

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE MONTELUKAST Y LEVOCETIRIZINA

CAMPO DE LA INVENCION

La solicitud de patente se refiere a composiciones farmacéuticas para
5 administración oral que comprenden montelukast o sus sales y levocetirizina o sus sales.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Montelukast sódico, el ingrediente activo en SINGULAIR®, es un antagonista
receptor del leucotrieno activo oralmente y selectivo que inhibe el receptor de cisteinil
10 leukotriene CysLT₁. Es un polvo blanco a blanco, ópticamente activo, higroscópico.
Montelukast sódico está disponible en comprimidos Singulair® con capa entérica de
10 mg, comprimidos Singulair® masticables de 4 mg, y 5 mg y paquetes de
granulados orales Singulair® de 4 mg. Está indicado para el tratamiento de asma,
bronco constricción (EIB) inducida por el ejercicio y rinitis alérgica. Montelukast sódico
15 y los compuestos relacionados son divulgados en EP 480,717. WO 95/18107 donde se
divulga un método para la preparación de montelukast sódico cristalino.

El dihidrocloruro de levocetirizina es el componente activo de los comprimidos
XYZAL® y de la solución oral. Es un polvo blanco, cristalino y es soluble en agua. La
Levocetirizina, el enantiómero activo de la cetirizina, es antihistamina; sus efectos
20 principales están mediados mediante la inhibición selectiva de los receptores H₁. Está
indicado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, la rinitis alérgica perenne y
urticaria idiopática crónica.

WO 2010/107404 divulga varios estudios clínicos, los cuales demuestran, el
efecto de la levocetirizina y montelukast en los tratamientos anti-alérgicos y anti-
25 inflamatorios.

WO 2010/107404 describe el problema de estabilidad en una forma de dosis
combinada de la levocetirizina y montelukast. Montelukast siendo higroscópico; WO

2010/107404 se sugiere para el uso de un diluyente no-higroscopico tal como manitol en la formulación. Sin embargo, el uso de manitol para incrementar la estabilidad de los resultados de montelukast en la descomposición de levocetirizina. Así, se proporciona un comprimido de doble capa, con montelukast y levocetirizina incorporada en capas separadas.

WO 2009/122187 y WO2012/064304 también divulga el comprimido de doble capa con montelukast y levocetirizina incorporada en capas separadas.

Para preparar una dosis con una combinación estable de montelukast y levocetirizina, las publicaciones anteriores (como se declararon anteriormente) han propuesto la separación de montelukast y levocetirizina en capas separadas para obtener una forma farmacéutica. Sorprendentemente, la presente invención proporcionada para las composiciones farmacéuticas que utilizan montelukast sódico y dihidrocloruro de levocetirizina, sin la necesidad de preparar una formulación en multicapas, incorpora montelukast y levocetirizina en capas separadas. Las composiciones también demuestran una estabilidad extraordinaria. Esto también divulga un método simple y económico adecuado para la producción a gran escala de una combinación de montelukast y levocetirizina. Las composiciones de la presente invención pueden ser utilizadas para tratar varias enfermedades alérgicas e inflamatorias tales como: la rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, sinusitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, asma alérgico, la aspirina media el asma y el ejercicio media el asma.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas para administración oral que comprenden montelukast y levocetirizina. Los inventores han descubierto que la levocetirizina y montelukast pueden estar formulados en una unidad de dosificación única, y todavía ser estables.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de dosis fija para una administración oral que comprende: a) montelukast o sus sales, b) levocetirizina o sus sales y c) un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende lactosa, fosfato de calcio dibásico, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa o mezclas de estos. En un aspecto, montelukast está presente en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg y la levocetirizina está presente en una cantidad de aproximadamente 5.0 mg. En otro aspecto, montelukast está presente en forma de montelukast sódico y la levocetirizina está presente en forma de diclorhidrato de levocetirizina. En un aspecto, la composición está en forma de una combinación de dosis fija. En otro aspecto, la composición está en forma de comprimido con capa entérica. En otro aspecto, la celulosa microcristalina y el fosfato de calcio dibásico anhidro están presentes con un peso proporcional de 1:1.

En una modalidad posterior, la presente invención proporciona la composición farmacéutica de dosis fija, la cual permanece estable después de almacenarla a aproximadamente a 25°C y a un 60% de humedad relativa por lo menos 12 meses. En todavía otro aspecto, dicha composición contiene no más del 2%, o preferentemente no más del 0.6% de la impureza sulfóxido (basada en el contenido total de montelukast).

En otra modalidad, la presente invención se refiere a, la composición de un comprimido farmacéutico para administración oral que comprende:

- a) montelukast sódico en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg.
- b) diclorhidrato de levocetirizina en una cantidad de aproximadamente 5.0 mg y
- c) un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, hidroxipropilo de celulosa o mezclas de esto. En un aspecto específico posterior de esta modalidad, la composición de el comprimido comprende monohidrato de lactosa en una cantidad de 35 – 35% w/w, celulosa microcristalina en una cantidad

de 15-30 % w/w, fosfato de calcio dibásico anhidro en una cantidad de 15-25 % w/w, croscarmelosa sódica en una cantidad de 1-5 % w/w e hidroxipropil celulosa en una cantidad de 1-5% w/w. En todavía otro aspecto, la composición de dicho comprimido contiene no más del 2% de impureza sulfóxido (basada en el contenido total de montelukast). Preferentemente estos contienen no más del 0.6% de impurezas de sulfóxidos. En un aspecto posterior de esta modalidad, la presente invención proporciona que dichas composiciones las cuales permanecen estables después del almacenaje a aproximadamente 25°C y con un 60% de humedad relativa por al menos 12 meses.

10 En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de montelukast o sus sales y levocetirizina o sus sales, que comprende los siguientes pasos:

a) mezclar el montelukast sódico, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro y croscarmelosa sódica;

15 b) disolver hidroxipropil celulosa en un solvente para formar una solución aglutinante;

c) granular la mezcla del paso a) utilizando la solución aglutinante del paso b);

d) mezclar los gránulos del paso c) con dihidrocloruro de levocetirizina, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina;

20 e) lubricar la mezcla del paso d) con estearato de magnesio;

f) comprimir el producto del paso e) para formar los comprimidos;

g) revestir opcionalmente los comprimidos del paso f) o la mezcla lubricada del paso e) y llenar las cápsulas.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar padecimientos inflamatorios y/o alérgicos en un sujeto en necesidad de esto, dicho método comprende la administración al sujeto de un compuesto farmacéutico, de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el montelukast o sus

25

sales y la levocetirizina o sus sales están presentes en una cantidad efectiva. En un aspecto de esta modalidad, el padecimiento inflamatorio y/o alérgico es seleccionado de un grupo que consta de una rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, sinusitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, asma alérgico, la aspirina media el asma, el ejercicio media el asma y el resfrío. Preferentemente, el padecimiento es una rinitis alérgica estacional.

En otra modalidad, la invención se refiere al uso de montelukast y sus sales en una cantidad de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg y levocetirizina o sus sales en una cantidad de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de un padecimiento inflamatorio y/o alérgico. En un aspecto de esta modalidad, el padecimiento inflamatorio y/o alérgico es seleccionado de un grupo que consta de una rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, sinusitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, asma alérgico, la aspirina media el asma, el ejercicio media el asma y el resfrío. Preferentemente, el padecimiento es una rinitis alérgica estacional.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas para una administración oral que comprende montelukast o sus sales y levocetirizina o sus sales.

Los términos utilizados en el presente están definidos de la siguiente manera. Si se establece una definición en la solicitud presente y se establece una definición, después en la prioridad de reclamación de solicitud no provisional a partir de la solicitud provisional actual están en conflicto, la definición en la solicitud no provisional deberá controlar el significado de los términos.

El término “montelukast” como se utilizó en el presente, a menos que se mencione lo contrario, significa [R –(E)]-1-[[[1-[3-[2-(1-hidroxi-1-metiletilo) fenilo] propilo] tio] metilo] ácido ciclopropaneacético o una sal del mismo.

5 El término “levocetirizina” como se utilizó en el presente, a menos que se mencione lo contrario, significa (R)-[2-[4-[(4-clorofenilo) fenilmetilo]-1-piperazinilo] etoxilo] ácido acético o una sal del mismo.

El término “composición farmacéutica” como se utilizó en el presente, significa las formas en gránulos, comprimidos, cápsulas, polvos y similares. El término “composición farmacéutica” es sinónimo de “formulación” y “forma de dosificación”.

10 El término “ingrediente activo” (utilizado de manera intercambiable con “activo” o “sustancia activa” o “droga”) como se utilizó en el presente incluye montelukast, levocetirizina o sus sales farmacéuticamente aceptables de esto.

El término “excipiente farmacéuticamente aceptable” como se utilizó en el presente, significa cualquiera de los componentes de una composición farmacéutica
15 distinta a los activos y a los que son aprobados por las autoridades reguladores o que generalmente son consideradas como confiables para uso humano o animal.

El término “sal” o sal farmacéuticamente aceptable” como se utilizó en el presente, significa aquellas sales las cuales están, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para utilizarse en relación con los tejidos de los humanos y los
20 animales inferiores sin una toxicidad indebida, irritación, y respuesta alérgica, acorde con un beneficio razonable en relación al riesgo, y efectivo para su uso previsto. Las adiciones de sales de ácido representativas incluyen hidrocloreuro, diclorhidrato, hidrobromida, sulfato, bisulfato, acetato, oxaltato, valerato, oleato, palmitato, esterato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, mesilato, citrato, maleato, fumarato,
25 succinato, tartrato, ascorbato, glucoheptonato, lactobionato, y sales de sulfato de lauril. Las características de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos incluyen sodio, calcio, potasio y sales de magnesio.

El término “%” como se utilizó en el presente, a menos que se indique lo contrario, significa el % de peso de la composición farmacéutica.

El término “tratar” o “tratamiento” como se utilizó en el presente, significa la profilaxis, mitigación, prevención, mejoramiento, o supresión de un desorden.

5 El término “sujeto” incluye a los mamíferos como los humanos y otros animales, tales como los animales domésticos (por ejemplo, animales domésticos que incluyen gatos y perros) y animales no-domésticos (tales como los de la vida salvaje). Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

10 El término “composición estable” o “formulación estable” o “composición farmacéuticamente estable” como se utilizó en el presente, significa la composición farmacéutica que tiene niveles significativamente bajos de una de las impurezas de sulfóxido, impurezas del isómero cis, impureza C o impureza G.

15 El término “cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva” como se utilizó en el presente, significa una cantidad de un ingrediente activo que, cuando se administró a un sujeto para tratar un padecimiento inflamatorio y/o alérgico, produce un beneficio terapéutico destinado a un sujeto. La cantidad terapéuticamente efectiva de montelukast o sus sales a ser administradas por rangos de días es de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg. Preferentemente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg. La cantidad terapéuticamente
20 efectiva de levocetirizina o sus sales a ser administradas por rangos de días es de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg. Preferentemente, de aproximadamente 0.25 mg a 5 mg.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de dosis fija para una administración oral que comprende montelukast o
25 sus sales y levocetirizina o sus sales y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de dosis fija para una administración oral que comprende: a) montelukast

o sus sales, b) levocetirizina o sus sales y c) un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende lactosa, fosfato de calcio dibásico, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa o mezclas de estos. En un aspecto, el montelukast está presente en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg y la levocetirizina está presente en una
5 cantidad de aproximadamente 5.0 mg. En otro aspecto, montelukast está presente en la forma de montelukast sódico y la levocetirizina está presente en la forma de diclorhidrato de levocetirizina. En un aspecto, la composición está en la forma de una combinación de dosis fija. En otro aspecto, la composición está en la forma de un comprimido de capa entérica. En otro aspecto, la celulosa microcristalina y el fosfato
10 de calcio dibásico anhidro están presentes en un peso proporcional de 1:1.

La composición farmacéutica adecuada puede ser en forma de gránulos, comprimidos, cápsulas, polvos y similares. En otro aspecto de esta modalidad, la composición farmacéutica está en comprimido o en cápsula.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser cualquiera de los
15 componentes de la composición farmacéutica distinta de los activos y los cuales son aprobados por las autoridades regulatorias o que son generalmente considerados como seguros para uso humano o animal.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición de un comprimido farmacéutico de dosis fija para una administración oral.

- 20
- montelukast o sus sales;
 - levocetirizina o sus sales;
 - por lo menos un disgregante en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 20%.
 - Por lo menos un aglutinante en una cantidad de aproximadamente 0.5% a
25 aproximadamente 20%; y
 - Por lo menos un diluyente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente un 75%;

Disgregantes adecuados incluyen pero no están limitados a croscarmelosa sódica, sodio microcristalino, almidón, almidón de maíz, almidón de papa, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona, crospovidona, ácido algínico, alginato sódico, arcilla, resinas de intercambio iónico y sistemas efervescentes (por ejemplo- carbonato de sodio, carbonato de hidrógeno de sodio, carbonato de potasio, carbonato de hidrógeno de potasio, carbonato de calcio). El disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 20%. Más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 7%.

10 Aglutinantes adecuados incluyen pero no están limitados al almidón, almidón de papa, almidón de maíz, almidón de trigo, sucrosa, glucosa, dextrosa, lactosa, maltodextrina, gomas naturales y sintéticas, gelatina, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxipropil celulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, glicoles y ceras de polietileno. El aglutinante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente un 20%. Los aglutinantes pueden ser utilizados directamente o como una solución acuosa o no acuosa preparada utilizando solventes adecuados.

20 Diluyentes adecuados incluyen pero no están limitados a la lactosa, celulosa microcristalina, almidón, almidón pre gelatinizado, almidón modificado, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, kaolina, celulosa en polvo, dextrosa, dextratos, dextrina, sucrosa, maltosa, fructosa, manitol, sorbitol y xilitol.

25 Además de lo anterior, las composiciones farmacéuticas pueden también contener diluyentes tales como los lubricantes, anti-adherentes o deslizantes. Lubricantes adecuados, anti-adherentes o deslizantes incluyen pero no están limitados a estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, estearil fumarato

de sodio, ácido esteárico, alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceites vegetales hidrogenados, glicoles de polietileno, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y talco, ceras microcristalinas, glicéridos, aceite mineral ligero, silicatos, dióxido de silicón, dióxido de silicio coloidal, aluminosilicato de magnesio y metasilicato de aluminio de magnesio.

Otros rellenos adecuados, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y excipientes adicionales los cuales pueden ser utilizados son descritos en la Guía de Excipientes Farmacéuticos, 2° Edición, Asociación Farmacéutica Americana; La Teoría y Práctica de la Farmacia Industrial, 2° Edición, Lachman, Leon, 1976; Formas de Dosificación Farmacéuticas: Comprimidos Volumen 1, 2° Edición, Lieberman, Hebert A., y colaboradores, 1989; Farmacéutica Moderna, Banker, Gilbert y Rhodes, Christopher T. 1979; y Ciencias Farmacéuticas de Remington, 15° Edición, 1975, los cuales están incorporados en el presente por referencia.

En una modalidad, la presente invención se refiere a una composición de comprimido farmacéutico para administración oral que comprende, montelukast sódico en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg y diclorhidrato de levocetirizina en una cantidad de aproximadamente 5.0 mg y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto de esta modalidad, la presente invención se refiere a una composición del comprimido farmacéutico para una administración oral que comprende, montelukast sódico en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg y diclorhidrato de levocetirizina en una cantidad de aproximadamente 5.0 mg y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa o mezclas de esto. En un aspecto específico posterior de esta modalidad, dicha composición del comprimido farmacéutico, además del montelukast sódico y el diclorhidrato de levocetirizina, comprende monohidrato de lactosa en una cantidad de 35-45% por peso, celulosa microcristalina en una cantidad de 15-30 % por peso,

fosfato de calcio dibásico anhidro en una cantidad de 15-25% por peso, croscarmelosa
sódica en una cantidad de 1-5% por peso y hidroxipropil celulosa en una cantidad de
1-5% por peso.

Las impurezas conocidas de montelukast y de levocetirizina se observaron en
5 las formulaciones de la presente invención. Sin embargo, los niveles de impurezas
estuvieron bien por debajo de los límites bajo condiciones de estabilidad. Estas
impurezas fueron –

Impurezas relacionadas con montelukast-

1. Impureza Sulfóxido es decir [1-[[[1-[3-[€-2-(7-Cloroquinolin-2-yl) ethenyl]fenil]-3-[2-(2-
10 hidroxipropan-2-yl)fenil]propil] sulfenil] metil] ciclopropil] ácido acético,
2. Impureza cis isómero es decir ([1-[[[(1R)-1-[3-[(Z)-2-(7-chloroquinolin-2-yl)
ethenyl]fenil]-3-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)fenil]propil]sulfenil] metil] ciclopropil] ácido
acético),

Impurezas relacionadas con la levocetirizina-

- 15 1. Impureza C es decir ((RS)-2-[2-[4-[(2-clorofenil) fenilmetil] piperazin-1-il] etoxi]
ácido acético) y
2. Impureza G es decir (2-[4-[(RS)-(4-clorofenil) fenil metil] piperazin-1-il]).

Estas impurezas que están muy por debajo de los límites cuando los
comprimidos de montelukast sódico y de dihidrocloruro de levocetirizina se
20 mantuvieron a 30°C con una humedad relativa del 75% y 25°C y una humedad relativa
de 60% durante 12 meses. Se encontró que los comprimidos son estables, aún
cuando el montelukast sódico y el dihidrocloruro de levocetirizina se dispersaron entre
sí con otros.

En una modalidad, la presente invención proporciona las composiciones
25 farmacéuticas de dosis fijas para una administración oral que comprenden: a)
montelukast o sus sales, b) levocetirizina o sus sales y c) un excipiente
farmacéuticamente aceptable que comprende lactosa, celulosa microcristalina, fosfato

de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa o mezclas de estos, las cuales permanecen estables después de almacenarse a aproximadamente 25°C y aproximadamente 60% de humedad relativa en por lo menos 12 meses. En todavía otro aspecto, dichas composiciones contienen no más del 2% de impurezas sulfóxidas. Preferentemente estas contienen no más del 0.6% de impurezas sulfóxidas.

Otra modalidad se refiere a la composición de un comprimido farmacéutico para administración oral que comprende, a) motelukast sódico en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg, b) dihidrocloruro de levocetirizina en una cantidad de aproximadamente 5.0 mg y c) un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa o mezclas de estos, las cuales permanecen estables después del almacenamiento a aproximadamente 25°C y a aproximadamente un 60% de humedad relativa en por lo menos 12 meses. En todavía otro aspecto, dichas composiciones contienen no más del 2% de impurezas sulfóxidas. Preferentemente, estas contienen no más del 0.6% de impurezas sulfóxidas.

Otra modalidad se refiere a la composición de un comprimido farmacéutico como cualquiera de las modalidades anteriores para administración oral que comprende, montelukast sódico en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg y dihidrocloruro de levocetirizina en una cantidad de aproximadamente 5.0 mg y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición contiene no más del 0.5% de impureza de isómero cis. Preferentemente, éste contiene no más del 0.06% de impureza de isómero cis.

Otra modalidad se refiere a la composición de un comprimido farmacéutico como cualquiera de las modalidades anteriores para administración oral que comprende, montelukast sódico en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg y dihidrocloruro de levocetirizina en una cantidad de aproximadamente 5.0 mg y un

excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición contiene no más del 1 % de Impureza C. Preferentemente, este contiene no más de 0.25% de Impureza C.

Otra modalidad se refiere a una composición de un comprimido farmacéutico como cualquiera de las modalidades anteriores para administración oral que comprende, montelukast sódico en una modalidad de aproximadamente 10.4 mg y dihidrocloruro de levocetirizina en una cantidad de aproximadamente 5.0 mg y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la composición contiene no más del 1% de Impureza G. Preferentemente, este contiene no más de 0.5% de Impureza G.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de montelukast o sus sales y levocetirizina o sus sales, que comprenden los pasos de – a) mezcla de montelukast sódico, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro y croscamelosa sódica; b) disolución de hidroxipropil celulosa en un solvente para formar una solución de aglutinante; c) granular la mezcla del paso a) con la solución de aglutinante del paso b); d) mezclar los gránulos del paso c) con dihidrocloruro de levocetirizina, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina; e) lubricar la mezcla del paso d) con estearato de magnesio; f) comprimir el producto del paso e) para formar comprimidos; g) opcionalmente recubrir los comprimidos del paso f) o una mezcla lubricada del paso e) y llenado en cápsulas.

La mezcla y la granulación pueden llevarse a cabo en un equipo adecuado tal como un granulador-mezclador de alta velocidad y un secado en lecho fluidizado. Los comprimidos pueden ser perforados en una máquina adecuada de formación de comprimidos de una o varias estaciones utilizando perforaciones apropiadas. Varias otras variaciones de comprimidos o técnicas de preparación de cápsulas son

conocidas por la persona experta en la técnica para preparar las composiciones de la invención.

Los comprimidos o granulados como se mencionó anteriormente pueden opcionalmente ser revestidos con capas solubles en agua basadas en polímeros solubles en agua asociados con éteres de celulosa tal como los bajos grados de viscosidad de hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, celulosa hidroxietil, metil celulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica, copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol. Dicho recubrimiento puede opcionalmente contener además ingredientes tales como los estabilizantes, agentes anti-pegajosidad, plastificantes, pigmentos y colorantes. El recubrimiento puede mejorar la apariencia física tal como el color y suavidad de la superficie. El recubrimiento se puede realizar en equipos tales como bandejas de recubrimiento perforadas y no perforadas y revestidores en lecho fluidizado.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar los padecimientos inflamatorios y/o alergias en un sujeto que lo necesite, dicho método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica como cualquiera de las modalidades anteriores, para administración oral que comprende una cantidad efectiva de montelukast y sus sales así como una cantidad efectiva de levocetirizina o sus sales. La cantidad terapéuticamente efectiva de montelukast o sus sales a ser administradas por día varía de aproximadamente 0.1 mg a 50mg y preferentemente de aproximadamente 1 mg a 30 mg. La cantidad terapéuticamente efectiva de levocetirizina o sus sales a ser administradas por día varía de aproximadamente 0.25 mg a 10 mg y preferentemente de aproximadamente 0.25 mg a 5 mg. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser utilizadas para tratar los padecimientos inflamatorios y/o alérgicos que incluyen, pero no están limitados a, la rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, sinusitis alérgica,

dermatitis atópica, urticaria, asma alérgico, la aspirina media el asma, el ejercicio media el asma y el resfrío.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para tratar el padecimiento inflamatorio y/o alérgico en un sujeto que lo necesita, dicho método
5 comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica para una administración oral que comprende, montelukast sódico en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg y dihidrocloruro de levocetirizina en una cantidad de aproximadamente 5.0 mg. La composición es preferentemente un comprimido o una cápsula. Estas composiciones pueden ser utilizadas para tratar padecimientos
10 inflamatorios y/o alérgicos incluyendo, pero no está limitado a, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, sinusitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, asma alérgico, la aspirina media el asma, el ejercicio media el asma y el resfrío.

En otra modalidad, la invención se refiere al uso de montelukast o sus sales en una cantidad de aproximadamente 0.1 mg a 50 mg y levocetirizina o sus sales en una
15 cantidad de aproximadamente 0.25 mg a aproximadamente 10 mg para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento de un padecimiento inflamatorio y/o alérgico. En un aspecto de esta modalidad, el padecimiento inflamatorio y/o alérgico es seleccionado de un grupo que consta de rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, sinusitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, asma
20 alérgico, la aspirina media el asma, el ejercicio media el asma y el resfrío. Preferentemente, el padecimiento es rinitis alérgica estacional.

Los siguientes ejemplos son proporcionados para permitir a un experto en la técnica practicar la invención y son únicamente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deberán ser leídos como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Composición que comprende montelukast y Levocetirizina.

Tabla 1

SN	Ingredientes	mg/tab
1.	Montelukast Sódico	10.4
2.	Monohidrato de Lactosa	83.6
3.	Celulosa Microcristalina	42.0
4.	Fosfato de Calcio Dibásico Anhidro	42.0
5.	Croscarmelosa Sódica	3.0
6.	Hidroxipropil Cellulosa	4.0
7.	Agua Purificada	Qs
8.	Dihidrocloruro de Levocetirizina	5.0
9.	Celulosa Microcristalina	5.0
10.	Croscarmelosa Sódica	3.0
11.	Estearato de Magnesio	2.0
12.	Amarillo Opadry 13B52204	6.0
	Peso total del comprimido	206.0

5 Proceso de Manufactura:

- a) Montelukast sódico, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro y croscarmelosa sódica fueron examinadas y subsiguientemente mezcladas en un granulador-mezclador de alta velocidad.
- b) Hidroxipropil celulosa fue disuelto en agua para formar una solución de aglutinante.
- 10 c) La mezcla del paso a) fue granulada utilizando la solución aglutinante del paso b).
- d) Los gránulos del paso c) fueron secados y fragmentados al tamaño necesario.
- e) Se examinaron el dihidrocloruro de Levocetirizina, la croscarmelosa sódica y la celulosa microcristalina.
- f) Los gránulos del paso d) fueron mezclados con el dihidrocloruro de levocetirizina
- 15 seleccionada, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina del paso e).
- g) La mezcla del paso f) fue lubricada con estearato de magnesio.

h) El producto del paso g) fue reducido en una máquina para comprimidos y revestido con una solución de revestimiento con Amarillo Opadry 13B52204.

Estudio de Estabilidad:

Diferentes lotes de comprimidos del ejemplo 1) estuvieron sujetos a condiciones de 30°C y a 75% de humedad relativa y a 25°C y 60% de humedad relativa durante 12 meses. Muestras de los comprimidos se tomaron en el tiempo inicial, 3, 6, 9 y 12 meses para analizar mediante la Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento para una estimación cuantitativa de las impurezas.

Se determinó la cantidad de sulfóxido y de impurezas de isómero cis en las muestras de comprimidos.

Los niveles de impurezas C y G en los comprimidos se obtuvieron de las muestras de estabilidad inicial a los 3, 6, 9 y 12 meses mantenidas a 30°C y con 75% de humedad relativa y 25°C y 60% de humedad relativa; al llevar a cabo el HPLC.

Tabla 2. Resultados de los estudios de estabilidad para los comprimidos del ejemplo 1) mantenidos a 30°C y con una humedad relativa del 75%;

Límite	Impurezas relacionadas con Montelukast			Impurezas relacionadas con Levocetirizine		
	Impureza SF	Isomero Cis	Total de Impurezas	Impureza-C	Impureza-G	Total de Impurezas
	NMT 1.0%	NMT 0.5%	NMT 2.0%	NMT 1.0%	NMT 1.0%	NMT 2.0%
Inicial	ND	0.01%	0.20%	ND	0.09%	0.19%
6M	0.12%	0.01%	0.36%	0.01%	0.10%	0.26%
12M	0.53%	0.04%	0.95%	0.01%	0.12%	0.29%

NMT= no más de; ND= no detectado; SF: Sulfóxido

Tabla 3: Resultados de los estudios de estabilidad para los comprimidos del ejemplo 1) mantener a 25°C y a una humedad relativa del 60%.

Límite	Impurezas relacionadas con Montelukast			Impurezas relacionadas con Levocetirizine		
	Impureza SF	Isómero Cis	Total de Impurezas	Impureza-C	Impureza-G	Total de impurezas
	NMT 1.0%	NMT 0.5%	NMT 2.0%	NMT 1.0%	NMT 1.0%	NMT 2.0%
Inicial	ND	0.01%	0.20%	ND	0.09%	0.19%
6M	0.11%	0.06%	0.40%	ND	0.09%	0.21%
12M	0.25%	0.05%	0.54%	0.01%	0.11%	0.24%

NMT= no más de; SF; Sulfóxido

Como es evidente, en los resultados anteriores los comprimidos del ejemplo1) son estables. La impureza sulfóxido, la impureza del isómero cis, la impureza C y la impureza G estuvieron bien dentro de los límites aún después de mantenerlos a una temperatura de 30°C y a una humedad relativa del 75% o a una temperatura de 25°C y a una humedad relativa del 60% durante 12 meses de pruebas de estabilidad.

Aunque la invención en el presente ha sido descrita con referencia a las modalidades en particular, se debe entender que estas modalidades son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por lo tanto se debe entender que numerosas modificaciones pudieron hacerse a las modalidades ilustrativas.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en esta solicitud son incorporadas aquí por referencia en el mismo grado como si cada publicación individual, patente o solicitud de patente fuera específica e individualmente indicada para ser incorporada en el presente por referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende a) montelukast o sus sales en una cantidad de aproximadamente 10.4 mg; b) levocetirizina o sus sales en una cantidad de 5.0 mg, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, y hidroxipropil celulosa.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque Montelukast está presente en la forma de Montelukast sódico.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la Levocetirizina está presente en la forma de dihidrocloruro de Levocetirizina.

4. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones, caracterizada además porque la composición está en forma de una combinación de dosis fija.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la composición está en forma de comprimido.

6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque el comprimido tiene capa entérica.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la celulosa microcristalina y el fosfato de calcio dibásico anhidro están presentes en un peso proporcional de 1:1.

8. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de montelukast o sus sales y levocetirizina o sus sales, comprenden los pasos de:

a) mezclar el montelukast sódico, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro y la croscarmelosa sódica;

b) disolver el hidroxipropil celulosa en un solvente para formar muna solución aglutinante;

c) granular la mezcla del paso a) utilizando la solución aglutinante del paso b);

d) mezclar los gránulos del paso c) con el dihidrocloruro de levocetirizina, la

5 croscarmelosa sódica y la celulosa microcristalina;

e) lubricar la mezcla del paso d) con estearato de magnesio;

f) reducir el producto del paso e) para formar los comprimidos;

g) revestir opcionalmente los comprimidos del paso f) o la mezcla lubricada del paso e) y llenarlo en las cápsulas.

10

RESUMEN

La solicitud de patente se refiere a las composiciones farmacéuticas de dosis fijas para administración oral que comprende montelukast o sus sales y levocetirizina o

5 sus sales.