

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 502**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2010 E 10735130 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2453872**

54 Título: **Pauta terapéutica de pulverización nasal de olopatadina para niños**

30 Prioridad:

17.07.2009 US 226469 P

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

03.12.2013

73 Titular/es:

**ALCON RESEARCH, LTD. (100.0%)
6201 South Freeway, Mail Code TB4-8
Fort Worth, TX 76134-2099 , US**

72 Inventor/es:

WALL, MICHAEL, G.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 502 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

Pauta terapéutica de pulverización nasal de olopatadina para niños

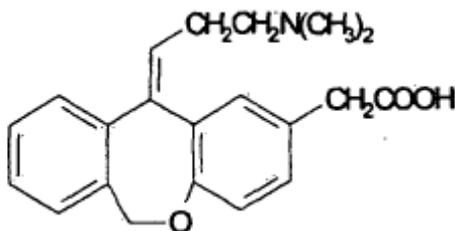
Antecedente de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones tópicas utilizadas para tratar enfermedades alérgicas e inflamatorias. De forma más concreta, la presente invención se refiere a formulaciones de olopatadina para tratar y/o evitar trastornos alérgicos o inflamatorios de la nariz en niños

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Como se enseña en las patentes de los Estados Unidos N^{os} 4.871.865 y 4.923.892, ambas transferidas a Burroughs Wellcome Co. ("las Patentes de Burroughs Wellcome"), determinados derivados de ácido carboxílico de doxepina, que incluyen olopatadina (nombre químico: ácido Z-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidrobenz[b,e]oxepina-2-acético), tiene actividad antihistamina y antiasmática. Estas dos patentes clasifican los derivados de ácido carboxílico de doxepina como estabilizantes de los mastocitos con acción antihistamínica, ya que se cree que inhiben la liberación de autacoides (es decir, histamina, serotonina, y similares) procedentes de los mastocitos e
- 15 inhiben directamente los efectos de la histamina sobre los tejidos diana. Las Patentes de Burroughs Wellcome enseñan diversas formulaciones farmacéuticas que contienen los derivados de ácido carboxílico de doxepina, que incluyen formulaciones para pulverización nasal y oftálmica. Véase, por ejemplo, Col 7 – 26, y los Ejemplos 8 (H) y 8 (I) de la patente n^o 4.871865.

- 20 La Patente de los Estados Unidos N^o 5.116.863, transferida a Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., ("la patente de Kyowa"), enseña que los derivados de ácido acético de doxepina y, en particular, olopatadina, tienen actividad antialérgica y antiinflamatoria. Olopatadina es la forma cis del compuesto que tiene la fórmula:



- 25 Las formas del medicamento que enseña la patente de Kyowa para los derivados de ácido acético de la doxepina incluyen una amplia gama de vehículos aceptables; sin embargo, solo se mencionan las formas de administración por vía oral y mediante inyección.

- 30 La Patente de los Estados Unidos 5.641.805, transferida a Alcon Laboratories, Inc. y a Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., enseña formulaciones oftálmicas tópicas que contienen olopatadina para el tratamiento de enfermedades alérgicas de los ojos. De acuerdo con la patente n^o 5.641.805, las formulaciones tópicas pueden ser disoluciones, suspensiones o geles. Las formulaciones contienen olopatadina, un agente isotónico y "si se requiere, un conservante, un agente tamponante, un estabilizante, un vehículo viscoso y similares". Véase Col. 6, líneas 30 - 43. "Poli(alcohol vinílico), , polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico) o similares" se mencionan como vehículo viscoso. Véase Col. 6, líneas 55-57.

- 35 PATANOL[®] (disolución oftálmica de clorhidrato de olopatadina) al 0,1 % es un producto de olopatadina comercialmente disponible para uso oftálmico. De acuerdo con su información de etiquetado, contiene clorhidrato de olopatadina equivalente a olopatadina al 0,1 %, cloruro de benzalconio al 0,01 %, y cantidades sin especificar de cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua purificada.

- 40 PATANASE[®] (pulverización nasal de clorhidrato de olopatadina) de olopatadina al 0,6 % es un producto de olopatadina comercialmente disponible para uso nasal. De acuerdo con su información de etiquetado, contiene clorhidrato de olopatadina equivalente a olopatadina al 0,1 %, cloruro de benzalconio al 0,01 %, y cantidades sin especificar de sodio, edetato disódico, fosfato de sodio dibásico, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua purificada. La Publicación de Patente de los Estados Unidos n^o 2007142458 da a conocer formulaciones de olopatadina para pulverización nasal.

- 45 De forma inesperada, se ha descubierto que la pulverización nasal de olopatadina puede proporcionar un alivio mejorado de los síntomas de alergia en niños cuando se administra la pulverización nasal en dosis más pequeñas con respecto a dosis más grandes, que se han administrado tradicionalmente a adultos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para administrar olopatadina en forma de una pulverización nasal que es particularmente deseable para niños. La presente invención proporciona también un producto farmacéutico deseable para administrar la pulverización nasal a niños. Las formulaciones de la presente invención son disoluciones acuosas que comprenden aproximadamente olopatadina al 0,6 % y son eficaces como productos para el tratamiento de los trastornos alérgicos o inflamatorios de la nariz.

De acuerdo con el procedimiento, se administra una primera cantidad de olopatadina a los orificios nasales de un niño durante un primer periodo de tiempo. A continuación se administra una segunda cantidad de olopatadina a los orificios nasales del niño durante un segundo periodo de tiempo. La primera cantidad y la segunda cantidad son cada una de al menos aproximadamente 0,9 mg pero no más de aproximadamente 1,5 mg. Además, el primer periodo de tiempo y el segundo periodo de tiempo de la administración están separados por un periodo de tiempo intermedio que es de al menos cuatro horas pero que es de menos de veinticuatro horas. Normalmente, el primer periodo de tiempo y el segundo periodo de tiempo son ambos menores de dos minutos. El término "niño" puede significar cualquier individuo con una edad inferior a 12 años, pero preferentemente, significa un individuo que tiene al menos 2 años de edad, de forma más preferible de al menos 6 años de edad pero no tiene más de 11 años de edad o tiene menos de 12 años de edad. La primera cantidad y la segunda cantidad se administran normalmente a partir de un frasco para pulverización nasal a los orificios nasales. Adicionalmente, cada una de la primera cantidad y la segunda cantidad se administran de forma típica a los orificios nasales del niño utilizando una única pulverización nasal procedente del frasco para pulverización nasal en cada orificio. La primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina se pueden administrar diariamente (es decir, la primera cantidad y la segunda cantidad se pueden administrar cada una en periodos consecutivos de 24 horas) durante múltiples días (por ejemplo, al menos 15, 30, 45 o más días). Por ejemplo, las cantidades se pueden administrar diariamente durante la totalidad de la estación de alergia.

El producto farmacéutico de olopatadina comprende normalmente un pulverizador nasal que contiene una composición de pulverización nasal de olopatadina e instrucciones para la administración de la pulverización nasal a un niño al que se proporciona lo anterior. La administración de la pulverización nasal de acuerdo con las instrucciones da como resultado la administración de olopatadina de acuerdo con la siguiente pauta terapéutica:

i) administración de una primera cantidad de olopatadina a los orificios nasales durante un primer periodo de tiempo en el que el primer periodo de tiempo es menor de dos minutos y en el que el niño tiene al menos 4 años de edad pero no más de 11 años de edad o tiene menos de 12 años de edad y en el que la primera cantidad es de al menos aproximadamente 0,9 mg pero no más de aproximadamente 1,5 mg; y ii) la administración de una segunda cantidad de olopatadina a los orificios nasales del niño durante un segundo periodo de tiempo en el que el segundo periodo de tiempo es menor de dos minutos y en el que el primer periodo de tiempo y el segundo periodo de tiempo están separados por un periodo de tiempo intermedio que es de al menos cuatro horas pero de menos de veinticuatro horas y el segundo periodo de tiempo es de menos de dos minutos y en el que la segunda cantidad es al menos aproximadamente de 0,9 mg pero no es más de aproximadamente 1,5 mg.

De nuevo, la primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina se pueden administrar diariamente durante múltiples días.

En una realización preferida, la composición para la pulverización nasal incluye o consiste esencialmente en lo siguiente:

- a) 0,54 – 0,62 % (p/v) de olopatadina en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de olopatadina;
- b) una sal de fosfato en una cantidad equivalente a un 0,2 – 0,8 % (p/v) de fosfato de sodio dibásico, en el que la sal de fosfato se selecciona entre el grupo que consiste en fosfato de sodio monobásico; fosfato de sodio dibásico; fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico; y fosfato de potasio tribásico;
- c) 0,3 – 0,6 % (p/v) de NaCl;
- d) un agente de ajuste del pH en una cantidad suficiente para dar lugar que la composición tenga un pH de 3,6 – 3,8
- e) 0,005 – 0,015 % (p/v) de cloruro de benzalconio
- f) 0,005 – 0,015 % (p/v) de edetato disódico; y
- g) agua

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que, para niños, dosis más bajas de una pulverización nasal de olopatadina pueden llevar a cabo mejor el alivio de los síntomas de alergia, particularmente el alivio de los síntomas nasales de la alergia, que dosis mayores de olopatadina. Este es, concretamente, el caso de los niños de edades comprendidas entre cuatro y once años. De acuerdo con esto, se ha desarrollado una pauta

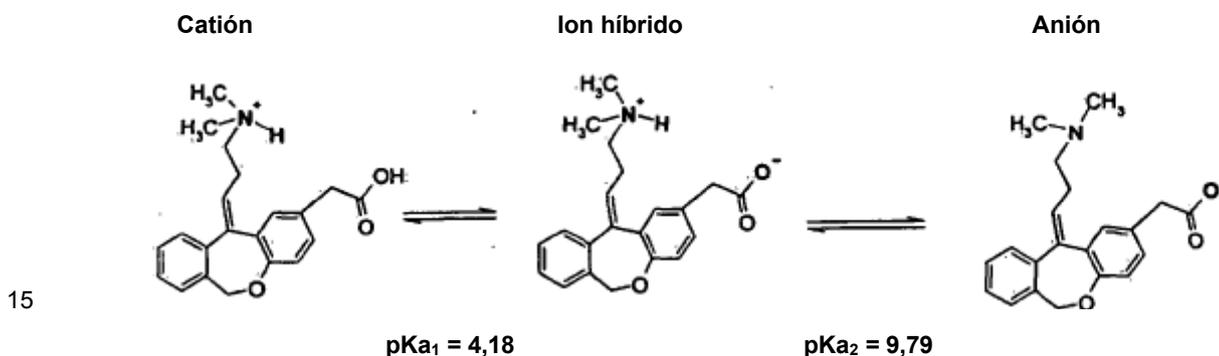
terapéutica para la administración nasal de olopatadina mediante pulverización nasal a niños.

A no ser que se indique en contra, todas las cantidades de componentes se representan en una base en % (p/v) y todas las referencias a cantidades de olopatadina son para una olopatadina en forma de base libre.

Olopatadina es un compuesto conocido que se puede obtener mediante los procedimientos dados a conocer en la Patente de los Estados Unidos N° 5.116.863. Las formulaciones de disolución de la presente invención contienen 0,54-0,72% de olopatadina. Preferentemente, las formulaciones de disolución contienen 0,6% de olopatadina.

Olopatadina tiene a la vez un grupo funcional carboxílico ($pK_{a1} = 4,18$) y un grupo amino terciario ($pK_{a2} = 9,79$). Existen en diferentes formas iónicas dependiendo del pH de la disolución. Olopatadina existe de forma predominante con ion híbrido en el intervalo de pH entre los dos valores de pK_a con un grupo carboxílico cargado negativamente y un grupo amino terciario cargado positivamente. El punto isoeléctrico del ion híbrido de olopatadina se encuentra a pH 6,99. A un pH menor que pK_{a1} , la olopatadina catiónica (con un grupo amino terciario de ion híbrido) es dominante. A un pH mayor que pK_{a2} , la olopatadina aniónica (con un grupo carboxílico ionizado) es dominante.

Equilibrio ácido-base de Olopatadina



En muchas moléculas de ion híbrido, tales como diversos aminoácidos, las interacciones iónicas intramoleculares no son significativas o no existen. Pero la estructura de la olopatadina es tal que las interacciones intramoleculares existen y son significativas, debido posiblemente a la distancia y al ángulo de unión entre los grupos funcionales cargados de forma opuesta. Esta interacción reduce eficazmente el carácter iónico y dipolar de la molécula. El efecto neto de las interacciones intramoleculares entre los grupos funcionales cargados de forma opuesta es la reducción de la solubilidad en agua de la olopatadina. La olopatadina tiene el perfil de solubilidad del pH que se muestra en las Figuras 1A (teórico) y 1B (obtenido usando el tampón fosfato).

En general, la olopatadina se añadirá en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de olopatadina incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato, sales de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato y citrato; sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio; sales metálicas tales como sal de aluminio y sal de cinc, y sales de adición de aminas orgánicas tales como la sal de adición de trietilamina (conocida también como trometamina), la sal de adición de morfina y la sal de adición de piperidina. La forma más preferida de olopatadina para uso en las composiciones de disolución de la presente invención es la sal de clorhidrato del ácido (Z)-11-(3-dimetilaminopropilideno)-6,11-dihidro-dibenz-[b,e]oxepin-2-acético. Cuando se añade olopatadina a las composiciones de la presente invención en esta forma de sal, 0,665 % de clorhidrato de olopatadina es equivalente a 0,6 % de olopatadina en forma de base libre. Preferentemente, las composiciones de la presente invención comprenden aproximadamente un 0,665 % de clorhidrato de olopatadina.

Además de la olopatadina, las composiciones para disolución acuosa de la presente invención comprenden una sal de fosfato. La sal de fosfato no solo ayuda a mantener el pH de las composiciones en el intervalo de pH objetivo de 3,5 – 3,95 por su contribución a la capacidad tamponante de las composiciones, sino que también ayuda a solubilizar la olopatadina. Las sales de fosfato adecuadas para uso en las composiciones de la presente invención incluyen fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, y fosfato de potasio tribásico. La sal de fosfato más preferida es fosfato de sodio dibásico. Las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad de sal de fosfato equivalente (sobre una base de contribución a la osmolalidad) a 0,2 – 0,8 %, preferentemente 0,3 – 0,7 %, y lo más preferible 0,4 – 0,6 % de fosfato de sodio dibásico. En una realización preferida, la sal de fosfato es fosfato de sodio dibásico a una concentración de 0,4 – 0,6 % (p/v). En una realización más preferida, las composiciones contienen un 0,5 % (p/v) de fosfato de sodio dibásico.

El tampón fosfato se usa de forma habitual en las composiciones farmacéuticas acuosas formuladas con un pH cercano a la neutralidad. El tampón fosfato ($pK_{a1} = 2,12$, $pK_{a2} = 7,1$, $pK_{a3} = 12,67$) no se seleccionaría normalmente para una composición acuosa con un intervalo de pH objetivo de 3,5 – 3,95, debido a que tiene una baja capacidad

tamponante en esta región. En las composiciones farmacéuticas acuosas se utilizan comúnmente otros agentes tamponantes entre los que incluyen tampones de acetato, citrato y borato, pero que no son adecuados para su uso en las composiciones nasales tópicas de la presente invención. Los tampones de borato no son adecuados debido a que no tienen ninguna capacidad tamponante significativa en el intervalo de pH de 3,5 – 3,95. Aunque los tampones de acetato y citrato tienen una capacidad tamponante en esta región, no son preferidos debido a que tienen el potencial de producir irritación a los tejidos de la mucosa nasal y un sabor y/u olor indeseables.

Además de la olopatadina y la sal de fosfato, las composiciones de la presente invención comprenden cloruro de sodio como agente de ajuste de la tonicidad. Las composiciones contienen cloruro de sodio en una cantidad suficiente para dar lugar a que la composición final tenga una osmolalidad nasalmente aceptable, preferentemente 240 – 350 mOsm/kg. Lo más preferible, la cantidad de cloruro de sodio en las composiciones de la presente invención es una cantidad suficiente para dar lugar a que las composiciones tengan una osmolalidad de 260 – 330 mOsm/kg. En una realización preferida, las composiciones contienen 0,3 – 0,6 % de cloruro de sodio. En una realización más preferida, la composición contiene 0,35 - 0,55 de cloruro de sodio, y en la realización más preferida, la composición contiene 0,35 – 0,45 % de cloruro de sodio.

Las composiciones de la presente invención contienen también un agente de ajuste del pH farmacéuticamente aceptable. Dichos agentes ajustadores del pH se conocen e incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico (HCl) e hidróxido de sodio (NaOH). Las composiciones de la presente invención contienen preferentemente una cantidad de agente de ajuste del pH suficiente para obtener una composición de pH de 3,5 – 3,95 y, de forma más preferible, un pH de 3,6 – 3,8.

En una realización, las composiciones acuosas de la presente invención consisten esencialmente en olopatadina, tampón fosfato, cloruro de sodio un agente de ajuste del pH, y agua, y tienen un pH entre 3,5 – 3,95. Estas composiciones se pueden preparar como composiciones estériles y envasarse en recipientes de aerosol presurizados multidosis para evitar la contaminación microbiana. En otra realización, las composiciones acuosas de la presente invención contienen un conservante y un agente quelante de tal manera que las composiciones están homologadas según los criterios del Formulario XXX Nacional/Farmacopea de los Estados Unidos para la eficacia antimicrobiana, y de forma más preferible, según los criterios de la 5ª Edición de la Farmacopea Europea para la preservación antimicrobiana (patrones de eficacia de conservante de la Pharm. Eur. B). Los conservantes adecuados incluyen el éster del ácido p-hidroxibenzoico, cloruro de benzalconio, bromuro de benzododecinio, y similares. Los agentes quelantes adecuados incluyen edetato de sodio y similares. El ingrediente conservante más preferido para uso en las composiciones de la presente invención es cloruro de benzalconio (“BAC”). La cantidad de cloruro de benzalconio es preferentemente de 0,005 – 0,015, y de forma más preferible 0,01 %. El agente quelante más preferido es edetato disódico (“EDTA”). La cantidad de edetato disódico en las composiciones de la presente invención es preferentemente de 0,005 – 0,015 %, y de forma más preferible 0,01 %.

Las composiciones en disolución acuosa de la presente invención no contienen un ingrediente polimérico previsto para aumentar la solubilidad de la olopatadina o la estabilidad física de la disolución. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención no contienen polivinilpirrolidona, poli(ácido estirenosulfónico), poli(alcohol vinílico), poli(ácido vinilacrílico), hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o goma xantana.

Las composiciones de la presente invención se envasan preferentemente en recipientes de plástico opacos. Un recipiente preferido es un recipiente de polietileno de alta densidad equipado con una bomba de pulverización. Preferentemente, el envase está diseñado para proporcionar las características de pulverización descritas en la publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos, del solicitante y en tramitación con N° 2006/0110328.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar la rinitis alérgica que comprende administrar por vía tópica a las cavidades nasales una composición que contenga aproximadamente 0,6 % de olopatadina, tampón fosfato, cloruro de sodio, un agente de ajuste del pH, y agua. Las composiciones contienen opcionalmente uno o más ingredientes conservantes. Preferentemente, las composiciones se administran de tal manera que 600 mcg de olopatadina (por ejemplo, 600/mcg por 100 microlitros de pulverización x una pulverización) se administran a cada orificio nasal dos veces por día.

El Ejemplo 1 siguiente proporciona una composición de pulverización nasal de olopatadina preferida

Ejemplo 1: Disolución nasal que se puede administrar por vía tópica

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad (%, p/v)
Clorhidrato de olopatadina	0,665 ^a
Cloruro de benzalconio	0,01
Edetato disódico, dihidrato	0,01
Cloruro de sodio	0,41

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (%, p/v)
Fosfato de sodio dibásico, anhidro	0,5
Ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio	Ajustar a pH 3,7 ± 0,1
Agua purificada	cs hasta 100
^a 0,665 % p/v de clorhidrato de olopatadina (665 mcg/100 microlitros de pulverización) es equivalente a 0,6 % p/v de olopatadina en forma de base (600 mcg/100 microlitros de pulverización)	

Se describe a continuación un procedimiento, a modo de ejemplo, para fabricar la composición nasal mostrada en la Tabla 1.

- 5 1. Tarar un recipiente de composición adecuado provisto de una barra de agitación magnética. Añadir aproximadamente el 80 % del peso del lote del agua purificada.
2. A la vez que se agita, añadir fosfato de sodio dibásico (anhidro), cloruro de sodio, edetato disódico, cloruro de benzalconio y clorhidrato de olopatadina
3. Añadir el equivalente a aproximadamente 0,55 de ácido clorhídrico 6 N por 100 ml de lote.
4. Dejar transcurrir un tiempo adecuado entre cada adición para la disolución de cada ingrediente.
- 10 5. Añadir agua purificada hasta aproximadamente un 90 % del peso final del lote.
6. Medir el pH y ajustar, si es necesario, a 3,7 con ácido clorhídrico 6 N (y/o 1 N) e hidróxido de sodio 1 N.
7. Ajustar hasta el peso final del lote con agua purificada (CS)
8. Medir el pH final.
9. Filtrar a través de una membrana de filtración de 0,2 µm.

- 15 De forma inesperada, se ha encontrado que la administración de cantidades relativamente menores de olopatadina a niños da como resultado un alivio más deseable de los síntomas de alergia que dosis mayores de olopatadina. De este modo, la presente invención proporciona una pauta terapéutica de dosificación particular, que se puede utilizar para conseguir el alivio deseado de la alergia. Tal como se usa en el presente documento, el término “niño” o “niños” incluye preferentemente solo individuos de menos de 12 años de edad en incluso de forma más preferible incluye solo individuos que tienen al menos 2 y de forma más preferible al menos 6 años de edad, pero no más de 11 años de edad.

- 25 De acuerdo con la pauta terapéutica, se administra una primera cantidad de olopatadina al orificio nasal de un niño durante un primer periodo de tiempo. A continuación, durante un segundo periodo de tiempo, se administra una segunda cantidad de olopatadina a los orificios nasales de este niño. La primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina son normalmente similares o sustancialmente equivalentes entre sí. La primera y la segunda cantidades son normalmente de al menos aproximadamente 0,9 miligramos (mg) y más normalmente de al menos aproximadamente 1,1 mg. La primera y la segunda cantidades son normalmente no mayores de aproximadamente 1,5 mg e incluso más normalmente no mayores de aproximadamente 1,3 mg. Los periodos de tiempo para la administración de la primera y la segunda cantidades de olopatadina (es decir, el primer y el segundo periodos de tiempo durante los cuales las cantidades se administran realmente a los orificios nasales) son normalmente menores de dos minutos y más normalmente menores de un minuto. Sin embargo, es preferible que estas cantidades se administren utilizando un pulverizador nasal para administrar una única pulverización de una disolución de pulverización nasal a cada orificio nasal del niño en el lapso de tiempo previsto. Las disoluciones de pulverización nasal preferidas y el pulverizador nasal se han descrito en el presente documento.

- 35 La administración de acuerdo con la presente invención requiere también que se permita transcurrir un lapso de tiempo concreto entre la administración de la primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina (es decir, entre el primer periodo de tiempo y el segundo periodo de tiempo). Este periodo de tiempo intermedio es normalmente de al menos cuatro horas y más normalmente al menos de ocho horas. Este periodo de tiempo intermedio es normalmente menor de veinte horas y más normalmente menor de dieciséis horas. Este periodo de tiempo intermedio puede normalmente conseguirse fácilmente administrando la primera cantidad por la mañana y la segunda cantidad por la noche. La primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina pueden administrarse cada una diariamente (es decir, cada una de la primera cantidad y la segunda cantidad pueden administrarse una vez en periodos consecutivos de 24 horas) durante múltiples días (por ejemplo, al menos 15, 30, 45 o más días). Por ejemplo, las cantidades se pueden administrar diariamente en una sesión de alergia.

- 45 La presente invención incluye también un producto farmacéutico para administrar la olopatadina de acuerdo con la pauta terapéutica de dosificación preferida. Dicho producto incluirá normalmente un pulverizador nasal tal como se ha descrito en el presente documento que contiene una disolución de pulverización nasal de olopatadina tal como se ha descrito en el presente documento. El producto incluirá también normalmente instrucciones para la administración de la disolución de pulverización nasal asociada con el pulverizador nasal. Dichas instrucciones pueden unirse (por ejemplo, adherirse) directamente al pulverizador nasal o se pueden proporcionar junto con el pulverizador nasal como parte de un envase (por ejemplo, proporcionadas en una bolsa o caja o unidas a una bolsa o caja en la cual se

proporciona el pulverizador nasal). La administración de la pulverización nasal de olopatadina de acuerdo con estas instrucciones dará como resultado que la primera cantidad y la segunda cantidad deseadas de olopatadina se administre a los orificios nasales de un niño de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, las instrucciones para administrar una única pulverización de una disolución nasal de olopatadina que tenga la formulación del Ejemplo 1 a cada orificio nasal de un niño una vez por la mañana y una vez por la noche dará como resultado que la administración de la primera y la segunda cantidades adecuadas de olopatadina se administren en tiempos adecuados relativamente entre sí.

Resultados del estudio

Como se ha sugerido anteriormente, la administración de cantidades relativamente menores de olopatadina de acuerdo con la pauta terapéutica descrita en el presente documento proporciona de forma inesperada una mejor eficacia en la disminución de los síntomas de alergia con respecto a la administración de la olopatadina administrada en cantidades relativamente mayores. En un estudio clínico, los niños se dividieron en un primer grupo y un segundo grupo. El primer grupo recibió una única pulverización por orificio nasal cada día por la mañana y la noche de bien una disolución para pulverización nasal de olopatadina de acuerdo con el ejemplo 1 o bien de placebo. El segundo grupo recibió dos pulverizaciones por orificio nasal cada día por la mañana y la noche de bien una disolución de pulverización nasal de olopatadina de acuerdo con el ejemplo 1 o bien de placebo durante un periodo de al menos 14 días hasta 24 días.

A cada uno de los niños en el primer grupo y el segundo grupo se les formuló una serie de preguntas relacionadas con sus síntomas de alergia. En particular, se preguntó a cada niño de cada grupo, entre otras preguntas, si habían experimentado un alivio reflexivo o instantáneo de los síntomas de alergia entre los que se incluían congestión nasal, secreción nasal, picor de nariz y estornudos. Las preguntas relacionadas con el alivio reflexivo indagaban si el paciente había experimentado alivio de un síntoma concreto desde su última evaluación de los síntomas. Las preguntas relacionadas con el alivio instantáneo indagaban si el paciente había sentido el alivio de los síntomas en el momento de formular la pregunta.

Las respuestas de los grupos de niños se analizaron estadísticamente para determinar si la administración de la disolución de pulverización nasal de olopatadina presentó una superioridad estadísticamente significativa en la mejora de los síntomas de alergia con respecto al placebo. En la tabla 2 se proporcionan los resultados:

TABLA 2

Parámetro de eficacia	Superioridad de la pulverización con olopatidina nasal, 2,4 mg/día (una pulverización por orificio nasal por la mañana y la noche) en comparación con la pulverización nasal con placebo	Superioridad de la pulverización nasal con olopatidina, 4,8 mg/día, (dos pulverizaciones por orificio nasal por la mañana y la noche) en comparación con la pulverización nasal con placebo
Picor de nariz reflexivo	Si	Si
Picor de nariz instantáneo	Si	No
Estornudos reflexivos	Si	No
Estornudos instantáneos	Si	No
Secreción nasal reflexiva	Si	No
Secreción nasal instantánea	Si	No
Congestión nasal reflexiva	No	No
Congestión nasal instantánea	Si	No
Superioridad sobre diversos parámetros de la eficacia	7	1

En la tabla 2, un “si” sugiere que un número estadísticamente significativo de niños sintieron que la administración de la pulverización nasal de olopatadina en la dosis indicada en la columna en la que reside “si” proporciona un alivio de los síntomas relacionados en la hilera en la que reside “si”. Un “no”, sin embargo, sugiere que lo mencionado no es el caso. Como se puede observar, fue más frecuente una diferencia estadísticamente significativa para la dosis menor de la pulverización nasal de olopatadina.

Se determinó la significancia estadística utilizando un valor p de 0,05 (es decir, un 5 % de oportunidades de obtener el resultado observado suponiendo que la hipótesis nula es verdadera) como línea divisora entre los resultados estadísticamente significativos y estadísticamente insignificantes. De esta manera, un resultado que muestra un valor p menor de 0,05 se considera estadísticamente significativo mientras que los resultados que muestran un valor p mayor de 0,05 se consideran estadísticamente insignificantes. Para ilustrar adicionalmente la significancia estadística de la capacidad de la dosis menor de pulverización nasal de olopatadina para reducir los síntomas de

alergia nasal, a continuación se proporciona la Tabla 3.

TABLA 3

	Congestión nasal		Secreción nasal		Picazón nasal		Estornudos	
	refl	inst	refl	inst	refl	inst	refl	Inst
Olo 0,6 % 1 pulverización	-17,57	-16,57	-23,18	-17,89	-26,76	-21,69	-30,25	-27,38
Veh 1 pulverización	-14,93	-10,64	-16,37	-7,63	-15,84	-9,89	-17,73	-10,56
Valor p	0,2505	0,0144	0,0039	0,0159	0,0012	0,0019	0,0003	0,0001
Olo 0,6 % 2 pulverizaciones	-22,14	-16,76	-24,9	-20,98	-27,73	-22,05	-26,36	-24,33
Veh 2 pulverizaciones	-18,87	-17,11	-19,74	-15,59	-19,2	-15,41	-21,34	-15,04
Valor p	0,1762	0,8086	0,0824	0,1597	0,0048	0,0527	0,2828	0,1404

Como se puede observar, la dosis menor de pulverización de olopatadina nasal presentó estadísticamente un grado relativamente elevado de superioridad sobre el placebo con respecto a dosis mayores de pulverización nasal de olopatadina.

5

REIVINDICACIONES

1. Pulverización nasal de olopatadina para su uso en un procedimiento para administrar la pulverización, que comprende:
- 5 administrar una primera cantidad de olopatadina a los orificios nasales de un niño durante un primer periodo de tiempo; y
 administrar una segunda cantidad de olopatadina a los orificios nasales del niño durante un segundo periodo de tiempo;
 en el que
- 10 i) la primera cantidad y la segunda cantidad son cada una de al menos aproximadamente 0,9 mg pero no más de aproximadamente 1,5 mg;
 ii) el primer periodo de tiempo y el segundo periodo de tiempo son menores de dos minutos;
 iii) el primer periodo de tiempo y el segundo periodo de tiempo están separados por un periodo de tiempo intermedio que es de al menos cuatro horas pero que es menor de veinte horas; y
 iv) el niño tiene al menos 2 años de edad pero menos de 12 años de edad.
- 15 2. La pulverización nasal de olopatadina según la reivindicación 1 en la que la primera cantidad y la segunda cantidad se administran desde una botella de pulverización nasal a los orificios nasales.
3. La pulverización nasal de olopatadina según la reivindicación 2 en la que cada una de la primera cantidad y la segunda cantidad se administran a los orificios nasales del niño utilizando una única pulverización procedente de la botella de pulverización nasal en cada orificio nasal.
- 20 4. La pulverización nasal de olopatadina según la reivindicación 1, 2 o 3 en la que la primera cantidad y la segunda cantidad son ambas de al menos aproximadamente 1,1 mg.
5. La pulverización nasal de olopatadina según la reivindicación 1, 2, 3 o 4 en la que la primera cantidad y la segunda cantidad son ambas de no más de aproximadamente 1,3 mg.
- 25 6. La pulverización nasal de olopatadina según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la que el periodo de tiempo intermedio es de al menos aproximadamente 8 horas.
7. La pulverización nasal de olopatadina según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la que el periodo de tiempo intermedio no es de más de aproximadamente 16 horas.
8. La pulverización nasal de olopatadina según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en la que la primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina se administran como parte de una composición y la composición consiste esencialmente en:
- 30 a) 0,54 – 0,62 % (p/v) de olopatadina en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de olopatadina;
 b) una sal de fosfato en una cantidad equivalente a 0,2 – 0,8 % (p/v) de fosfato de sodio dibásico, en la que la sal de fosfato se selecciona entre el grupo que consiste en fosfato de sodio monobásico; fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico; fosfato de potasio monobásico; fosfato de potasio dibásico, y fosfato de potasio tribásico;
 c) 0,3 – 0,6 % (p/v) de NaCl;
 d) un agente de ajuste del pH en cantidad suficiente para dar lugar a que la composición tenga un pH de 3,6 – 3,8;
 e) 0,005 – 0,015 % (p/v) de cloruro de benzalconio;
 f) 0,005 – 0,015 % (p/v) de edetato disódico; y
 g) agua.
- 35 9. La pulverización nasal de olopatadina según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la que la primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina se administran como parte de una composición y la composición consiste esencialmente en:
- 45 a) 0,6 % (p/v) de olopatadina en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de olopatadina;
 b) 0,4 – 0,6 % (p/v) de fosfato de sodio dibásico;
 c) 0,35 – 0,45 % (p/v) de NaCl;
 d) un agente de ajuste del pH en una cantidad suficiente para dar lugar a que la composición tenga un pH de 3,6 – 3,8, en el que el agente de ajuste del pH se selecciona entre el grupo que consiste en NaOH y HCl;
 e) 0,01 % (p/v) de cloruro de benzalconio;
 f) 0,01 % (p/v) de edetato disódico; y
 g) agua.
- 50

10. Un producto farmacéutico de olopatadina, que comprende:

un pulverizador nasal que contiene una pulverización nasal de olopatadina según la reivindicación 1; e instrucciones para la administración de la pulverización nasal a un niño proporcionada con el pulverizador nasal en el que la administración de la pulverización nasal de acuerdo con las instrucciones daría como resultado la administración de olopatadina de acuerdo con la siguiente pauta terapéutica:

i) administración de una primera cantidad de olopatadina a los orificios nasales de un niño durante un primer periodo de tiempo en el que el primer periodo de tiempo es menor de dos minutos y en el que el niño tiene al menos 2 años de edad pero menos de 12 años de edad y en el que la primera cantidad es de al menos aproximadamente 0,9 mg pero no de más de aproximadamente 1,5 mg; y

ii) administración de una segunda cantidad de olopatadina a los orificios nasales del niño durante un segundo periodo de tiempo en el que el segundo periodo de tiempo es menor de dos minutos y en el que el primer periodo de tiempo y el segundo periodo de tiempo están separados por un periodo de tiempo intermedio que es de al menos cuatro horas pero que es menor de veinticuatro horas y el segundo periodo de tiempo es menor de dos minutos y en el que la segunda cantidad es al menos aproximadamente de 0,9 mg pero no es más de 1,5 mg.

11. Un producto según la reivindicación 10 en el que cada una de la primera cantidad y la segunda cantidad se administran a los orificios nasales del niño utilizando una única pulverización procedente de la botella de pulverización nasal en cada orificio nasal.

12. Un producto según la reivindicación 10 u 11 en el que la primera cantidad y la segunda cantidad son ambas de al menos aproximadamente 1,1 mg.

13. Un producto según la reivindicación 10, 11 o 12 en el que la primera cantidad y la segunda cantidad son ambas de no más de aproximadamente 1,3 mg.

14. Un producto según cualquiera de las reivindicaciones 10-13 en el que el periodo de tiempo intermedio es de al menos aproximadamente 8 horas.

15. Un producto según cualquiera de las reivindicaciones 10-14 en el que el periodo de tiempo intermedio no es más de aproximadamente 16 horas.

16. Un producto según cualquiera de las reivindicaciones 10-15, en el que la primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina se administran como parte de una composición y la composición consiste esencialmente en:

a) 0,54 – 0,6 % (p/v) de olopatadina en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de olopatadina;

b) una sal de fosfato en una cantidad equivalente a 0,2 – 0,8 % (p/v) de fosfato de sodio dibásico, en el que la sal de fosfato se selecciona entre el grupo que consiste en fosfato de sodio monobásico; fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico; fosfato de potasio monobásico; fosfato de potasio dibásico; y fosfato de potasio tribásico;

c) 0,3 – 0,6 % (p/v) de NaCl;

d) un agente de ajuste del pH en una cantidad suficiente para dar lugar a que la composición tenga un pH de 3,6 – 3,8;

e) 0,005 – 0,015 % (p/v) de cloruro de benzalconio;

f) 0,005 – 0,015% (p/v) de edetato disódico; y

g) agua

17. Un producto según cualquiera de las reivindicaciones 10-16 en el que la primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina se administran como parte de una composición y la composición consiste esencialmente en:

a) 0,6 % (p/v) de olopatadina en forma de base libre o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de olopatadina;

b) 0,4 – 0,6 % (p/v) de fosfato de sodio dibásico;

c) 0,35 – 0,45 % (p/v) de NaCl;

d) un agente de ajuste del pH en una cantidad suficiente para dar lugar a que la composición tenga un pH de 3,6 – 3,8, en el que el agente de ajuste del pH se selecciona entre el grupo que consiste en NaOH y HCl;

e) 0,01 % (p/v) de cloruro de benzalconio

f) 0,01 % (p/v) de edetato disódico; y

g) agua

18. Un producto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la primera cantidad y la segunda cantidad de olopatadina se administran cada una repetida y diariamente durante múltiples días.

19. Un producto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el niño tiene al menos 6 años de edad.