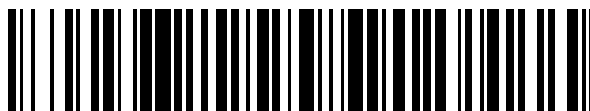


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 861**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**C07D 215/18** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2012 PCT/KR2012/005506**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13012199**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2012 E 12814306 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2731594**

54 Título: **Formulación de cápsula que comprende Montelukast y Levocetirizina**

30 Prioridad:

**15.07.2011 KR 20110070680**  
**28.10.2011 KR 20110111132**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.10.2019**

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)**  
**893-5 Hajeo-ri, Paltan-myeon**  
**Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

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

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 2 727 861 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 de cápsula que comprende Montelukast y Levocetirizina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación de cápsula para prevenir o tratar rinitis alérgica y asma, que comprende dos capas por separado de: (1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y un método para la preparación de la misma.

**Antecedentes de la invención**

"Rinitis alérgica" se refiere a un trastorno sintomático de la nariz inducido por una inflamación mediada por la IgE después de la exposición a alérgenos de la membrana de la nariz. La rinitis alérgica incluye tales síntomas como rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal, estornudos, prurito ocular y similares.

"Asma" se refiere a un trastorno en donde la inflamación de las vías respiratorias provoca que la mucosa bronquial se hinche y se produzca la convulsión muscular en los bronquios lo que restringe el flujo de aire hacia dentro y hacia fuera de los pulmones y, en consecuencia. El asma puede provocar tales síntomas como dificultad para respirar, tos fuerte y en casos graves, estado asmático, lo que puede dar como resultado incluso en la muerte.

La rinitis alérgica y el asma se pueden desarrollar por separado; sin embargo, existe un estudio que muestra que aproximadamente el 60 % de los pacientes con rinitis alérgica tienen asma también y que el 85~95 % de pacientes con asma también padecen rinitis alérgica, lo que indica altas tasas de complicaciones entre dichos dos grupos de pacientes. De esta manera, ha existido una necesidad de desarrollar una composición compleja, que tiene una estabilidad y eficacia mejoradas para el tratamiento de dichas dos afecciones.

Mientras tanto, el Montelukast es un antagonista que inhibe el receptor del cisteinil-leucotrieno (CysLT1), que se usa para la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por leucotrieno. En particular, se ha dado a conocer que el montelukast es eficaz en el tratamiento de 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)]. Además, 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.

La cetirizina es ácido (2-(4-((4-clorofenil)fenilmetil)-1-piperazinil)etoxi-acético y sus enantiómeros espejo levorrotatorio y dextrorrotatorio se desvelan como "Levocetirizina" y "Dextrocetirizina", respectivamente.

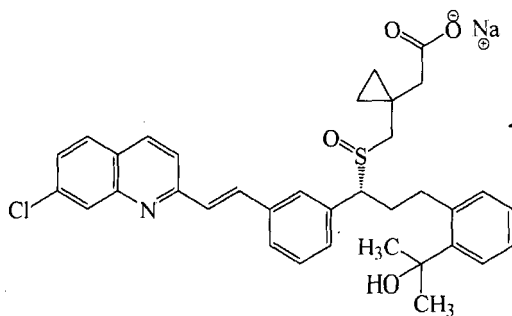
Se puede obtener Levocetirizina mediante la degradación o síntesis asimétrica de una mezcla racémica de Cetirizina, por ejemplo, métodos convencionales que se desvelan en la patente del Reino Unido n.º 225321 o hidrólisis biocatalítica enzimática que se desvela en las patentes de los EE.UU. n.º 4800162 y 5057427. La Levocetirizina posee propiedades antihistamínicas y, de este modo, es útil como un antialérgico, un agente antihistamínico, así como un anticonvulsivo y un broncodilatador.

La publicación internacional n.º WO 94/06429 desvela un método de tratamiento de rinitis estacional y perenne mediante el uso de Levocetirizina. Además, la patente coreana n.º 926410 desvela una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades alérgicas, que comprende un segmento que comprende Cetirizina y un segmento que comprende pseudoefedrina, como principios activos. Sin embargo, la eficacia de dichos principios activos, la Cetirizina y la pseudoefedrina, frente a enfermedad alérgica, no se ha demostrado el asma. Además, el uso constante de descongestionante nasal, la pseudoefedrina puede exacerbar la congestión nasal debido a la reacción de rebote y puede provocar rinitis inducida por fármaco intratable. Por lo tanto, no se recomienda durante más de 2 semanas de uso de la misma.

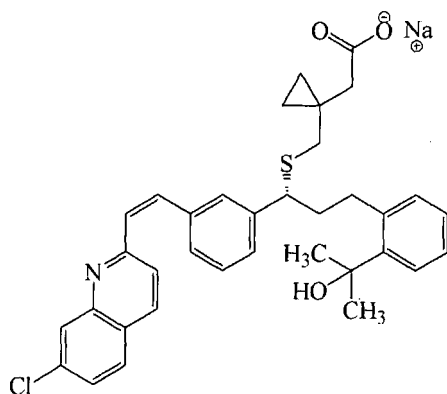
Además, se ha dado a conocer un informe relacionado con una composición farmacéutica en una forma de comprimido bicapa que comprende sodio de montelukast, que es estable en condiciones básicas y diclorhidrato de levocetirizina, que es estable en condiciones ácidas [R. T. Rathod, J. Indian Med. Assoc., 107(8), 562-564 (2009)]. En la preparación de dicha composición en una forma de comprimido, resulta muy complicado separar completamente el montelukast y la levocetirizina de entre sí. Incluso en un caso en el que se forma un comprimido bicapa, es imposible separar mecánicamente cada principio activo por completo. Por otra parte, se necesita una máquina de comprimidos bicapa para fabricar tales comprimidos. La divulgación técnica IPCOM000170324D en PriorAr- tDatabase ip.com se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden sodio de montelukast y diclorhidrato de levocetirizina en una forma única de dosificación, diseñadas para minimizar la interacción entre los dos fármacos.

Además, El montelukast es conocido por ser inestable cuando se expone a la luz, el calor o la humedad, y produce

- 5 productos degradados tales como sulfóxido de montelukast de Fórmula (I) e isómero cis de montelukast de fórmula (II). De acuerdo con M. M. Al Omari et al., cuando 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 de ácido clorhídrico 0,1 M se exponía a sodio, la cantidad de isómero c/s de montelukast aumentaba en un 14,6 % [véase, M. M. Al Omari et al., J. Pharm. And Biomed., 45, 465-471 (2007)]. Tal como se indica en ese trabajo, no es fácil preparar un producto de montelukast estable frente al envejecimiento.

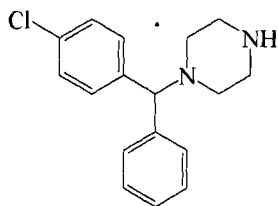


Fórmula (I)

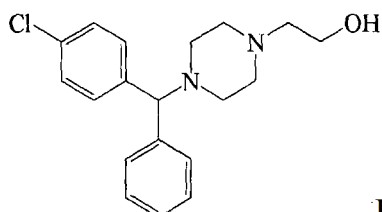


Fórmula (II)

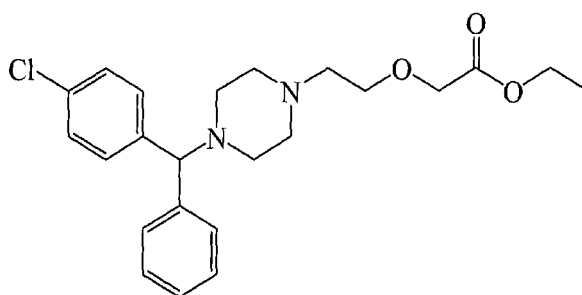
- 10 Asimismo, la levocetirizina también es inestable en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas, y es difícil preparar un producto estable frente al envejecimiento. Existen tres productos principales de degradación de la Levocetirizina, que incluyen un compuesto relacionado A de Fórmula (III), un compuesto relacionado B de Fórmula (IV), y un compuesto relacionado D de fórmula (V). Los compuestos relacionados A y B se producen mediante hidrólisis de la Levocetirizina, y el compuesto relacionado D se produce mediante la adición de éster de etilo de la Levocetirizina.
- 15 De hecho, la Levocetirizina muestra un aumento de la velocidad de formación de los compuestos A, B y D en condiciones de estabilidad acelerada y, por tanto, no es fácil proporcionar una estabilidad de prescripción.



Fórmula (III)



Fórmula (IV)



Fórmula (V)

Por lo tanto, los presentes inventores han desarrollado una composición farmacéutica que comprende Montelukast como un agente antileucotrienos con buena estabilidad mientras que no ejerce efectos adversos; y Levocetirizina como un agente antihistamínico que es eficaz en reacciones alérgicas tempranas, para el tratamiento de trastornos alérgicos que incluyen rinitis alérgica y asma, que tenga estabilidad para un uso a largo plazo.

#### Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para prevenir o tratar rinitis alérgica y asma, que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método de acuerdo con la reivindicación 16 para preparar la formulación farmacéutica.

De acuerdo con el objetivo de la presente invención, se proporciona una formulación de cápsula para prevenir o tratar rinitis alérgica y asma, que comprende dos capas por separado de:

- (1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- (2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina contiene agua en una cantidad del 5 % o menos.

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

- (i) mezclar montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo farmacéuticamente aceptable y granular la mezcla para obtener gránulos o formar los gránulos en un comprimido;
- (ii) mezclar levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un aditivo farmacéuticamente aceptable, y granular la mezcla para obtener gránulos o conformar los gránulos en un comprimido; y
- (iii) llenar dicho comprimido o gránulos de montelukast preparados en la etapa (i) y dicho comprimido o gránulos

de levocetirizina preparados en la etapa (ii) en una cápsula dura para formar capas separadas en la cápsula, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina contiene agua en una cantidad del 5 % o menos.

## 5 Breve descripción del dibujo

Los anteriores y otros objetivos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toma junto con la Figura 1 adjunta que muestra una vista esquemática de la formulación de cápsula de la presente invención.

## 10 Descripción detallada de la invención

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

15 La presente invención proporciona a una formulación de cápsula para prevenir o tratar rinitis alérgica y asma, que comprende dos capas por separado de: (1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina contiene agua en una cantidad del 5 % o menos.

20 En la presente invención, la capa de Montelukast y la capa de Levocetirizina pueden estar independientemente en la forma de gránulos o un comprimido. En concreto, la formulación de cápsula de la presente invención es una formulación de cápsula preparada rellenando (1) un comprimido o gránulos de montelukast que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (2) un comprimido o gránulos de levocetirizina que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cápsula dura para formar dos capas separadas en la cápsula. En la que, la al menos una capa de Montelukast y la capa de Levocetirizina pueden estar en la forma de un comprimido.

30 Para prevenir cualquier reacción colateral indeseada provocada por el agua, dicha capa de Montelukast y capa de Levocetirizina puede prepararse sin emplear agua o un disolvente orgánico, o puede prepararse en un estado que no contienen sustancialmente agua o disolvente orgánico. La cantidad de contenido de agua en la capa de Montelukast y Levocetirizina es del 5 % o menos, respectivamente.

35 La formulación de cápsula de la presente invención emplea un agente antihistamínico de levocetirizina como primer principio activo para reducir una reacción alérgica temprana, así como un agente antileucotrienos de montelukast como un segundo principio activo para tratar y prevenir uno de los principales síntomas de rinitis alérgica tardía, es decir, obstrucción nasal y asma.

40 El Montelukast o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo usado como un primer principio activo en la presente invención es preferentemente sodio de montelukast. La cantidad de dosificación diaria de montelukast o 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 de dosificación unitaria.

45 La Levocetirizina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma usada como un segundo principio activo en la presente invención, por ejemplo, se devela en las solicitudes de patente europea n.º 0058146, 0601028 y 0801064, las patentes del Reino Unido n.º 2225320 y 2225321, la patente de Estados Unidos n.º 5478941 y la publicación de patente internacional WO 97/37982. La sal farmacéuticamente aceptable de levocetirizina puede incluir, pero sin limitación, una sal de adición de ácidos de un ácido orgánico o inorgánico no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como sales de 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, sal de sodio o sal de calcio), sal de amonio, sal de amina y sal de aminoácido, preferentemente sal de diclorhidrato de levocetirizina. La cantidad de dosificación diaria de levocetirizina o 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 de dosificación unitaria.

55 Dos principios activos de acuerdo con la presente invención tienen un tiempo de inicio rápido, una cantidad de dosificación adecuada y efectos secundarios menos nocivos y, de este modo, pueden ser aplicables a pacientes pediátricos y muestran buena tolerabilidad y seguridad incluso en su uso a largo plazo.

60 En la formulación de cápsula de la presente invención, la capa de Montelukast y la capa de Levocetirizina, específicamente, el comprimido o los gránulos que forman cada una de dichas capas puede comprender un diluyente farmacéuticamente aceptable. 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 usar en una cantidad que varía de un 1 a un 99 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 % en peso basado en el peso total del comprimido o los gránulos.

Además, el comprimido o los gránulos que forman cada una de dichas capas comprende adicionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un disgregante, un aglutinante, un agente estabilizante, un lubricante, un colorante y similares.

- 5 Ejemplos del desintegrante pueden incluir cualquier material que muestra una desintegración estable en un entorno líquido, que se selecciona entre el grupo que consiste en crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa  
 10 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, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o una mezcla de los mismos. El desintegrante se puede usar en una  
 cantidad de un 1 a un 30 % en peso, preferentemente de un 2 a un 15 % en peso basado en el peso total del comprimido o los gránulos.

- Los ejemplos del aglutinante pueden incluir hidroxipropil celulosa, hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa),  
 15 polivinilpirrolidona, copovidona, macrogol, ácido silícico ligeramente anhídrido, 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 basado en el peso total del comprimido o los gránulos.

- 20 El agente estabilizante usado en la presente invención puede ser preferentemente un antioxidante. El empleo del antioxidante reduce reacciones secundarias indeseadas provocadas por la temperatura y la humedad y, de este modo, potencia la estabilidad frente a efectos de envejecimiento. Ejemplos específicos del antioxidante pueden  
 25 incluir hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), piro sulfito sódico y una mezcla de los mismos, preferentemente, hidroxitolueno butilado. El agente estabilizante se puede usar en una cantidad que varía de un 0,01 a un 10 % en peso, preferentemente de un 0,1 a un 5 % en peso basado en el peso total del comprimido o los gránulos.

- Ejemplos del lubricante pueden incluir ácido esteárico, sales de metales de ácido esteárico tales como estearato de  
 30 calcio o estearato de magnesio, talco, sílice coloidal, éster de azúcar 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 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 basado en el peso total del comprimido o los gránulos.

- Además, cada comprimido que comprende capa de montelukast o levocetirizina puede comprender adicionalmente  
 35 una capa de recubrimiento. La capa de recubrimiento se puede formar sobre la superficie de al menos uno seleccionado de dichos comprimidos para separar completamente el montelukast y la levocetirizina. En este momento, para mejorar las estabilidades del montelukast y la levocetirizina, la capa de recubrimiento puede prepararse sin emplear agua o un disolvente orgánico, o puede prepararse como un recubrimiento a base de agua que no contiene sustancialmente agua o disolvente orgánico

- 40 En la presente invención, el sustrato de recubrimiento usado para la capa de recubrimiento puede ser compuestos de elevado peso molecular convencionales. Ejemplos del sustrato de recubrimiento pueden incluir metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hipromelosa, pero sin limitarse a los mismos. La cantidad del sustrato de recubrimiento se mantiene preferentemente en un mínimo a fin de mejorar la eficacia de  
 45 la producción y proporcionar a la formulación un tamaño óptimo para su administración. Por lo tanto, el sustrato de recubrimiento se puede usar en una cantidad que varía de un 1 a un 20 % en peso, preferentemente de un 2 a un 10 % en peso basado en el peso total del comprimido o los gránulos.

- En la formulación de cápsula de la presente invención, la cápsula puede ser cualquier cápsula dura convencional  
 50 que se use generalmente en la preparación de medicamentos. Los sustratos de cápsula dura usados en la presente invención pueden incluir, por ejemplo, gelatina, hipromelosa, pululano (NP caps™, etc.; (Capsugel) o alcohol polivinílico. En la presente invención, es preferente hipromelosa o pululano que tiene un bajo contenido de agua para minimizar la degradación de los principios activos provocada por el agua.

- 55 En la presente invención, las cápsulas duras pueden tener cualquier tamaño de cápsula convencional que se usa en la preparación de medicamentos. El volumen interno varía con el tamaño de las cápsulas duras: 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). El tamaño de la cápsula es preferentemente pequeño por conveniencia de los pacientes, sin embargo, debido al límite máximo del contenido a  
 60 rellenar en la cápsula, el tamaño de la cápsula usada en la presente invención puede incluir N.º 0, N.º 1, N.º 2, N.º 3 y N.º 4, preferentemente N.º 1, N.º 2 y N.º 3.

- En una realización de la presente invención, La formulación de cápsula comprende (a) un comprimido de  
 65 montelukast que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un comprimido de levocetirizina que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde los comprimidos se rellenan en la cápsula dura.

En otra realización de la presente invención, la formulación de cápsula comprende (a) gránulos de montelukast que comprenden montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un comprimido de levocetirizina que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde los gránulos y el comprimido se rellenan en la cápsula dura.

En una realización adicional de la presente invención, una formulación de cápsula de la invención comprende (a) un comprimido de montelukast que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) gránulos de levocetirizina que comprenden levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el comprimido y los gránulos se rellenan en la cápsula dura.

La formulación de cápsula de la presente invención se puede usar para prevenir o tratar rinitis alérgica y asma, y la rinitis alérgica puede incluir síntomas tales como rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal, estornudos, prurito ocular y similares.

Además, la presente invención proporciona un método para preparar la formulación de cápsula, que comprende las etapas de: (i) mezclar montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo farmacéuticamente aceptable y granular la mezcla para obtener gránulos o formar los gránulos en un comprimido; (ii) mezclar levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un aditivo farmacéuticamente aceptable, y granular la mezcla para obtener gránulos o conformar los gránulos en un comprimido; y (iii) llenar dicho comprimido o gránulos de montelukast preparados en la etapa (i) y dicho comprimido o gránulos de levocetirizina preparados en la etapa (ii) en una cápsula dura para formar capas separadas en la cápsula.

En las etapas (i) y (ii), el proceso de fabricación de comprimidos de los gránulos se puede realizar de acuerdo con métodos de fabricación de comprimidos convencionales usando una máquina de comprimidos. El comprimido preparado puede tener una dureza adecuada, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 30 kp de la dureza promedio. La dureza promedio puede medirse antes de formar ninguna capa de recubrimiento de película sobre los comprimidos. Además, en el caso de que se produzca un comprimido en la etapa (i) o (ii), la etapa puede comprender adicionalmente un proceso de recubrimiento del comprimido.

En la etapa (iii), el comprimido o los gránulos de montelukast y el comprimido o los gránulos de levocetirizina pueden rellenarse en la cápsula dura para formar capas separadas, en donde al menos uno seleccionado de Montelukast y las capas de Levocetirizina pueden estar en la forma de un comprimido.

La formulación de cápsula preparada en la presente invención puede administrarse por vía oral, lingual o sublingual.

La formulación de cápsula de la presente invención comprende montelukast y levocetirizina por separado en la cápsula dura y, de este modo, separados por completo dichos dos principios activos. Por lo tanto, la reactividad entre los dos principios activos se puede minimizar y la estabilidad de la formulación se ve potenciada, optimizando, de este modo, su eficacia terapéutica. También resulta ventajoso puesto que el método analítico preexistente para la evaluación de estabilidad dependiente del tiempo de una única formulación también se puede usar para la formulación de la invención, en lugar de desarrollar un nuevo método analítico.

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

#### **Ejemplo 1: Preparación de formulación de cápsula I**

| Capa de Montelukast                | Cantidad                     |
|------------------------------------|------------------------------|
| Sodio de Montelukast               | 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                       |
| Glicolato sódico de almidón        | 30,0 mg                      |
| Estearato de magnesio              | 2,0 mg                       |

| Capa de Levocetirizina          | Cantidad |
|---------------------------------|----------|
| Diclorhidrato de Levocetirizina | 5,0 mg   |
| Ludipress                       | 60,5 mg  |
| Celulosa microcristalina        | 30,0 mg  |

(continuación)

| Capa de Levocetirizina             | Cantidad  |
|------------------------------------|-----------|
| 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) |

Los ingredientes descritos en la capa de Montelukast se mezclaron y la mezcla se comprimió en un comprimido usando una perforadora redonda que tiene un diámetro de 5,5 mm para obtener un comprimido de Montelukast.

- 5 Mientras tanto, se repitió el anterior procedimiento excepto en el uso de los ingredientes descritos en la capa de Levocetirizina para obtener un comprimido de Levocetirizina. Entonces, el comprimido de Levocetirizina se recubrió con una solución de recubrimiento preparada disolviendo Opadry® blanco (Y-1-7000, Colorcon) en agua destilada. Finalmente, dichos dos comprimidos obtenidos de este modo se rellenaron en una cápsula dura N.º 1 que está compuesta principalmente de hipromelosa, para obtener una formulación de cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### Ejemplo 2: Preparación de formulación de cápsula II

| Capa de Montelukast                | Cantidad                   |
|------------------------------------|----------------------------|
| Sodio de Montelukast               | 5,2 mg (Montelukast, 5 mg) |
| D-manitol                          | 37,15 mg                   |
| Celulosa microcristalina           | 37,15 mg                   |
| Ácido silícico ligeramente anhidro | 2,5 mg                     |
| Hidroxipropilcelulosa              | 2,0 mg                     |
| Glicolato sódico de almidón        | 15,0 mg                    |
| Estearato de magnesio              | 1,0 mg                     |

| 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) |

- 15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto en el uso de los ingredientes y composiciones descritas en la capa de Montelukast anterior, para obtener una formulación de cápsula que comprende 5 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### 20 Ejemplo 3: Preparación de formulación de cápsula III

| Capa de Montelukast                | Cantidad                   |
|------------------------------------|----------------------------|
| Sodio de Montelukast               | 5,2 mg (Montelukast, 5 mg) |
| D-manitol                          | 37,15 mg                   |
| Celulosa microcristalina           | 37,15 mg                   |
| Ácido silícico ligeramente anhidro | 2,5 mg                     |
| Hidroxipropilcelulosa              | 2,0 mg                     |



(continuación)

| Capa de Montelukast         | Cantidad |
|-----------------------------|----------|
| Glicolato sódico de almidón | 15,0 mg  |
| Estearato de magnesio       | 1,0 mg   |

| Capa de Levocetirizina             | Cantidad  |
|------------------------------------|-----------|
| Diclorhidrato de Levocetirizina    | 2,5 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) |

- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto en el uso de los ingredientes y composiciones descritas en la capa de Montelukast anterior y que el contenido real de levocetirizina fue de 2,5 mg en la capa de Levocetirizina, para obtener una formulación de cápsula que comprende 5 mg de Montelukast y 2,5 mg de Levocetirizina.

#### Ejemplo 4: Preparación de formulación de cápsula IV

| Capa de Montelukast                | Cantidad                    |
|------------------------------------|-----------------------------|
| Sodio de Montelukast               | 4,16 mg (Montelukast, 4 mg) |
| D-manitol                          | 29,72 mg                    |
| Celulosa microcristalina           | 29,72 mg                    |
| Ácido silícico ligeramente anhidro | 2,0 mg                      |
| Hidroxipropilcelulosa              | 1,6 mg                      |
| Glicolato sódico de almidón        | 12,0 mg                     |
| Estearato de magnesio              | 0,8 mg                      |

| 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) |

- 10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto en el uso de los ingredientes y composiciones descritas en la capa de Montelukast anterior, para obtener una formulación de cápsula que comprende 4 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### 15 Ejemplo 5: Preparación de formulación de cápsula V

| Capa de Montelukast      | Cantidad                     |
|--------------------------|------------------------------|
| Sodio de Montelukast     | 10,4 mg (Montelukast, 10 mg) |
| D-manitol                | 74,3 mg                      |
| Celulosa microcristalina | 74,3 mg                      |

(continuación)

| Capa de Montelukast                | Cantidad  |
|------------------------------------|-----------|
| Ácido silícico ligeramente anhidro | 5,0 mg    |
| Hidroxipropilcelulosa              | 4,0 mg    |
| Glicolato sódico de almidón        | 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 rojo               | 0,04 mg   |
| Agua destilada                     | (15,0 mg) |

| 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) |

Los ingredientes descritos en la capa de Montelukast se mezclaron y la mezcla se comprimió en un comprimido usando una perforadora redonda que tiene un diámetro de 5,5 mm para obtener un comprimido de Montelukast. Entonces, el comprimido de Montelukast se recubrió con una solución de recubrimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo en agua destilada.

Mientras tanto, se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 para obtener un comprimido de Levocetirizina. Finalmente, dichos dos comprimidos obtenidos de este modo se rellenaron en una cápsula dura N.º 1 que está compuesta principalmente de hipromelosa, para obtener una formulación de cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### Ejemplo 6: Preparación de formulación de cápsula VI

El procedimiento del Ejemplo 5 se repitió excepto en el uso de una cápsula dura que está compuesta principalmente de pululano, para obtener una formulación de cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### Ejemplo 7: Preparación de formulación de cápsula VII

El procedimiento del Ejemplo 5 se repitió excepto en el uso de una cápsula dura que está compuesta principalmente de gelatina, para obtener una formulación de cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### Ejemplo 8: Preparación de formulación de cápsula VIII

| Capa de Montelukast (gránulo) | Cantidad                     |
|-------------------------------|------------------------------|
| Sodio de Montelukast          | 10,4 mg (Montelukast, 10 mg) |
| D-manitol                     | 74,3 mg                      |
| Celulosa microcristalina      | 74,3 mg                      |
| Hidroxipropilcelulosa         | 4,0 mg                       |
| Glicolato sódico de almidón   | 30,0 mg                      |
| Agua destilada                | (20,0 mg)                    |

| 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) |

De acuerdo con los ingredientes y composiciones descritos en la capa de Montelukast anterior, dichos ingredientes se mezclaron y amasaron con una solución aglutinante preparada disolviendo Montelukast e hidroxipropilcelulosa en agua destilada, granulada en húmedo, tamizada a través de una malla 20 y secada para obtener gránulos de Montelukast.

Mientras tanto, se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 para obtener un comprimido de Levocetirizina. Finalmente, los gránulos de Montelukast y el comprimido de Levocetirizina se rellenaron en una cápsula dura N.º 1 que está compuesta principalmente de hipromelosa, para obtener una formulación de cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### Ejemplo 9: Preparación de formulación de cápsula IX

| Capa de Montelukast                | Cantidad                     |
|------------------------------------|------------------------------|
| Sodio de Montelukast               | 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                       |
| Glicolato sódico de almidón        | 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 rojo               | 0,04 mg                      |
| Agua destilada                     | (50,0 mg)                    |

| Capa de Levocetirizina          | Cantidad  |
|---------------------------------|-----------|
| Diclorhidrato de Levocetirizina | 5,0 mg    |
| Ludipress                       | 60,5 mg   |
| Celulosa microcristalina        | 30,0 mg   |
| Croscarmelosa sódica            | 3,0 mg    |
| Hidroxipropilcelulosa           | 4,0 mg    |
| Agua destilada                  | (15,0 mg) |

Los ingredientes descritos en la capa de Montelukast se mezclaron y la mezcla se comprimió en un comprimido usando una perforadora redonda que tiene un diámetro de 5,5 mm para obtener un comprimido de Montelukast. Entonces, el comprimido de Montelukast se recubrió con una solución de recubrimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo en agua destilada.

Mientras tanto, de acuerdo con los ingredientes y composiciones descritos en la capa de Levocetirizina anterior, dichos ingredientes se mezclaron y amasaron con una solución aglutinante preparada disolviendo levocetirizina e hidroxipropilcelulosa en agua destilada, granulada en húmedo, tamizada a través de una malla 20 y secada para obtener gránulos de Levocetirizina. Finalmente, el comprimido de Montelukast y los gránulos de Levocetirizina se rellenaron en una cápsula dura N.º 1 que está compuesta principalmente de hipromelosa, para obtener una

formulación de cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### Ejemplo comparativo 1: Preparación de comprimido complejo

|                                    | Cantidad                     |
|------------------------------------|------------------------------|
| Sodio de Montelukast               | 10,4 mg (Montelukast, 10 mg) |
| Diclorhidrato de Levocetirizina    | 5,0 mg                       |
| D-manitol                          | 74,3 mg                      |
| Celulosa microcristalina           | 74,3 mg                      |
| Ácido silícico ligeramente anhidro | 5,0 mg                       |
| Hidroxipropilcelulosa              | 4,0 mg                       |
| Etanol                             | (20,0 mg)                    |
| Glicolato sódico de almidón        | 30,0 mg                      |
| Estearato de magnesio              | 2,0 mg                       |
| Hipromelosa                        | 1,73 mg                      |
| Hidroxipropilcelulosa              | 1,73 mg                      |
| Dióxido de titanio                 | 1,5 mg                       |
| Agua destilada                     | (50,0 mg)                    |

5 De acuerdo con los ingredientes y composiciones descritos anteriormente, se mezcló sodio de Montelukast y diclorhidrato de Levocetirizina y se amasó la mezcla con una solución aglutinante preparada disolviendo hidroxipropilcelulosa en etanol, granulada en húmedo, tamizada a través de una malla 20 y secada. Posteriormente, se añadieron a la misma ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio, se mezcló y se comprimió en un comprimido usando una máquina de comprimidos. El comprimido de Montelukast y Levocetirizina resultante se recubrió, a continuación, con una solución de recubrimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo en agua destilada, para obtener un comprimido complejo que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### 15 Ejemplo comparativo 2: Preparación de formulación de cápsula

El comprimido complejo preparado en el Ejemplo comparativo 1 se llenó en una cápsula dura que está compuesta principalmente de gelatina, para obtener una formulación de cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

#### 20 Ejemplo comparativo 3: Preparación de comprimido bicapa

|                                    | Cantidad                     |
|------------------------------------|------------------------------|
| Sodio de Montelukast               | 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                       |
| Etanol                             | (20,0 mg)                    |
| Glicolato sódico de almidón        | 30,0 mg                      |
| Estearato de magnesio              | 2,0 mg                       |
| Diclorhidrato de Levocetirizina    | 5,0 mg                       |
| Ludipress                          | 60,5 mg                      |
| Celulosa microcristalina           | 30,0 mg                      |
| Croscarmelosa sódica               | 3,0 mg                       |

(continuación)

|                                    | Cantidad  |
|------------------------------------|-----------|
| Ácido silícico ligeramente anhidro | 0,5 mg    |
| Estearato de magnesio              | 1,0 mg    |
| Hipromelosa                        | 1,73 mg   |
| Hidroxipropilcelulosa              | 1,73 mg   |
| Dióxido de titanio                 | 1,5 mg    |
| Agua destilada                     | (50,0 mg) |

De acuerdo con los ingredientes y composiciones descritos anteriormente, dichos ingredientes se mezclaron y, a continuación, la mezcla se amasó con una solución aglutinante preparada disolviendo Montelukast e hidroxipropilcelulosa en agua destilada, granulada en húmedo, tamizada a través de una malla 20 y secada. Posteriormente, se añadieron a la misma ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio, se mezcló y se comprimió en un comprimido usando una máquina de comprimidos.

Por separado, Levocetirizina, Ludipress, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, se mezcló ácido silícico ligeramente anhidro y estearato de magnesio y se comprimió la mezcla en un comprimido junto con el comprimido de Montelukast preparado para formar un comprimido bicapa. El comprimido bicapa se recubrió, a continuación, con una solución de recubrimiento preparada disolviendo hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo en agua destilada, para obtener el comprimido bicapa resultante que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

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

Las formulaciones de cápsula que comprenden Montelukast y Levocetirizina preparadas en los Ejemplos 1, 5, 6 y 7 y en los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se almacenaron en condiciones de almacenamiento acelerado de acuerdo con las siguientes condiciones. Se midieron los cambios de contenido de Montelukast y Levocetirizina, así como las cantidades de sustancias relacionadas (impurezas). Los resultados se muestran en las Tablas 3 a 5.

#### <Condiciones de almacenamiento acelerado>

Condiciones de almacenamiento: Contenido en una botella de HDPE a 40 °C, 75 % HR  
Duración de ensayo: Inicial, 1, 2, 4 y 6 meses  
Diana de análisis: Montelukast y Levocetirizina

#### <Condiciones de análisis de Montelukast y sustancias relacionadas con el mismo>

Columna: Columna Zorbax SB-Phenyl para HPLC (Agilent Zorbax) que tiene un tubo de acero inoxidable (diámetro interno de 4,6 mm x longitud de 25 cm) relleno con gel de sílice de diisopropil fenilato (tamaño de partícula: 5 µm)  
Eluyentes:

A - Agua que contiene ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1 %

B- Acetonitrilo que contiene TFA al 0,1 %

[Tabla 1]

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

Detector: Detector de absorción UV (absorbancia a 238 nm)

Caudal: 1,5 ml/min

Temperatura de la columna: 25 °C

## &lt;Condiciones de análisis de Levocetirizina y sustancias relacionadas con la misma&gt;

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 de octadecilsililo (tamaño de partícula: 5 µm)

5 Eluyentes:

A - AD: Acetonitrilo: TFA al 10 % = 69: 30: 1 (v/v)

B - AD: Acetonitrilo: TFA al 10 % = 29: 70: 1 (v/v)

[Tabla 2]

| 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

Los cambios de contenido de Montelukast y Levocetirizina se muestran en la Tabla 3. Además, los cambios de Montelukast y sustancias relacionadas, es decir, sulfóxido de Montelukast e isómero cis de Montelukast, así como los cambios de sustancias relacionadas de Levocetirizina A, B y D se muestran en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

[Tabla 3]

| Cambios de contenido de Montelukast y Levocetirizina |             |         |         |         |         |         |
|------------------------------------------------------|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Componente                                           | Muestra     | Inicial | 1 mes   | 2 meses | 4 meses | 6 meses |
| Montelukast                                          | Ej. 1       | 100,0 % | 99,9 %  | 99,7 %  | 99,7 %  | 99,6 %  |
|                                                      | Ej. 5       | 100,0 % | 100,0 % | 99,9 %  | 99,6 %  | 99,4 %  |
|                                                      | Ej. 6       | 100,0 % | 99,8 %  | 99,5 %  | 99,4 %  | 99,2 %  |
|                                                      | Ej. 7       | 100,0 % | 99,8 %  | 99,7 %  | 99,5 %  | 99,3 %  |
|                                                      | Comp. Ej. 1 | 100,0 % | 99,0 %  | 97,6 %  | 96,4 %  | 93,6 %  |
|                                                      | Comp. Ej. 2 | 100,0 % | 98,5 %  | 96,3 %  | 95,4 %  | 92,3 %  |
| Levocetirizina                                       | Ej. 1       | 100,0 % | 99,5 %  | 99,4 %  | 99,3 %  | 99,2 %  |
|                                                      | Ej. 5       | 100,0 % | 99,8 %  | 99,6 %  | 99,4 %  | 99,3 %  |
|                                                      | Ej. 6       | 100,0 % | 99,7 %  | 99,6 %  | 99,3 %  | 98,9 %  |
|                                                      | Ej. 7       | 100,0 % | 99,6 %  | 99,5 %  | 99,4 %  | 99,2 %  |
|                                                      | Comp. Ej. 1 | 100,0 % | 98,4 %  | 95,9 %  | 94,4 %  | 91,5 %  |
|                                                      | Comp. Ej. 2 | 100,0 % | 98,1 %  | 94,4 %  | 93,6 %  | 92,7 %  |

20

Como se muestra en la Tabla 3, las formulaciones de cápsula de los Ejemplos 1, 5, 6 y 7 dieron como resultado disminuciones de contenido insignificantes en la condición de ensayo acelerada después de 6 meses y, de este modo, mostró una estabilidad de almacenamiento excepcionalmente buena. Por el contrario, el comprimido complejo del Ejemplo comparativo 1 preparado mezclando simplemente Montelukast y Levocetirizina y la formulación de cápsula del Ejemplo comparativo 2 preparada cargando el comprimido complejo del Ejemplo comparativo 1 en una cápsula dura, mostró aproximadamente un 5 % o más de reducción en el contenido durante más 6 meses en la condición de almacenamiento acelerado.

25

[Tabla 4]

| Cambios de sustancias relacionadas de Montelukast |                              |                                |           |                                     |                                |           |
|---------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------|
| Muestra                                           | Inicial                      |                                |           | Condición acelerada durante 6 meses |                                |           |
|                                                   | Sulfóxido de Montelukast (%) | Isómero cis de Montelukast (%) | Total (%) | Sulfóxido de Montelukast (%)        | Isómero cis de Montelukast (%) | Total (%) |
| Ej. 1                                             | 0,01                         | 0,02                           | 0,03      | 0,09                                | 0,03                           | 0,15      |
| Ex.5                                              | 0,02                         | 0,01                           | 0,05      | 0,07                                | 0,05                           | 0,14      |
| Ej. 6                                             | 0,01                         | 0,03                           | 0,04      | 0,08                                | 0,09                           | 0,21      |
| Ej. 7                                             | 0,02                         | 0,04                           | 0,03      | 0,35                                | 0,12                           | 0,65      |
| Comp. Ej. 1                                       | 0,04                         | 0,11                           | 0,20      | 2,45                                | 1,35                           | 4,64      |
| Comp. Ej. 2                                       | 0,10                         | 0,07                           | 0,24      | 3,11                                | 1,05                           | 5,47      |

[Tabla 5]

| Cambios de sustancias relacionadas de Levocetirizina |                   |                   |                   |           |                                     |                   |                   |           |
|------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| Muestra                                              | Inicial           |                   |                   |           | Condición acelerada durante 6 meses |                   |                   |           |
|                                                      | Sus. relac. A (%) | Sus. relac. B (%) | Sus. relac. D (%) | Total (%) | Sus. relac. A (%)                   | Sus. relac. B (%) | Sus. relac. D (%) | Total (%) |
| Ej. 1                                                | 0,02              | 0,01              | 0,01              | 0,06      | 0,12                                | 0,11              | 0,02              | 0,35      |
| Ej. 5                                                | 0,02              | 0,01              | 0,00              | 0,05      | 0,09                                | 0,11              | 0,02              | 0,42      |
| Ej. 6                                                | 0,01              | 0,02              | 0,01              | 0,06      | 0,08                                | 0,05              | 0,03              | 0,29      |
| Ej. 7                                                | 0,03              | 0,06              | 0,02              | 0,12      | 0,35                                | 0,38              | 0,02              | 0,85      |
| Comp. Ej. 1                                          | 0,05              | 0,07              | 0,20              | 0,35      | 1,12                                | 1,08              | 3,45              | 5,95      |
| Comp. Ej. 2                                          | 0,04              | 0,05              | 0,15              | 0,33      | 1,11                                | 1,04              | 3,05              | 6,42      |

- 5 Tal como se muestra en las Tablas 4 y 5, las formulaciones de cápsula de los Ejemplos 1, 5, 6 y 7 dieron como resultado aumentos insignificantes de las sustancias relacionadas en la condición de ensayo acelerada después de 6 meses y, de este modo, mostró una estabilidad de almacenamiento excepcionalmente buena. Por el contrario, el comprimido complejo del Ejemplo comparativo 1 preparado mezclando simplemente Montelukast y Levocetirizina y la formulación de cápsula del Ejemplo comparativo 2 preparada cargando el comprimido complejo del Ejemplo comparativo 1 en una cápsula dura, mostró un aumento de sustancias relacionadas por aproximadamente 10 veces o más en la condición de ensayo acelerada después de 6 meses. Por lo tanto, se encontró que una formulación de complejo preparada mezclando simplemente Montelukast y Levocetirizina degenera su estabilidad de almacenamiento debido a las características fisicoquímicas de los principios activos.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación de cápsula para prevenir o tratar rinitis alérgica y asma, que comprende dos capas por separado de:
  - (1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
  - (2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina contiene agua en una cantidad del 5 % o menos.
2. La formulación de cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha capa de Montelukast o dicha capa de Levocetirizina se encuentran en la forma de gránulos o un comprimido.
3. La formulación de cápsula de la reivindicación 2, en donde al menos una de dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina se encuentra en la forma de un comprimido.
4. La formulación de cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina comprende adicionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en un diluyente, un disgregante, un aglutinante, un agente estabilizante, un lubricante, un colorante y una mezcla de los mismos.
5. La formulación de cápsula de la reivindicación 3, en donde el comprimido comprende adicionalmente una capa de recubrimiento.
6. La formulación de cápsula de la reivindicación 5, en donde dicha capa de recubrimiento comprende un sustrato de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hipromelosa y una mezcla de los mismos.
7. La formulación de cápsula de la reivindicación 6, en donde dicho sustrato de recubrimiento se encuentra en una cantidad que varía del 1 al 20 % en peso basado en el peso total de la composición del comprimido.
8. La formulación de cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha cápsula es una cápsula dura.
9. La formulación de cápsula de la reivindicación 8, en donde dicha cápsula está fabricada con un material seleccionado del grupo que consiste en hipromelosa, pululano, gelatina y alcohol polivinílico.
10. La formulación de cápsula de la reivindicación 8, en donde dicha cápsula está fabricada con hipromelosa o pululano.
11. La formulación de cápsula de la reivindicación 1, en donde dicho montelukast o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo está contenido en una cantidad de 2,5 a 20 mg por forma de dosificación unitaria.
12. La formulación de cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha levocetirizina o dicha sal farmacéuticamente aceptable de la misma están contenidas en una cantidad de 2,5 a 20 mg por forma de dosificación unitaria.
13. La formulación de cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de montelukast es sodio de montelukast.
14. La formulación de cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable de levocetirizina es diclorhidrato de levocetirizina.
15. La formulación de cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha rinitis alérgica comprende rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal, estornudos o prurito ocular.
16. Un método para preparar la formulación de cápsula de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
  - (i) mezclar montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo farmacéuticamente aceptable y granular la mezcla para obtener gránulos o formar los gránulos dando un comprimido;
  - (ii) mezclar levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un aditivo farmacéuticamente aceptable, y granular la mezcla para obtener gránulos o conformar los gránulos dando un comprimido; y
  - (iii) llenar dicho comprimido o gránulos de montelukast preparados en la etapa (i) y dicho comprimido o gránulos de levocetirizina preparados en la etapa (ii) en una cápsula dura para formar capas separadas en la cápsula, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina contienen agua en una cantidad del 5 % o menos.
17. El método de la reivindicación 16, que comprende adicionalmente recubrir dicho comprimido preparado en las



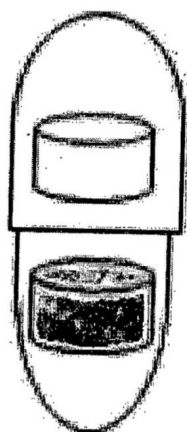
etapas (i) o (ii).

18. El método de la reivindicación 16, en donde al menos una de dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina se encuentra en la forma de un comprimido.

5 19. El método de la reivindicación 16, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina se preparan sin emplear agua ni un disolvente orgánico, o se preparan en un estado que no contiene sustancialmente agua ni disolvente orgánico

10 20. El método de la reivindicación 17, en donde dicha capa de recubrimiento se prepara sin emplear agua ni un disolvente orgánico, o se prepara como un recubrimiento a base de agua que no contiene sustancialmente agua ni disolvente orgánico.

**FIG. 1**



Capa de Levocetizina

Capa de Montelukast