



14-28388

Am

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-028388-00000-0000

Fecha: 2014-02-11 13:18:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10

Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REQUERIMIENTO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACIÓN DE UNA CÁPSULA QUE
COMPRENDE MONTELUKAST Y LEVOCETIRIZINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE HANMI PHARM CO., LTD.

DOMICILIO Hwaseong-si, Gyeonggi-do, República de Corea

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO
COD. 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 11 DE FEBRERO DE 2014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-028388- -00000-0000

Fecha: 2014-02-11 13:18:04
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-028388- -00000-0000

Fecha: 2014-02-11 13:18:04
Tra. 2 PATENTES
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 1 REGDEPOSITO
Folios: 10

o de radicación

NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/KR2012/005506	Fecha 11/07/2012
Publicación Internacional No.		WO/2013/012199	Fecha 24/01/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMULACIÓN DE UNA CÁPSULA QUE COMPRENDE MONTELUKAST Y LEVOCETIRIZINA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
HANMI PHARM CO., LTD.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon,			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
Hwaseong-si			
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O	
Gyeonggi-do 445-910		República de Corea	
PAÍS DE RESIDENCIA		LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
República de Corea			
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KIM		Yong Il	Coreana
2. KIM		Dong Ho	Coreana
3. KWON		Taek Kwan	Coreana
4. KIM		Kyeong Soo	Coreana
5. PARK		Jae Hyun	Coreana
6. WOO		Jong Soo	Coreana
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. República de Corea	Gyeonggi-do 442-718	Suwon-si	Jinheung Apt. 147-2201, Hwaseo-dong, Paldal-gu
2. República de Corea	Seoul 151-926	Gwanak-gu	202-ho, #1054-26, Namhyeon-dong,
3. República de Corea	Gyeonggi-do 440-825	Suwon-si	403-ho, #288-2, Yuljeon-dong, Jangan-gu,
4. República de Corea	Gyeonggi-do 440-710	Suwon-si	Cheoncheon Prugio Apt. 113-1902, Cheoncheon-
5. República de Corea	Gyeonggi-do 443-470	Suwon-si	dong, Jangan-gu,
6. República de Corea	Gyeonggi-do 440-330	Suwon-si	Dongsin Apt. 311-404, Cheongmyeongmaeul,
			Yeongtong-dong, Yeongtong-gu,
			Cheoncheon Prugio Apt. 120-2303, Cheoncheon-
			dong, Jangan-gu
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RUBIO CAMACHO		HUMBERTO	C.C. 17'192.062 T.P. 50.007
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Carrera 7 # 74-64 Oficina 506		3132408	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
Bogotá, D.C.		mail@rubiolawyers.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
República de Corea		KR	10-2011-0070680
República de Corea		KR	10-2011-0111132
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			15/07/2011
			28/10/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-009347 14-009348	Fecha 28/01/14 28/01/14
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)		
FIRMA 		HUMBERTO RUBIO CAMACHO NOMBRE DEL FIRMANTE	
17'192.062 DOCUMENTACIÓN DE IDENTIFICACIÓN		50.007 C.S.J. TARJETA PROFESIONAL	
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 32		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 21		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del invento al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 1		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: <i>2020</i>	Fecha: ____/____/____/ AAAA MM DD <i>2014 02-11</i>	Recorrido: <i>3</i>	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicator:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-28388	0	2
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

<i>Item</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Item</i>	<i>Soporte Documental</i>
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

El CD Anexo contiene un total de 5 Archivos,
5. en formato pdf, los cuales fueron procesados

griselda

ABOGADOS

PODERPOWER OF ATTORNEY

El abajo firmado, en nombre y representación de

The undersigned, in the name and on behalf of

HANMI PHARM CO., LTD.

HANMI PHARM. CO., LTD.

Domiciliado en:

#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon,
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910
Republica de Corea

with domicile at:

#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do
445-910, Republic of Korea

debidamente autorizado y facultado por la sociedad, que el objeto para el cual se otorga el presente poder esta comprendido dentro del objeto social de la mencionada sociedad, y que esta autorizado para otorgar el presente poder, conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, trasposos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, marcas colectivas, marcas de certificación, denominaciones comerciales, marcas de comercio, patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, nombres de dominio, licencias sanitarias, derechos de autor, inscripción de licencias para explotación de derechos patrimoniales en obras de propiedad intelectual, inscripción de licencias de uso, limitaciones de los productos y o servicios; desistir de la solicitudes; y presentar cancelaciones en los registros a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir, modificar y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante; renuncia parcial o total los derechos otorgados mediante el registro de marcas, patentes y demás modalidades de la Propiedad Industrial. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

En

duly authorized and with sufficient faculties set by the company, for which the object to grant the present power is assigned by the object of the present company and that I'm fully authorized to grant this power, hereby grant full and sufficient Power of Attorney to HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o ALVARO DIAZ LOZANO from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, trade names, collective marks, certification marks, commercial marks, patents, industrial designs, utility models, domain names, and sanitary licenses, copyright, inscription of licenses for the exploitation of patrimonial rights with respect to copyright, registration of licenses of use, limitation of the goods and or services; to withdraw the applications and to record cancellations on registrations; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, trade names, patents and commercial marks; resigns partial or total the rights granted by means of the registry of marks, patents and all matters related to the Industrial Property To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this 25th day of October, 2013
in Hwaseong-si, Korea

Firma(s)/ Signature(s)

Gwan Sun, Lee

Nombre de cada firmante/Name of the signor

Gwan Sun LEE

Cargo del firmante/Position of the signor within the company

: President

106

**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS**

DECLARACION (SOCIEDAD)

Certifico:

a) Que soy el representante legal de la sociedad:

HANMI PHARM CO., LTD.

sociedad/compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las Leyes de **Corea**

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía es
**#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon,
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910,
Republica de Corea**

c) Que el propósito para el cual se otorga el presente
poder está comprendido dentro del objeto social de la
mencionada sociedad/compañía.

d) Que estoy plenamente autorizado para otorgar el
presente poder.

Ciudad

Hoy 25 de **octubre**, 2013
de

NOTA: De conformidad con el literal c) del artículo
167 del Decreto 019 de 2012, este documento no
requiere de legalización.

Nombre y Firma

Nombre de la compañía/sociedad
Representante Legal

DECLARATION (Corporation)

I Certify:

a) That I'm the legal representative of the company

HANMI PHARM. CO., LTD.

corporation/company legally constituted and in
existence accordance with the law of Republic of
Korea

b) That the domicile of said corporation/company is
**#893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si,
Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea**

c) That the purpose for which the present Power of
Attorney is granted are compromised within the
object set forth in the charter of the mentioned
corporation/company.

d) That I'm authorized to grant the present Power of
Attorney.

State

This **25th** day of **October**, 2013

Note: According with literal c) of Article 167 of
Decree 019 2012, this document does not require
legalizations.

Gwan Sun, Lee

Gwan Sun LEE: President of HANMI PHARM. CO., LTD.

Name and Signature

Name of the company

Legal Representative

5

ASSIGNMENT

The undersigned

Yong Il KIM; Dong Ho KIM; Taek Kwan KWON;
Kyeong Soo KIM; Jae Hyun PARK; and Jong Soo
WOO

Domiciled in

Yong Il KIM of Jinheung Apt. 147-2201, Hwaso-
dong, Paldal-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 442-718,
Republic of Korea; Dong Ho KIM of 202-ho,
#1054-26, Namhyeon-dong, Gwanak-gu, Seoul 151-
926, Republic of Korea; Taek Kwan KWON of 403-
ho, #288-2, Yuljeon-dong, Jangam-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do 440-825, Republic of Korea; Kyeong
Soo KIM of Cheoncheon Prugio Apt. 113-1902,
Cheoncheon-dong, Jangam-gu, Suwon-si, Gyeonggi-
do 440-710, Republic of Korea; Jae Hyun PARK of
Dongsin Apt. 311-404, Cheongnyongmaeul,
Youngtong-dong, Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-
do 443-470, Republic of Korea; and Jong Soo WOO
of Cheoncheon Prugio Apt. 120-2303, Cheoncheon-
dong, Jangam-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-330,
Republic of Korea

State(s) under oath to be sole and true
inventor(s) of

CAPSULE FORMULATION COMPRISING
MONTELUKAST AND LEVOCETIRIZINE

State as well, that assign, without
reservations or limitations, in favor of

HANMI PHARM. CO., LTD.

Domiciled in

#893-5, Hajco-ri, Paltan-myeon, Hwasong-si,
Gyeonggi-do 445-910, Republic of Korea

All rights inherent to said invention and that
the above mentioned company hereby is
enabled to apply, in its name, for the
corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

<Assignor>

Yong Il KIM Yong Il KIM

Dong Ho KIM Dong Ho KIM

Taek Kwan KWON Taek Kwan K

CESION

El abajo firmado(s)

Yong Il KIM; Dong Ho KIM; Taek Kwan KWON;
Kyeong Soo KIM; Jae Hyun PARK; and Jong Soo
WOO

Domiciliado(s) en

Yong Il KIM of Jinheung Apt. 147-2201, Hwaso-
dong, Paldal-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 442-718,
Republica de Corea ; Dong Ho KIM of 202-ho,
#1054-26, Namhyeon-dong, Gwanak-gu, Seoul 151-
926, Republica de Corea; Taek Kwan KWON of 403-
ho, #288-2, Yuljeon-dong, Jangam-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do 440-825, Republica de Corea; Kyeong
Soo KIM of Cheoncheon Prugio Apt. 113-1902,
Cheoncheon-dong, Jangam-gu, Suwon-si, Gyeonggi-
do 440-710, Republica de Corea; Jae Hyun PARK of
Dongsin Apt. 311-404, Cheongnyongmaeul,
Youngtong-dong, Youngtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-
do 443-470, Republica de Corea; and Jong Soo WOO
of Cheoncheon Prugio Apt. 120-2303, Cheoncheon-
dong, Jangam-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 440-330,
Republica de Corea

Declara bajo juramento ser
único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

FORMULACIÓN DE UNA CÁPSULA QUE
COMPRENDE MONTELUKAST Y LEVOCETIRIZINA

Declara así mismo que cede y transfiere,
sin limitación, a favor de la sociedad

HANMI PHARM. CO., LTD.

Domiciliada en

#893-5, Hajco-ri, Paltan-myeon, Hwasong-si,
Gyeonggi-do 445-910, Republica de Corea

Todos los derechos inherentes a dicha
invención y que la citada sociedad queda
facultada para solicitar en su nombre la
patente correspondiente en la República de

COLOMBIA

Kyeong Soo KIM Kyeong Soo KIM

Jae Hyun PARK Jae Hyun Park

Jong Soo WOO Jong Soo Woo



<Assignee>

Gwan Sun Lee

Gwan Sun LEE

President of HANMI PHARM. CO., LTD.

Signed on December 20, 2013

~~X~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 009347

Bogotá D.C., Enero 28 de 2014 - 11:41:31

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599253572	28/01/2014	2.457.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-028388- -00000-0000

Fecha: 2014-02-11 13:18:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10

Tra. 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10

PATENTE

PCT/KR2012/005506

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 28 de 2014 - 11:41:32

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 009348

Bogotá D.C., Enero 28 de 2014 - 11:41:31

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599253572	28/01/2014	2.457.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
11 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	341.000.00
				\$341.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUARENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-028388- -00000-0000

Fecha: 2014-02-11 13:18:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10

Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10

EXCEDENTE DE REIVINDICACION

PCT/KR2012/005506

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 28 de 2014 - 11:41:32

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-028388- -00000-0000

Fecha: 2014-02-11 13:18:04

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 10

Tra. 2 PATENTES

Eve: 1 REGDEPOSITO

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 10

10

DESCRIPCIÓN

FORMULACIÓN DE UNA CÁPSULA QUE COMPRENDE MONTELUKAST Y

LEVOCETIRIZINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una formulación de una cápsula para prevenir o tratar la rinitis alérgica y el asma, que comprende dos capas separadas de: (1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y un método para la preparación de la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

“Rinitis alérgica” se refiere a un trastorno sintomático de la nariz inducido por una inflamación mediada por IgE después de la exposición a alergenos de la membrana de la nariz. La rinitis alérgica incluye síntomas tales como rinorrea, obstrucción nasal, comezón nasal, estornudos, prurito ocular y así sucesivamente.

“Asma” se refiere a un trastorno en donde la inflamación de las vías aéreas hace que la mucosa bronquial se hinche y ocurra convulsión muscular en los bronquios que restringe el flujo de aire hacia adentro y fuera de los pulmones, y así, el asma puede producir síntomas tales como dificultades para respirar, tos excesiva, y en casos severos, estado asmático, que puede producir incluso la muerte.

La rinitis alérgica y el asma pueden desarrollarse por separado; sin embargo, existe un estudio que muestra que aproximadamente un 60% de los pacientes con rinitis alérgica tienen asma también y que el 85~95% de los pacientes con asma

también sufren de rinitis alérgica, lo que indica altos índices de complicaciones entre dichos dos grupos de pacientes. De este modo, ha existido la necesidad de desarrollar una composición compleja, que tiene una estabilidad mejorada y eficacia para el tratamiento de dichas dos afecciones.

Mientras tanto, Montelukast es un antagonista que inhibe el receptor de cisteinil leucotrieno (CysLT1), que se usa para la prevención y el tratamiento de enfermedades mediadas por leucotrieno. En particular, se ha informado que montelukast es efectivo en el tratamiento de la rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria crónica, sinusitis, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, conjuntivitis incluyendo conjuntivitis nasal, migraña, fibrosis quística, viral bronquiolitis, y similares [véase, por ej., S. E. Dahlen, *Eur. J. Pharmacol.*, 533(1-3), 40-56(2006)]. Además, Singulair (MSD) que comprende montelukast de sodio está aprobado para tratar el asma en adultos y pacientes pediátricos de más de 2 años, y actualmente se encuentra en el mercado.

La Cetirizina es ácido (2-(4-((4-clorofenil)fenilmetil)-1-piperazinil)etoxi- acético, y sus enantiómeros de imagen espejo levo-rotativos y dextro-rotativos se divulgaron como "Levocetirizina" y "Dextrocetirizina", respectivamente.

La Levocetirizina puede obtenerse por degradación o síntesis asimétrica de una mezcla racémica de Cetirizina, por ej., métodos convencionales divulgados en la Patente del Reino Unido No. 225321, o hidrólisis biocatalítica enzimática divulgada en las Patentes de EE UU Nos. 4800162 y 5057427. La Levocetirizina posee propiedades antihistamínicas y por consiguiente es útil como antialérgico, un agente antihistamínico, así como un

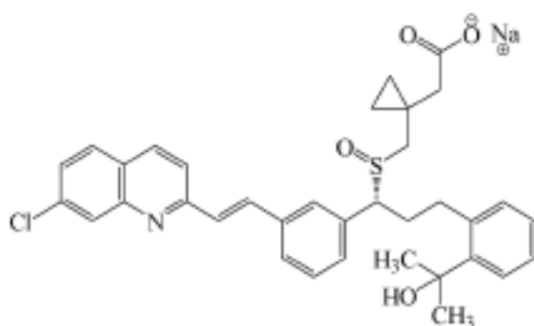
anticonvulsivante y un broncodilatador.

La Publicación Internacional No. WO 94/06429 divulga un método de tratamiento de la rinitis alérgica perenne y estacional con el uso de Levocetirizina. Además, la Patente Coreana No. 926410 divulga 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, Cetirizina y pseudoefedrina, contra la enfermedad alérgica, asma, no se ha demostrado. Además, el uso consistente de descongestivo nasal, la pseudoefedrina puede exacerbar la congestión debido a una reacción de rebote, y puede producir rinitis inducida por medicamentos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de la misma durante más de 2 semanas.

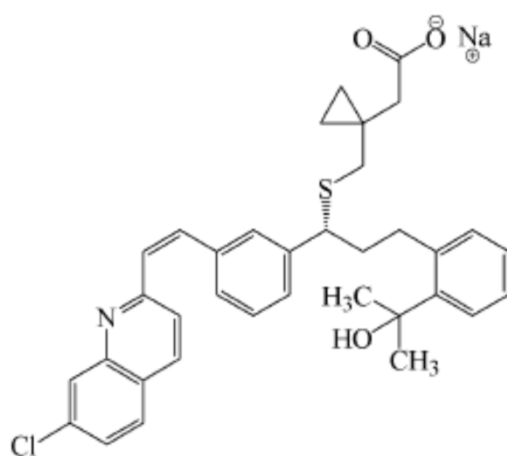
Además, se ha presentado un informe relacionado con una composición farmacéutica en la forma de comprimido de doble capa que comprende montelukast de sodio, que es estable en una condición alcalina, y diclorhidrato de levocetirizina, que es estable en una condición ácida [R. T. Rathod, *J. Indian Med. Assoc.*, 107(8), 562-564 (2009)]. En la preparación de dicha composición en forma de comprimido, es muy difícil separar completamente montelukast y levocetirizina entre sí. Incluso en el caso de que se forme un comprimido de doble capa, es imposible separar mecánicamente cada principio activo en forma completa. Más aún, se requiere una máquina para producir un comprimido de doble capa machine para la fabricación de dichos comprimidos.

Además, se sabe que Montelukast es inestable cuando se expone a la luz, el calor o la humedad, y produce tales productos degradados como sulfóxido de montelukast de Fórmula (I) y el

cis- isómero de montelukast de Fórmula (II). De acuerdo con M. M. Al Omari *et al.*, cuando un comprimido masticable disponible en el mercado de Singulair se expuso a la luz solar, la cantidad de sulfóxido de montelukast se aumentó en un 2,4% después de 3 h; y cuando Montelukast en solución de ácido clorhídrico 0,1 M se expuso a sodio, la cantidad de el cis-isómero de montelukast se aumentó en un 14,6% [véase M. M. Al Omari *et al.*, *J. Pharm. y Biomed.*, 45, 465-471 (2007)]. Como se muestra en el informe, no es fácil preparar un producto que contiene montelukast que sea estable contra el envejecimiento.



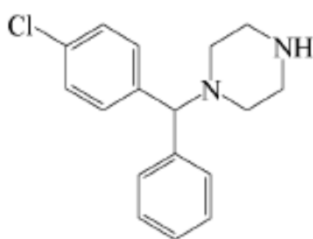
Fórmula I



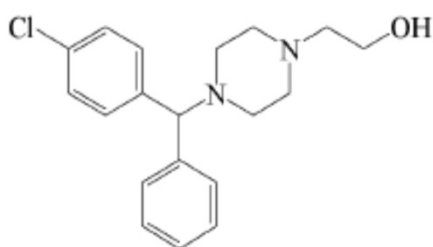
Fórmula II

La Levocetirizina también es inestable en términos de propiedades fisicoquímicas, y es difícil preparar un producto estable contra el envejecimiento. Existen tres productos

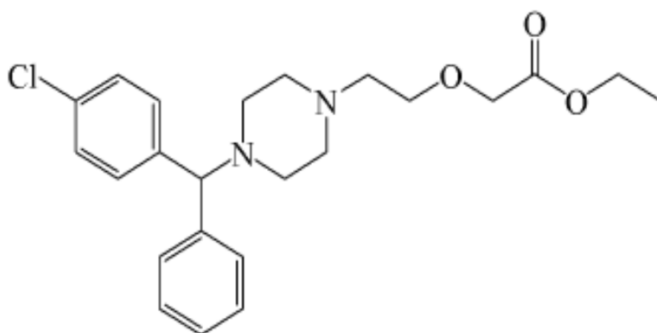
principales de degradación de Levocetirizina, que incluyen el compuesto relacionado A de Fórmula (III), el compuesto relacionado B de Fórmula (IV), y el compuesto relacionado D de Fórmula (V). Los compuestos relacionados A y B se crean por medio de la hidrólisis de Levocetirizina, y el compuesto relacionado D se crea por medio de la incorporación de éster etílico de Levocetirizina. En realidad, la Levocetirizina muestra un aumento en la velocidad de formación de los compuestos relacionados A, B, y D en condiciones de estabilidad aceleradas, y por lo tanto no es fácil proporcionar 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 anti-leucotrieno con buena estabilidad mientras no se ejercen efectos adversos; y la Levocetirizina como agente antihistamínico que es efectivo en los comienzos de la reacción alérgica, para el tratamiento de trastornos alérgicos que incluyen la rinitis alérgica y el asma, que tienen estabilidad para uso prolongado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica para prevenir o tratar la rinitis alérgica y el asma, que comprende montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método para la preparación de la formulación farmacéutica.

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

(1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

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

(i) mezclar montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un aditivo aceptable desde el

punto de vista farmacéutico, y granular la mezcla para obtener gránulos o formar los gránulos en un comprimido;

(ii) mezclar levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y granular la mezcla para obtener gránulos o formar 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.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

Los objetivos y las características anteriores y otros de la presente invención resultarán obvios a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toman en conjunción con la Figura 1 anexa que muestra una vista esquemática de la formulación de una cápsula de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A partir de entonces, la presente invención se explica en detalle.

La presente invención provee una formulación de una cápsula para prevenir o tratar la rinitis alérgica y el asma, que comprende dos capas separadas de: (1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En la presente invención, la capa de Montelukast y Levocetirizina puede estar en forma independiente en la forma de gránulos o un comprimido. Específicamente, la formulación de

una cápsula de la presente invención es una formulación de una cápsula preparada por medio del llenado de (1) un comprimido o gránulos de montelukast que comprende montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (2) un comprimido o gránulos de levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico en una cápsula dura para formar dos capas separadas en la cápsula. En donde, por lo menos una de la capa de Montelukast y la capa de Levocetirizina puede estar en la forma de un comprimido.

Con el fin de prevenir cualquier reacción colateral indeseada causada por el agua, dicha capa de Montelukast y la capa de Levocetirizina pueden prepararse sin el empleo de agua o un solvente orgánico, o se preparan en una condición que sustancialmente no contiene agua o solvente orgánico. La cantidad del contenido de agua en la capa de Montelukast y la capa de Levocetirizina es del 5% o menos, respectivamente.

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

El Montelukast o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico usado como primer principio activo en la presente invención es con preferencia montelukast de sodio. La cantidad diaria de dosificación de montelukast o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico es 0,4 a 100 mg, con preferencia 1 a

50 mg, con mayor preferencia 2,5 a 20 mg por forma de dosificación unitaria.

La Levocetirizina o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico usada como segundo principio activo en la presente invención se divulga, por ejemplo, en las Solicitudes de Patente Europeas Nos. 0058146, 0601028 y 0801064, Patentes de Reino Unido Nos. 2225320 y 2225321, Patente de EE UU No.

5478941, y Publicación de Patente Internacional No. WO 97/37982. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de levocetirizina puede incluir, aunque no se limita a, una sal de adición con ácido del ácido no tóxico orgánico o inorgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tales 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 ej.*, sal de sodio o sal de calcio), sal de amonio, sal de amina, y amino sal de ácido, con preferencia la sal de diclorhidrato de levocetirizina. La cantidad diaria de dosificación de levocetirizina o su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico es 0,4 a 100 mg, con preferencia 1 a 50 mg, con mayor preferencia 2,5 a 20 mg por forma de dosificación unitaria.

Dos principios activos de acuerdo con la presente invención tienen rápido tiempo de inicio de la acción, cantidad de dosificación apropiada y menos efectos colaterales perjudiciales, y de este modo pueden ser aplicables a pacientes pediátricos y muestran buena tolerancia y seguridad incluso con el uso prolongado.

En la formulación de una 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 pueden comprender un diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Algunos ejemplos apropiados del diluyente pueden incluir celulosa microcristalina, lactosa, ludipress, manitol, fosfato de calcio monobásico, almidón, hidroxipropil celulosa baja sustituida, y una mezcla de los anteriores. El diluyente puede usarse en una cantidad que oscila desde alrededor de 1 hasta alrededor de 99 % en peso, con preferencia alrededor de 5 hasta alrededor de 95 % en peso en base al peso total del comprimido o los gránulos.

Adicionalmente, el comprimido o los gránulos que forman cada una de dichas capas comprenden, además, un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, *por ej.*, un desintegrante, un aglutinante, un agente estabilizante, un lubricante, un colorante, y similares.

Algunos ejemplos del desintegrante pueden incluir cualquier material que muestra una desintegración estable en un entorno líquido, que se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio, hidroxipropil celulosa baja sustituida, almidón, alginato o una de sus sales de sodio, y una mezcla de los anteriores. Con preferencia, el desintegrante puede ser crospovidona, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio, hidroxipropil celulosa baja sustituida o una mezcla de los anteriores. El desintegrante puede usarse en una cantidad que oscila desde 1 hasta 30 % en peso, con preferencia 2 hasta 15 % en peso en base al peso total del comprimido o los gránulos.

Algunos ejemplos del aglutinante pueden incluir

hidroxipropil celulosa, hipromelosa (hidroxipropil metilcelulosa), polivinil pirrolidona, copovidona, macrogol, ácido silícico anhidro liviano, silicato de aluminio sintético, derivados de silicato tales como silicato de calcio o metasilicato aluminato de magnesio, sales de fosfato tales como fosfato de calcio dibásico, sales de carbonato tales como carbonato de calcio, y una mezcla de los anteriores. El aglutinante puede usarse en una cantidad que oscila desde 1 hasta 30 % en peso, con preferencia 2 hasta 20 % en peso en base al peso total del comprimido o los gránulos.

El agente estabilizante usado en la presente invención puede ser con preferencia un antioxidante. El empleo del antioxidante reduce las reacciones colaterales indeseables causadas por temperatura y humedad, y de este modo, potencia los efectos de estabilidad contra el envejecimiento. Algunos ejemplos específicos del antioxidante pueden incluir hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), pirosulfito de sodio, y una mezcla de los anteriores, con preferencia hidroxitolueno butilado. El agente estabilizante puede usarse en una cantidad que oscila desde 0,01 hasta 10% en peso, con preferencia 0,1 hasta 5% en peso en base al peso total del comprimido o los gránulos.

Algunos ejemplos del lubricante pueden incluir ácido esteárico, sales de metal de ácido esteárico tales como estearato de calcio o estearato de magnesio, talco, sílice coloidal, éster del ácido graso azucarado, aceite vegetal hidrogenado, cera con alto punto de fusión, éster de ácido graso de glicerilo,

dibehenato de glicerol y una mezcla de los anteriores. El lubricante puede usarse en una cantidad que oscila desde 0,3 hasta 5 % en peso, con preferencia 0,5 hasta 3% en peso en base al peso total del comprimido o los gránulos.

Además, cada comprimido que comprende montelukast o la capa de Levocetirizina puede comprender, además, una capa de recubrimiento. La capa de recubrimiento puede formarse sobre la superficie de por lo menos uno seleccionado de dichos comprimidos para separar completamente montelukast y levocetirizina. En este momento, con el fin de mejorar las estabilidades de montelukast y levocetirizina, la capa de recubrimiento puede prepararse sin el empleo de agua o un solvente orgánico, o prepararse como recubrimiento de base acuosa que sustancialmente no contiene agua o solvente orgánico.

En la presente invención, el sustrato de recubrimiento que se usa para la capa de recubrimiento puede ser compuestos convencionales de alto peso molecular. Algunos ejemplos del sustrato de recubrimiento pueden incluir metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hipromelosa, aunque no se limitan a los anteriores. La cantidad del sustrato de recubrimiento se mantiene con preferencia en el mínimo con el fin de mejorar la eficiencia en la producción y proveer la formulación de un tamaño óptimo para administración. Por lo tanto, el sustrato de recubrimiento puede usarse en una cantidad que oscila desde 1 hasta 20 % en peso, con preferencia 2 hasta 10% en peso en base al peso total del comprimido o los gránulos.

En la formulación de una cápsula de la presente invención,

la cápsula puede ser cualquiera de las cápsulas duras convencionales que generalmente se usan en la preparación de un medicamento. Los sustratos de cápsulas duras usados en la presente invención pueden incluir, *por ej.*, gelatina, hipromelosa, pululan (NP capsTM, etc; Capsugel), o alcohol polivinílico. En la presente invención, hipromelosa o pululan que tiene bajo contenido de agua, se prefieren para minimizar la degradación de los principios activos causada por el agua.

En la presente invención, las cápsulas duras pueden tener cualquier tamaño de cápsula convencional usado en la preparación de un medicamento. El volumen interno varía con el tamaño de las cápsulas duras: No. 00 (0,95 ml), No. 0 (0,68 ml), No. 1 (0,47 ml), No. 2 (0,37 ml), No. 3 (0,27 ml) y No. 4 (0,20 ml). El tamaño de la cápsula es con preferencia pequeño para conveniencia de los pacientes, sin embargo, debido al límite de masa de los contenidos que se colocarán en la cápsula, el tamaño de la cápsula usado en la presente invención puede incluir No. 0, No. 1, No. 2, No. 3, y No. 4, con preferencia No. 1, No. y No. 3.

En una realización de la presente invención, la formulación de una cápsula comprende (a) un comprimido que contiene montelukast que comprende montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (b) un comprimido que contiene levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde los comprimidos se llenan en la cápsula dura.

En otra realización de la presente invención, la formulación de una cápsula comprende (a) montelukast gránulos que comprende

montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (b) un comprimido que contiene levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde los gránulos y el comprimido se llenan en la cápsula dura.

En una realización adicional de la presente invención, una formulación inventiva de una cápsula comprende (a) un comprimido que contiene montelukast que comprende montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y (b) gránulos de levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde el comprimido y los gránulos se llenan en la cápsula dura.

La formulación de una cápsula de la presente invención puede usarse para prevenir o tratar la rinitis alérgica y el asma, y la rinitis alérgica pueden incluir síntomas tales como rinorrea, obstrucción nasal, comezón nasal, estornudos, prurito ocular, y similares.

Además, la presente invención provee un método para la preparación de la formulación de una cápsula, que comprende las etapas de: (i) mezclar montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y granular la mezcla para obtener gránulos o formar los gránulos en un comprimido; (ii) mezclar levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y granular la mezcla para obtener gránulos o formar los gránulos en un comprimido; y (iii) llenar dicho comprimido o los gránulos de montelukast preparados en la etapa (i) y dicho comprimido o

los 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 formación de comprimidos de los gránulos puede realizarse de acuerdo con los métodos convencionales de formación de comprimidos cuando se usa una máquina para fabricar comprimidos. El comprimido preparado puede tener una dureza apropiada, *por ej.*, en el rango de 1 hasta 30 kp de la dureza promedio. La dureza promedio puede medirse antes de formar cualquier capa de recubrimiento con película sobre los comprimidos. Además, en el caso de que se produzca un comprimido en la etapa (i) o (ii), la etapa puede comprender, además, 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 puede llenarse en la cápsula dura para formar capas separadas, en donde por lo menos uno seleccionado de la capa de Montelukast y las capas de Levocetirizina pueden ser en la forma de un comprimido.

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

La formulación de una cápsula de la presente invención comprende montelukast y levocetirizina por separado en la cápsula dura, y de este modo separar completamente dichos dos principios activos. Por lo tanto, la reactividad entre dos principios activos puede minimizarse y la estabilidad de la formulación se potencia, de este modo optimizando la eficacia terapéutica. También resulta ventajoso porque el método analítico pre-

existente para la evaluación de la estabilidad que depende del tiempo de una sola formulación también puede usarse para la formulación de la invención, en lugar de desarrollar un nuevo método analítico.

Los siguientes Ejemplos tienen como finalidad ilustrar en forma adicional la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1: Preparación de la formulación de una cápsula I

<u>Capa de Montelukast</u>	<u>Cantidad</u>
Montelukast de sodio	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-Manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico anhidro liviano	5,0 mg
Hidroxipropil celulosa	4,0 mg
Almidón glicolato de sodio	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
<u>Capa de Levocetirizina</u>	<u>Cantidad</u>
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	30,0 mg
Croscarmelosa de sodio	3,0 mg
Ácido silícico anhidro liviano	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry Blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

Los componentes que se describen en la capa de Montelukast se mezclaron, y la mezcla se presionó hasta obtener un comprimido usando un punzón redondo que tiene un diámetro de 5,5 mm para obtener un comprimido que contiene montelukast.

Mientras tanto, el procedimiento anterior se repitió excepto

que se usaron los componentes descritos en la capa de Levocetirizina para obtener un comprimido que contiene levocetirizina. Luego, el comprimido de Levocetirizina se recubrió con una solución de recubrimiento preparada por disolución de Opadry® Blanco (Y-1-7000, Colorcon) en agua destilada. Finalmente, dichos dos comprimidos obtenidos de este modo se colocaron en una cápsula dura No. 1 que principalmente se compone de hipromelosa, para obtener una formulación de una cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

Ejemplo 2: Preparación de la formulación de una cápsula II

<u>Capa de Montelukast</u>	<u>Cantidad</u>	
Montelukast de sodio	5,2 mg	(Montelukast, 5 mg)
D-Manitol	37,15 mg	
Celulosa microcristalina	37,15 mg	
Ácido silícico anhidro liviano	2,5 mg	
Hidroxipropil celulosa	2,0 mg	
Almidón glicolato de sodio	15,0 mg	
Estearato de magnesio	1,0 mg	
<u>Capa de Levocetirizina</u>	<u>Cantidad</u>	
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg	
Ludipress	60,5 mg	
Celulosa microcristalina	30,0 mg	
Croscarmelosa de sodio	3,0 mg	
Ácido silícico anhidro liviano	0,5 mg	
Estearato de magnesio	1,0 mg	
Opadry Blanco (Y-1-7000)	3,0 mg	
Agua destilada	(15,0 mg)	

El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió excepto que se usaron los componentes y composiciones que se describen en la capa de Montelukast con anterioridad, para obtener una formulación de una cápsula que comprende 5 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

Ejemplo 3: Preparación de la formulación de una cápsula III

<u>Capa de Montelukast</u>	<u>Cantidad</u>	
Montelukast de sodio	5,2 mg	(Montelukast, 5 mg)
D-Manitol	37,15 mg	
Celulosa microcristalina	37,15 mg	
Ácido silícico anhidro liviano	2,5 mg	
Hidroxipropil celulosa	2,0 mg	
Almidón glicolato de sodio	15,0 mg	
Estearato de magnesio	1,0 mg	
<u>Capa de Levocetirizina</u>	<u>Cantidad</u>	
Diclorhidrato de levocetirizina	2,5 mg	
Ludipress	60,5 mg	
Celulosa microcristalina	30,0 mg	
Croscarmelosa de sodio	3,0 mg	
Ácido silícico anhidro liviano	0,5 mg	
Estearato de magnesio	1,0 mg	
Opadry Blanco (Y-1-7000)	3,0 mg	
Agua destilada	(15,0 mg)	

El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió excepto que se usaron los componentes y las composiciones que se describen 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 una cápsula que comprende 5 mg de

Montelukast y 2,5 mg de Levocetirizina.

Ejemplo 4: Preparación de la formulación de una cápsula IV

<u>Capa de Montelukast</u>	<u>Cantidad</u>	
Montelukast de sodio	4,16 mg	(Montelukast, 4 mg)
D-Manitol	29,72 mg	
Celulosa microcristalina	29,72 mg	
Ácido silícico anhidro liviano	2,0 mg	
Hidroxipropil celulosa	1,6 mg	
Almidón glicolato de sodio	12,0 mg	
Estearato de magnesio	0,8 mg	
<u>Capa de Levocetirizina</u>	<u>Cantidad</u>	
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg	
Ludipress	60,5 mg	
Celulosa microcristalina	30,0 mg	
Croscarmelosa de sodio	3,0 mg	
Ácido silícico anhidro liviano	0,5 mg	
Estearato de magnesio	1,0 mg	
Opadry Blanco (Y-1-7000)	3,0 mg	
Agua destilada	(15,0 mg)	

El procedimiento del Ejemplo 1 se repitió excepto que se usaron los componentes y composiciones que se describen en la capa de Montelukast con anterioridad, para obtener una formulación de una cápsula que comprende 4 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

Ejemplo 5: Preparación de la formulación de una cápsula V

<u>Capa de Montelukast</u>	<u>Cantidad</u>	
Montelukast de sodio	10,4 mg	(Montelukast, 10 mg)

D-Manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico anhidro liviano	5,0 mg
Hidroxipropil celulosa	4,0 mg
Almidón glicolato de sodio	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg
Hidroxipropil celulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Óxido de Hierro Rojo	0,04 mg
Agua destilada	(15,0 mg)
<u>Capa de Levocetirizina</u>	<u>Cantidad</u>
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	30,0 mg
Croscarmelosa de sodio	3,0 mg
Ácido silícico anhidro liviano	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Opadry Blanco (Y-1-7000)	3,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

Los componentes descritos en la capa de Montelukast se mezclaron, y la mezcla se presionó hasta obtener un comprimido usando un punzón redondo que tiene un diámetro de 5,5 mm para obtener un comprimido que contiene montelukast. Luego, el comprimido de Montelukast se recubrió con una solución de recubrimiento preparada por disolución de hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio y Óxido de Hierro Rojo en agua destilada.

Mientras tanto, el procedimiento del Ejemplo 1 se repitió

para obtener un comprimido que contiene levocetirizina. Finalmente, dichos dos comprimidos obtenidos de este modo se colocaron en una cápsula dura No. 1 que principalmente se compone de hipromelosa, para obtener una formulación de una cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

Ejemplo 6: Preparación de la formulación de una cápsula VI

El procedimiento del Ejemplo 5 se repitió excepto que se usaron una cápsula dura que principalmente se compone de pululan, para obtener una formulación de una cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

Ejemplo 7: Preparación de la formulación de una cápsula VII

El procedimiento del Ejemplo 5 se repitió excepto que se usaron una cápsula dura que principalmente se compone de gelatina, para obtener una formulación de una cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

Ejemplo 8: Preparación de la formulación de una cápsula VIII

<u>Capa de Montelukast (granule)</u>	<u>Cantidad</u>
Montelukast de sodio	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-Manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Hidroxipropil celulosa	4,0 mg
Almidón glicolato de sodio	30,0 mg
Agua destilada	(20,0 mg)
<u>Capa de Levocetirizina</u>	<u>Cantidad</u>
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	30,0 mg
Croscarmelosa de sodio	3,0 mg

Ácido silícico anhidro liviano	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 componentes y las composiciones que se describen en la capa de Montelukast con anterioridad, dichos componentes se mezclaron y se aglutinaron con una solución aglutinante preparada por disolución de Montelukast y hidroxipropil celulosa en agua destilada, se granularon en húmedo, se tamizaron a través de una malla 20, y se secaron para obtener gránulos de Montelukast.

Mientras tanto, el procedimiento del Ejemplo 1 se repitió para obtener un comprimido que contiene levocetirizina. Finalmente, los gránulos de Montelukast y el comprimido de Levocetirizina se colocaron en una cápsula dura No. 1 que principalmente se compone de hipromelosa, para obtener una formulación de una cápsula que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

Ejemplo 9: Preparación de la formulación de una cápsula IX

<u>Capa de Montelukast</u>	<u>Cantidad</u>
Montelukast de sodio	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-Manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico anhidro liviano	5,0 mg
Hidroxipropil celulosa	4,0 mg
Almidón glicolato de sodio	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg

Hidroxipropil celulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Óxido de Hierro Rojo	0,04 mg
Agua destilada	(50,0 mg)
<u>Capa de Levocetirizina</u>	<u>Cantidad</u>
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
Ludipress	60,5 mg
Celulosa microcristalina	30,0 mg
Croscarmelosa de sodio	3,0 mg
Hidroxipropil celulosa	4,0 mg
Agua destilada	(15,0 mg)

Los componentes que se describen en la capa de Montelukast se mezclaron, y la mezcla se presionó hasta obtener un comprimido usando un punzón redondo que tiene un diámetro de 5,5 mm para obtener un comprimido que contiene montelukast. Luego, el comprimido de Montelukast se recubrió con una solución de recubrimiento preparada por disolución de hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dioxido de titanio, y Óxido de Hierro Rojo en agua destilada.

Mientras tanto, de acuerdo con los componentes y composiciones que se describen en la capa de Levocetirizina con anterioridad, dichos componentes se mezclaron y se aglutinaron con una solución aglutinante preparada por disolución de levocetirizina y hidroxipropil celulosa en agua destilada, se granularon en húmedo, se tamizaron a través de una malla 20, y se secaron para obtener Gránulos de levocetirizina. Finalmente, el comprimido de Montelukast y los Gránulos de levocetirizina se colocaron en una cápsula dura No. 1 que principalmente se compone de hipromelosa, para obtener una formulación de una

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

Ejemplo Comparativo 1: Preparación del comprimido Complejo

	<u>Cantidad</u>
Montelukast de sodio	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
Diclorhidrato de levocetirizina	5,0 mg
D-Manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico anhidro liviano	5,0 mg
Hidroxipropil celulosa	4,0 mg
Etanol	(20,0 mg)
Almidón glicolato de sodio	30,0 mg
Estearato de magnesio	2,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg
Hidroxipropil celulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Agua destilada	(50,0 mg)

De acuerdo con los componentes y composiciones que se describen con anterioridad, Montelukast de sodio y Diclorhidrato de levocetirizina se mezclaron, y la mezcla se aglutinó con una solución aglutinante preparada por disolución de hidroxipropil celulosa in etanol, se granularon en húmedo, se tamizaron a través de una malla 20, y se secó. Posteriormente, el ácido silícico anhidro liviano y estearato de magnesio se agregaron a lo anterior, se mezclaron y se presionaron hasta obtener un comprimido usando una máquina para fabricar comprimidos. El comprimido resultante de Montelukast y Levocetirizina luego se recubrió con una solución de recubrimiento preparada por

disolución de hipromelosa, hidroxipropil celulosa, 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.

Ejemplo Comparativo 2: Preparación de la formulación de una cápsula

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

Ejemplo Comparativo 3: Preparación del comprimido de doble capa

	<u>Cantidad</u>
Montelukast de sodio	10,4 mg (Montelukast, 10 mg)
D-Manitol	74,3 mg
Celulosa microcristalina	74,3 mg
Ácido silícico anhidro liviano	5,0 mg
Hidroxipropil celulosa	4,0 mg
Etanol	(20,0 mg)
Almidón glicolato de sodio	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 de sodio	3,0 mg
Ácido silícico anhidro liviano	0,5 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Hipromelosa	1,73 mg

Hidroxipropil celulosa	1,73 mg
Dióxido de titanio	1,5 mg
Agua destilada	(50,0 mg)

De acuerdo con los componentes y composiciones que se describieron con anterioridad, dichos componentes se mezclaron y la mezcla luego se aglutinó con una solución aglutinante preparada por disolución de Montelukast y hidroxipropil celulosa en agua destilada, se granularon en húmedo, se tamizaron a través de una malla 20, y se secó.

Posteriormente, Ácido silícico anhidro liviano y estearato de magnesio se agregaron a lo anterior, se mezclaron y se presionaron hasta obtener un comprimido usando una máquina para fabricar comprimidos.

Por separado, Levocetirizina, ludipress, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, ácido silícico anhidro liviano y estearato de magnesio se mezclaron, y la mezcla se presionó hasta obtener un comprimido junto con el comprimido preparado que contiene Montelukast para formar un comprimido de doble capa. El comprimido de doble capa luego se recubrió con una solución de recubrimiento preparada por disolución de hipromelosa, hidroxipropil celulosa, dióxido de titanio, y Óxido de Hierro Rojo en agua destilada, para obtener el comprimido de doble capa resultante que comprende 10 mg de Montelukast y 5 mg de Levocetirizina.

Ejemplo Experimental 1: Análisis de Estabilidad en Condiciones Aceleradas

La formulación de una cápsula que comprende Montelukast y Levocetirizina preparada en los Ejemplos 1, 5, 6 y 7, y Ejemplos Comparativos 1 y 2 se almacenaron en condiciones de

almacenamiento acelerado de acuerdo con las siguientes condiciones. Los cambios en el contenido de Montelukast y Levocetirizina, y las cantidades de sustancias relacionadas (impurezas) se midieron. Los resultados se muestran en las Tablas 3 a 5.

<Condiciones de Almacenamiento Acelerado>

Condiciones de almacenamiento: Envasado en un frasco de HDPE a 40°C, 75% de HR

Duración del análisis: Inicial, 1, 2, 4, y 6 meses

Objetivo del Análisis: Montelukast y Levocetirizina

<Condiciones del Análisis de Montelukast y sus Sustancias relacionadas >

Columna: Columna Zorbax SB-Fenil para HPLC (Agilent Zorbax) que tiene un caño inoxidable (diámetro interno de 4,6 mm x una longitud de 25 cm) llenada con gel de sílice de diisopropil fenetilo (tamaño de partículas: 5 ^m)

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

B - Acetonitrilo que contiene 0,1% TFA

[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 de rayos UV (absorbancia a

238 nm)

Caudal de Flujo: 1,5 ml/min

Temperatura de la columna: 25°C

<Condiciones del Análisis de Levocetirizina y sus Sustancias relacionadas>

Columna: Columna Symmetry Shield RP18 para HPLC (Waters) que tiene un caño inoxidable (diámetro interno de 4,6 mm x longitud de 25 cm) llenado con gel de sílice de octadecilsililo (tamaño de partículas: 5 µm)

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

B - DW : 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

Detector: Detector de absorción de UV (absorbancia a 230 nm)

Caudal de flujo: 1,2 ml/min Temperatura de la columna: 30°C

Los cambios del contenido de Montelukast y Levocetirizina se muestran en la Tabla 3. Además, los cambios de sustancias relacionadas de Montelukast, *es decir*, sulfóxido de Montelukast y el cis- isómero 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 en el Contenido de Montelukast y Levocetirizina

Componente	Muestra	Inicial	1 mes	2 mes	4 mes	6 mes
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 %
	Ej. Comp. 1	100,0 %	99,0 %	97,6 %	96,4 %	93,6 %
	Ej. Comp. 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 %
	Ej. Comp. 1	100,0 %	98,4 %	95,9 %	94,4 %	91,5 %
	Ej. Comp. 2	100,0 %	98,1 %	94,4 %	93,6 %	92,7 %

Como se muestra en la Tabla 3, la formulación de una cápsula de los Ejemplos 1, 5, 6, y 7 produjo reducciones insignificantes en el contenido en condiciones de análisis aceleradas después de 6 meses, y de este modo exhibió una excepcionalmente buena estabilidad durante el almacenamiento. Por el contrario, el comprimido complejo de Ejemplo Comparativo 1 preparado simplemente mediante el mezclado de Montelukast y Levocetirizina, y la formulación de una cápsula de Ejemplo

Comparativo 2 preparada cargando el comprimido complejo de Ejemplo Comparativo 1 en una cápsula dura, mostró aproximadamente 5% o más reducción en los contenidos durante 6 meses en condición de almacenamiento acelerado.

[Tabla 4]

Cambios de Montelukast Sustancias relacionadas

Muestra	Inicial			Condición acelerada durante 6 meses		
	Sulfóxido de Monteluka st (%)	c/s- isómero de Monteluka st (%)	Total (%)	Sulfóxido de Monteluka st (%)	c/s- isómero de Montelukas t (%)	Total
Ej. 1	0,01	0,02	0,03	0,09	0,03	0,15
Ej. 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
Ej. Comp. 1	0,04	0,11	0,20	2,45	1,35	4,64
Ej. Comp. 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			
	Sust.	Sust.	Sust.	Total	Sust.	Sust.	Sust.	Total
	Rel.	Rel. B	Rel. D	(%)	Rel. A	Rel. B	Rel. D	(%)
	A (%)	(%)	(%)		(%)	(%)	(%)	
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
Ej. Comp. 1	0,05	0,07	0,20	0,35	1,12	1,08	3,45	5,95
Ej. Comp. 2	0,04	0,05	0,15	0,33	1,11	1,04	3,05	6,42

Como se muestra en las Tablas 4 y 5, las formulaciones de una cápsula de Ejemplos 1, 5, 6, y 7 produjeron aumentos significativos de las sustancias relacionadas en las condiciones de análisis aceleradas después de 6 meses, y de este modo mostraron una estabilidad al almacenamiento excepcionalmente buena. Por el contrario, el comprimido complejo de Ejemplo Comparativo 1 preparado simplemente mediante el mezclado Montelukast y Levocetirizina, y la formulación de una cápsula de Ejemplo Comparativo 2 preparada cargando el comprimido complejo de Ejemplo Comparativo 1 en una cápsula dura, mostró un aumento de sustancias relacionadas a razón de aproximadamente 10 veces o más en condiciones de análisis aceleradas después de 6 meses. Por lo tanto, se encontró que una formulación compleja preparada simplemente mediante el mezclado de Montelukast y Levocetirizina degenera su estabilidad durante el almacenamiento debido a las características físico químicas de los principios

activos.

Mientras que la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, debe reconocerse que varias modificaciones y cambios pueden realizarse a la invención en manos de aquellas personas con experiencia en el arte que también caen dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES:

1. Una formulación de una cápsula para prevenir o tratar la rinitis alérgica y el asma, que comprende dos capas separadas de:
 - (1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y
 - (2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
2. La formulación de una cápsula según la reivindicación 1, en donde dicha capa de Montelukast o dicha capa de Levocetirizina se encuentra en la forma de gránulos o un comprimido.
3. La formulación de una cápsula de la reivindicación 2, en donde por lo menos una de dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina se encuentra en la forma de un comprimido.
4. La formulación de una cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina comprenden, además, un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en a diluent, un desintegrante, un aglutinante, un agente estabilizante, un lubricante, un colorante, y una mezcla de los anteriores.
5. La formulación de una cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina se preparan sin el empleo de agua o un solvente orgánico, o se preparan en una condición que sustancialmente no contiene agua o solvente orgánico.

6. La formulación de una cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina contienen agua en una cantidad de 5% o menos.
7. La formulación de una cápsula de la reivindicación 3, en donde el comprimido que además comprende una capa de recubrimiento.
8. La formulación de una cápsula de la reivindicación 7, en donde dicha capa de recubrimiento se prepara sin el empleo de agua o un solvente orgánico, o se prepara como recubrimiento de base acuosa que sustancialmente no contiene agua o solvente orgánico.
9. La formulación de una cápsula de la reivindicación 7, en donde dicha capa de recubrimiento comprende a sustrato de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hipromelosa, y una mezcla de los anteriores.
10. La formulación de una cápsula de la reivindicación 9, en donde dicho sustrato de recubrimiento se encuentra en una cantidad que oscila desde 1 hasta 20% en peso en base al peso total del comprimido.
11. La formulación de una cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha cápsula es una cápsula dura.
12. La formulación de una cápsula de la reivindicación 11, en donde dicha cápsula está hecha con un material seleccionado del grupo que consiste en hipromelosa, pululan, gelatina y alcohol polivinílico.
13. La formulación de una cápsula de la reivindicación 11, en donde dicha cápsula está hecha con hipromelosa o pululan.

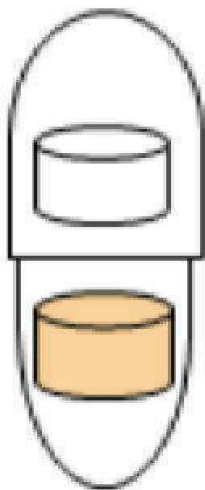
14. La formulación de una cápsula de la reivindicación 1, en donde dicho montelukast o dicha sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del anterior se incluye en una cantidad de 2,5 mg hasta 20 mg por forma de dosificación unitaria.
15. La formulación de una cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha levocetirizina o dicha sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de la anterior se incluye en una cantidad de 2,5 mg hasta 20 mg por forma de dosificación unitaria.
16. La formulación de una cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de montelukast es montelukast de sodio.
17. La formulación de una cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de levocetirizina es diclorhidrato de levocetirizina.
18. La formulación de una cápsula de la reivindicación 1, en donde dicha rinitis alérgica comprende rinorrea, obstrucción nasal, comezón nasal, estornudos o prurito ocular.
19. Un método para la preparación de la formulación de una cápsula de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- (i) mezclar montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y granular la mezcla para obtener gránulos o formar los gránulos en un comprimido;
 - (ii) mezclar levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y granular la mezcla para obtener gránulos o formar los gránulos en un comprimido; y
 - (iii) llenar dicho comprimido o los gránulos de montelukast preparados en la etapa (i) y dicho comprimido o los gránulos

de levocetirizina preparados en la etapa (ii) en una cápsula dura para formar capas separadas en la cápsula.

20. El método de la reivindicación 19, que comprende, además comprende recubrir dicho comprimido preparados en la etapa (i) o (ii).

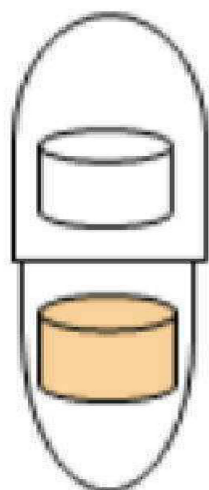
21. El método de la reivindicación 19, en donde por lo menos una de dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina se encuentra en la forma de un comprimido.

FIG. 1



■ Capa de Levocetirizina

■ Capa de Montelukast



■ Capa de Levocetirizina

■ Capa de Montelukast

RESUMEN

Se divulga una formulación de una cápsula para prevenir o tratar la rinitis alérgica y el asma, que comprende dos capas separadas de:

(1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y

(2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico; y un método para la preparación de la misma.

La formulación de una cápsula de acuerdo con la presente invención can separar completamente dos principios activos, de este modo, se minimiza la reactividad entre ellos y mejora la estabilidad del producto contra los efectos del envejecimiento, y de este modo, se pueden optimizar los efectos terapéuticos.