

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 512**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2014 PCT/KR2014/005266**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14208915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2014 E 14816581 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3013323**

54 Título: **Formulación granular compleja con estabilidad mejorada, que comprende levocetirizina y montelukast**

30 Prioridad:

**28.06.2013 KR 20130075099**

**31.03.2014 KR 20140037540**

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

**27.01.2021**

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)  
214 Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si  
Gyeonggi-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 803 512 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulación granular compleja con estabilidad mejorada, que comprende levocetirizina y montelukast

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación granular compleja que tiene estabilidad y biodisponibilidad mejoradas que comprenden levocetirizina y montelukast para la prevención o tratamiento de rinitis alérgica y asma.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Se estima que alrededor de 300 millones de personas en todo el mundo sufren de asma. Aunque no es fácil comparar las tasas de prevalencia de una enfermedad entre diferentes regiones, la prevalencia global del asma varía de 1 % a 18 % de la población en diferentes países, según una investigación realizada mediante un método de investigación estándar en niños y adultos.

20 El asma es una enfermedad inflamatoria alérgica crónica común de las vías respiratorias en la que intervienen muchas células y diversos mediadores. La inflamación de las vías respiratorias está relacionada con la hiperreactividad de las vías respiratorias, causando síntomas tales como sibilancias recurrentes, dificultad para respirar, molestias en el pecho, tos severa, etc. El asma se puede definir por sus características clínicas, fisiológicas y patológicas. Según su definición clínica, una enfermedad que viene con problemas respiratorios repetidos, sibilancias recurrentes, y tos; en definición fisiológica, hiperreactividad de las vías respiratorias y obstrucción parcialmente reversible de las vías respiratorias; y patológicamente, una inflamación crónica alérgica de las vías respiratorias.

25 La rinitis alérgica se refiere a un trastorno sintomático de la nariz inducido por una inflamación mediada por IgE después de la exposición al alérgeno de la membrana de la nariz. Los síntomas de la rinitis alérgica incluyen rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal, estornudos, prurito ocular, etc.

30 La rinitis alérgica y el asma pueden desarrollarse por separado. Sin embargo, hay un estudio que muestra que el 58 % de los pacientes con rinitis alérgica tienen asma y el 85 al 95 % de los pacientes con asma también sufren de rinitis alérgica, teniendo altas tasas de complicaciones entre estos dos grupos de pacientes. Por tanto, ha existido la necesidad de desarrollar una formulación compleja que mejore la estabilidad y eficacia para el tratamiento de estas dos afecciones.

35 Mientras tanto, la cetirizina es ácido (2-(4-((4-clorofenil)fenilmetil)-1-piperazinil)etoxi)acético, y sus enantiómeros de imagen especular levógiros y dextrógiros se conocen como "levocetirizina" y "dextrocetirizina", respectivamente.

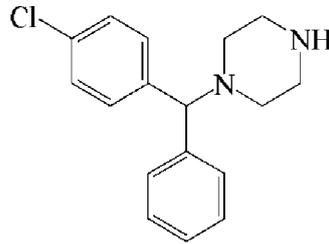
40 La levocetirizina se puede obtener mediante descomposición o síntesis asimétrica utilizando una mezcla racémica de cetirizina, por ejemplo, métodos convencionales tales como los publicados en la patente GB n.º 2.225.321 o una hidrólisis biocatalítica de levadura como se publica en las patentes de Estados Unidos n.º 4.800.162 y 5.057.427. La levocetirizina posee propiedades antihistamínicas y, por tanto, es útil como antialérgico, agente antihistamínico, así como anticonvulsivo y broncodilatador. Además, el diclorhidrato de levocetirizina ha sido aprobado para tratar rinitis alérgica y se vende como Xyzal (Yuhan Corporation).

45 Mientras tanto, montelukast es un antagonista del receptor de cisteinil leucotrienos (CysLT1) que se usa para la prevención y tratamiento de una enfermedad mediada por leucotrienos. Además, montelukast es útil en el tratamiento de rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria crónica, sinusitis, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis nasal, migraña, fibrosis quística, bronquiolitis viral y similares (véase SE Dahlen, Eur. J. Pharmacol., 533(1-3), 40-56(2006)).

50 Levocetirizina y montelukast exhiben diferentes mecanismos terapéuticos, y juntos pueden provocar un efecto sinérgico en el tratamiento de rinitis alérgica o asma. Además, como el número de lactantes, niños y pacientes de edad avanzada que toman estos medicamentos aumenta, existe una demanda creciente para el desarrollo de una formulación granular compleja que pueda ayudar a mejorar el cumplimiento de los pacientes con levocetirizina y montelukast, y para mejorar la estabilidad de estos dos compuestos que son relativamente inestables.

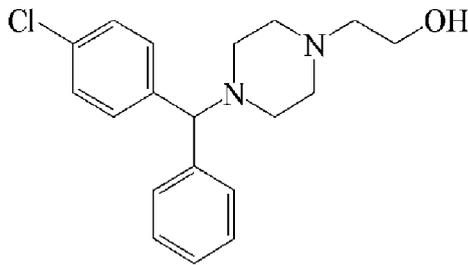
60 La levocetirizina muestra inestabilidad en la propiedad fisicoquímica, y es difícil mantener la estabilidad con el tiempo. Hay tres productos principales de degradación de levocetirizina: compuesto relacionado A (Fórmula I), compuesto relacionado B (Fórmula II) y compuesto relacionado E (Fórmula III). Los compuestos relacionados A y B se crean mediante la hidrólisis de levocetirizina. Además, el clorhidrato de levocetirizina también tiene un inconveniente debido a su sabor amargo que reduce el cumplimiento del paciente.

(Fórmula I)



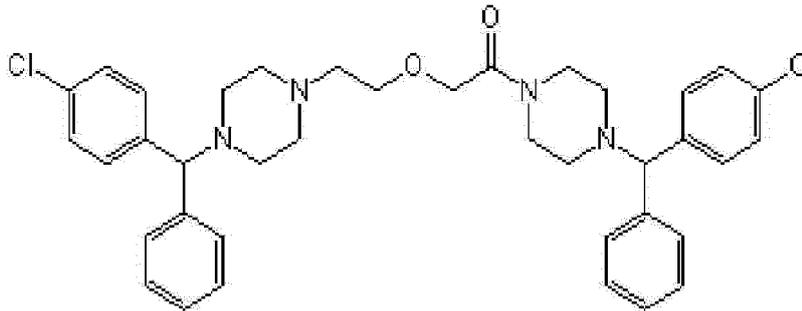
5

(Fórmula II)



10

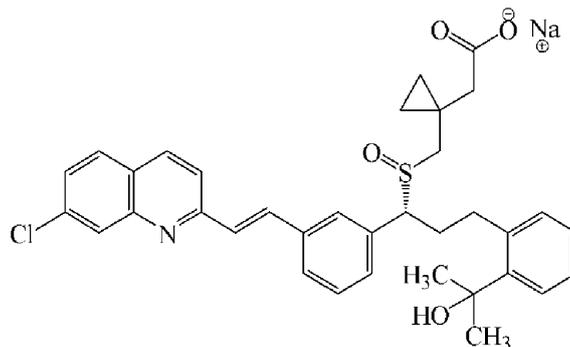
(Fórmula III)



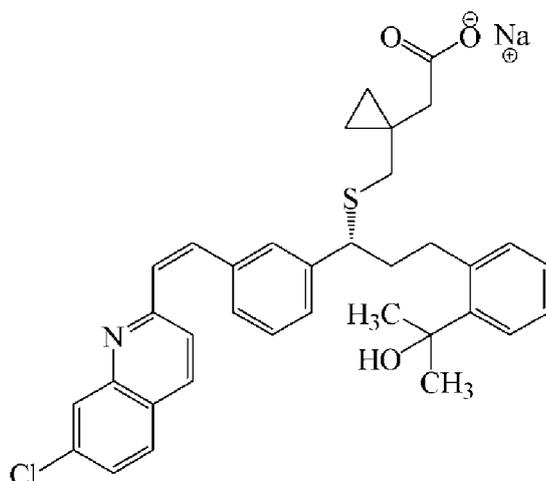
Montelukast también es inestable en el tiempo. Por ejemplo, según M. M. Al Omari *et al.*, se sabe que montelukast en estado sólido o líquido es inestable cuando se expone a la luz, humedad y calor, y produce productos de degradación tales como sulfóxido de montelukast (Fórmula IV) he isómero *cis* de montelukast (Fórmula V) (Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 45, 2007, 465-471). Además, se ha informado que cuando un comprimido masticable Singulair comercialmente disponible se expuso a la luz solar, la cantidad de sulfóxido de montelukast aumentó en 2,4 % después de 3 semanas; y cuando montelukast en solución de ácido clorhídrico 0,1 M se expuso a una lámpara de vapor de sodio durante 6 horas, la cantidad de isómero *cis* de montelukast aumentó en 14,6 %.

20

(Fórmula IV)



(Fórmula V)



5 Los inventores de la presente invención han llevado a cabo investigaciones sobre una formulación compleja que comprende levocetirizina y montelukast como ingredientes activos. Debido a las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos, sin embargo, hubo dificultades en el almacenamiento y administración de dicha formulación. Cuando se prepara en forma de comprimido, seguía existiendo un problema de reducción del cumplimiento del paciente en pacientes que tenían dificultades para tragar o masticar o aquellos que no prefieren ese tipo de formulación, por ejemplo, niños.

10 El documento KR 2013 00095553 A describe una formulación en cápsula que comprende una primera y segunda capas. La primera capa comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La segunda capa comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. No se describen formulaciones que comprenden ciclodextrina y un agente alcalinizante tanto en la primera como en la segunda capa.

### Sumario de la invención

20 Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación granular compleja de sabor enmascarado que tenga estabilidad mejorada y buena biodisponibilidad que comprenda levocetirizina y montelukast.

25 Según un objetivo de la presente invención, se proporciona una formulación granular compleja que comprende (a) una primera parte granular que comprende levocetirizina o su sal farmacéuticamente aceptable, ciclodextrina o su derivado, y un agente alcalinizante; y (b) una segunda parte granular que comprende montelukast o su sal farmacéuticamente aceptable, ciclodextrina o su derivado, y un agente alcalinizante. El agente alcalinizante se selecciona del grupo que consiste en meglumina, bicarbonato sódico, carbonato sódico monohidrato, agua amoniacal, citrato sódico, carbonato sódico seco, y una mezcla de los mismos. Las partes granulares primera y segunda contienen la ciclodextrina o su derivado en una cantidad de 3 a 7 % en peso basado en el peso total de cada parte granular.

30 La formulación granular compleja según la presente invención contiene levocetirizina y montelukast, cada uno de los cuales forma complejos de clatrato con ciclodextrina y emplea un agente alcalinizante como se define en la reivindicación 1. Por tanto, cualquier posible contacto entre los dos ingredientes principales puede prevenirse; la producción de compuestos relacionados puede inhibirse durante un almacenamiento a largo plazo; y la biodisponibilidad de los ingredientes activos también se puede mejorar. Además, el sabor amargo de la levocetirizina se puede enmascarar para mejorar el cumplimiento del paciente.

### Breve descripción de los dibujos

40 La Figura 1 muestra el resultado de una prueba de estabilidad de formulaciones granulares complejas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7, comparando la cantidad de compuesto A relacionado con levocetirizina producida en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) durante 6 meses con su cantidad inicial. La Figura 2 muestra el resultado de una prueba de estabilidad de formulaciones granulares complejas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7, comparando la cantidad de compuesto B relacionado con levocetirizina producida en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) durante 6 meses con su cantidad inicial.

45 La Figura 3 muestra el resultado de una prueba de estabilidad de formulaciones granulares complejas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7, comparando la cantidad de compuesto E relacionado con levocetirizina producida en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) durante 6 meses con su cantidad inicial. La Figura 4 muestra el resultado de una prueba de estabilidad de formulaciones granulares complejas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7, comparando la cantidad de compuesto desconocido

relacionado con levocetirizina (RRT = 0,59) producida en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) durante 6 meses con su cantidad inicial.

La Figura 5 muestra el resultado de una prueba de estabilidad de formulaciones granulares complejas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7, comparando la cantidad de compuesto desconocido relacionado con levocetirizina (RRT = 0,64) producida en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) durante 6 meses con su cantidad inicial.

La Figura 6 muestra el resultado de una prueba de estabilidad de formulaciones granulares complejas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7, comparando la cantidad total de compuestos relacionados con levocetirizina producida en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) durante 6 meses con su cantidad inicial.

La Figura 7 muestra el resultado de una prueba de estabilidad de formulaciones granulares complejas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7, comparando la cantidad de sulfóxido de montelukast producida en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) durante 6 meses con su cantidad inicial.

La Figura 8 muestra el resultado de una prueba de estabilidad de formulaciones granulares complejas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7, comparando la cantidad de isómero cis de montelukast producida en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) durante 6 meses con su cantidad inicial.

La Figura 9 muestra el resultado de una prueba de estabilidad de formulaciones granulares complejas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7, comparando la cantidad de compuestos relacionados con montelukast producida en condiciones aceleradas (40 °C/75 % HR) durante 6 meses con su cantidad inicial.

La Figura 10 muestra el cambio en la biodisponibilidad de levocetirizina, medido a partir de formulaciones granulares complejas obtenidas en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 3.

La Figura 11 muestra el cambio en la biodisponibilidad de montelukast, medido a partir de formulaciones granulares complejas obtenidas en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 3.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica en detalle a continuación.

La presente invención proporciona una formulación granular compleja que comprende (a) una primera parte granular que comprende levocetirizina o su sal farmacéuticamente aceptable, ciclodextrina o su derivado, y un agente alcalinizante; y (b) una segunda parte granular que comprende montelukast o su sal farmacéuticamente aceptable, ciclodextrina o su derivado, y un agente alcalinizante. El agente alcalinizante se selecciona del grupo que consiste en meglumina, bicarbonato sódico, carbonato sódico monohidrato, agua amoniacal, citrato sódico, carbonato sódico seco, y una mezcla de los mismos. Las partes granulares primera y segunda contienen la ciclodextrina o su derivado en una cantidad de 3 a 7 % en peso basado en el peso total de cada parte granular.

Una formulación granular compleja según la presente invención emplea un agente antihistamínico (levocetirizina) como primer ingrediente activo para reducir eficazmente las respuestas tempranas de rinitis alérgica o asma, y un agente anti-leucotrienos (montelukast) como segundo ingrediente activo para el tratamiento o prevención de asma y uno de los principales síntomas de la rinitis alérgica tardía, es decir, obstrucción nasal.

Una formulación granular compleja de la presente invención contiene las siguientes partes.

#### **A. Primera parte granular**

##### **(1) Levocetirizina o su sal farmacéuticamente aceptable**

En la presente invención, la levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma contenida en la primera parte granular como ingrediente activo es, por ejemplo, la desvelada en las patentes EP n.º 0.058.146, 0.601.028 y 0.801.064, las patentes GB n.º 2.225.320 y 2.225.321, la patente US n.º 5.478.941 y el documento WO 97/37982.

Los ejemplos de una sal de levocetirizina farmacéuticamente aceptable incluyen productos no tóxicos, sales de adición de ácido inorgánico y orgánico de ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, ácido metálico del mismo (por ejemplo, sal sódica o sal de calcio), sal de amonio, sal de amina y sal de aminoácido, preferentemente sal de diclorhidrato de levocetirizina. La cantidad de dosificación diaria de levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser de 0,4 a 100 mg, preferentemente de 1 a 50 mg, más preferentemente de 2,5 a 20 mg.

##### **(2) Ciclodextrina o su derivado**

Las ciclodextrinas (CD) son oligosacáridos cíclicos compuestos de 6 a 12 unidades de D-glucosa unidas a través de enlaces  $\alpha$ -1,4-glicosídicos para formar un compuesto de forma cilíndrica. Los grupos hidroxilo secundarios de C<sub>2</sub>-OH y C<sub>3</sub>-OH se encuentran en el lado de la boca más ancho del cilindro de ciclodextrina y los grupos hidroxilo primarios de C<sub>6</sub>-OH se pueden encontrar en el otro lado de la boca más pequeña. El lado exterior del cilindro es hidrófilo, mientras que el lado interior del cilindro muestra carácter hidrófobo debido a la presencia de átomos de hidrógeno.

Hay varias ciclodextrinas diferentes que dependen del grado de polimerización de las unidades de D-glucosa en el

círculo molecular; seis unidades de glucosa producen  $\alpha$ -ciclodextrina; siete unidades,  $\beta$ -ciclodextrina; ocho unidades,  $\gamma$ -ciclodextrina. En una realización de la presente invención, se usa  $\beta$ -ciclodextrina; y derivados de  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, también se pueden utilizar.

5 La ciclodextrina se usa en una cantidad de 3 a 7 % en peso basado en el peso total de la parte granular de levocetirizina. Cuando la ciclodextrina se usa en una cantidad de al menos 3 % en peso basado en el peso total de la parte granular de levocetirizina, el efecto de clatrato se maximiza y, por tanto, se puede formar un clatrato uniforme y más estable. Cuando la ciclodextrina se usa en una cantidad superior a 7 % en peso en función del peso total de la parte granular de levocetirizina, sin embargo, pueden producirse inconvenientes tales como un volumen excesivo de la formulación o dificultades en la fabricación de la formulación debido a una cantidad excesiva de ciclodextrina en comparación con la cantidad de levocetirizina farmacológicamente activa. Además, el exceso de ciclodextrina no se disuelve por completo durante el proceso de fabricación y obstaculiza indeseablemente el enmascaramiento del sabor amargo.

### 15 (3) Agente alcalinizante

En la formulación granular compleja de la presente invención, la primera parte granular contiene un agente alcalinizante como agente estabilizante (o regulador de pH). El agente alcalinizante no solo mejora la estabilidad de los medicamentos del compuesto relacionado al mantener el interior de la parte granular en una condición neutra o básica, sino que también facilita el proceso de fabricación al aumentar la solubilidad de montelukast al preparar una solución aglutinante de montelukast. El agente alcalinizante se selecciona de meglumina, bicarbonato sódico, carbonato sódico monohidrato, agua amoniacal, citrato sódico, carbonato sódico seco, o una mezcla de los mismos. El agente alcalinizante se puede usar en una cantidad de 0,2 a 0,6 % en peso basado en el peso total de cada parte granular. Si la cantidad de agente alcalinizante supera 0,6 % en peso basado en el peso total de la parte granular, el agente alcalinizante no tiene un efecto adicional sobre la estabilidad y añade una sensación desagradable causada por el agente alcalinizante.

### (4) Otro aditivo farmacéuticamente aceptable

30 Una primera parte granular de la formulación según la presente invención puede contener además uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. El aditivo puede seleccionarse del grupo que consiste en un diluyente, un edulcorante, un aroma, un colorante, un aglutinante, y una mezcla de los mismos.

35 En la presente invención, el diluyente puede seleccionarse del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, Ludipress, manitol, fosfato de dihidrógeno de calcio, almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y una mezcla de los mismos. El diluyente puede emplearse en una cantidad de 1 a 99 % en peso, preferentemente 5 a 95 % en peso basado en el peso total de la parte granular.

40 En la presente invención, el edulcorante puede seleccionarse del grupo que consiste en aspartamo, sal de acesulfamo, sucralosa, sal de sacarina, neotamo, ciclamato, taumatina, extracto de LuoHan Guo, glicirricina, Steviten light (al menos 98 % de esteviósido), Steviten rich (estevia modificada enzimáticamente al 100 %), azúcar, glucosa, maltosa, oligosacárido, dextrina, azúcar invertida, fructosa, lactosa, galactosa, jarabe de maíz, sorbitol, maltitol, xilitol, eritritol, jarabe de maíz de alto contenido en fructosa y trehalosa. El edulcorante puede usarse en una cantidad de 0,1 a 10 % en peso basado en el peso total de la parte granular.

45 Ejemplos del sabor que se puede usar opcionalmente en la presente invención incluyen sabores naturales, sabores sintéticos, y una mezcla de los mismos. Los sabores naturales pueden ser aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de menta, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite esencial de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras, y similares. Además, los sabores sintéticos pueden ser sabores de frutas sintéticas tales como limón, naranja, uva, lima y fresa, y sabores sintéticos tales como vainilla, chocolate, café, cacao, aguja de pino, ginseng, ginseng rojo y cítricos. Los sabores se pueden usar en una cantidad de 0,1 a 10 % en peso basado en el peso total de la parte granular.

55 El colorante que se puede usar opcionalmente en la presente invención es cualquier colorante que tenga la longitud de onda de absorción máxima en el intervalo de 400 nm a 550 nm, por ejemplo, uno o más seleccionados del grupo que consiste en Rojo alimentario n.º 40 (longitud de onda de absorción máxima en el intervalo de 497 nm a 501 nm), Amarillo alimentario n.º 5 (longitud de onda de absorción máxima en 480 nm a 484 nm), Amarillo n.º 4 (longitud de onda de absorción máxima en 426 nm a 430 nm), y un tinte amarillo de cártamo (longitud de onda de absorción máxima a 400 nm), preferentemente Rojo alimentario n.º 40. El colorante se puede usar en una cantidad de 0,01 a 1 % en peso basado en el peso total de la parte granular.

65 El aglutinante que puede usarse opcionalmente en la presente invención puede seleccionarse del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, polivinilpirrolidona, copovidona, macrogol, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio o derivados de sílice aluminato metasilicato de magnesio, sales de fosfato tales como fosfato de calcio dibásico, sales de carbonato tales como carbonato de calcio, y una mezcla de los mismos. La cantidad de aglutinante empleada puede ser, basada en el peso total de la parte granular, 0,5 a 30 % en peso,

preferentemente 2 a 20 % en peso.

## **B. Segunda parte granular**

### 5 **(1) Montelukast o su sal farmacéuticamente aceptable**

En la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable de montelukast que puede estar comprendida en la segunda parte granular como ingrediente activo es, por ejemplo, no tóxicas, sales de adición de ácido inorgánico y orgánico de ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, sal metálica del mismo (por ejemplo, sal sódica o sal de calcio), sal de amonio, sal de amina y sal de aminoácido. En una realización, se emplea montelukast sódico. La cantidad de dosificación diaria de montelukast o su sal farmacéuticamente aceptable puede ser 0,4 a 100 mg, preferentemente 1 a 50 mg, más preferentemente 2,5 a 20 mg.

### 15 **(2) Ciclodextrina o su derivado**

La ciclodextrina o su derivado en la segunda parte granular de la presente invención y la cantidad de la misma son las mismas que se describen en la primera parte granular.

### 20 **(3) Agente alcalinizante**

El agente alcalinizante en la segunda parte granular de la presente invención y la cantidad del mismo son los mismos que se describen en la primera parte granular.

### 25 **(4) Otros aditivos farmacéuticamente aceptables**

Los aditivos farmacéuticamente aceptables en la segunda parte granular de la presente invención y la cantidad de los mismos son los mismos que se describen en la primera parte granular.

30 Los gránulos que se forman en la primera y segunda partes granulares pueden revestirse adicionalmente para separar completamente los ingredientes activos. El proceso de revestimiento puede llevarse a cabo en cualquiera de los gránulos de levocetirizina y montelukast, o en ambos.

35 Los agentes de revestimiento que pueden usarse en el proceso de revestimiento pueden ser polímeros convencionales, por ejemplo, hipromelosa, metilcelulosa, etil celulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, pero sin limitarse a los mismos. La cantidad del agente de revestimiento se mantiene preferentemente al mínimo para mejorar la eficacia en la producción y proporcionar un tamaño de formulación óptimo para la administración. La cantidad puede ser, basada en el peso total de cada parte granular, 0,5 a 20 % en peso, preferentemente 1 a 10 % en peso.

40 No existe ninguna limitación específica de la relación de mezcla de las partes granulares primera y segunda. La primera y la segunda partes granulares pueden mezclarse en una relación en peso de 20:80 a 80:20, que pueden administrarse a un paciente a varios niveles de dosis.

45 Además, una formulación granular compleja de la presente invención puede prepararse en un envase para proteger la formulación de la luz y la humedad. Ejemplos de materiales de envasado adecuados incluyen una bolsa o sobre de aluminio (por ejemplo, aluminio). La lámina se puede laminar con una película de poliéster, que protege de que los niños muerdan y rompan el paquete, en su superficie exterior. El polietileno lineal de baja densidad puede actuar como una capa termosellable para la bolsa.

50 Una formulación granular compleja según la presente invención puede usarse en la prevención o tratamiento de la rinitis alérgica y asma, y la rinitis alérgica puede seleccionarse del grupo que consiste en rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal, estornudos y prurito ocular.

55 Mientras tanto, una formulación granular compleja según la presente invención puede fabricarse mediante un método, que comprende las etapas de (i) preparar una primera parte granular disolviendo ciclodextrina o un derivado de la misma en agua purificada, y mezclando con levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un agente alcalinizante como se define en la reivindicación 1 para preparar una solución aglutinante de levocetirizina, seguido de granulación de la solución aglutinante; (ii) preparar una segunda parte granular disolviendo un agente alcalinizante como se define en la reivindicación 1 en agua purificada, disolviendo montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y luego mezclándolo con ciclodextrina o un derivado del mismo para preparar una solución aglutinante de montelukast, seguido de granulación de la solución aglutinante; y (iii) mezclar las partes granulares primera y segunda preparadas.

65 Una formulación granular compleja según la presente invención evita un posible contacto entre dos ingredientes activos al permitir que cada uno de levocetirizina y montelukast forme complejos de clatrato con ciclodextrina y que

use un agente alcalinizante como agente estabilizante. Por tanto, se minimizan las posibles reacciones entre los compuestos relacionados, mejorando así la estabilidad y eficacia. Además, la formulación granular compleja enmascara eficazmente el sabor amargo al permitir que la levocetirizina forme complejos de clatrato con ciclodextrina, lo que mejora el cumplimiento del paciente, especialmente en niños y pacientes de edad avanzada.

5 De aquí en adelante, la presente invención se describe de manera más específica mediante los siguientes Ejemplos, pero estos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y la presente invención no se limita a los mismos.

10 **Ejemplos 1 a 3, 9 y Ejemplo Comparativo 1: Preparación de formulaciones granulares complejas que tienen varias cantidades de agente alcalinizante**

Las formulaciones granulares complejas se prepararon variando la cantidad de un agente alcalinizante enumerado en la Tabla 1 a continuación.

15 Específicamente, hidroxipropil-β-ciclodextrina, diferentes cantidades de meglumina, y diclorhidrato de levocetirizina fueron, en secuencia, disueltas en agua destilada para preparar una solución aglutinante de levocetirizina. La solución aglutinante así obtenida se mezcló con D-manitol, se secó y luego se tamizó para obtener una parte granular de levocetirizina.

20 Mientras tanto, se disolvieron varias cantidades de meglumina en agua destilada, y se añadieron secuencialmente montelukast e hidroxipropil-β-ciclodextrina para preparar una solución aglutinante. Dado que montelukast tiene baja solubilidad acuosa, la meglumina se disolvió primero para facilitar la disolución de montelukast. La solución aglutinante así obtenida se mezcló con D-manitol, se secó y luego se tamizó para obtener una parte granular de montelukast.

25 Las dos partes granulares así obtenidas se mezclaron en una misma proporción, se envasaron en un sobrecito por dosis unitaria para preparar formulaciones granulares complejas que comprenden 5 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

[Tabla 1]

| Componente                            | Ingrediente                     | Ej. 1  | Ej. 2  | Ej. 3  | Ej. Comp. 1 | Ej. 9  |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------|--------|--------|-------------|--------|
| Parte granular de levocetirizina (mg) | Diclorhidrato de levocetirizina | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0         | 5,0    |
|                                       | Meglumina                       | 3,0    | 2,0    | 1,0    | -           | 4,0    |
|                                       | Hidroxipropil β-ciclodextrina   | 30,0   | 30,0   | 30,0   | 30,0        | 30,0   |
|                                       | D-manitol                       | 462,0  | 463,0  | 464,0  | 465,0       | 465,0  |
|                                       | Agua destilada                  | <40,0> | <40,0> | <40,0> | <40,0>      | <40,0> |
|                                       | Peso total de la parte          | 500,0  | 500,0  | 500,0  | 500,0       | 500,0  |
| Parte granular de Montelukast (mg)    | Montelukast sódico              | 5,2    | 5,2    | 5,2    | 5,2         | 5,2    |
|                                       | Meglumina                       | 3,0    | 2,0    | 1,0    | -           | 4,0    |
|                                       | Hidroxipropil β-ciclodextrina   | 30,0   | 30,0   | 30,0   | 30,0        | 30,0   |
|                                       | D-manitol                       | 461,8  | 462,8  | 463,8  | 464,8       | 464,8  |
|                                       | Agua destilada                  | <40,0> | <40,0> | <40,0> | <40,0>      | <40,0> |
|                                       | Peso total de la parte          | 500,0  | 500,0  | 500,0  | 500,0       | 500,0  |

30 **Ejemplo 4 y Ejemplos Comparativos 3 a 5: Preparación de formulaciones granulares complejas que tienen varias cantidades de ciclodextrina**

35 Según la composición y la cantidad descritas en la Tabla 2 a continuación, se prepararon formulaciones granulares complejas repitiendo los procedimientos del Ejemplo 1, excepto cambiar la cantidad de hidroxipropil β-ciclodextrina del Ejemplo 1, para obtener formulaciones granulares complejas del Ejemplo 4 y los Ejemplos Comparativos 3 a 5.

[Tabla 2]

| Componente                            | Ingrediente                     | Ej. Comp. 3 | Ej. Comp. 4 | Ej. 4  | Ej. Comp. 5 |
|---------------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|--------|-------------|
| Parte granular de levocetirizina (mg) | Diclorhidrato de levocetirizina | 5,0         | 5,0         | 5,0    | 5,0         |
|                                       | Meglumina                       | 3,0         | 3,0         | 3,0    | 3,0         |
|                                       | Hidroxipropil β-ciclodextrina   | -           | 10,0        | 20,0   | 40,0        |
|                                       | D-manitol                       | 492,0       | 482,0       | 472,0  | 452,0       |
|                                       | Agua destilada                  | <40,0>      | <40,0>      | <40,0> | <40,0>      |
|                                       | Peso total de la parte          | 500,0       | 500,0       | 500,0  | 500,0       |
| Parte granular de Montelukast (mg)    | Montelukast sódico              | 5,2         | 5,2         | 5,2    | 5,2         |
|                                       | Meglumina                       | 3,0         | 3,0         | 3,0    | 3,0         |
|                                       | Hidroxipropil β-ciclodextrina   | -           | 10,0        | 20,0   | 40,0        |
|                                       | D-manitol                       | 491,8       | 481,8       | 471,8  | 451,8       |
|                                       | Agua destilada                  | <40,0>      | <40,0>      | <40,0> | <40,0>      |
|                                       | Peso total de la parte          | 500,0       | 500,0       | 500,0  | 500,0       |

**Ejemplos 5 a 8 y Ejemplo Comparativo 6: Preparación de formulaciones granulares complejas que tienen varias cantidades de ingredientes principales y agente alcalinizante**

5

Según la composición y la cantidad descritas en la Tabla 3 a continuación, se prepararon formulaciones granulares complejas repitiendo los procedimientos del Ejemplo 1, excepto cambiar la cantidad del ingrediente principal y el tipo de agente alcalinizante del Ejemplo 1, para obtener formulaciones granulares complejas del Ejemplo 5 al 8 y el Ejemplo Comparativo 6.

10

[Tabla 3]

| Componente                            | Ingrediente                     | Ej. 5  | Ej. 6  | Ej. 7  | Ej. 8  | Ej. Comp. 6 |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|-------------|
| Parte granular de levocetirizina (mg) | Diclorhidrato de levocetirizina | 2,5    | 1,25   | 5,0    | 5,0    | 5,0         |
|                                       | Meglumina                       | 3,0    | 3,0    | -      | -      | -           |
|                                       | Citrato sódico                  | -      | -      | 3,0    | -      | -           |
|                                       | Bicarbonato sódico              | -      | -      | -      | 3,0    | -           |
|                                       | Hidróxido sódico                | -      | -      | -      | -      | 3,0         |
|                                       | Hidroxipropil β-ciclodextrina   | 30,0   | 30,0   | 30,0   | 30,0   | 30,0        |
|                                       | D-manitol                       | 464,5  | 465,75 | 462,0  | 462,0  | 462,0       |
|                                       | Agua destilada                  | <40,0> | <40,0> | <40,0> | <40,0> | <40,0>      |
|                                       | Peso total de la parte          | 500,0  | 500,0  | 500,0  | 500,0  | 500,0       |
| Parte granular de Montelukast (mg)    | Montelukast sódico              | 4,16   | 4,16   | 5,2    | 5,2    | 5,2         |
|                                       | Meglumina                       | 3,0    | 3,0    | -      | -      | -           |
|                                       | Citrato sódico                  | -      | -      | 3,0    | -      | -           |
|                                       | Bicarbonato sódico              | -      | -      | -      | 3,0    | -           |
|                                       | Hidróxido sódico                | -      | -      | -      | -      | 3,0         |
|                                       | Hidroxipropil β-ciclodextrina   | 30,0   | 30,0   | 30,0   | 30,0   | 30,0        |
|                                       | D-manitol                       | 462,84 | 462,84 | 461,8  | 461,8  | 461,8       |
|                                       | Agua destilada                  | <40,0> | <40,0> | <40,0> | <40,0> | <40,0>      |
|                                       | Peso total de la parte          | 500,0  | 500,0  | 500,0  | 500,0  | 500,0       |

**Ejemplo Comparativo 7: Preparación de formulación granular compleja que tiene levocetirizina y montelukast**

**en los mismos gránulos**

Según la composición y la cantidad descritas en la Tabla 4 a continuación, se preparó una formulación granular compleja.

5 Específicamente, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, meglumina, y levocetirizina fueron, en secuencia, disueltas en agua destilada para preparar una solución aglutinante de levocetirizina.

10 Por separado, la meglumina se disolvió en agua destilada, y luego montelukast e hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina fueron, en secuencia, disueltos en la solución para obtener una solución aglutinante de montelukast.

15 Las dos soluciones aglutinantes así preparadas se mezclaron primero, luego se mezclan con D-manitol, se secan y se tamizan para obtener gránulos que comprenden levocetirizina y montelukast. Los gránulos así obtenidos se envasaron en un sobrecito para preparar una formulación granular compleja que comprende 5 mg de montelukast y 5 mg de levocetirizina.

[Tabla 4]

|                                       |                                      | <b>Ej. Comp. 7</b> |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Parte granular de levocetirizina (mg) | Diclorhidrato de levocetirizina      | 5,0                |
|                                       | Meglumina                            | 3,0                |
|                                       | Hidroxipropil $\beta$ -ciclodextrina | 30,0               |
|                                       | D-manitol                            | 462,0              |
|                                       | Agua destilada                       | <40,0>             |
|                                       | Peso total de la parte               | 500,0              |
| Parte granular de Montelukast (mg)    | Montelukast sódico                   | 5,2                |
|                                       | Meglumina                            | 3,0                |
|                                       | Hidroxipropil $\beta$ -ciclodextrina | 30,0               |
|                                       | D-manitol                            | 461,8              |
|                                       | Agua destilada                       | <40,0>             |
|                                       | Peso total de la parte               | 500,0              |

**Ejemplo experimental 1: Prueba de estabilidad en condiciones de almacenamiento acelerado**

20 Las formulaciones granular compleja preparadas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7 se almacenaron en condiciones aceleradas como sigue. Se evaluó la cantidad de compuestos relacionados de montelukast y levocetirizina para comparar la estabilidad de las formulaciones granulares complejas. Los resultados se muestran en las Tablas 7 a 10, y las Figuras 1 a 9.

**25 Condiciones de almacenamiento acelerado**

Condiciones de almacenamiento: contenido según se envasa en sobrecitos a 40 °C, 75 % HR

30 Duración del ensayo: Inicial y 6 meses

Objetivo de análisis: Levocetirizina y sus compuestos relacionados, montelukast y sus compuestos relacionados

**35 Condiciones de análisis de levocetirizina y compuestos relacionados con levocetirizina**

Columna: Columna HPLC Symmetry RP18 (4,6 mm x 25 cm; Waters) empaquetada con octadecilsilil gel de sílice (5  $\mu$ m) Eluyentes:

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

40 B - DW: Acetonitrilo: 10 % de TFA = 29:70:1 (v/v)

[Tabla 5] 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 UV (absorbancia a 230 nm)

Caudal: 1,0 ml/min

5 Temperatura de la columna: 30 °C

Condiciones de análisis de montelukast y compuestos relacionados con montelukast

Columna: Columna HPLC LUNA Phenyl-Hexyl (4,6 mm x 10 cm; Phenomenex) empaquetada con fenilhexil gel de sílice (3 µm) Eluyentes:

10

A - DW con 0,2 % de trifluoroacetato

B - Metanol: Acetonitrilo = 60:40 (v/v)

[Tabla 6] Condiciones de elución

| Tiempo (min) | A (%) | B (%) |
|--------------|-------|-------|
| 0            | 48    | 52    |
| 5            | 45    | 55    |
| 12           | 45    | 55    |
| 22           | 25    | 75    |
| 23           | 25    | 75    |
| 25           | 48    | 52    |
| 30           | 48    | 52    |

15

Detector: Detector de absorción UV (absorbancia a 255 nm)

Caudal: 1,5 ml/min

Temperatura de la columna: 50 °C

20

Los cambios de contenido de los compuestos relacionados con levocetirizina A, B y E se muestran en las Tablas 7 y 8, y los cambios de contenido de los compuestos relacionados con montelukast, es decir, sulfóxido de montelukast e isómero *cis* de montelukast, se muestran en las Tablas 9 y 10.

[Tabla 7] Cantidad inicial de compuestos relacionados con levocetirizina

| Formulación | Inicial                     |                             |                             |  |  | Total (%) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|--|-----------|
|             | Compuesto relacionado A (%) | Compuesto relacionado B (%) | Compuesto relacionado E (%) | Compuesto relacionado desconocido RRT = 0,59 (%) | Compuesto relacionado desconocido RRT = 0,64 (%) |           |
| Ej. 1       | 0,02                        | 0,02                        | 0,02                        | 0,00   | 0,00   | 0,10      |
| Ej. 2       | 0,02                        | 0,02                        | 0,03                        | 0,00   | 0,01   | 0,12      |
| Ej. 3       | 0,02                        | 0,02                        | 0,03                        | 0,02   | 0,01   | 0,15      |
| Ej. 4       | 0,02                        | 0,02                        | 0,03                        | 0,02   | 0,02   | 0,10      |
| Ej. 5       | 0,02                        | 0,02                        | 0,02                        | 0,01   | 0,01   | 0,09      |

25

ES 2 803 512 T3

(continuación)

| Formulación | Inicial                     |                             |                             |  |  | Total (%) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|--|-----------|
|             | Compuesto relacionado A (%) | Compuesto relacionado B (%) | Compuesto relacionado E (%) | Compuesto relacionado desconocido RRT = 0,59 (%) | Compuesto relacionado desconocido RRT = 0,64 (%) |           |
| Ej. 6       | 0,02                        | 0,02                        | 0,04                        | 0,02   | 0,00   | 0,17      |
| Ej. 7       | 0,02                        | 0,01                        | 0,03                        | 0,00   | 0,01   | 0,11      |
| Ej. 8       | 0,02                        | 0,02                        | 0,03                        | 0,01   | 0,01   | 0,12      |
| Ej. Comp. 1 | 0,03                        | 0,02                        | 0,04                        | 0,06   | 0,07   | 0,23      |
| Ej. 9       | 0,02                        | 0,02                        | 0,02                        | 0,00   | 0,01   | 0,11      |
| Ej. Comp. 3 | 0,02                        | 0,02                        | 0,06                        | 0,11   | 0,09   | 0,29      |
| Ej. Comp. 4 | 0,02                        | 0,02                        | 0,05                        | 0,09   | 0,08   | 0,26      |
| Ej. Comp. 5 | 0,02                        | 0,01                        | 0,02                        | 0,00   | 0,00   | 0,10      |
| Ej. Comp. 6 | 0,03                        | 0,02                        | 0,07                        | 0,15   | 0,12   | 0,40      |
| Ej. Comp. 7 | 0,03                        | 0,01                        | 0,03                        | 0,18   | 0,15   | 0,41      |

[Tabla 8] Cantidad de compuestos relacionados con levocetirizina en condiciones de almacenamiento acelerado durante 6 meses

| Formulación | Acelerada (6 meses)         |                             |                             |  |  | Total (%) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--|--|-----------|
|             | Compuesto relacionado A (%) | Compuesto relacionado B (%) | Compuesto relacionado E (%) | Compuesto relacionado desconocido RRT = 0,59 (%) | Compuesto relacionado desconocido RRT = 0,64 (%) |           |
| Ej. 1       | 0,05                        | 0,07                        | 0,08                        | 0,07   | 0,03   | 0,42      |
| Ej. 2       | 0,05                        | 0,06                        | 0,09                        | 0,08   | 0,05   | 0,43      |
| Ej. 3       | 0,05                        | 0,07                        | 0,09                        | 0,09   | 0,15   | 0,57      |
| Ej. 4       | 0,08                        | 0,06                        | 0,09                        | 0,10   | 0,21   | 0,55      |
| Ej. 5       | 0,06                        | 0,08                        | 0,08                        | 0,09   | 0,15   | 0,48      |
| Ej. 6       | 0,05                        | 0,05                        | 0,07                        | 0,11   | 0,17   | 0,46      |
| Ej. 7       | 0,07                        | 0,06                        | 0,07                        | 0,09   | 0,11   | 0,41      |
| Ej. 8       | 0,04                        | 0,07                        | 0,08                        | 0,06   | 0,08   | 0,35      |
| Ej. Comp. 1 | 0,13                        | 0,07                        | 0,13                        | 0,12   | 0,37   | 0,94      |
| Ej. 9       | 0,05                        | 0,06                        | 0,08                        | 0,07   | 0,04   | 0,45      |
| Ej. Comp. 3 | 0,22                        | 0,34                        | 0,43                        | 0,62   | 0,43   | 2,07      |
| Ej. Comp. 4 | 0,06                        | 0,29                        | 0,35                        | 0,34   | 0,28   | 1,26      |
| Ej. Comp. 5 | 0,05                        | 0,06                        | 0,08                        | 0,09   | 0,04   | 0,35      |
| Ej. Comp. 6 | 0,31                        | 0,38                        | 0,49                        | 0,65   | 0,37   | 2,20      |
| Ej. Comp. 7 | 0,43                        | 0,55                        | 0,74                        | 0,77   | 0,51   | 3,12      |

[Tabla 9] Cantidad inicial de compuestos relacionados con montelukast

| Formulación | Inicial                      |                                       |           |
|-------------|------------------------------|---------------------------------------|-----------|
|             | Sulfóxido de montelukast (%) | Isómero <i>cis</i> de montelukast (%) | Total (%) |
| Ej. 1       | 0,08                         | 0,01                                  | 0,15      |
| Ej. 2       | 0,08                         | 0,02                                  | 0,15      |
| Ej. 3       | 0,08                         | 0,03                                  | 0,16      |
| Ej. 4       | 0,08                         | 0,04                                  | 0,16      |
| Ej. 5       | 0,09                         | 0,02                                  | 0,16      |
| Ej. 6       | 0,09                         | 0,02                                  | 0,16      |
| Ej. 7       | 0,08                         | 0,03                                  | 0,15      |
| Ej. 8       | 0,08                         | 0,03                                  | 0,15      |
| Ej. Comp. 1 | 0,08                         | 0,03                                  | 0,16      |
| Ej. 9       | 0,08                         | 0,02                                  | 0,15      |
| Ej. Comp. 3 | 0,12                         | 0,05                                  | 0,20      |
| Ej. Comp. 4 | 0,09                         | 0,04                                  | 0,17      |
| Ej. Comp. 5 | 0,08                         | 0,02                                  | 0,16      |
| Ej. Comp. 6 | 0,10                         | 0,04                                  | 0,17      |
| Ej. Comp. 7 | 0,09                         | 0,03                                  | 0,16      |

[Tabla 10] Cantidad de compuestos relacionados con montelukast en condiciones de almacenamiento acelerado durante 6 meses

| Formulación | Acelerada (6 meses)          |                                       |           |
|-------------|------------------------------|---------------------------------------|-----------|
|             | Sulfóxido de montelukast (%) | isómero <i>cis</i> de montelukast (%) | Total (%) |
| Ej. 1       | 0,15                         | 0,06                                  | 0,28      |
| Ej. 2       | 0,14                         | 0,06                                  | 0,28      |
| Ej. 3       | 0,19                         | 0,09                                  | 0,42      |
| Ej. 4       | 0,18                         | 0,07                                  | 0,35      |
| Ej. 5       | 0,14                         | 0,05                                  | 0,25      |
| Ej. 6       | 0,12                         | 0,05                                  | 0,23      |
| Ej. 7       | 0,17                         | 0,11                                  | 0,32      |
| Ej. 8       | 0,14                         | 0,06                                  | 0,27      |
| Ej. Comp. 1 | 0,32                         | 0,13                                  | 0,59      |
| Ej. 9       | 0,15                         | 0,07                                  | 0,30      |
| Ej. Comp. 3 | 0,38                         | 0,17                                  | 0,67      |
| Ej. Comp. 4 | 0,35                         | 0,14                                  | 0,63      |
| Ej. Comp. 5 | 0,15                         | 0,06                                  | 0,28      |
| Ej. Comp. 6 | 0,29                         | 0,15                                  | 0,55      |
| Ej. Comp. 7 | 0,42                         | 0,27                                  | 0,73      |

5

Como se muestra en las Tablas 7 a 10, y las Figuras 1 a 9, las formulaciones granulares complejas preparadas en los Ejemplos 1 a 8 que comprenden tanto ciclodextrina como el agente alcalinizante dieron como resultado cambios insignificantes en las condiciones de prueba acelerada durante 6 meses, y por tanto exhibieron una estabilidad de

almacenamiento excepcionalmente buena.

Sin embargo, las formulaciones granulares complejas preparadas en los Ejemplos Comparativos 1 y 3, que no contienen ni ciclodextrina ni el agente alcalinizante, mostraron compuestos relacionados aumentados en aproximadamente 2 a 5 veces en comparación con las formulaciones granulares complejas preparadas en los Ejemplos 1 a 8. Este resultado muestra que permitir que los ingredientes activos formen clatrato con ciclodextrina y usar un agente alcalinizante puede mejorar la estabilidad de levocetirizina y montelukast en gránulos complejos.

Además, la formulación granular compleja del Ejemplo 9, que utilizó el agente alcalinizante meglumina en una cantidad superior a 0,6 % en peso en función del peso total de la parte granular de levocetirizina o montelukast, no mostró ninguna mejora adicional en la estabilidad. La formulación granular compleja del Ejemplo Comparativo 4, que utilizó ciclodextrina en una cantidad inferior a 3 % en peso en función del peso total de la parte granular de levocetirizina o montelukast, resultó en una mala estabilidad debido a la falta de formulación de clatrato. Además, cuando se utilizó hidróxido sódico como agente alcalinizante, por ejemplo, Ejemplo Comparativo 6, la estabilidad de la formulación se deterioró en comparación con las formulaciones que utilizan otros agentes alcalinizantes.

Mientras tanto, la formulación del Ejemplo Comparativo 7, que tenía gránulos que comprenden levocetirizina y montelukast en lugar de haber formado por separado la parte granular de levocetirizina y la parte montelukast, resultó en una estabilidad notablemente baja. Se considera que la baja estabilidad está causada por una interacción indeseable entre levocetirizina y montelukast que promovió la generación de compuestos relacionados. Por tanto, sería preferible granular cada ingrediente activo por separado para formar complejos de clatrato.

**Ejemplo experimental 2: Prueba sensorial**

Se realizó una prueba de amargor en formulaciones granulares complejas de los Ejemplos 1 a 6 y 9 y los Ejemplos Comparativos 3 a 5. Diez varones adultos sanos recibieron una dosis de la formulación granular compleja (1 g como gránulo complejo), y se evaluó el grado de amargor inmediatamente después de la administración y 1 minuto después de la administración. La evaluación se midió según los siguientes criterios y promediando los resultados:

- 0: sin amargor en absoluto
- 1: casi sin amargor
- 2: cierto amargor 3: amargo
- 4: fuertemente amargo.

[Tabla 11]

| Sujeto | Ej. 1 | Ej. 2 | Ej. 3 | Ej. 4 | Ej. 5 | Ej. 6 | Ej. 9 | Ej. Co. 3 | Ej. Co. 4 | Ej. Co. 5 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|-----------|
| 1      | 0     | 1     | 0     | 0     | 1     | 0     | 2     | 3         | 3         | 1         |
| 2      | 0     | 0     | 1     | 2     | 0     | 0     | 3     | 4         | 4         | 3         |
| 3      | 1     | 1     | 0     | 1     | 0     | 0     | 1     | 4         | 3         | 1         |
| 4      | 0     | 0     | 0     | 2     | 0     | 1     | 4     | 3         | 2         | 3         |
| 5      | 0     | 1     | 0     | 2     | 1     | 1     | 2     | 3         | 4         | 4         |
| 6      | 1     | 0     | 1     | 1     | 1     | 0     | 1     | 4         | 1         | 1         |
| 7      | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 4     | 3         | 2         | 4         |
| 8      | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 0     | 2     | 4         | 4         | 1         |
| 9      | 0     | 0     | 0     | 2     | 0     | 0     | 1     | 4         | 3         | 4         |
| 10     | 1     | 0     | 1     | 1     | 0     | 1     | 3     | 3         | 2         | 4         |
| Med.   | 0,4   | 0,4   | 0,4   | 1,2   | 0,5   | 0,3   | 2,3   | 3,5       | 2,8       | 2,6       |
| Dev.   | 0,52  | 0,52  | 0,52  | 0,79  | 0,53  | 0,48  | 1,16  | 0,53      | 1,03      | 1,43      |

Como se muestra en la Tabla 11 anterior, el grado de amargor de la formulación preparada en el Ejemplo Comparativo 3 que no empleó ciclodextrina, fue significativamente mayor que el de la formulación que tenía ciclodextrina. Además, la eficacia para enmascarar el sabor amargo aumentó hasta cierto punto a medida que aumentaba la cantidad de ciclodextrina; y luego, como se puede ver en el Ejemplo Comparativo 5, la propiedad de enmascaramiento se deterioró porque la ciclodextrina no se disolvió por completo durante el proceso de preparación y no logró enmascarar el sabor amargo. Además, cuando el agente alcalinizante meglumina se usó en una cantidad excesiva, por ejemplo, la formulación del Ejemplo 9, los sujetos pudieron sentir el sabor desagradable de la meglumina y, por tanto, no fue deseable.

Por tanto, es preferible usar ciclodextrina y el agente alcalinizante en cantidades adecuadas para enmascarar eficazmente el sabor amargo.

### Ejemplo experimental 3: Prueba de biodisponibilidad

5 Las formulaciones granulares complejas de los Ejemplos 1 y los Ejemplos Comparativos 3 se analizaron para determinar su biodisponibilidad de levocetirizina y montelukast en ratas. Doce ratas Sprague-Dawley macho sanas (Sprague Dawley Inc., EE. UU.) se asignaron al azar en dos grupos y se estudiaron de forma cruzada. Se evaluaron las concentraciones de fármacos en plasma sanguíneo y se analizaron los parámetros farmacocinéticos con WinNonlin® (Phoenix®) utilizando las concentraciones de fármacos a lo largo del tiempo. Los resultados se muestran en las Tablas 12 y 13.

15 Las Figuras 10 y 11 muestran perfiles gráficos lineales de las concentraciones plasmáticas promedio de levocetirizina (ng/ml) y montelukast (ng/ml) frente al tiempo (h), respectivamente.

[Tabla 12]

| Parámetros                    | Levocetirizina |             |
|-------------------------------|----------------|-------------|
|                               | Ej. 1          | Ej. Comp. 3 |
| AUC <sub>0-12</sub> (ng.h/ml) | 95,9 ± 12,5    | 69,9 ± 15,1 |
| C <sub>máx</sub> (ng/ml)      | 94,3 ± 8,9     | 62,4 ± 7,3  |
| T <sub>max</sub> (h)          | 0,25 ± 0,41    | 0,28 ± 0,39 |

[Tabla 13]

| Parámetros                    | Montelukast    |                |
|-------------------------------|----------------|----------------|
|                               | Ej. 1          | Ej. Comp. 3    |
| AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml) | 3421,8 ± 871,2 | 1934,7 ± 766,8 |
| C <sub>máx</sub> (ng/ml)      | 1044,1 ± 279,0 | 749,7 ± 197,1  |
| T <sub>max</sub> (h)          | 0,68 ± 0,31    | 0,65 ± 0,23    |

20 Como se muestra en las Tablas 12 y 13, y las Figuras 10 y 11, la formulación granular compleja del Ejemplo 1 que comprende ciclodextrina demostró biodisponibilidades superiores de montelukast y levocetirizina en comparación con la formulación del Ejemplo Comparativo que no contenía ninguna cantidad de ciclodextrina. Por tanto, se descubrió que la ciclodextrina se puede agregar a una formulación granular compleja para aumentar la solubilidad de montelukast y levocetirizina y, en última instancia, para mejorar la biodisponibilidad de dichos ingredientes activos.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación granular compleja que comprende:
- 5 (a) una primera parte granular que comprende levocetirizina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, ciclodextrina o un derivado de la misma y un agente alcalinizante; y  
(b) una segunda parte granular que comprende montelukast o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ciclodextrina o un derivado de la misma y un agente alcalinizante,
- 10 en donde el agente alcalinizante de la primera y segunda partes granulares se selecciona del grupo que consiste en meglumina, bicarbonato sódico, carbonato sódico monohidrato, agua amoniacal, citrato sódico, carbonato sódico seco y una mezcla de los mismos, y  
en donde la primera y segunda partes granulares contienen la ciclodextrina o su derivado en una cantidad del 3 al 7  
15 % en peso basado en el peso total de cada parte granular.
2. La formulación granular compleja de la reivindicación 1, en donde la ciclodextrina o su derivado es  $\beta$ -ciclodextrina.
3. La formulación granular compleja de la reivindicación 1, en donde la ciclodextrina o su derivado es hidroxipropil  $\beta$ -  
20 ciclodextrina.
4. La formulación granular compleja de cualquier reivindicación anterior, en donde la primera y segunda partes granulares contienen el agente alcalinizante en una cantidad del 0,2 al 0,6 % en peso basado en el peso total de cada parte granular.
- 25 5. La formulación granular compleja de cualquier reivindicación anterior, en donde cada una de las partes granulares primera y segunda comprende además un aditivo farmacéuticamente aceptable.
6. La formulación granular compleja de la reivindicación 5, en donde el aditivo farmacéuticamente aceptable se  
30 selecciona del grupo que consiste en un diluyente, un edulcorante, un aroma, un colorante, un aglutinante y una mezcla de los mismos.
7. Una formulación granular compleja como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en la prevención o el tratamiento de rinitis alérgica o asma.
- 35 8. La formulación granular compleja para uso según la reivindicación 7, en donde la rinitis alérgica se selecciona del grupo que consiste en rinorrea, obstrucción nasal, picor nasal, estornudos y prurito ocular.

FIG. 1

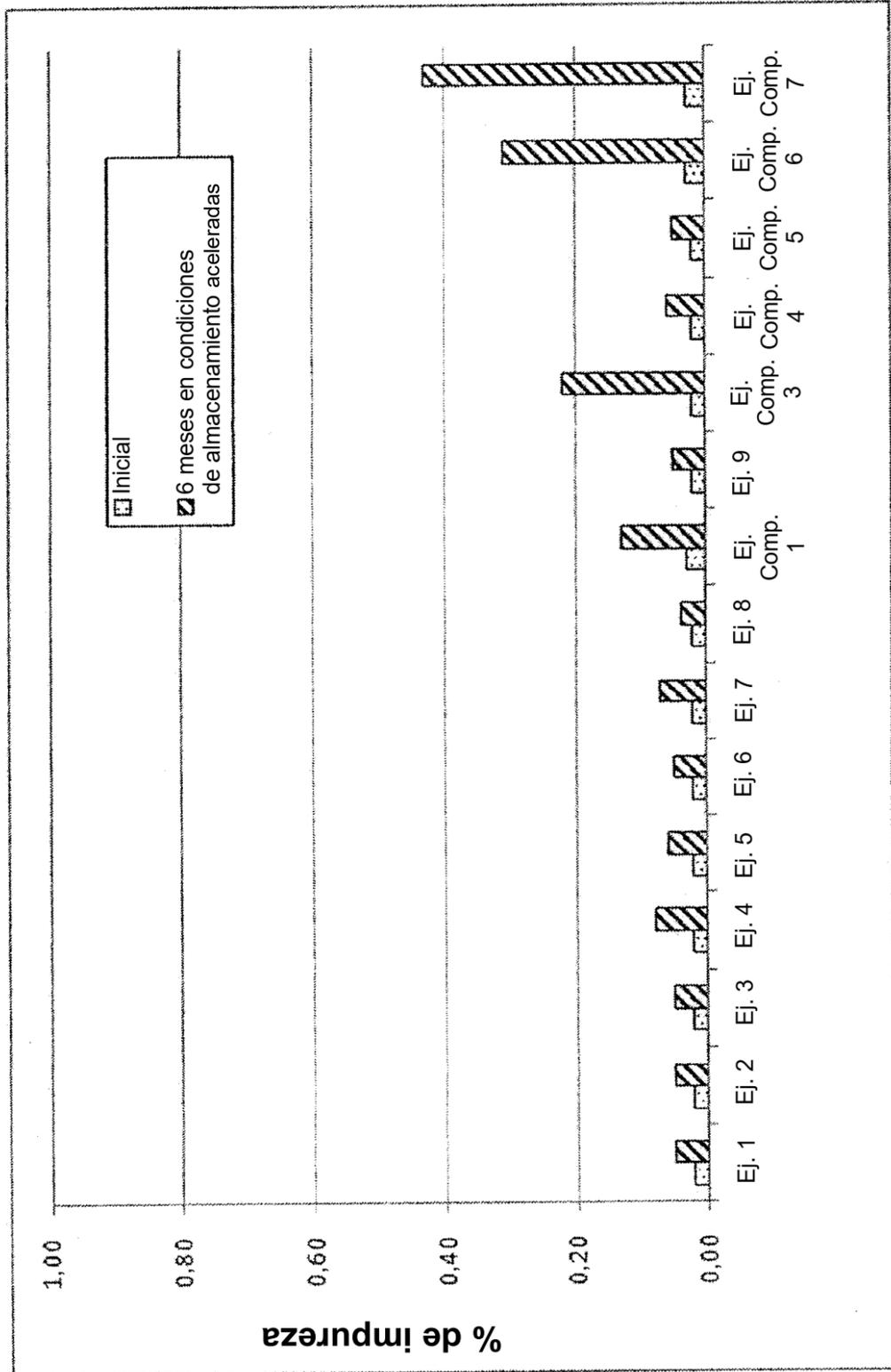


FIG. 2

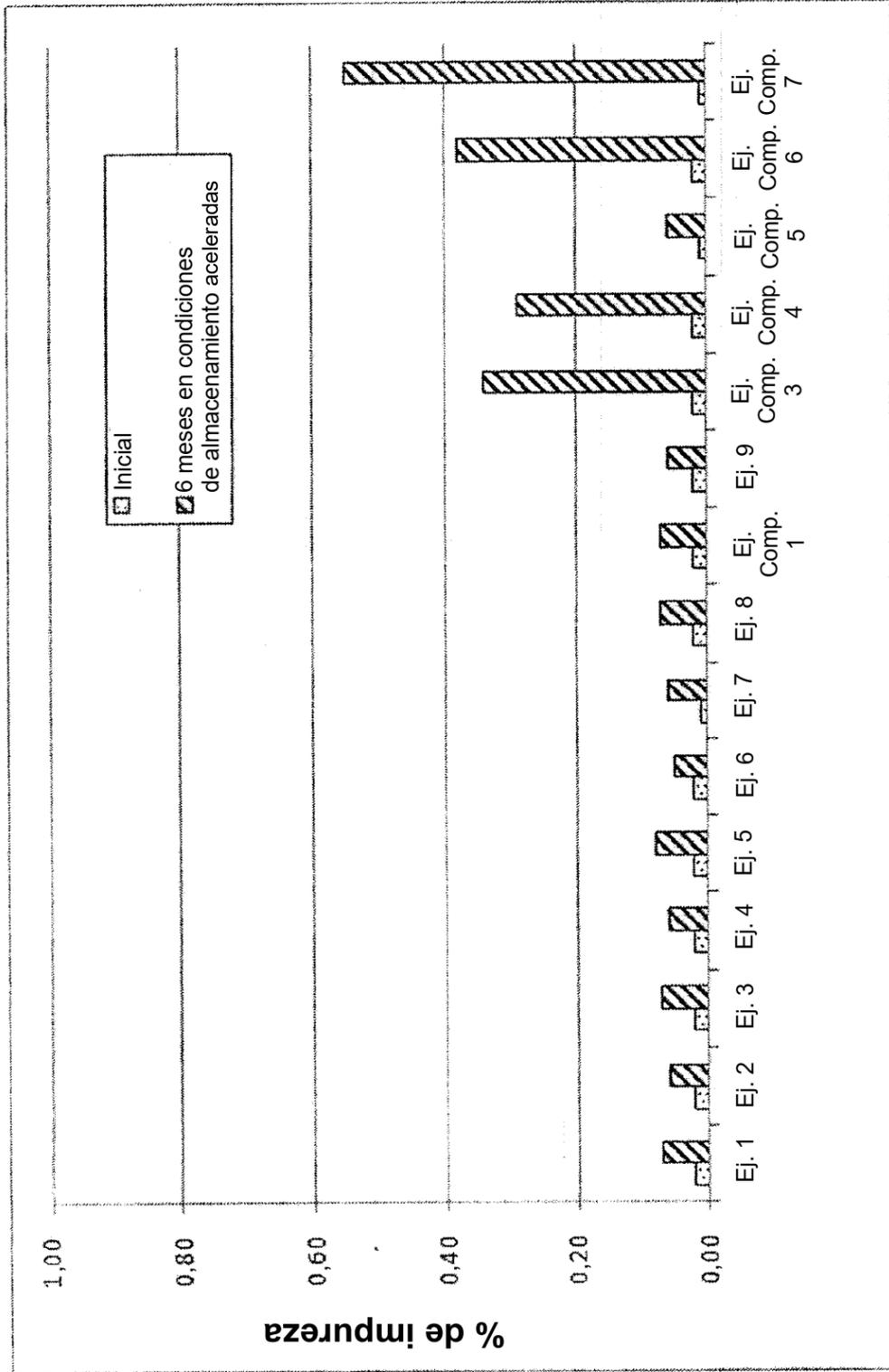


FIG. 3

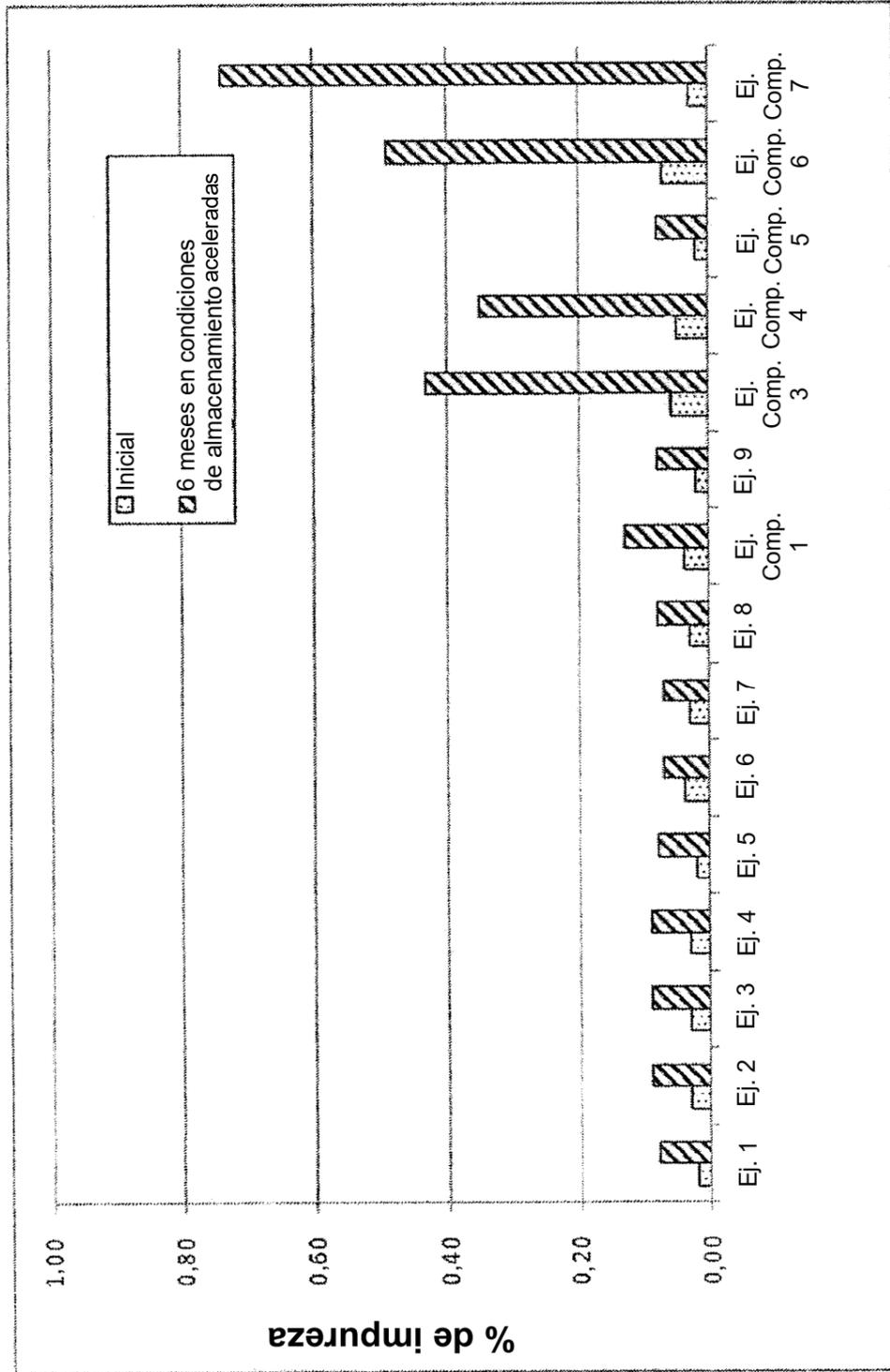


FIG. 4

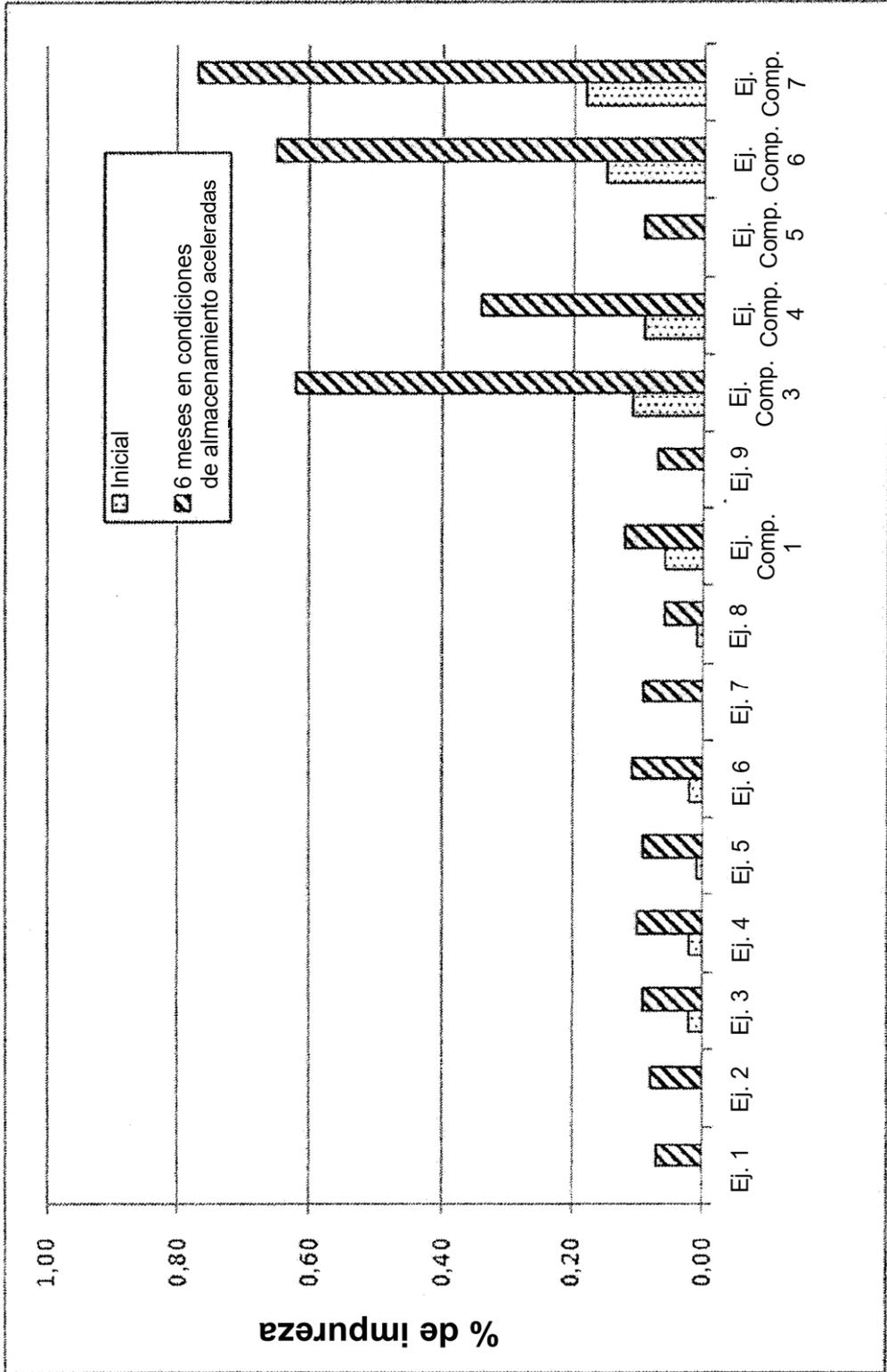


FIG. 5

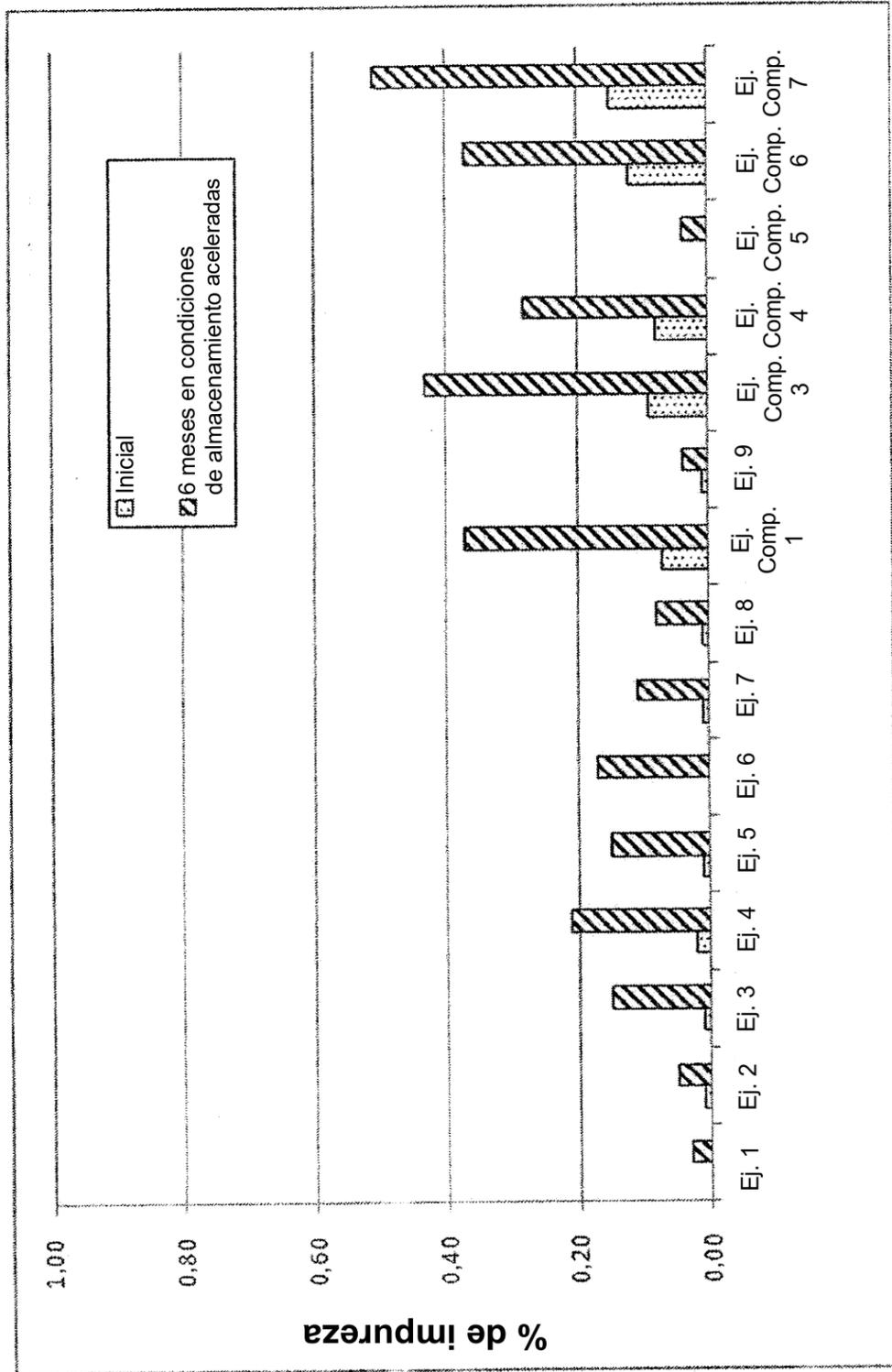


FIG. 6

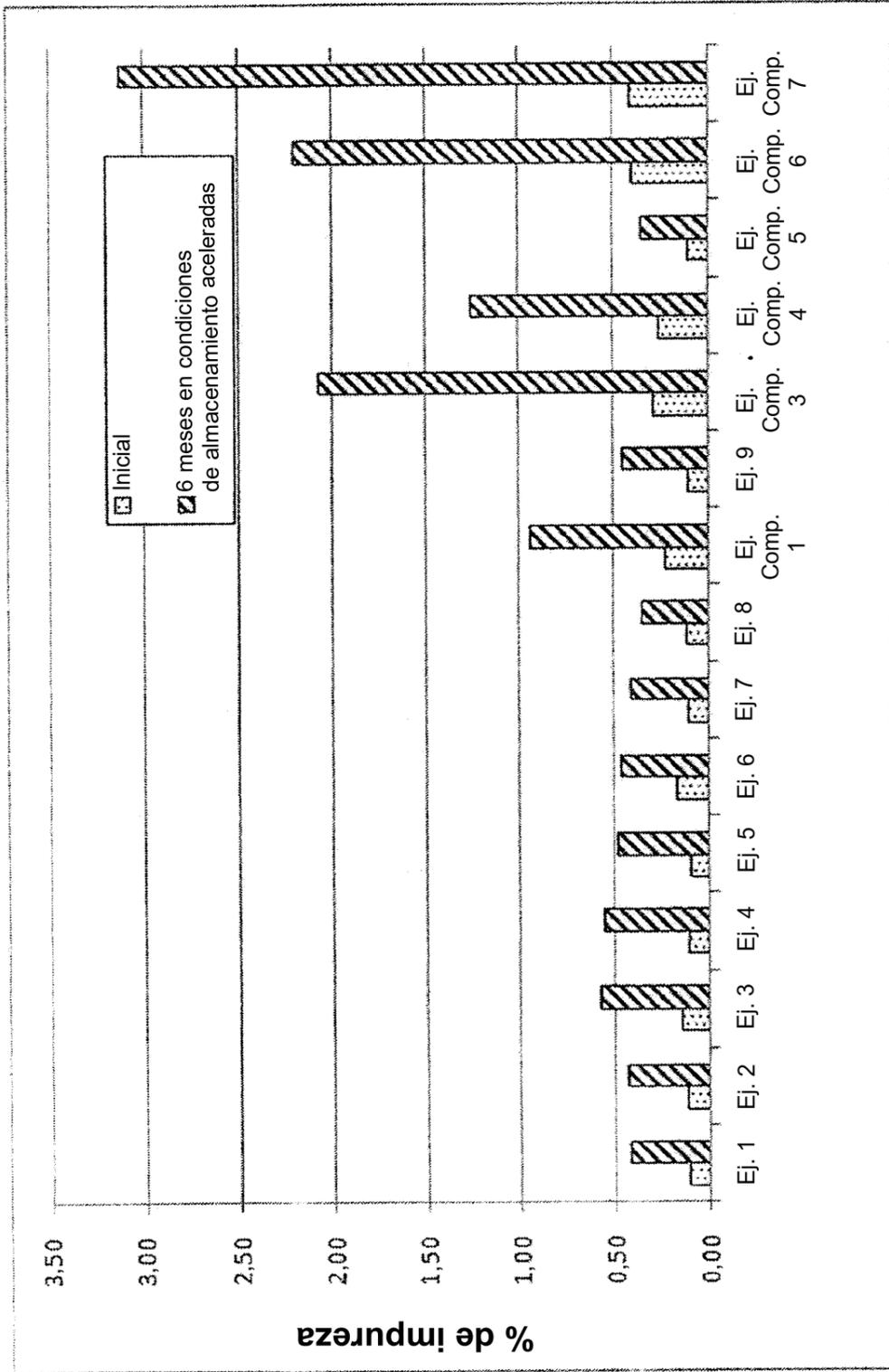


FIG. 7

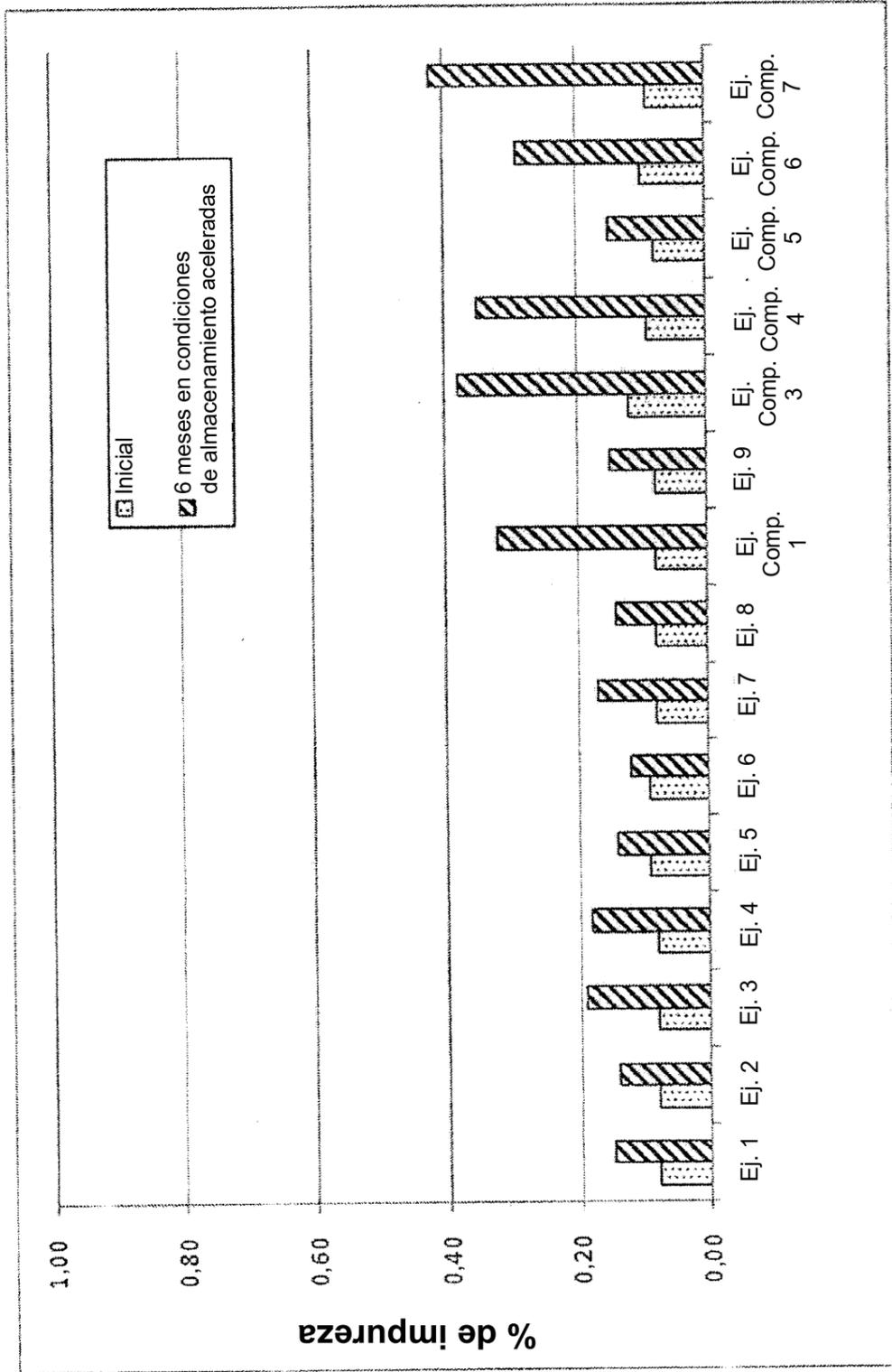


FIG. 8

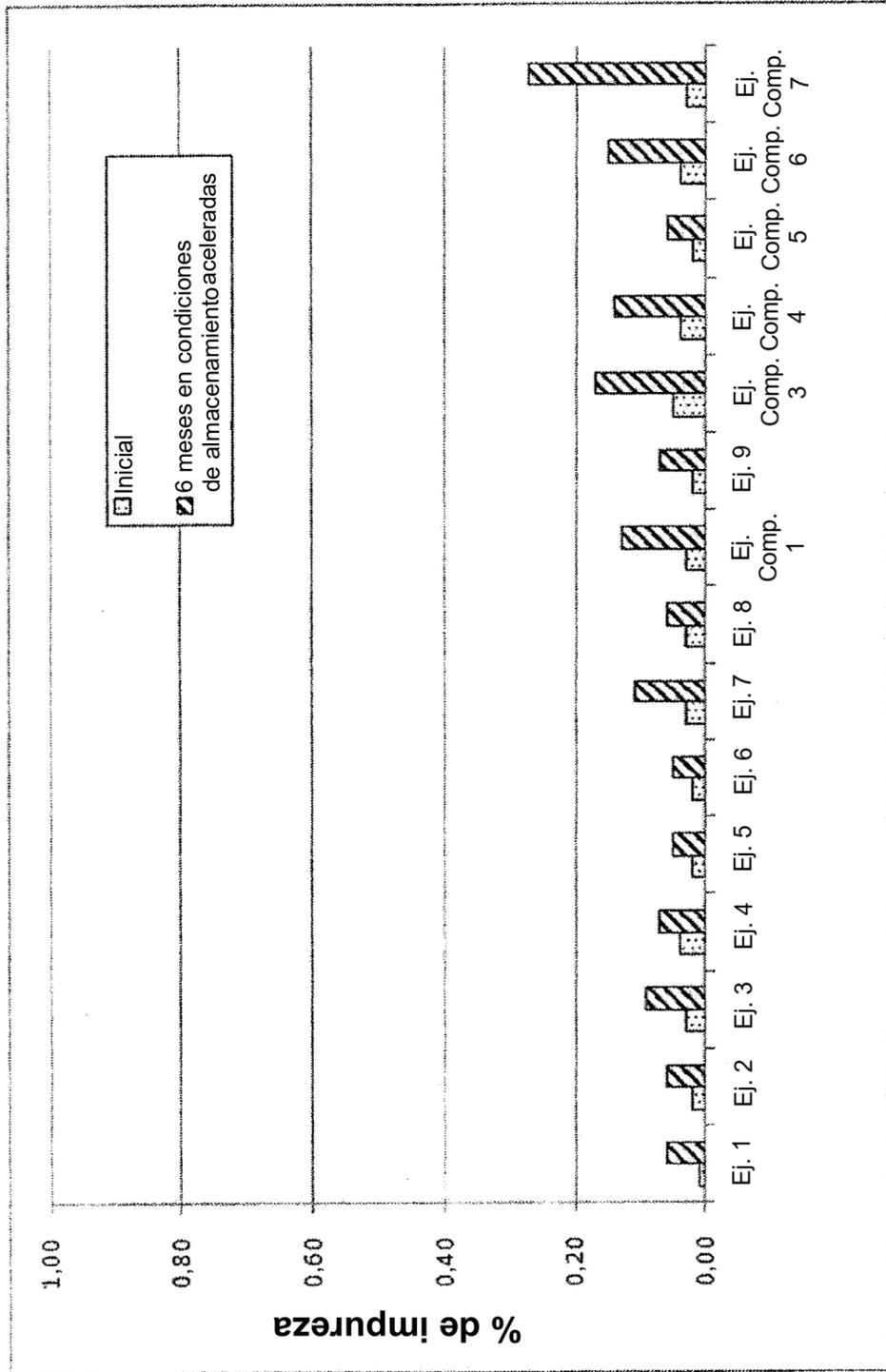


FIG. 9

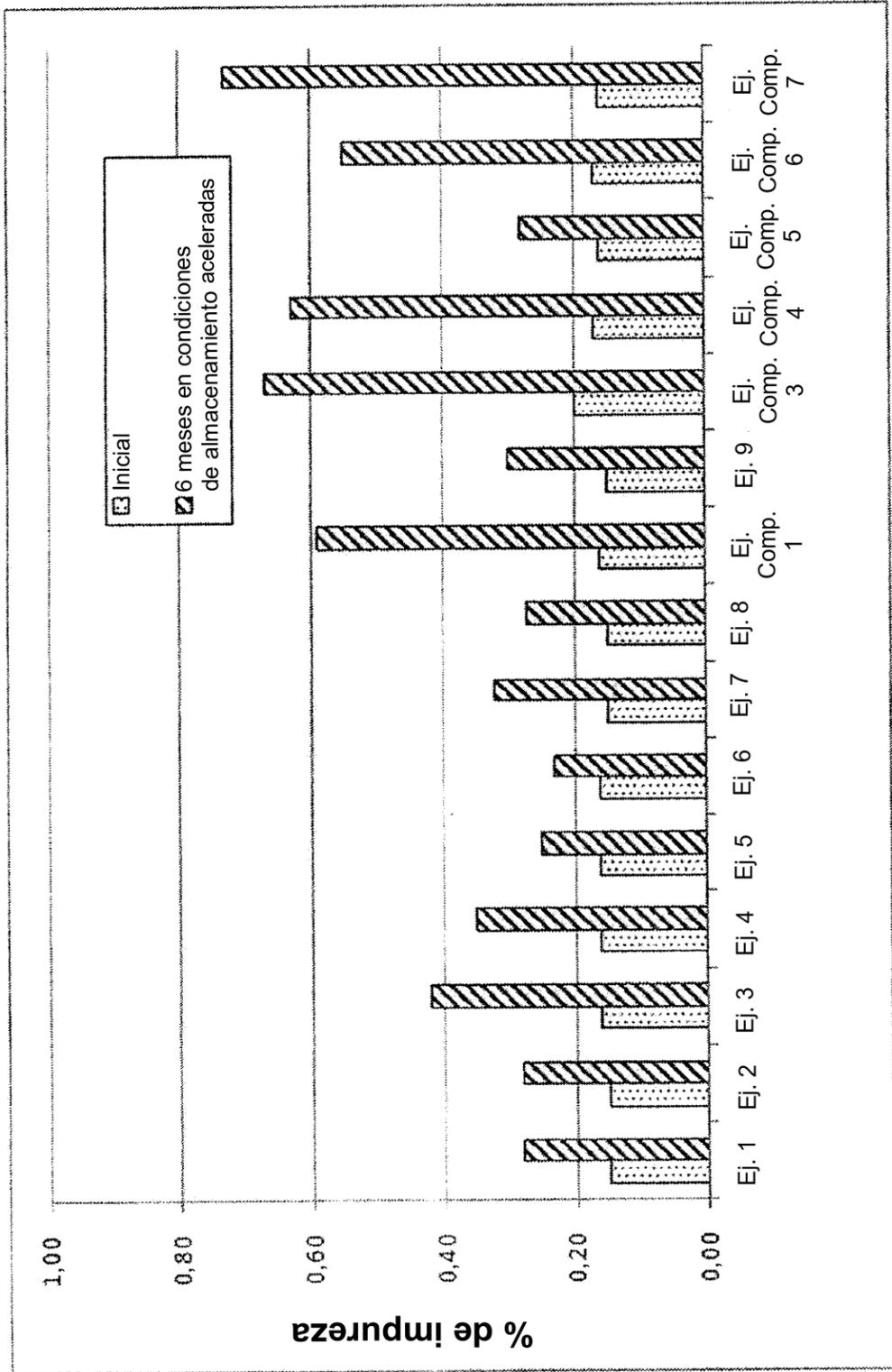


FIG. 10

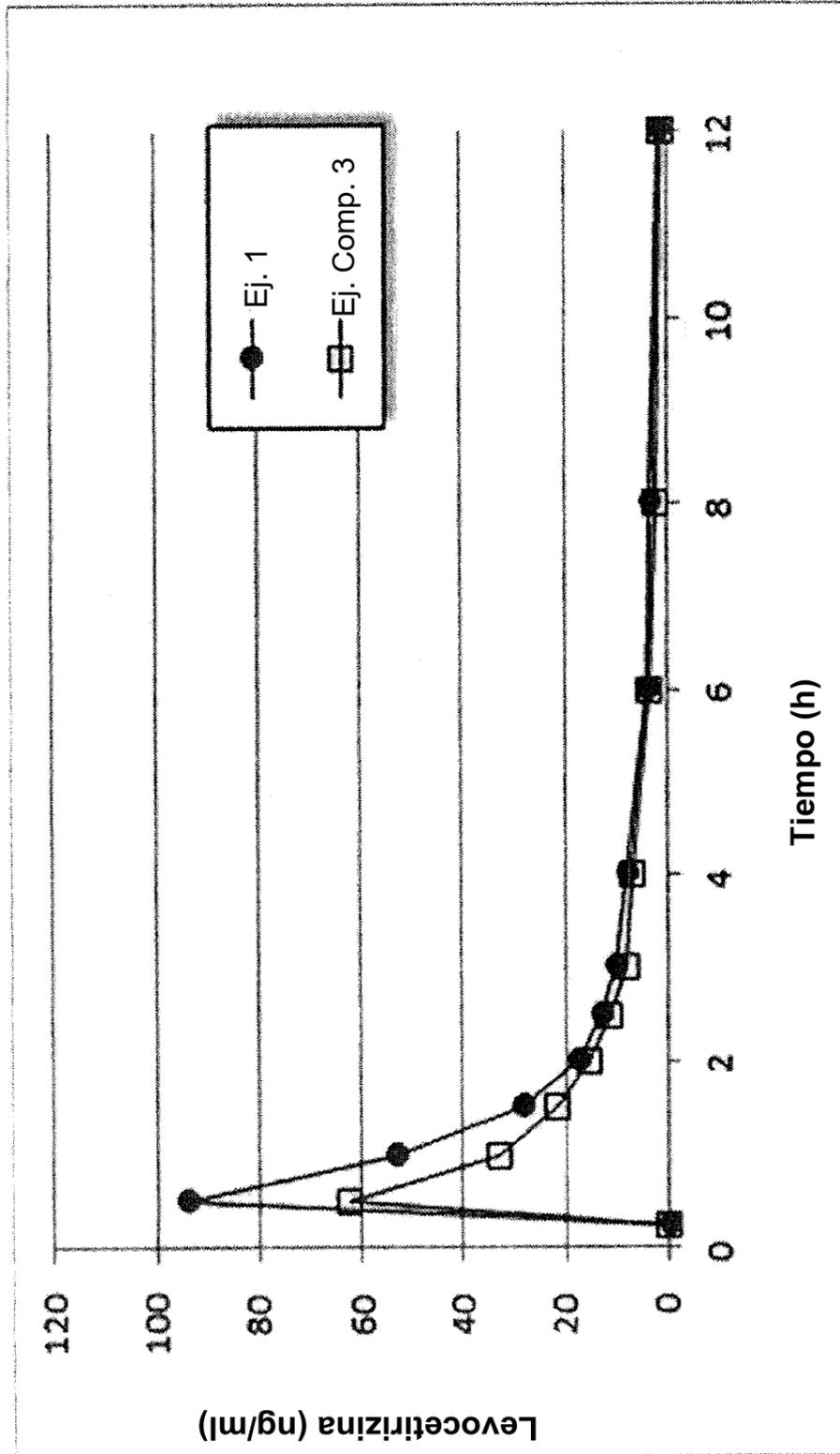


FIG. 11

