

Doctor

José Luis Salazar López

DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-196006-00002-0000

Fecha: 2013-09-20 16:26:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 35 / 36

Ref.:	Expediente No.:	13-196006
	Trámite:	2
	Evento:	1
	Actuación:	430
	Oficio No.:	16740
	Solicitante:	LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado en ejercicio, portador de la cedula de ciudadanía número 80.421.942 de Usaquén y la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de la ley y por orden expresa de mi representado, me permito presentar respuesta al oficio de la referencia, de acuerdo con lo mencionado a continuación:

1. En respuesta del numeral 1, adjunto copia simple del documento de cesión, otorgado a favor de la sociedad LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V., por parte de los inventores Gustavo Barranco Hernández, Beatriz Arroyo Ramírez y Juan Pablo Senosiain Peláez.

Adicionalmente a lo anterior, me permito anexar la copia certificada de la solicitud prioritaria presentada en México, con el número de radicación - MX/a/2012/009584- presentada el 17 de Agosto de 2012, tal y como reza en el formulario de solicitud de la patente de la referencia.

Habiendo dado respuesta al requerimiento de forma emitido por su Despacho y habiendo anexado la copia certificada de la solicitud prioritaria respecto de esta solicitud de patente, solicito continuar con el trámite correspondiente.

NOTIFICACIONES

Informo que mi representada y el suscrito recibiremos las notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogados, situada en la calle 67 # 7-35, Of. 1204 de Bogotá D.C., teléfono 3192900.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. No. 80'421,942 de Usaquén
T.P. No. 74,555 del C.S.J.
JAA
Adjunto lo anunciado.

CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de México, Distrito Federal el 27 de julio de 2012, **Gustavo Barranco Hernández, Beatriz Arroyo Ramírez y Juan Pablo Senosiain Peláez**, con domicilio en Lago Silverio No. 177, Col. Anáhuac C.P. 11320 México D.F. investigador(es) (en adelante "los Cedentes"), ceden, venden y transfieren en toda propiedad y dominio a **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V. ("La Cesionaria")**, una sociedad constituida de acuerdo a las leyes de Los Estados Unidos Mexicanos, con domicilio en Andrés Bello 45-10, Col. Chapultepec Polanco, 11560, México D.F., todos los intereses, derechos y privilegios en México y el resto del mundo, relativos al invento denominado:

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE UN ANTIHISTAMÍNICO Y UN

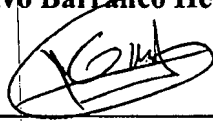
ANTIASMÁTICO

MX/a/2012/009584

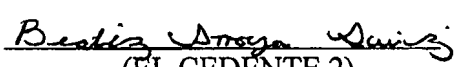
La contraprestación de esta cesión ha sido debidamente pactada y cubierta a los Cedentes por separado, por lo que los Cedentes extienden el más amplio y completo recibo finiquito que en derecho proceda.

La Cesionaria **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.**, acepta el traspaso, por conducto de su Representante Legal **Carlos Senosiain Aguilar**, y faculta asimismo a los licenciados Roberto Arochi Escalante, Hedwig Lindner López, Miguel Ángel Margain González, Jorge Mier y Concha Segura y María Teresa Eljure Téllez, para que en su nombre y representación, conjunta o separadamente, gestionen ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial de la Ciudad de México, D.F., la inscripción de la presente cesión y tramiten la solicitud de patente correspondiente.

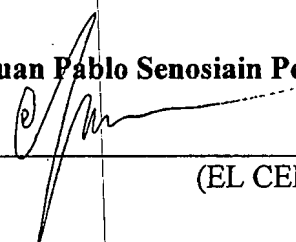
Gustavo Barranco Hernández

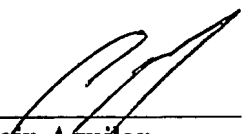

(EL CEDENTE 1)

Beatriz Arroyo Ramírez


(EL CEDENTE 2)

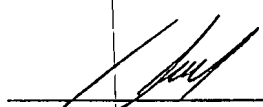
Juan Pablo Senosiain Peláez


(EL CEDENTE 3)

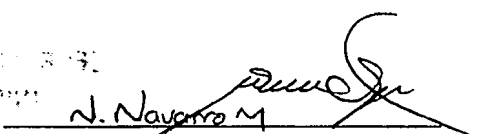

Nombre: Carlos Senosiain Aguilar

Por: **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.**

Cargo: **Representante Legal**
(LA CESIONARIA)


Testigo 1

Nombre: **Luisa Hernández Ramírez**
Dirección: **Andrés Bello 45-10, Chapultepec Polanco,**
11560, México D.F.


Testigo 2

Nombre: **Norma Angélica Navarro Morales**
Dirección: **Andrés Bello 45-10, Chapultepec Polanco,**
11560, México D.F.

"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

COPIA CERTIFICADA

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia Exacta de -SOLICITUD, DESCRIPCIÓN, REIVINDICACIONES,... - de Solicitud de Patente número -MX/a/2012/009584- presentada en este Organismo, con fecha 17 de Agosto de 2012.

México, D.F., 20 de Agosto de 2013.

COORDINADOR DEPARTAMENTAL
DE ARCHIVO DE PATENTES

Ing. César Enrique Rodríguez Hernández



INSTITUTO MEXICANO DE
LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisinal de Patentes

☒ Solicitud de Patente
☐ Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad

☐ Solicitud de Registro de Diseño Industrial, especifique cuál:
☐ Modelo Industrial ☐ Dibujo Industrial

Uso exclusivo Delegaciones y Subdelegaciones de la Secretaría de Economía y Oficinas Regionales del IMPI.

Sello

Folio de entrada

Fecha y hora de recepción

Solicitud
Expediente: MX/a/2012/009584
Fecha: 17/AGO/2012 Hora: 14:29
Folio: MX/E/2012/062696 702958



Antes de llenar la forma lea las consideraciones generales al reverso

I DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)

El solicitante es el inventor ☐ El solicitante es el causahabiente ☒

1) Nombre (s): **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.**

2) Nacionalidad (es): Mexicana

3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: Andrés Bello 45-10, Col. Chapultepec Polanco, 11560

Población, Estado y País: Distrito Federal, México

4) Teléfono (clave): 5095 2050 al 2079 5) Fax (clave): 5095 2028

II DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)

6) Nombre (s): **Gustavo BARRANCO HERNÁNDEZ; Beatriz ARROYO RAMÍREZ; Juan Pablo SENOSIAIN PELÁEZ**

7) Nacionalidad (es): Mexicanos

8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: Lago Silverio 177, Col. Anáhuac, 11320

Población, Estado y País: Distrito Federal, México

9) Teléfono (clave): 10) Fax (clave):

III DATOS DEL (DE LOS) APODERADO(S)

11) Nombre (s): Roberto Arochi Escalante, Hedwig Adelheid Lindner López, Miguel Ángel Margáin González, Jorge Mier y Concha Segura, María Teresa Eljore Téllez y Ricardo Sanguino Ortiz 12) R G P:

13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: Insurgentes Sur 1605, Piso 20, Col. San José Insurgentes, Del. Benito Juárez, 03900

Población, Estado y País: Ciudad de México, Distrito Federal, México 14) Teléfono (clave): 5095 2050 al 2079 15) Fax (clave): 5095 2028

16) Personas Autorizadas para oír y recibir notificaciones: Luis Ernesto González Valdivia, Abraham Roa Moctezuma, Victoria Georgina Pimentel Esquivel, Juan Rodrigo Pimentel Esquivel, Marina Janet Hurtado Cruz, Marcos Juárez Espino, Karla Fabiola Vázquez Domínguez, Marcos Méndez Marín y Francisco Javier Álvarez Rodríguez.

17) Denominación o Título de la Invención:

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE UN ANTIHISTAMÍNICO Y UN ANTIASMÁTICO

18) Fecha de divulgación previa

Día Mes Año

19) Clasificación Internacional uso exclusivo del IMPI

20) Divisional de la solicitud

Número Figura Jurídica

21) Fecha de presentación

Día Mes Año

22) Prioridad Reclamada:

País Fecha de presentación

Día Mes Año No. de serie

Lista de verificación (uso interno)

No. Hojas		No. Hojas	
X 1	Comprobante de pago de la tarifa	1	Documento de cesión de derechos
X 29	Descripción y reivindicación (es) de la invención		Constancia de depósito de material biológico
X 2	Dibujo (s) en su caso		Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa
X 1	Resumen de la descripción de la invención		Documento (s) de prioridad
	Documento que acredita la personalidad del apoderado		Traducción
		34	TOTAL DE HOJAS

Observaciones:
Se anexa pago por copia certificada del documento original de poder que se encuentra en el expediente No. PA/a/2006/012024 (18 hojas).
Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.

Hedwig Adelheid Lindner López
Nombre y firma del solicitante o su apoderado

México, D.F., a 17 de agosto de 2012
Lugar y fecha

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA DE UN ANTIHISTAMÍNICO
Y UN ANTIASMÁTICO

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a una composición en forma de microesferas de liberación inmediata con un tamaño de partícula menor a 1000 μm que consiste en a) un núcleo inerte; b) una fase que contiene un primer recubrimiento que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de leucotrieno combinado con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; c) una segunda fase que consiste en un segundo recubrimiento que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de los receptores H1 en combinación con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más agentes de humectación, uno o más solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y d) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dicha composición se usa para la profilaxis y/o tratamiento del asma y/o alergia y/o inflamación y/o padecimientos relacionados con enfermedades respiratorias.

8

ANTECEDENTES

Las reacciones alérgicas pueden ser leves o graves. La mayoría de ellas consisten sólo en la molestia que causa el lagrimeo y el picor en los ojos, además de algunos estornudos. En el extremo opuesto, las reacciones alérgicas pueden poner en peligro la vida si causan una repentina dificultad respiratoria, un mal funcionamiento del corazón y un acentuado descenso de la presión arterial, que puede acabar en shock anafiláctico.

Entre las principales reacciones alérgicas conocidas se encuentran: rinitis alérgica estacional o perenne (todo el año), conjuntivitis alérgica, anafilaxia y el asma, entre otras.

En el estado de la técnica, los medicamentos que se utilizan para el control o prevención del asma son: cromolin, nedocromil, flunisolida, triamcinolona, fluticasona, budesonida, beclometasona, salmeterol, teofilina, zafirlukast, montelukast, zileuton, metaproterenol, terbutalina, albuterol, ipratropio, prednisona, metilprednisolona y prednisolona, entre otros.

Montelukast está indicado como terapia adicional en pacientes con asma persistente leve a moderada no

controlados adecuadamente con corticoesteroides inhalados y en quienes los agonistas $\beta 2$ proporcionan un control clínico insuficiente del asma. Montelukast puede proporcionar alivio sintomático de la rinitis alérgica estacional
5 además, el montelukast funciona para la profilaxis del asma.

Montelukast se une con gran afinidad y selectividad a los receptores de los leucotrienos presentes en las vías respiratorias y en células proinflamatorias. Los
10 leucotrienos son mediadores proinflamatorios con efecto inductor de broncoespasmo y edema. El tratamiento con montelukast inhibe la broncoconstricción inducida por estos mediadores.

La absorción de montelukast se lleva a cabo de forma
15 rápida tras su administración oral con una biodisponibilidad media del 64%, la concentración plasmática máxima se alcanza a las 3 horas. Se une en más de un 99% a proteínas plasmáticas y se metaboliza ampliamente a nivel hepático y sus metabolitos se excretan
20 casi exclusivamente por vía biliar.

Montelukast es un sólido cristalino, tiene una densidad de 1.272 g/cm^3 , punto de ebullición de 750.5°C a 760 mmHg, índice de refracción de 1.677, punto de

X

inflamación de 407.7°C. Su sal de sodio es poco soluble en reguladores de pH ácido, es soluble en solventes orgánicos como etanol, dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

La histamina es una sustancia endógena que desempeña un papel central en la alergia, en la hipersensibilidad inmediata, en la secreción gastrointestinal y en la neurotransmisión. Se trata de una amina biogénica primaria de estructura imidazólica ampliamente distribuida en el organismo. Los receptores H1 de histamina se encuentran en la membrana de células musculares lisas de vasos, bronquios, tracto gastrointestinal, tejido de conducción del corazón, en algunas células secretoras y en terminaciones de nervios sensitivos. Estos receptores desempeñan una función central en las manifestaciones alérgicas inmediatas, como secreción nasal, estornudos, picor en la nariz y garganta y, en menor grado, en las molestias derivadas de la conjuntivitis y de la dificultad respiratoria.

Un tratamiento farmacológico para la inflamación tiene los siguientes propósitos: a) inhibir la liberación del mediador de las células cebadas; b) inhibir la acción del mediador sobre las células blanco, y c) controlar la respuesta inflamatoria de los tejidos blanco. Esto se logra

con fármacos que pertenecen a algunos de los siguientes grupos: antagonistas de receptores H1, glucocorticoides, estabilizadores membranales y antagonistas de leucotrieno, entre otros.

5 La loratadina es un antagonista oralmente activo de los receptores H1. Ha sido ampliamente utilizada por su eficacia en el tratamiento de desórdenes alérgicos sin efectos significativos en el sistema nervioso central y autónomo tales como sedación y propiedades
10 anticolinérgicas. Los metabolitos estudiados en humanos han demostrado que el fármaco es rápidamente absorbido y experimenta un metabolismo lento de primer paso hepático dando lugar al metabolito desloratadina. Presenta una
15 concentración máxima en plasma de 24.3-30.5 µg/L entre 1-1.5 horas después de la ingestión oral de 40 mg de loratadina (Martindale, 2002).

La loratadina tiene un volumen de distribución (Vd) de 119 L/kg y se une a proteínas plasmáticas de 97-99%. Es ampliamente metabolizada por hidroxilación por la familia
20 de CYP3A4 a descarboetoxiloratadina (DCL o desloratadina). Después de la administración de dosis únicas de 20-40 mg, presenta una distribución media de 0.9-1.0 h y eliminación terminal de 7.8-11.0 h.

8
9

La loratadina es supresora de eritemas inducidos por histaminas y significativamente rápida en pocas horas, la supresión dura de 12-24 h, además, previene la respuesta broncoconstrictora a la histamina o alérgeno.

5 La loratadina es un sólido cristalino, que debe ser almacenada a un rango de temperatura de 2°C a 30°C. Tiene una densidad de 1.261 g/cm³, punto de fusión de 134°C a 136°C, su punto de ebullición es de 531.3°C a 760 mmHg y tiene una solubilidad en dimetilsulfóxido de 26 mg/mL.

10 La desloratadina es el metabolito activo de loratadina, bloquea selectivamente los receptores H1 periféricos de la histamina y la inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias. Las concentraciones plasmáticas de desloratadina se pueden detectar antes de transcurridos 30
15 minutos de su administración, alcanza la concentración máxima después de aproximadamente 3 horas; la vida media de eliminación es de aproximadamente 27 horas.

La desloratadina es un polvo color beige, con punto de fusión de 150°C a 151°C, es soluble en dimetilsulfóxido, en
20 metanol, etanol y propilenglicol, tiene una densidad de 1.221 g/cm³, punto de ebullición de 467.9°C a 760 mmHg, índice de refracción de 1.625 y punto de inflamación de 236.8°C.

~~10~~
10

Mediante la prueba de disolución se mide la capacidad que tiene un fármaco de liberarse de la forma farmacéutica bajo condiciones experimentales controladas (*in vitro*). La importancia de esta prueba radica fundamentalmente en
5 simular el proceso de absorción de un fármaco después de la administración oral. Algunos de los factores que afectan el resultado de la prueba de disolución son: la forma farmacéutica, la solubilidad de los principios activos, el tamaño de partícula y el medio de disolución. Esta prueba
10 se considera la más importante para formas farmacéuticas sólidas.

En el estado de la técnica se encuentra la solicitud de patente WO/1997/28797 (MX 9806421) donde se describe únicamente composiciones en forma de tabletas para
15 administración oral que contiene loratadina y montelukast en la misma fase (núcleo), recubierto por una película de hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de titanio.

El uso de la combinación de loratadina y montelukast se encuentra reportado en el estado de la técnica como
20 método para el tratamiento de: congestión nasal asociada a rinitis en pacientes con hipertensión que consiste en la administración de montelukast y loratadina (WO/2008/079256); congestión nasal asociada a rinitis

10
112

alérgica en pacientes de 6 meses a 12 años de edad que consiste en la administración de montelukast y loratadina (WO/2008/7079257 y WO/2008/079312); enfermedad cardiovascular en humanos por una condición alérgica y/o
5 inflamatoria (WO/2002/036124); congestión nasal asociada a rinitis en pacientes con insuficiencia hepática (WO/2008/085392), entre otras.

La patente MX 237902 se refiere únicamente a la combinación de montelukast con descarboxiloratadina, sin
10 embargo no exhibe una formulación oral que resuelva los problemas de competencia por el medio de disolución.

En el estado de la técnica además existen patentes que se refieren a: una composición para administración intranasal para la prevención de rinitis alérgica que
15 contiene montelukast y loratadina (WO/2003/101434); un sistema de liberación que comprende un núcleo central, una primera y segunda zonas externas que cubren parcialmente al núcleo que contienen montelukast y loratadina (WO/2006/022759); un sistema farmacéutico que contiene
20 montelukast y loratadina para administración vía respiratoria conteniendo maltitol como excipiente (WO/2003/074036); composiciones en forma de microesferas de liberación entérica (retardada dependiente del pH) que

12

contienen loratadina y/o montelukast (MX 2009008951 y MX 2009008952); una composición sólida bicapa comprimida que comprende una primer capa de liberación inmediata de desloratadina y al menos un excipiente farmacéuticamente
5 aceptable y una segunda capa de liberación sostenida de un descongestivo nasal (MX 244854, MX 244855 y US 7,618,649); entre otras.

Las composiciones existentes en el estado de la técnica presentan problemas en la prueba de disolución
10 debido a la competencia de los principios activos por el medio de disolución cuando se encuentran en una misma fase (núcleo) recubiertos por una película.

OBJETO DE LA INVENCION

15 La presente invención se refiere a una composición en forma de microesferas de liberación inmediata con un tamaño de partícula menor a 1000 μm que consiste en a) un núcleo inerte; b) una fase que contiene un primer recubrimiento
20 que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de leucotrieno combinado con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; c) una segunda fase que

3

consiste en un segundo recubrimiento que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de los receptores H1 en combinación con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más agentes de humectación, uno o más solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y d) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Mediante el proceso de fabricación y el uso de excipientes descritos en el presente documento, se obtiene una composición estable y libre de solventes orgánicos útil para la profilaxis y/o tratamiento del asma y/o alergia y/o inflamación y/o padecimientos relacionados con enfermedades respiratorias, tal que no se presenta la competencia por el medio de disolución entre el fármaco antagonista de leucotrieno y el fármaco antagonista de los receptores H1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIGURA 1. Microesfera de montelukast y loratadina.

FIGURA 2. Perfil de disolución.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

13
14

La presente invención consiste en una composición en forma de microesferas de liberación inmediata de dos fases (Figura 1) con un tamaño de partícula menor a 1000 μm que consiste en a) un núcleo inerte; b) una fase que contiene un primer recubrimiento que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de leucotrieno combinado con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; c) una segunda fase que consiste en un segundo recubrimiento que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de los receptores H1 en combinación con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más agentes de humectación, uno o más solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y d) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La novedosa composición en forma de microesferas se caracteriza porque el fármaco antagonista de leucotrieno es de manera no limitativa montelukast y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente montelukast sódico; y el fármaco antagonista de los receptores H1 es de manera no limitativa loratadina y/o desloratadina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. El técnico en la materia entenderá que el término "sales farmacéuticamente

5

aceptables" empleado en la presente invención, incluye todas aquellas sales que son de uso común en el campo farmacéutico.

El núcleo se caracteriza por ser un núcleo inerte el cual puede estar compuesto por uno o más polisacáridos, uno o más polímeros de celulosa y uno o más polímeros inertes.

La primera fase que consiste en un primer recubrimiento b) se caracteriza por estar conformado por una o más capas de un fármaco antagonista de leucotrieno el cual, de manera no limitativa, es montelukast, preferentemente montelukast sódico en una proporción en peso en relación al peso de la composición de 5.0% a 10.0% en combinación con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes el cual es, de manera no limitativa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos, polivinilpirrolidona, celulosas, entre otros, en una proporción en peso en relación al peso de la composición de 0.5% a 4.0%, en combinación con uno o más solventes el cual es, de manera no limitativa, agua y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La segunda fase que consiste en un segundo recubrimiento c) se caracteriza por estar conformado por una o más capas de un fármaco antagonista de los receptores

15
16

el cual es, de manera no limitativa, loratadina, desloratadina y/o combinaciones de los mismos en una proporción en peso en relación al peso de la composición de 2.5% a 10.0%, en combinación con uno o más humectantes, el cual es de manera no limitativa propilenglicol, polietilenglicol, agua, alcohol, sorbitol, entre otros, en una proporción en peso en relación al peso de la composición de 0.2% a 1.0%, en combinación con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, el cual es de manera no limitativa, hidroxipropilmetilcelulosa en una proporción en peso en relación al peso de la composición de 1.0% a 6.0% y uno o más solventes el cual es, de manera no limitativa, agua y/o isopropanol, y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las microesferas se caracterizan por tener un tamaño de partícula final menor a 1000 μm , preferentemente dentro de un rango de 500 μm a 900 μm .

La composición de la presente invención se caracteriza por contener al fármaco antagonista de leucotrieno y uno o más fármacos antagonistas de H1 en fases separadas, obteniendo una composición farmacéutica estable que permite la coexistencia de los fármacos sin interacción fisicoquímica entre ellos antes de ser disueltos.

16
12

La presente composición se caracteriza por tener un perfil de disolución de montelukast en solución de Lauril Sulfato de Sodio al 0.5% tal que libera a los 5 minutos, del 20.0% al 40.0% de montelukast; a los 10 minutos del 40.0% al 60.0%; a los 15 minutos del 60.0% al 85.0%; a los 20 minutos del 85.0% al 99.0%; y a los 30 minutos más del 95.0% (Figura 2).

Además, la presente composición se caracteriza por tener un perfil de disolución de loratadina en solución de Ácido Clorhídrico 0.1 N tal que libera a los 5 minutos, del 30.0% al 40.0% de loratadina; a los 10 minutos del 40.0% al 90.0%; a los 20 minutos más del 90.0% (Figura 2).

Los perfiles de disolución descritos anteriormente se obtienen gracias a la distribución de los fármacos en las dos fases, siendo la primera fase, la que contiene al agente antagonista de leucotrieno, el cual preferentemente es montelukast y la segunda fase, la que contiene al agente antagonista de receptor H1, el cual preferentemente se selecciona de loratadina, desloratadina y/o combinaciones de los mismos.

La presente composición se caracteriza además porque puede o no contener uno o más excipientes y/o vehículos y/o aditivos farmacéuticamente aceptables, entre los que se

12

61.00.000

encuentran de manera no limitativa: agentes modificadores de la liberación, agentes facilitadores de la liberación, agentes de flujo, entre otros. El técnico en la materia entenderá que el término "uno o más excipientes y/o 5 vehículos y/o aditivos farmacéuticamente aceptables" empleado en la presente invención, incluye todos aquellos excipientes y/o vehículos y/o aditivos que son de uso común en formulación farmacéutica.

De manera no limitativa en la presente composición 10 montelukast puede estar adaptado para ser administrable en cantidades desde 2 mg, 4 mg a 10 mg y loratadina puede estar adaptada para ser administrable en cantidades desde 2.5 mg a 20 mg.

En una modalidad preferida de la invención la 15 composición puede contener de 4 mg a 10 mg de montelukast y de 2.5 mg a 10 mg de loratadina.

La composición de la presente invención puede contener alrededor de 4 mg de montelukast y 2.5 mg o 5 mg de loratadina; 5 mg de montelukast y 2.5 mg o 5 mg de 20 loratadina; o 10 mg de montelukast y 5 mg o 10 mg de loratadina

De manera no limitativa, la presente composición se puede preparar para su administración en forma de cápsula

19

de gelatina dura, tableta, tableta oralmente dispersable, tableta recubierta, tableta de liberación controlada, cápsula de gelatina blanda, pellets, micropellets, gránulos, tableta efervescente, microtableta, microcápsula, 5 microesferas, sachet, y/o sus combinaciones.

La presente invención tiene ventaja sobre la administración de cada fármaco de manera individual ya que presenta sinergia terapéutica para el tratamiento de reacciones alérgicas de leves a graves entre las que se 10 encuentran la rinitis alérgica estacional y/o perenne, conjuntivitis alérgica, anafilaxia, asma, entre otras enfermedades. La actividad terapéutica que se obtiene con la administración de la presente composición se lleva a cabo mediante la inhibición de la liberación del mediador 15 de las células blanco que producen la respuesta alérgica, al mismo tiempo que se controla la respuesta inflamatoria que se desencadena debido a la respuesta alérgica, además de que no presenta la competencia por el medio de disolución entre los fármacos.

20

En seguida, se presentan ejemplos ilustrativos, más no limitativos:

EJEMPLOS

Ejemplo 1,2,3: Composiciones de tabletas recubiertas.

Componente	Cantidad (%P/P)		
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
montelukast	5.0	5.0	0.0
loratadina	5.0	5.0	5.0
lactosa	55.0	55.0	55.0
celulosa	27.5	27.5	27.5
croscarmelosa	2.0	0.0	0.0
estereato de magnesio	1.5	1.5	1.5
Opadry	4.0	4.0	4.0
poliplasdona	0.0	2.0	2.0
Agua	25.0	25.0*	25.0*

*Se evapora durante el proceso

12

Ejemplo 4: Composición en forma de cápsulas con microesferas recubiertas (en una sola fase).

Cantidad (%P/P)	Componente
7.4	montelukast
7.1	loratadina
79.4	núcleo inerte
5.5	hidroxipropilmetilcelulosa
0.5	propilenglicol
55.0	*Agua

*Se evapora durante el proceso

Ejemplo 5: Composición en forma de cápsulas con microesferas recubiertas (en dos fases) de montelukast y loratadina.

Cantidad (%P/P)	Componente	Cantidad en mg por cápsula
7.4	montelukast	10
7.1	loratadina	10
79.4	núcleo inerte	111
5.5	hidroxipropilmetilcelulosa	7.8
0.5	propilenglicol	0.7
55.0	*Agua	330

*Se evapora durante el proceso

22

Ejemplo 6: Composición en forma de cápsulas con microesferas recubiertas (en dos fases) de montelukast y desloratadina.

Cantidad (%P/P)	Componente	Cantidad en mg por cápsula
7.4	montelukast	10
3.6	desloratadina	5
82.9	núcleo inerte	116
5.5	hidroxipropilmetilcelulosa	7.8
0.5	propilenglicol	0.7
55.0	*Agua	330

*Se evapora durante el proceso

En la composición en forma de tableta recubierta del ejemplo 1 conteniendo montelukast, loratadina, lactosa
 15 celulosa, croscarmelosa, estearato de magnesio y opadry obtenida por compresión directa y seguida de un recubrimiento se obtuvo una tableta que cumple con aspecto, dureza de 8 a 12 kP, un tiempo de desintegración de 4 minutos a los 45 minutos se obtiene un porcentaje de
 20 disolución para montelukast de 100% y para loratadina menor al 70%.

En la composición en forma de tableta recubierta del ejemplo 2 conteniendo montelukast, loratadina, celulosa,

23

lactosa, poliplasdon XL-10 y opadry, obtenida por compresión directa y seguida de un recubrimiento se obtuvo una tableta que cumple en aspecto, con una dureza de 8 a 12 kP y un tiempo de desintegración de 3 minutos. Aun con el cambio de desintegrante para intentar favorecer la disolución de loratadina, el porcentaje de disolución para montelukast fue del 100%, mientras que para loratadina fue menor de 70%.

Para confirmar la competencia por el medio de disolución entre los fármacos, se fabricó una composición en forma de tableta recubierta (ejemplo 3) conteniendo loratadina, celulosa, lactosa, poliplasdon XL-10 y opadry, obtenida por compresión directa y seguida de un recubrimiento se obtuvo una tableta que cumple en aspecto, con una dureza de 8 a 12 kP y un tiempo de desintegración de 1 minuto. Sin la presencia de montelukast en la composición, se obtuvo el porcentaje de disolución para loratadina del 100%. Mediante esta composición se demuestra que la presencia de montelukast en combinación con loratadina en una misma fase, afecta la disolución de esta última, no permitiendo que se disuelva en su totalidad, lo cual no permite asegurar la seguridad y eficacia del producto farmacéutico, por lo que el desarrollo de la

23
24

presente invención se enfocó en la formación de fases independientes que permitan la coexistencia de los principios activos en una misma unidad de dosificación que pueda ser administrada con seguridad y eficacia en los
5 pacientes, tal que de manera inicial se lleve a cabo la disolución de loratadina y/o desloratadina y subsecuente, la disolución de montelukast.

La composición correspondiente al ejemplo 4 en forma de cápsulas con microesferas recubiertas conteniendo en una
10 fase montelukast, loratadina, hidroxipropilmetilcelulosa, y Propilenglicol, se obtuvo una cápsula de gelatina dura que cumple con el parámetro de apariencia y un contenido de montelukast de 100% y de loratadina de 100. Mediante esta composición se obtiene un porcentaje de disolución para
15 montelukast del 100.0% y loratadina menor al 70.0% lo que prueba la no conveniente competencia por el medio de disolución

La composición correspondiente al ejemplo 5 en forma de cápsulas con microesferas recubiertas conteniendo una
20 capa de montelukast con hidroxipropilmetilcelulosa y una segunda capa con loratadina, hidroxipropilmetilcelulosa y Propilenglicol, se obtuvo una cápsula de gelatina dura que cumple con el parámetro de apariencia y un contenido de

25

montelukast de 99.27 % y de loratadina de 101.63%. Mediante esta composición se obtienen un porciento de disolución para montelukast 100.0% y loratadina del 100.0% demostrando con este ejemplo la no competencia por el medio de disolución entre los fármacos.

La composición correspondiente al ejemplo 6 en forma de cápsulas con microesferas recubiertas conteniendo una capa de montelukast con hidroxipropilmetilcelulosa y una segunda capa con desloratadina, hidroxipropilmetilcelulosa y Propilenglicol, se obtuvo una cápsula de gelatina dura que cumple con el parámetro de apariencia y un contenido de montelukast de 99.52 % y de desloratadina de 99.62%. Mediante esta composición se obtiene un porciento de disolución para montelukast del 100.0% y para desloratadina del 100.0%.

Cabe destacar que las evaluaciones de apariencia, dureza disolución, etc., efectuadas para cada uno de los ejemplos aquí mostrados se hicieron de conformidad con metodologías ampliamente conocidas en la técnica, tal como las insertas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Durante la investigación realizada previa al desarrollo de la presente invención, se observó que las

26

composiciones desarrolladas en tabletas conteniendo a los fármacos combinados, no cumplen con la prueba de disolución, presentando una disolución menor al 100.0%, probablemente debido a una competencia por el medio de disolución. La velocidad de disolución de un principio activo está en función de la concentración del mismo y del área de contacto de acuerdo a la ecuación de Noyes y Whitney; para las composiciones que contienen montelukast y loratadina, montelukast se disuelve a mayor velocidad con lo cual produce un efecto de saturación en el medio, lo cual retarda de manera importante la disolución de loratadina. Esto es perjudicial para el paciente ya que disminuye la efectividad terapéutica de la combinación al influir en la cantidad de principio activo disponible en el organismo.

El procedimiento de producción de la presente invención consiste de manera general en dos etapas:

1. Etapa 1. Preparación y aplicación de la primera fase:

20 1.1 Colocar en un recipiente agua purificada y disolver la hidroxipropilmetilcelulosa.

 1.2 Colocar en un recipiente agua purificada y disolver el montelukast.

28
27

1.3 Mezclar las soluciones del paso 1.1 y 1.2.

1.4 Recubrir los núcleos inertes con la mezcla del paso 1.3.

5 1.5 Secar los núcleos recubiertos del paso 1.4 durante 10 minutos.

1.6 Tamizar en malla #14 (alrededor de 1000 μ m).

2. Etapa 2. Esta etapa consiste en la preparación y aplicación de la segunda fase y consiste en los siguientes pasos:

10 2.1 Colocar en un recipiente agua purificada, propilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa y loratadina y/o desloratadina y disolver.

2.2 Recubrir los núcleos de la etapa 1 con la mezcla del paso 2.1.

15 2.3 Secar los núcleos recubiertos del paso 2.2 durante 10 minutos.

2.4 Tamizar los núcleos del paso 2.3 en malla # 14 (alrededor de 1000 μ m).

20 A la luz de la novedosa invención descrita se obtiene una composición farmacéutica con las siguientes ventajas:

- La composición de la presente invención logra la integración de fases que proporcionan microcompartimentos a cada principio activo que

28

permite mantener sus características
fisicoquímicas.

5 - La composición de la presente invención evita la
competencia de los principios activos por el medio
de disolución.

- La composición de la presente invención, confiere
estabilidad en condiciones de almacenamiento
extremo como pueden llegar a ser 40°C, 75% HR.

10 - La composición de la presente invención, cumple con
eficacia, seguridad y calidad.

- La composición de la presente invención no presenta
competencia por los sitios de absorción.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5 1. Composición en forma de microesferas de liberación inmediata con un tamaño de partícula menor a 1000 μm caracterizada porque contiene uno o más fármacos antagonistas de leucotrieno y uno o más fármacos antagonista de los receptores H1 en combinación con uno o
10 más excipientes farmacéuticamente aceptables en fases independientes sobre un núcleo inerte.

 2. Composición en forma de microesferas de liberación inmediata con un tamaño de partícula menor a 1000 μm que consiste en a) un núcleo inerte; b) un primer
15 recubrimiento que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de leucotrieno combinado con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; c) un segundo
20 recubrimiento que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de los receptores H1 en combinación con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más agentes de humectación, uno o más solventes y/o uno o más excipientes .

20

farmacéuticamente aceptables, y d) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el fármaco antagonista de leucotrieno es montelukast y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el fármaco antagonista de H1 es loratadina, desloratadina y/o combinaciones de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el agente adhesivo o aglutinante es seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos, polivinilpirrolidona, celulosas y/o combinaciones de los mismos.

6. Una composición de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el agente de humectación es propilenglicol, polietilenglicol, alcohol, sorbitol.

7. Composición de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque contiene

montelukast y/o sus sales farmacéuticamente aceptables como el fármaco antagonista de leucotrieno en una proporción de 5.0% a 10.0% en relación al peso de la composición.

8. Composición de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque contiene loratadina, desloratadina y/o sus combinaciones y/o sus sales farmacéuticamente aceptables como el fármaco antagonista de H1 en una proporción de 2.5% a 10.0% en relación al peso de la composición.

9. Composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el primer recubrimiento b) está conformado por una o más capas de montelukast en una proporción en peso en relación al peso de la composición de 5.0% a 10.0% en combinación con, hidroxipropilmetilcelulosa en una proporción en peso en relación al peso de la composición de 0.5% a 4.0% y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Composición de conformidad con la reivindicación 2 caracterizada porque el segundo recubrimiento c) está conformado por una o más capas de loratadina, desloratadina y/o combinaciones de las mismas en una proporción en peso en relación al peso de la composición de 2.5% a 10.0%, en combinación con propilenglicol en una proporción en peso en

relación al peso de la composición de 0.2% a 1.0%, hidroxipropilmetilcelulosa en una proporción en peso en relación al peso de la composición de 1.0% a 6.0% y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 11. Composición de conformidad con las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está adaptada para ser administrable en forma de cápsula de gelatina, tableta, tableta oralmente dispersable, tableta recubierta, tableta de liberación controlada, pellets, 10 micropellets, gránulos, tableta efervescente, microtableta, microcápsula, microesferas, sachet, y/o sus combinaciones.

12. La composición de conformidad con las reivindicaciones anteriores, para usarse en la profilaxis y/o tratamiento del asma y/o alergia y/o inflamación y/o 15 padecimientos relacionados con enfermedades respiratorias.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición en forma de microesferas de liberación inmediata con un tamaño de partícula menor a 1000 μm que consiste en a) un núcleo inerte; b) una fase que contiene un primer recubrimiento que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de leucotrieno combinado con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; c) una segunda fase que consiste en un segundo recubrimiento que comprende una o más capas de un fármaco antagonista de los receptores H1 en combinación con uno o más agentes adhesivos o aglutinantes, uno o más agentes de humectación, uno o más solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y/o d) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dicha composición se usa para la profilaxis y/o tratamiento del asma y/o alergia y/o inflamación y/o padecimientos relacionados con enfermedades respiratorias.

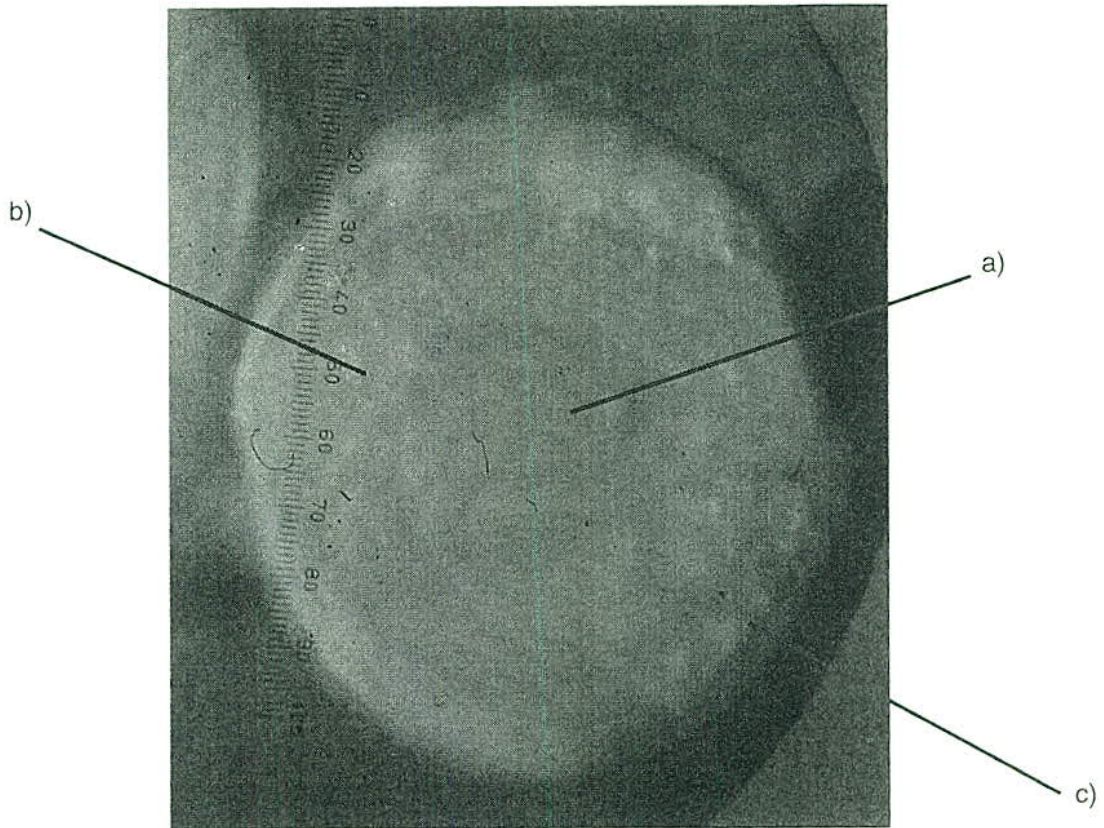


FIGURA 1

77A

3V-

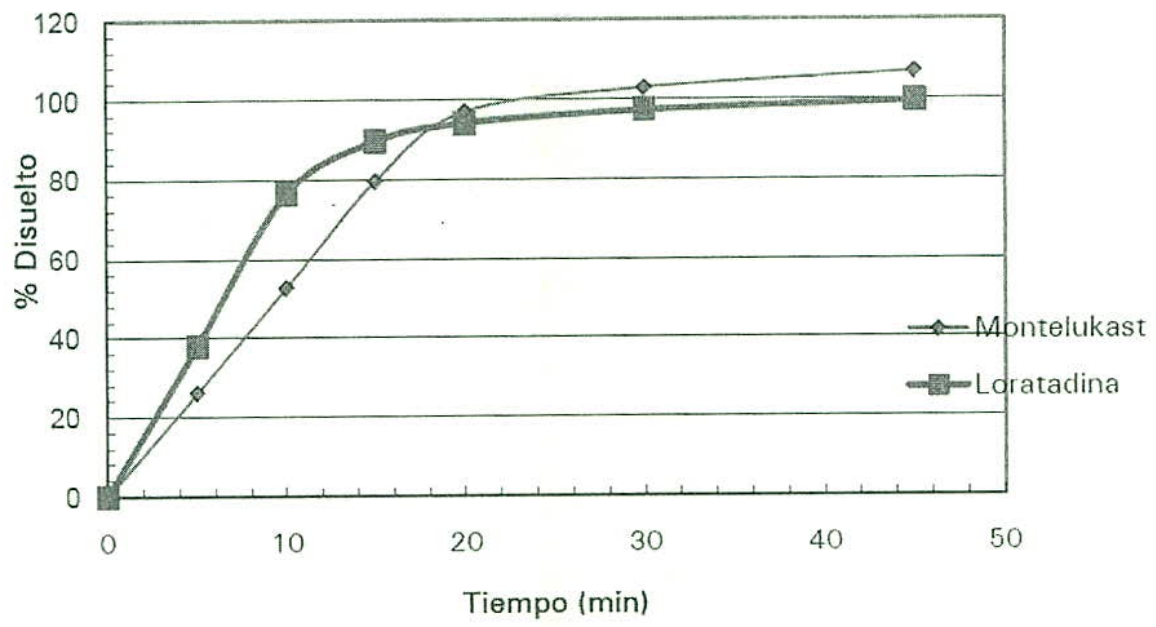


FIGURA 2



instituto
Mexicano
de la Propiedad Industrial
00000033

SECRETARÍA DE ECONOMÍA
PATENTES

Con fundamento en el Artículo 5° inciso I (penúltimo párrafo) del Acuerdo por el que se Delegan Facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros subalternos del INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL publicado en el Diario Oficial del 15 de diciembre de 1999, el C. Coordinador Departamental de Archivo de Patentes Ing. César Enrique Rodríguez Hernández, certifica que la presente copia fotostática compuesta de (33) fojas útiles están tomadas del original que obra en el expediente de PATENTE MX/a/2012/009584 (DOS CERO UNO DOS CERO CERO NUEVE CINCO OCHO CUATRO)

Se extiende a petición del interesado

El Coordinador

Ing. César Enrique Rodríguez Hernández

CERH/mch

México D.F., a 20 de Agosto de 2013
"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

11/6

32