

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 340**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61P 11/02** (2006.01)  
**A61P 17/04** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61P 27/14** (2006.01)  
**A61P 37/08** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03771445 .8**  
96 Fecha de presentación: **30.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1525884**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2005**

54 Título: **PREPARADOS LÍQUIDOS ACUOSOS Y PREPARADOS LÍQUIDOS ACUOSOS FOTOESTABLES.**

30 Prioridad:  
**31.07.2002 JP 2002223804**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.12.2011**

73 Titular/es:  
**SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
5-8, HIRANOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU  
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0046, JP**

72 Inventor/es:  
**HIGASHIYAMA, Masayo**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 340 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

Preparados líquidos acuosos y preparados líquidos acuosos fotoestables.

**Campo técnico.**

5 La presente invención se refiere a un preparado líquido acuoso que comprende ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico o una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente del mismo, y un cloruro metálico soluble en agua. La presente invención también se refiere a un método de estabilización frente a la luz del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico y una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente, que comprende añadir un cloruro metálico soluble en agua.

**Técnica anterior.**

10 El ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico y una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente tienen una acción antihistamínica y una acción antialérgica. Están también caracterizados porque los efectos secundarios, tales como la estimulación o la supersesión del sistema nervioso central, pueden minimizarse frecuentemente en el caso de los agentes antihistamínicos convencionales, y pueden usarse como agentes farmacéuticos efectivos para el tratamiento de personas y animales (documentos JP-B-5-33953, JP-A-2000-198784).

15 En particular, un comprimido que comprende ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico monobenzenosulfonato (nombre general: besilato de bepotastina) ha sido ya comercializado como agente terapéutico para la rinitis alérgica y el prurito asociado con rochas y dermatosis.

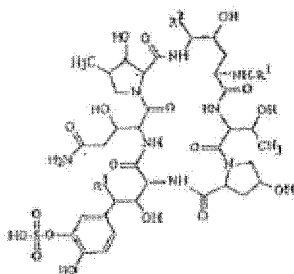
20 Por otra parte, el ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico y una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente son inestables a la luz en solución acuosa, y se colorean o precipitan con el tiempo, lo que ha hecho que resulte difícil su uso como preparado líquido acuoso. En el caso de un preparado líquido acuoso tal como un colirio y unas gotas nasales, puede usarse un método que comprende el bloqueo de la luz mediante la preservación en un recipiente que pantallee la luz, y sistemas similares, pero un pantalleo de la luz completo es difícil desde el punto de vista práctico. Así pues, es deseable la estabilización del propio preparado líquido acuoso como tal preparado. Como método de estabilización frente a la luz de un colirio, la patente de EE.UU. n° 2.929.274 describe un método que comprende añadir ácido bórico y/o bórax y glicerina, pero, de acuerdo con este método, no se observó la estabilización a la luz del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico ni de una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente. Como método general de estabilización, se conoce un método que comprende poner un antioxidante tal como BHT etc., y similares (documento JP-A-7-304670).

30 El documento WO-A-JP-A-2001-261553 se dirige a proporcionar un preparado farmacéutico con bepotastina, que incluye bepotastina [ácido (S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico] con una alta pureza óptica, con una estabilidad al almacenamiento notablemente mejor a causa de la no aparición de racemización. El preparado farmacéutico sólido oral de besilato de bepotastina se obtiene formulándolo con un excipiente elegido entre manitol, sacarosa, lactosa o una mezcla de los mismos y polietilenglicol.

35 El documento WO-A-01/80858 describe un procedimiento para preparar una solución acuosa de sitafloxacina. Se observó que la estabilidad a la luz de la sitafloxacina mejora en presencia de cloruro sódico. Con el contenido de cloruro sódico en o por encima de 0,1% en peso, el preparado líquido conserva la estabilidad a la luz.

40 El documento WO-A-98/29409 describe benzenosulfonato y benzoato de ácido (S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butanoico que muestra una excelente actividad antihistamínica y antialérgica. Se describe además un procedimiento para preparar dichos compuestos.

El documento WO-A-01/02002 describe una composición farmacéutica estabilizada en forma liofilizada, que comprende un compuesto de polipéptido cíclico representado por la fórmula general (I)



en la que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, y  $R^2$  y  $R^3$  son, iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, o una sal de los mismos, y uno o más estabilizantes elegidos entre el grupo que consiste en un polisacárido, un disacárido y cloruro sódico.

- 5 El documento EP-A-1136084 describe una composición de trombina que contiene un inhibidor unido no covalentemente como estabilizante. Se describe también la preparación de una composición de trombina recuperando la protrombina del plasma (o su fracción), activando a trombina, opcionalmente más tratamiento, purificación mediante cromatografía de interacción hidrofóbica (MIC); y opcionalmente inactivación o eliminación de virus.

- 10 El documento JP-A-11-228404 describe un colirio acuoso que comprende dipivefrina o su sal como ingrediente activo, y un componente elegido entre un aminoácido, ácido benzoico y amida del ácido nicotínico. El ácido glutámico, la lisina o similares son preferibles como aminoácido. El colirio acuoso contiene preferentemente un componente elegido entre un agente tensioactivo no iónico, un alcohol polivalente, un polímero soluble en agua y una sal neutra para mejorar más su estabilidad.

#### Descripción de la invención.

- 15 La presente invención tiene el objetivo de proporcionar un preparado líquido acuoso que comprende ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico estabilizado o una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente.

- 20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de estabilización frente a la luz del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico y una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente en solución acuosa.

Bajo la situación anteriormente mencionada, el autor de la presente invención ha llevado a cabo varios estudios y, como resultado, ha encontrado que el ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico y una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente puede estabilizarse frente a la luz en agua añadiendo un cloruro metálico soluble en agua, y han continuado este estudio para completar la presente invención.

- 25 En consecuencia, la presente invención se refiere a:

- 30 (1) Un preparado líquido acuoso que comprende una sal de adición de ácido del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino] butírico y un cloruro metálico soluble en agua, en el que dicha sal de adición de ácido se elige entre hidrobromuro, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, propionato, hidroxiacetato, 2-hidroxiopropionato, piruvato, malonato, succinato, maleato, fumarato, dihidroxifumarato, oxalato, benzoato, cinamato, salicilato, metanosulfonato, etanosulfonato, becenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y 4-aminosalicilato,

(2) el preparado líquido acuoso del apartado (1) anteriormente mencionado, en el que el cloruro metálico tiene una concentración elegida entre el intervalo de una concentración límite inferior de 0,15 % p/v y una concentración límite superior de 1,5 % p/v,

- 35 (3) el preparado líquido acuoso de los apartados (1) o (2) anteriormente mencionados, en el que el cloruro metálico es al menos un tipo elegido entre cloruro sódico, cloruro potásico y cloruro cálcico,

(4) el preparado líquido acuoso de cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriormente mencionados, en el que la sal de adición de ácido del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico tiene una concentración elegida en el intervalo entre una concentración límite inferior de 0,1 % p/v y una concentración límite superior de 2,0 % p/v,

(5) el preparado líquido acuoso de cualquiera de los apartados (1) a (4) anteriormente mencionados, en el que la sal de adición de ácido es ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico monobenzenosulfonato,

(6) el preparado líquido acuoso de cualquiera los apartados 1 a (5) anteriormente mencionados, en el que el preparado líquido acuoso tiene un pH en el intervalo de 4 a 8,5,

5 (7) el preparado líquido acuoso de cualquiera de los apartados (1) a (6) anteriormente mencionados, que es un colirio,

(8) el preparado líquido acuoso de cualquiera de los apartados (1) a (6) anteriormente mencionados, que son gotas nasales,

10 (9) un método de estabilización frente a la luz del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico o una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente en una solución acuosa, que comprende añadir un cloruro metálico soluble en agua a una solución acuosa que comprende ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico o una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente,

(10) el preparado líquido acuoso según se define en cualquiera de los apartados (1) a (6) anteriormente mencionados, para su uso en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, polinosis y rinitis alérgica.

15 En la presente invención, como sal de adición de ácido del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi] piperidino]butírico aceptable farmacéuticamente, pueden mencionarse hidrobromuro, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, propionato, hidroxiacetato, 2-hidroxiopropionato, piruvato, malonato, succinato, maleato, fumarato, dihidroxifumarato, oxalato, benzoato, cinamato, salicilato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato, 4-aminosalicilato. De estas sales de adición de ácido, el benzenosulfonato y el benzoato son  
20 más preferibles, y el monobenzenosulfonato es particularmente preferible.

El ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico y una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente puede prepararse, por ejemplo, por los métodos descritos en los documentos JP-B-5-33953 y JP-A-2000-198784.

25 En el preparado líquido acuoso de la presente invención, el contenido de ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico o una sal del mismo aceptable farmacológicamente como monobenzenosulfonato, está generalmente indicado por un límite inferior de aproximadamente 0,1 % p/v, preferentemente 0,3 % p/v, más preferentemente 0,5 % p/v, y un límite superior de aproximadamente 2,0 % p/v, preferentemente 1,5 % p/v, que aumentan o disminuyen apropiadamente dependiendo del objeto de uso y del grado de los síntomas.

30 En la presente invención, como cloruro metálico soluble en agua preferible, cabe mencionar los cloruros metálicos alcalinos tales como cloruro sódico, cloruro potásico y similares, y cloruros metálicos alcalinotérreos tales como cloruro cálcico y similares, que pueden ser usados solos o en combinación de dos o más tipos de los mismos. Se prefiere particularmente el cloruro sódico.

35 En el preparado líquido acuoso de la presente invención, el contenido de cloruro metálico soluble en agua está generalmente indicado por un límite inferior de 0,15 % p/v y un límite superior de 1,5 % p/v, preferentemente un límite inferior de 0,2 % p/v y un límite superior de 1,2 % p/v. En particular, como cloruro sódico, es no menos de 0,15 % p/v, 0,2 % p/v, 0,3 % p/v, y no más de 1,0 % p/v, 0,8 % p/v, 0,6 % p/v. Como cloruro potásico, es no menos de 0,15 % p/v, 0,2 % p/v, 0,3 % p/v, y no más de 1,0 % p/v, 0,9 % p/v, 0,8 % p/v. Como cloruro cálcico y como dihidrato, es no menos de 0,2 % p/v, 0,3 % p/v, y no más de 1,5 % p/v, 1,2 % p/v.

40 Además, la concentración de estos cloruros metálicos solubles en agua se determina preferentemente como apropiada dentro del intervalo de concentración anteriormente mencionado, de forma que la presión osmótica es generalmente de 230 mOsm a 350 mOsm, en consideración de la cantidad de otros agentes isotónicos a añadir, tales como ácido bórico y similares, que no influyen en la estabilización.

Pueden añadirse apropiadamente varios aditivos que se usan generalmente, como agentes tampón, conservantes, quelantes, saborizantes y similares, al preparado líquido acuoso de la presente invención.

45 Como tampón, por ejemplo, cabe mencionar tampón fosfato, tampón borato, tampón citrato, tampón tartrato, tampón acetato, amino ácido y similares. Como conservante, por ejemplo, cabe mencionar sales de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, gluconato de clorhexidina y similares, ésteres de ácido parahidroxibenzoico tales como parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y similares, ácido sórbico y una sal del mismo, y similares. Como agente quelante, cabe mencionar edetato disódico, ácido cítrico y similares. Como saborizante, cabe  
50 mencionar 1-mentol, borneol, alcanfor, aceite de eucalipto y similares.

El pH del preparado líquido acuoso de la presente invención se ajusta en no menos de 4, 5, 6, y no más de 8,5, 8.

En el preparado líquido acuoso de la presente invención, pueden añadirse apropiadamente otros tipos iguales o diferentes de ingredientes eficaces, siempre y cuando no se altere el objeto de la presente invención.

5 Como preparado líquido acuoso de la presente invención, cabe mencionar un colirio, gotas nasales, gotas óticas y similares. Cuando el preparado líquido acuoso de la presente invención se usa como gotas nasales, puede prepararse en un propulsor.

El preparado líquido acuoso de la presente invención puede obtenerse por un método de producción conocido, tal como un método descrito en el preparado líquido o colirio de General Rules for Preparations in the Japanese Pharmacopoeia 14<sup>a</sup> Edición.

10 El preparado líquido acuoso de la presente invención puede ser usado para animales de sangre caliente (p. ej. personas, ratas, ratones, conejos, animales vacunos, cerdos, perros, gatos y similares).

15 Cuando el preparado líquido acuoso de la presente invención se usa, por ejemplo, como colirio, puede utilizarse para la conjuntivitis alérgica, el catarro primaveral, la polinosis y dolencias similares. Su dosis cuando, por ejemplo, se instala en el ojo de un adulto un colirio de la presente invención que comprende 1,0 % p/v de ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico monobenzenosulfonato (que en adelante se denominará besilato de bepotastina), es 1 ó 2 gotas por instilación, que se administra de 3 a 6 veces al día por instilación en el ojo. La frecuencia puede aumentarse o disminuirse apropiadamente dependiendo del grado de los síntomas.

**Modo mejor para llevar a cabo la invención.**

20 La presente invención se explica con más detalle por referencia a los Ejemplos experimentales y Ejemplos, que no han de considerarse limitantes.

**Ejemplo experimental 1.** Efecto del cloruro metálico soluble en agua sobre la estabilidad a la luz del besilato de bepotastina.

Método de ensayo

25 Los preparados líquidos acuosos (Formulaciones 1 a 6) que se muestran a continuación [Tabla 1], que contenían besilato de bepotastina, fueron preparados de acuerdo con métodos convencionales y se introdujeron en ampollas de vidrio a razón de 5 mL cada una. Usando un medidor de atenuación de vida larga (FAL-25AX-Ec fabricado por SUGA TEST INSTRUMENTS Co., Ltd.), se irradió una luz correspondiente a no menos de 200 W-h/m<sup>2</sup> en una energía total de radiación del ultravioleta cercano (tiempo de irradiación: 23 - 34 hr), y se observó el aspecto de cada preparado líquido formulado. La cuantía de la exposición a la luz se midió mediante un sistema de actinometría química de quinina descrito en Drug Approval and Licensing Procedures in Japan 2001.

Tabla 1

Formulación	1	2	3	4	5	6
besilato de bepotastina	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g
cloruro sódico	-	0,1 g	0,2 g	0,3 g	-	-
cloruro potásico	-	-	-	-	0,79 g	-
cloruro cálcico 2H <sub>2</sub> O	-	-	-	-	-	1,18 g
hidróxido sódico	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada
cantidad total	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7,0	7,0	6,7	6,9	6,7	6,8

Resultados del ensayo

35 El aspecto después de la irradiación con luz era verde negruzco en la Formulación 1, y se observó un precipitado. Era ligeramente verde oscuro-amarillo pálido en la Formulación 2, y se observó un ligero precipitado. Las formulaciones 3 a 6 no cambiaron desde inmediatamente después de la preparación y eran amarillo pálido y transparentes. Los resultados indican que la adición de un cloruro metálico soluble en agua en no menos de un 0,2 % p/v mejora la estabilidad del besilato de bepotastina bajo condiciones de irradiación con luz.

**Ejemplo experimental 2:** Efecto del ácido bórico y la glicerina sobre la estabilidad a la luz del besilato de bepotastina.

Método de ensayo

- 5 Los preparados líquidos acuosos (formulaciones 7 a 9) que se muestran a continuación [Tabla 2], que contenían besilato de bepotastina, fueron preparados de acuerdo con métodos convencionales y procesados de la misma manera que en el Ejemplo experimental 1, y se observó el aspecto de cada preparado líquido formulado.

Tabla 2

Formulación	7	8	9
besilato de bepotastina	1,5 g	1,5 g	1,5 g
dihidrógeno fosfato sódico dihidrato	0,1 g	-	-
ácido bórico	-	1,0 g	0,5 g
cloruro sódico	0,6 g	-	-
glicerina	-	0,5 g	2,0 g
cloruro de benzalconio	0,005 g	0,005 g	0,005 g
hidróxido sódico	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada
cantidad total	100 mL	100 mL	100 mL
pH	6,8	6,8	6,8

Resultados del ensayo

- 10 El aspecto después de la irradiación con luz no cambió desde inmediatamente después de la preparación y era amarillo pálido y transparente para la Formulación 7 que comprende cloruro sódico, pero verde negruzco para las Formulaciones 8 y 9 que comprenden ácido bórico y glicerina, y se observó un precipitado. Los resultados indican que la adición de ácido bórico y glicerina no consigue mejorar la estabilidad del besilato de bepotastina bajo condiciones de irradiación con luz.
- 15 **Ejemplo experimental 3:** Efecto del pH y de la concentración de besilato de bepotastina sobre la estabilidad a la luz del besilato de bepotastina.

Método de ensayo

- 20 Los preparados líquidos acuosos (Formulaciones 10 a 12) mostradas en la Tabla 3 que sigue, que contenían besilato de bepotastina, fueron preparados de acuerdo con métodos convencionales y procesados de la misma manera que en el Ejemplo experimental 1, y se observó el aspecto de cada preparado líquido formulado.

Tabla 3

Formulación	10	11	12
besilato de bepotastina	1,5 g	1,5 g	0,1 g
dihidrógeno fosfato sódico dihidrato	0,1 g	0,1 g	0,1 g
cloruro sódico	0,6 g	0,6 g	0,82 g
cloruro de benzalconio	0,005 g	0,005 g	0,005 g
hidróxido sódico	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada
cantidad total	100 mL	100 mL	100 mL
pH	4,0	8,5	6,8

Resultados del ensayo

- 25 El aspecto después de la irradiación con luz no cambió desde inmediatamente después de la preparación y era amarillo pálido y transparente para la Formulación 10 (pH 4) y la Formulación 11 (pH 8,5) que comprende cloruro sódico. Además, el aspecto no cambió desde inmediatamente después de la preparación y era incoloro y transparente para la Formulación 12 que tiene una concentración de besilato de bepotastina de 0,1 % p/v. Estos resultados y los resultados de la Formulación 7 (pH 6,8) en el Ejemplo experimental 2 indican que la adición de cloruro sódico, que es un cloruro metálico soluble en agua, mejora la estabilidad a la luz del besilato de bepotastina a pH 4 – 8,5.
- 30 Además, indican que la estabilidad a la luz del besilato de bepotastina mejora en el intervalo de concentración de 0,1 % p/v a 1,5 % p/v.

**Ejemplo experimental 4:** Efecto de la concentración de besilato de bepotastina y el pH sobre la estabilidad a la luz del besilato de bepotastina en un preparado acuoso que comprende glicerina.

Método de ensayo

- 5 Los preparados líquidos acuosos (Formulaciones 13 a 17) mostrados en la Tabla 4 que sigue, que contenían besilato de bepotastina, fueron preparados de acuerdo con métodos convencionales y procesados de la misma manera que en el Ejemplo experimental 1, y se observó el aspecto de cada preparado líquido formulado.

Tabla 4

Formulación	13	14	15	16	17
besilato de bepotastina	0,5 g	1,0 g	1,5 g	1,5 g	1,5 g
dihidrógeno fosfato sódico dihidrato	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g
glicerina	2,2 g	2,0 g	1,7 g	1,7 g	1,7 g
cloruro de benzalconio	0,005 g	0,005 g	0,005 g	0,005 g	0,005 g
hidróxido sódico	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada	cantidad adecuada
cantidad total	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	6,8	6,8	4,0	6,8	8,5

Resultados del ensayo

- 10 El aspecto después de la irradiación con luz era verde negruzco pálido para la Formulación 13 y verde negruzco para la Formulación 14, y se observó un precipitado en las dos Formulaciones. Los resultados indican que la adición de glicerina tiene por resultado la coloración del besilato de bepotastina a un color verde negruzco, incluso a una concentración baja.

- 15 La formulación 15 (pH 4) se puso azul y se observó un precipitado. La formulación 16 (pH 6,8) se puso verde negruzca y se observó un precipitado. La formulación 17 (pH 8,5) se puso pardo amarillenta pero no se observó precipitación. Los resultados indican que el besilato de bepotastina es extremadamente inestable a un pH próximo a la neutralidad. Los resultados también indican que la glicerina no mejora la estabilidad a la luz del besilato de bepotastina en el intervalo de pH de 4 a 8,5. Cuando se añadió 3,3 % p/v de glucosa o manitol en vez de la glicerina de la formulación 16, se desarrolló un color verde negruzco y se observó un precipitado. Estos resultados indican que un cloruro metálico soluble en agua mejora la estabilidad a la luz del besilato de bepotastina, y que los agentes isotónicos tales como la glicerina, sacáridos y similares no mejoran la estabilidad a la luz del besilato de bepotastina.

**Ejemplo 1:** Colirio

- 25 besilato de bepotastina 0,3 g  
 dihidrógeno fosfato sódico dihidrato 0,1 g  
 cloruro sódico 0,79 g  
 cloruro de benzalconio 0,005 g  
 hidróxido sódico cantidad adecuada  
 agua purificada estéril cantidad total 100 mL  
 pH 6,8

- 30 Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

**Ejemplo 2:** Colirio

- 35 besilato de bepotastina 0,5 g  
 dihidrógenofosfato sódico dihidrato 0,1 g  
 cloruro sódico 0,76 g  
 cloruro de benzalconio 0,005 g  
 hidróxido sódico cantidad adecuada  
 agua purificada estéril cantidad total 100 mL  
 pH 6,8

Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

- 40 **Ejemplo 3:** Colirio

## ES 2 371 340 T3

	besilato de bepotastina	1,0 g
	dihidrógenofosfato sódico dihidrato	0,1 g
	cloruro sódico	0,68 g
	cloruro de benzalconio	0,005 g
5	hidróxido sódico	cantidad adecuada
	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 6,8

Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

### Ejemplo 4: Colirio

10	besilato de bepotastina	1,5 g
	acetato sódico trihidrato	0,1 g
	cloruro sódico	0,6 g
	cloruro de benzalconio	0,005 g
	hidróxido sódico	cantidad adecuada
15	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 4,0

Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

### Ejemplo 5: Colirio

20	besilato de bepotastina	1,5 g
	ácido epsilon-aminocaproico	0,1 g
	cloruro sódico	0,6 g
	cloruro de benzalconio	0,005 g
	hidróxido sódico	cantidad adecuada
25	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 4,0

Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

### Ejemplo 6: Colirio

30	besilato de bepotastina	1,5 g
	ácido cítrico	0,1 g
	cloruro sódico	0,6 g
	cloruro de benzalconio	0,005 g
	hidróxido sódico	cantidad adecuada
	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 6,8

35 Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

### Ejemplo 7: Colirio

40	besilato de bepotastina	1,5 g
	taurina	0,1 g
	cloruro sódico	0,6 g
	cloruro de benzalconio	0,005 g
	hidróxido sódico	cantidad adecuada
	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 8,5

Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

### 45 Ejemplo 8: Colirio

	besilato de bepotastina	1,5 g
	dihidrógenofosfato sódico dihidrato	0,1 g
	cloruro sódico	0,6 g



	parahidroxibenzoato de metilo	0,026 g
	parahidroxibenzoato de propilo	0,014 g
	hidróxido sódico	cantidad adecuada
5	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 6,8

Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

**Ejemplo 9:** Colirio

	besilato de bepotastina	1,5 g
	dihidrógenofosfato sódico dihidrato	0,1 g
10	cloruro sódico	0,6 g
	sorbato potásico	0,27 g
	hidróxido sódico	cantidad adecuada
	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 6,8

15 Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

**Ejemplo 10:** Colirio

	besilato de bepotastina	1,5 g
	dihidrógenofosfato sódico dihidrato	0,1 g
20	cloruro sódico	0,6 g
	gluconato de clorhexidina	0,005 g
	hidróxido sódico	cantidad adecuada
	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 6,8

25 Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

**Ejemplo 11:** Colirio

	besilato de bepotastina	1,5 g
	dihidrógenofosfato sódico dihidrato	0,1 g
30	cloruro sódico	0,6 g
	cloruro de benzalconio	0,005 g
	hidróxido sódico	cantidad adecuada
	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 6,8

Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se prepara un colirio por un método convencional.

35 **Ejemplo 12:** gotas nasales

	besilato de bepotastina	1,0 g
	dihidrógenofosfato sódico dihidrato	0,1 g
	cloruro sódico	0,68 g
40	cloruro de benzalconio	0,005 g
	hidróxido sódico	cantidad adecuada
	agua purificada estéril	cantidad total 100 mL
		pH 6,8

Usando los ingredientes anteriormente mencionados, se preparan unas gotas nasales por un método convencional.

**Aplicabilidad industrial**

45 En la presente invención, la estabilidad a la luz del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil) metoxi]piperidino]butírico o una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente, en particular del besilato de bepotastina, que es el monobencenosulfonato, puede mejorarse añadiendo un cloruro metálico soluble en agua a un preparado líquido acuoso que comprende ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico o una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente, y puede obtenerse un preparado líquido acuoso estable. Dado que  
50 puede obtenerse un preparado líquido acuoso estable a la luz por el método de estabilización frente a la luz de la

presente invención, el preparado líquido acuoso de la presente invención se usa ventajosamente para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, el catarro primaveral, la polinosis, la rinitis alérgica y dolencias similares.

## REIVINDICACIONES

- 5 1ª. Un preparado líquido acuoso que comprende una sal de adición de ácido del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino] butírico y un cloruro metálico soluble en agua, en el que dicha sal de adición de ácido se elige entre hidrobromuro, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, propionato, hidroxiacetato, 2-hidroxiacetato, piruvato, malonato, succinato, maleato, fumarato, dihidroxifumarato, oxalato, benzoato, cinamato, salicilato, metanosulfonato, etanosulfonato, becenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y 4-aminosalicilato.
- 2ª. El preparado líquido acuoso según la reivindicación 1ª, en el que el cloruro metálico tiene una concentración elegida entre el intervalo de una concentración límite inferior de 0,15 % p/v y una concentración límite superior de 1,5 % p/v.
- 10 3ª. El preparado líquido acuoso según las reivindicaciones 1ª o 2ª, en el que el cloruro metálico es al menos un tipo elegido entre cloruro sódico, cloruro potásico y cloruro cálcico.
- 4ª. El preparado líquido acuoso según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que la sal de adición de ácido del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico tiene una concentración elegida en el intervalo de una concentración límite inferior de 0,1 % p/v y una concentración límite superior de 2,0 % p/v.
- 15 5ª. El preparado líquido acuoso según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en el que dicha sal de adición de ácido es ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico monobenzenosulfonato.
- 6ª. El preparado líquido acuoso según las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que el preparado líquido acuoso tiene un pH en el intervalo de 4 a 8,5.
- 7ª. El preparado líquido acuoso según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, que es un colirio.
- 20 8ª. El preparado líquido acuoso según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, que son gotas nasales.
- 9ª. Un método de estabilización frente a la luz del ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico o una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente en una solución acuosa, que comprende añadir un cloruro metálico soluble en agua a una solución acuosa que comprende ácido (+)-(S)-4-[4-[(4-clorofenil)(2-piridil)metoxi]piperidino]butírico o una sal de adición de ácido del mismo aceptable farmacéuticamente,
- 25 10ª. El preparado líquido acuoso según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, para su uso en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, polinosis y rinitis alérgica.