

25 Tratamiento:

levocetirizina 5 mg por vía oral al acostarse
 montelukast 10 mg por vía oral al acostarse

30 Medicaciones preexistentes:

Advair® (fluticasona/salmeterol 50/250 interrumpido durante el tratamiento
 albuterol interrumpido durante el tratamiento
 aerosol nasal de fluticasona interrumpido durante el tratamiento
 35 Cymbalta® (duloxetina) 60 mg por vía oral diariamente
 omeprazol 20 mg por vía oral diariamente
 lorazepam 1 mg por vía oral diariamente

40 Día 148: La paciente notificó que había recuperado el sentido del olfato y el gusto tras aproximadamente dos meses de uso de levocetirizina + montelukast, tomados cada uno una vez al día. La paciente notificó también que dejó de usar su Advair® (fluticasona/salmeterol) 250/50 dos meses antes de la visita más reciente y que había recuperado su inhalador de albuterol un mes después. Se tomaron fotografías del seno del maxilar izquierdo que mostraban una disminución significativa en la hinchazón de la mucosa. Véase la Fig. 3B.

45 Día 323: La paciente presentó una mejora continuada y significativa en la mucosa del seno intranasal y el maxilar. La paciente había recuperado su sentido del gusto y el olfato desde el inicio de levocetirizina y montelukast y no experimentó intervalos en el tracto respiratorio. Las fotografías endoscópicas muestran la anatomía de la mucosa respiratoria y que el seno intranasal y paranasal asociados están volviendo a la normalidad. Véase la Fig. 3C. El
 50 tratamiento esta en curso.

Examen físico pertinente (exámenes en serie):

Oídos: membranas timpánicas grises, señales normales
 Nariz: cambios mucosales polipoides documentados con el endoscopio/fotografía
 55 Garganta: estado de la orofaringe normal posterior a tosilectomía
 Cuello: cicatriz bien cicatrizada en la parte derecha del cuello

Resultados: enfermedad respiratoria inflamatoria crónica en resolución / restauración del sentido del gusto y el olfato; control mejorado del asma atópica y alergias (sin intervalo de infecciones o exacerbaciones del asma / calidad
 60 mejorada de vida / sin complicaciones.

Ejemplo 7 --Efectos sinérgicos de administrar levocetirizina junto con montelukast para el tratamiento de la gripe

5 Basándose en la experiencia clínica del inventor utilizando levocetirizina y montelukast, se esperan los siguientes resultados en un estudio controlado. Una cohorte de 20 pacientes de edades entre 15-30 años (y sin otros procesos de enfermedades comórbidas), que presentaban síntomas clásicos de gripe: dolor de cabeza, fiebre, tos seca y fatiga extrema, se identificaron y dividieron en cuatro grupos de tratamiento. El primer grupo (CONTROL) recibe dos comprimidos de placebo administrados cada uno conjuntamente al mismo tiempo cada día durante un periodo de 10 días. El segundo grupo (LEVO) recibe levocetirizina - 5 mg por vía oral y un comprimido de placebo simultáneamente al mismo tiempo cada día durante 10 días. El tercer grupo (MONT) recibe montelukast - 10 mg por vía oral y un comprimido de placebo simultáneamente al mismo tiempo cada día durante 10 días. El cuarto grupo (COMBO) recibe levocetirizina - 5 mg por vía oral y montelukast - 10 mg por vía oral simultáneamente durante 10 días.

15 Los pacientes del CONTROL presentan un curso 'normal' de gripe con síntomas que persisten durante 7-10 días. Los datos de laboratorio deben consistir en un recuento completo de sangre, un panel metabólico comprehensivo, proteína C reactiva, panel de linfocitos T y linfocitos B, rayos x en el pecho, y cultivos víricos y aerobios de las vías respiratorias. se registrarán los signos vitales en la visita inicial y el perfil de la fiebre del paciente se rastreará en el ínterin. Se registrará el inicio, la duración y la intensidad de los síntomas (dolor de cabeza, fiebre, tos, fatiga) además en el momento de resolución de los síntomas (tiempo cero - primera dosis de medicaciones). Los datos desde un punto de vista secundario incluirán el tiempo que tarda en volver la actividad completa, trabajo / escuela.

20 Los pacientes LEVO presentan un perfil de fiebre reducido y una sensación general de fatiga, sin acortar significativamente el proceso de la enfermedad.

25 Los pacientes MONT presentan una mejora en los síntomas de congestión y dificultad respiratoria.

Los pacientes COMBO presentan una mejora de los síntomas y un acortamiento general del proceso de enfermedad mayor de 3 días. Los pacientes muestran una patología limitada/sin enfermedad después de 3-5 días, en comparación con 7-10 días para el CONTROL, LEVO y MONT.

30 Los resultados son consistentes con un efecto sinérgico de la combinación.

Ejemplo 8 --Ensayo de los efectos sinérgicos de administrar levocetirizina junto con montelukast para el tratamiento de rinovirus

35 Se identificó una cohorte de 100 voluntarios sanos no atópicos que dieron negativo para el rinovirus 16 humano (RVH-16) para la participación en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo diseñado para ensayar si el tratamiento con levocetirizina y montelukast disminuiría la duración y/o la gravedad de los síntomas de rinitis asociados con la inoculación experimental con RVH-16. Se entregaron a los participantes los medidores de flujo máximo al comienzo del estudio y se les pidió a los participantes que rellenaran los síntomas de flujo máximo y los síntomas de resfriado diariamente durante 7 días antes de la aleatorización, 7 días antes de la inoculación, y a continuación 14 días después de la inoculación. Lavado nasal, se recogieron el esputo, y los especímenes de sangre de los participantes en el valor inicial, durante la fase aguda del resfriado, y en la recuperación.

45 Se utilizó la escala Jackson para evaluar los 13 síntomas del resfriado (tos, secreción nasal, estornudos, congestión nasal, dolor de garganta, dolor de cabeza, malestar, escalofríos, temblores, fiebre, laringitis, dolor en las articulaciones o músculos, y ojos llorosos o ardientes) en una escala de 4 puntos (0, ausente; 1, leve; 2, moderado; y 3, grave). Los síntomas se puntuaron dos veces al día, durante la duración del estudio y se utilizó el valor mayor de cada síntoma para calcular la puntuación total de síntomas más elevada diaria (TDHSS; puntuación máxima diaria posible de 39).

50 Se aleatorizaron los participantes y se dividieron en cuatro grupos de tratamiento. El primer grupo (CONTROL) recibe dos comprimidos de placebo administrados cada uno conjuntamente al mismo tiempo cada día durante la duración del estudio. El segundo grupo (LEVO) recibe levocetirizina - 5 mg por vía oral y un comprimido de placebo simultáneamente al mismo tiempo cada día durante la duración del estudio. El tercer grupo (MONT) recibe montelukast - 10 mg por vía oral y un comprimido de placebo simultáneamente al mismo tiempo cada día durante la duración del estudio. El cuarto grupo (COMBO) recibe levocetirizina - 5 mg por vía oral y montelukast - 10 mg por vía oral simultáneamente durante la duración del estudio.

60 Se inoculó a todos los participantes con RVH-16 simultáneamente al inicio del estudio con medicaciones/placebos. Las muestras tomadas en el día de la inoculación se analizaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa multiplexada (PCR) para la presencia de otros virus respiratorios.

65 Se calcularon los títulos víricos del lavado nasal después de inocular 4 tubos de cultivo de tejido que contenían células WI38 (células diploides de pulmón humano; ViroMed, Minnetonka, Minnesota) para cada dilución en serie de 10 veces de la muestra (10^0 - 10^{-7}) y se incubaron mientras se hacían rodar a 33 °C durante 10 días. Se leyeron los tubos a las 24 horas y a continuación cada dos días hasta el día 10. Se calcularon las DICT₅₀ como la concentración que es capaz de infectar el 50 % de los tubos. Los títulos víricos se expresaron como DICT₅₀ por mililitro. Se extrajo el ARN total de

las muestras del lavado nasal y se transcribió de forma inversa, y se midió la cantidad de ARN del RVH.

Resultados, incluyendo el flujo máximo, se compararán los recuentos y porcentajes de células nasales, las puntuaciones de síntomas de resfriado, la diseminación del virus y el ARN, utilizando la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Resultados categóricos, incluyendo la detección de los eosinófilos nasales se comparará usando la prueba exacta de Fisher. Para los datos diarios registrados (puntuaciones de síntomas), se calcularán el promedio y el máximo para cada estudio de 4 semanas (valor inicial, aleatorización, fase aguda, fase de convalecencia) y se compararán entre grupos. Los resultados continuados se resumen como la mediana (rango intercuartil [IQR]). Una P bilateral < 0,05 se considera como estadísticamente significativa.

Basándose en la experiencia clínica del inventor utilizando levocetirizina y montelukast, se esperan los siguientes resultados en un estudio controlado.

Se espera que los pacientes del CONTROL presenten un curso 'normal' del resfriado común con síntomas que persisten durante 7-10 días.

Se espera que los pacientes LEVO presentes una reducción leve a moderada de los síntomas del resfriado común (TDHSS) sin acortar apreciablemente la duración del proceso general de la enfermedad.

Los pacientes MONT presentan una mejora en los síntomas de la tos y congestión.

Los pacientes COMBO presentan una mejora de los síntomas y un acortamiento general del proceso de enfermedad mayor de 3 días. Se espera que los pacientes no muestren patología limitada/ni patología de la enfermedad a los 3-5 después de la inoculación del RVH, en comparación con 7-10 días para el CONTROL, LEVO y MONT.

Ejemplo 9 --Ensayo de los efectos sinérgicos de administrar levocetirizina junto con montelukast para el tratamiento de la rinosinusitis crónica con poliposis nasal (CRSwNP)

Se identificó una cohorte de voluntarios a los que se había diagnosticado CRSwNP para la participación en un ensayo aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo diseñado para ensayar si el tratamiento con levocetirizina y montelukast disminuiría el número y tamaño de pólipos nasales y los síntomas asociados con la rinosinusitis crónica. Al comienzo del estudio cada participante recibe: (1) un barrido inicial de TC de los senos perinasales, (2) una evaluación endoscópica de la nariz con fotografía, y (3) un cuestionario de calidad de vida normalizado específico de la enfermedad tal como el cuestionario de calidad de vida de la rinoconjuntivitis.

Se aleatorizaron los participantes y se dividieron en cuatro grupos de tratamiento. El primer grupo (CONTROL) recibe dos comprimidos de placebo administrados cada uno conjuntamente al mismo tiempo cada día durante la duración del estudio. El segundo grupo (LEVO) recibe levocetirizina - 5 mg por vía oral y un comprimido de placebo simultáneamente al mismo tiempo cada día durante la duración del estudio. El tercer grupo (MONT) recibe montelukast - 10 mg por vía oral y un comprimido de placebo simultáneamente al mismo tiempo cada día durante la duración del estudio. El cuarto grupo (COMBO) recibe levocetirizina - 5 mg por vía oral y montelukast - 10 mg por vía oral simultáneamente durante la duración del estudio.

Para una duración de 12 meses, se evaluaron los participantes cada dos meses. Se tomaron fotografías endoscópicas de los pasajes nasales de los participantes para documentar el número y tamaño de los pólipos nasales y el nivel de inflamación. Se repitieron los cuestionarios de calidad de vida. A la finalización del estudio se obtuvo los siguiente de cada participante: (1) barrido de seguimiento de TC de los senos perinasales para comparar con el examen inicial, (2) fotografías endoscópicas, y (3) el cuestionario QOL final.

Basándose en la experiencia clínica del inventor utilizando levocetirizina y montelukast, se esperan los siguientes resultados en un estudio controlado.

se espera que los pacientes del CONTROL presenten una mejora limitada o ninguna mejora en el número y tamaño de los pólipos nasales durante el curso del estudio así como una mejora limitada o sin mejora en el QOL.

Se espera que los pacientes LEVO presentes una mejora leve a moderada en el número y tamaño de los pólipos nasales y/o una mejora leve a moderada en el QOL durante el curso del estudio.

Se espera que los pacientes MONT presenten una mejora leve a moderada en el número y tamaño de los pólipos nasales y/o una mejora leve a moderada en el QOL durante el curso del estudio.

Se espera que los pacientes COMBO muestren una mejora significativa en el QOL, en comparación con el CONTROL, LEVO y MONT. Se espera además que los pacientes COMBO presentes una disminución significativa en el número y tamaño de los pólipos nasales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación de levocetirizina y montelukast para su uso en el tratamiento de la gripe o el resfriado común, en donde la combinación reduce la duración de la gripe o el resfriado común.
- 10 2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente causante de la infección es un rinovirus, coronavirus, virus paragripal humano, virus sincitial respiratorio humano, adenovirus, enterovirus, metaneumovirus, virus de Epstein Barr.
- 15 3. La combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha combinación se administra inmediatamente, una hora, 6 horas, 12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, y/o 30 días después de la exposición a patógenos responsables de la gripe o el resfriado común.
- 20 4. La combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha combinación se toma profilácticamente para prevenir una infección vírica del tracto respiratorio resultante de la escalada a una sinusitis bacteriana aguda secundaria, bronquitis y neumonía.
- 25 5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la levocetirizina y el montelukast se utilizan de una manera secuencial.
6. La combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la levocetirizina y el montelukast se utilizan de una manera prácticamente simultánea.
7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un esteroide.
- 30 8. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la levocetirizina y el montelukast se utilizan al inicio de los síntomas para el tratamiento de la gripe y el resfriado común.
- 35 9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la levocetirizina y montelukast se formulan de forma independiente para usar mediante una ruta de administración seleccionada entre oral, entérica, intravenosa, intraperitoneal, inhalación, intramuscular y subcutánea.
- 40 10. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la levocetirizina y montelukast se formulan para usar mediante la misma ruta de administración.



FIG. 2

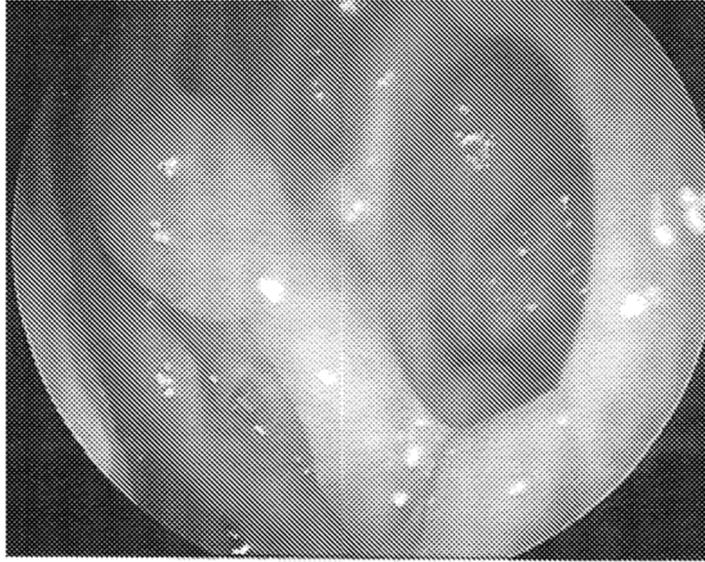


FIG. 3A

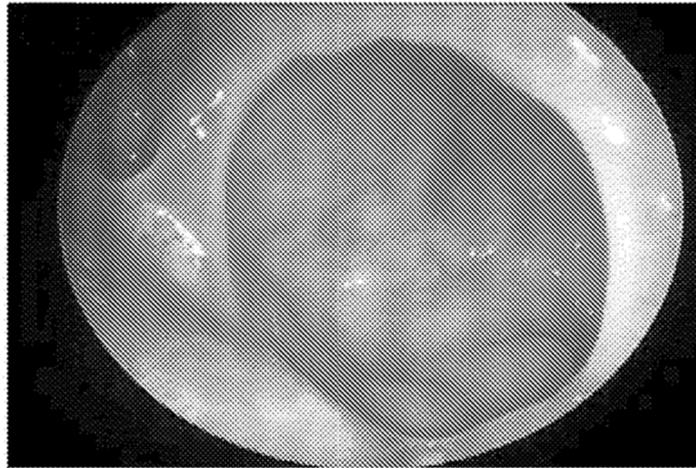


FIG. 3B



FIG. 3C