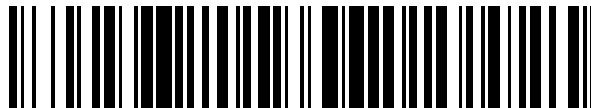


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 939**

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: **07.02.2007** **E 07750153 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015** **EP 2114367**

54 Título: **Formulaciones de olopatadina para administración nasal tópica**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.01.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SINGH, ONKAR, N.;**  
**WALL, G., MICHAEL;**  
**JANI, RAJNI;**  
**CHOWHAN, MASOOD, A. y**  
**HAN, WESLEY, WEHSIN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 557 939 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

Formulaciones de olopatadina para administración nasal tópica

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a formulaciones tópicas usadas para el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias. Más particularmente, la presente invención se refiere a formulaciones de olopatadina y su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos alérgicos o inflamatorios de la nariz.

**Descripción de la técnica relacionada**

10 Como se muestra en las patentes de Estados Unidos nos. 4.871.865 y 4.923.892, ambas cedidas a Burroughs Wellcome Co. ("las patentes de Burroughs Wellcome"), determinados derivados de ácido carboxílico de doxepina, incluyendo olopatadina (nombre químico: ácido Z-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrobenz[b,e]oxepin-2-acético), tienen actividad antihistamina y antiasmática. Estas dos patentes clasifican los derivados de ácido carboxílico de doxepina como estabilizadores de mastocitos con acción antihistamínica debido a que se piensa que inhiben la liberación de autacoides (es decir, histamina, serotonina, y similares) a partir de los mastocitos y para inhibir directamente los efectos de la histamina sobre los tejidos destinatarios. Las patentes de Burroughs Wellcome muestran diversas formulaciones farmacéuticas que contienen derivados de ácido carboxílico de doxepina, incluyendo formulaciones oftálmicas y de pulverización nasal. Véase, por ejemplo, Col. 7, renglones 7-26, y Ejemplos 8(H) y 8(I) de la patente '865.

15 La patente de Estados Unidos n.º 5.116.863, cedida a Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., ("la patente de Kyowa"), muestra que los derivados de ácido acético de doxepina y, en particular, olopatadina, tienen actividad anti-alérgica y anti-inflamatoria. La olopatadina es la forma *cis* del compuesto que tiene la fórmula:



Las formas de medicamento mostradas por la patente de Kyowa para los derivados de ácido acético de doxepina incluyen una amplia gama de vehículos aceptables; no obstante, únicamente se mencionan las formas de administración oral e inyección.

25 La patente de Estados Unidos n.º 5.641.805, cedida a Alcon Laboratories, Inc. y Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., muestra formulaciones oftálmicas para uso tópico que contienen olopatadina para el tratamiento de enfermedades oculares alérgicas. De acuerdo con la patente '805, las formulaciones para uso tópico pueden ser soluciones, suspensiones o geles. Las formulaciones contienen olopatadina, un agente isotónico, y, "si se requiere, un conservante, agente tamponador, un estabilizador, un vehículo viscoso y similares". Véase Col. 6, renglones 30-43. Se mencionan "[alcohol [P]olivinílico, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico o similares]" como vehículo viscoso. Véase Col. 6, renglones 55-57.

35 El documento WO 03/002093 divulga formulaciones de olopatadina para uso tópico que son eficaces como subproductos de uso una vez al día para el tratamiento de trastornos alérgicos o inflamatorios del ojo y son eficaces para el tratamiento de trastornos alérgicos e inflamatorios de la nariz. Las formulaciones son soluciones acuosas que comprenden olopatadina al 0,2-0,6 % y una cantidad de polivinilpirrolidona o ácido poliestiren sulfónico suficiente para mejorar la estabilidad física de las soluciones.

40 Actualmente, PATANOL® (solución oftálmica de hidrocloreto de olopatadina) al 0,1 % es el único producto de olopatadina comercialmente disponible para uso oftálmico. De acuerdo con la información de la etiqueta, contiene hidrocloreto de olopatadina equivalente a olopatadina al 0,1 %, cloruro de benzalconio al 0,01 % y cantidades no especificadas de cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua purificada.

Las formulaciones de olopatadina para uso tópico que son eficaces como productos para el tratamiento de afecciones alérgicas o inflamatorias en la nariz resultan deseables.

**Sumario de la invención**

45 La presente invención proporciona formulaciones de olopatadina para uso tópico que son eficaces como productos

para el tratamiento de trastornos alérgicos o inflamatorios de la nariz. Las formulaciones de la presente invención son soluciones acuosas que comprenden olopatadina aproximadamente al 0,6 %. A pesar de su concentración relativamente elevada de olopatadina, no contienen ningún ingrediente polimérico como ingrediente mejorador de la estabilidad física. Las formulaciones contienen una sal de fosfato que permite que el pH de las formulaciones se mantenga dentro del intervalo de 3,6-3,8 y también contribuye a solubilizar el fármaco de olopatadina en presencia de cloruro sódico.

Entre otros factores, la presente invención se basa en el descubrimiento de que se pueden preparar formulaciones de solución, para pulverización nasal y estables de olopatadina dentro de un intervalo de pH de 3,6-3,8, usando un tampón fosfato, sin necesidad de ningún ingrediente polimérico para mejorar la solubilidad o la estabilidad física de la formulación.

### **Breve descripción de los dibujos**

Las Figuras 1A y 1B muestran el perfil de pH-solubilidad de olopatadina.

La Figura 2 muestra el efecto de NaCl y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sobre la disolución de olopatadina en agua.

La Figura 3 muestra el efecto de NaCl y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sobre la disolución de olopatadina en un vehículo nasal.

La Figura 4 muestra el efecto de las concentraciones de NaCl y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sobre la velocidad de disolución de olopatadina en un vehículo nasal.

La Figura 5 muestra la capacidad tamponadora de una composición de olopatadina para pulverización nasal.

### **Descripción detallada de la invención**

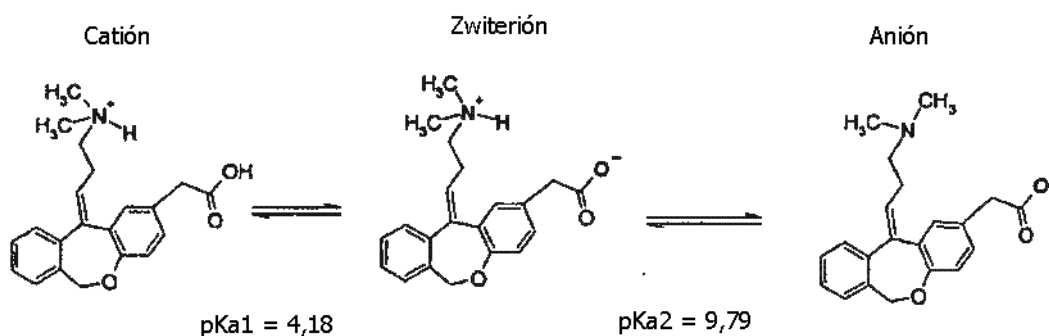
A menos que se indique lo contrario, todos los componentes se presentan en una base de % (p/v) y todas las referencias a cantidades de olopatadina son a una base libre de olopatadina.

La olopatadina es un compuesto conocido que se puede obtener por medio de los procedimientos divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 5.116.863.

Las formulaciones en solución de la presente invención contienen olopatadina al 0,54-0,62 %. Preferentemente, las formulaciones en solución contienen olopatadina al 0,6 %.

La olopatadina tiene tanto un grupo funcional carboxílico ( $pK_{a1} = 4,18$ ) como un grupo amino terciario ( $pK_{a2} = 9,79$ ). Existe en diferentes formas iónicas dependiendo del pH de la solución. La olopatadina existe predominantemente como zwitterión en el intervalo de pH entre dos valores de  $pK_a$  con un grupo carboxílico con carga negativa y un grupo amino terciario con carga positiva. El punto isoeléctrico del zwitterión de olopatadina es a pH 6,99. A un pH más bajo que  $pK_{a1}$ , la olopatadina catiónica (con grupo amino terciario ionizado) es dominante. A un pH mayor de  $pK_{a2}$ , la olopatadina aniónica (con grupo carboxílico ionizado) es dominante.

### **Equilibrio Ácido-Base de Olopatadina**



En muchas moléculas zwitteriónicas, tales como diversos amino ácidos, las interacciones iónicas intra-moleculares no son significativas o no existen. Pero la estructura de olopatadina es tal que existen interacciones intra-moleculares y son significativas, posiblemente debido a la distancia y ángulo de enlace entre los grupos funcionales con carga opuesta. Esta interacción reduce eficazmente el carácter iónico y dipolar de la molécula. El efecto neto de las interacciones intra-moleculares entre los grupos funcionales con carga opuesta es la reducción de la solubilidad acuosa de olopatadina. La olopatadina tiene el perfil de solubilidad de pH que se muestra en las Figuras 1A (teórico) y 1B (obtenido usando el tampón fosfato).

Generalmente, se puede añadir la olopatadina en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de olopatadina incluyen sales de ácido inorgánico tales como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato y fosfato; sales de ácido orgánico tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato y citrato; sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalino térreos 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 amina

orgánica tales como sal de adición de trietilamina (también conocida como trometamina), sal de adición de morfolina y sal de adición de piperidina. La forma más preferida de olopatadina para su uso en las composiciones de solución de la presente invención es la sal de hidrocloreto de 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, hidrocloreto de olopatadina al 0,0665 % es equivalente a una base libre de olopatadina al 0,6 %. Preferentemente, las composiciones de la presente invención comprenden hidrocloreto de olopatadina aproximadamente al 0,665 %.

Además de olopatadina, las composiciones de solución acuosa de la presente invención comprenden una sal de fosfato. La sal de fosfato no solo contribuye a mantener el pH de las composiciones con respecto al intervalo de pH deseado de 3,6 - 3,8 contribuyendo a la capacidad tamponadora de las composiciones, sino también contribuye a solubilizar la olopatadina. Las sales de fosfato apropiadas para su 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 (en una base de contribución de osmolalidad) a fosfato de sodio dibásico al 0,2 - 0,8 %, preferentemente al 0,3 - 0,7 %, y del modo más preferido al 0,4 - 0,6 %. En una realización preferida, la sal de fosfato es fosfato de sodio dibásico a una concentración de un 0,4 - 0,6 % (p/v). En la realización más preferida, las composiciones contienen fosfato de sodio dibásico al 0,5 % (p/v).

El tampón fosfato se usa comúnmente en composiciones farmacéuticas acuosas formuladas a pH casi neutro. Normalmente, el tampón fosfato ( $pK_{a1} = 2,12$ ,  $pK_{a2} = 7,1$ ,  $pK_{a3} = 12,67$ ) no se escoge para una composición acuosa con un objetivo de intervalo de pH de 3,5-3,95, debido a que presenta una baja capacidad tamponadora en esa región. Se usan comúnmente otros agentes tamponadores en las composiciones farmacéuticas acuosas, incluyendo tampones de acetato, citrato y borato, pero no resultan apropiados para su uso en las composiciones nasales para uso tópico de la presente invención. Los tampones de borato no resultan apropiados ya que no tienen ninguna capacidad tamponadora significativa dentro del intervalo de pH 3,5-3,95. Aunque los tampones de acetato y citrato tienen capacidad tamponadora en esta región, no se prefieren debido a que presentan potencial para provocar irritación en los tejidos de mucosa nasal y sabor y/o olor no deseados.

Además de la olopatadina y la sal de fosfato, las composiciones de la presente invención comprenden cloruro sódico como agente de ajuste de la tonicidad. Las composiciones contienen cloruro sódico en una cantidad suficiente para provocar que la composición final tenga una osmolalidad nasalmente aceptable, preferentemente de 240-350 mOsm/kg. Del modo más preferido, la cantidad de cloruro sódico de las composiciones de la presente invención es una cantidad suficiente para provocar que las composiciones tengan una osmolalidad de 260-330 mOsm/kg. En una realización preferida, las composiciones contienen cloruro sódico al 0,3 - 0,6 %. En una realización más preferida, las composiciones contienen cloruro sódico al 0,35 - 0,55 %, y en la realización más preferida, las composiciones contienen cloruro sódico al 0,35 - 0,45 %.

Las composiciones de la presente invención también contienen un agente de ajuste de pH farmacéuticamente aceptable. Dichos agentes de ajuste de pH se conocen e incluyen, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico (HCl) e hidróxido de sodio (NaOH). Preferentemente, las composiciones de la presente invención contienen una cantidad de agente de ajuste de pH suficiente para obtener un pH de la composición de 3,6 - 3,8.

En una realización, las composiciones acuosas de la presente invención consisten esencialmente en olopatadina, tampón fosfato, cloruro sódico, un agente de ajuste de pH y agua, y tienen un pH de 3,6 - 3,8. Estas composiciones se pueden fabricar como composiciones estériles y se pueden envasar en recipientes de multi-dosis para aerosol presurizado con el fin de evitar la contaminación microbiana. En otra realización, las composiciones acuosas de la presente invención contienen un conservante y un agente de quelación, de manera que las composiciones pasan los criterios de Pharmacopeia/National Formulary XXX de Estados Unidos relativos a eficacia antimicrobiana, y más preferentemente los criterios de Pharm. Eur. 5ª edición relativos a conservación antimicrobiana (norma de eficacia de conservante de Pharm. Eur. B.). Los conservantes apropiados incluyen éster de ácido p-hidroxibenzóico, cloruro de benzalconio, bromuro de benzododecinio y similares. Los agentes de quelación apropiados incluyen edetato de sodio y similares. El ingrediente de conservante más preferido para su uso en las composiciones de la presente invención es cloruro de benzalconio ("BAC"). Preferentemente, la cantidad de cloruro de benzalconio es de un 0,005 - 0,015 % y más preferentemente un 0,01 %. El agente de quelación más preferido es edetato de disodio ("EDTA"). La cantidad de edetato de disodio en las composiciones de la presente invención es preferentemente de un 0,005 - 0,015 % y más preferentemente de un 0,01 %.

Las composiciones de solución acuosa de la presente invención no contienen un ingrediente polimérico necesario para mejorar la solubilidad de olopatadina o la estabilidad física de su solución. Las composiciones de la presente invención no contienen polivinilpirrolidona, ácido poliestiren sulfónico, poli(alcohol vinílico), poli(ácido vinil) acrílico, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio o goma de xantano.

Preferentemente, las composiciones de la presente invención se envasan en recipientes de plástico opacos. Un recipiente preferido es un recipiente de polietileno de alta densidad equipado con una bomba de pulverización nasal. Preferentemente, el envase se diseña para proporcionar las características de pulverización descritas en la Solicitud

de Patente de Estados Unidos nº Publicación 2006/0110328 comúnmente cedida y en trámite junto con la presente.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de rinitis alérgica que comprende la administración, por vía tópica, a las cavidades nasales, de una composición que contiene olopatadina al 0,6 %, tampón fosfato, cloruro sódico, un agente de ajuste de pH y agua. Opcionalmente, las composiciones contienen uno o más ingredientes de conservantes. Preferentemente, las composiciones se administran de manera que se proporcionen 1200 mcg de olopatadina (por ejemplo, 600/mcg por cada 100 microlitros de pulverización x dos pulverizaciones) a cada orificio nasal dos veces al día.

Determinadas realizaciones de la invención se ilustran en los siguientes ejemplos.

**Ejemplo 1:** Solución Nasal de Administración Tópica

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad (% peso/volumen)
Hidrocloruro de Olopatadina	0,665 <sup>a</sup>
Cloruro de Benzalconio	0,01
Edetato de Disodio, Dihidratado	0,01
Cloruro Sódico	0,41
Fosfato de Sodio Dibásico, Anhidro	0,5
Ácido Clorhídrico y/o Hidróxido de Sodio	Ajustar a pH 3,7 ± 0,1
Agua Purificada	c.s. hasta 100
<sup>a</sup> 0,665 % peso/volumen de hidrocloruro de olopatadina (665 mcg/100 microlitros de pulverización) es equivalente a un 0,6 % peso/volumen de olopatadina como base (600 mcg/100 microlitros de pulverización).	

A continuación, se describe un procedimiento ejemplar de formación de compuestos para la composición nasal que se muestra en la Tabla 1.

1. Tarar un recipiente apropiado de formación de compuestos con barra de agitación magnética. Añadir aproximadamente un 80 % del peso del lote de agua purificada.
2. Al tiempo que se agita, añadir fosfato de sodio dibásico (anhidro), cloruro de sodio, edetato de disodio, cloruro de benzalconio y olopatadina HCl.
3. Añadir equivalente a aproximadamente 0,55 g de ácido clorhídrico 6 N por cada 100 ml del lote.
4. Permitir el tiempo apropiado entre cada adición para la disolución de cada ingrediente.
5. Añadir agua purificada hasta aproximadamente un 90 % del peso final del lote.
6. Medir el pH y ajustar, si fuese necesario, hasta 3,7 con ácido clorhídrico 6 N (y/o 1 N) e hidróxido de sodio 1 N.
7. Ajustar hasta un peso final de lote con agua purificada (c.s.).
8. Medir el pH final.
9. Filtrar a través de una membrana de filtración de 0,2 µm.

**Ejemplo 2:** Efecto de NaCl y Tampón fosfato sobre la Disolución de Hidrocloruro de Olopatadina

Se determinó el efecto de NaCl sobre la velocidad de disolución de hidrocloruro de olopatadina en agua. El NaCl provocó una reducción significativa en la velocidad de disolución de olopatadina. Con adición de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, sin embargo, la disolución de olopatadina mejoró de forma drástica. La disolución completa de solución de olopatadina al 0,6 % sin Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> tardaría al menos varias horas asumiendo que se disuelve finalmente toda la cantidad de olopatadina, pero con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> tarda menos de un minuto. Los resultados se muestran en la Figura 2.

**Ejemplo 3.** Efecto de NaCl y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sobre la Disolución de Hidrocloruro de Olopatadina en un Vehículo Nasal.

Se determinaron el efecto de NaCl, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y manitol sobre la velocidad de disolución de hidrocloruro de olopatadina en una formulación nasal que contenía un 0,01 % de EDTA y un 0,01 % de BAC. Los resultados se muestran en la Figura 3. El efecto de la sal de fosfato en este vehículo es el mismo que el mostrado en la Figura 2.

**Ejemplo 4:** Efecto de las Concentraciones de NaCl y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sobre la Disolución

Se determinó el efecto de las concentraciones de NaCl y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sobre la velocidad de disolución de hidrocóloro de olopatadina en una formulación nasal que contenía EDTA al 0,01 % y BAC al 0,01 %. Los resultados se muestran en la Figura 4. La solubilidad acuosa de olopatadina HCl disminuye al aumentar la concentración de NaCl. No obstante, el aumento del tampón fosfato está correlacionado con una mayor solubilidad acuosa de olopatadina HCl en presencia de NaCl.

**Ejemplo 5.** Efecto del Tampón fosfato sobre la Composición de Pulverización Nasal

Se prepararon las dos composiciones que se muestran en la Tabla 2 siguiente usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y se llevaron a cabo observaciones visuales de transparencia de las composiciones en diferentes puntos durante el procedimiento de formación de compuestos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Componente	Formulación 2A	Formulación 2B
	% en peso/volumen	% en peso/volumen
Olopatadina HCl	0,665	0,665
Cloruro de Benzalconio	0,01 + 3 % xs	0,01 + 3 % xs
EDTA de Disodio	0,01	0,01
Cloruro Sódico	0,37	0,7
Fosfato de Sodio Dibásico	0,5	Ausente
Hidróxido de Sodio	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7
Ácido Clorhídrico	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7
Agua Purificada	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100
Tamaño del Lote	2000 ml	2000 ml
Osmolalidad	266	250
pH inicial	6,704	3,189
pH final	3,699	3,618
Observaciones visuales:		
Tras adición de HCl	La solución aparece transparente con pocas partículas	La solución aparece turbia con muchas partículas en suspensión
Tras agitación durante la noche	La solución se volvió turbia con muchas partículas	La solución permanece turbia con muchas partículas
Ajuste de pH final	La solución se volvió transparente durante el ajuste de pH hasta 3,7	La solución permanece turbia incluso después de ajustar el pH hasta 3,6
Adición de la cantidad final de lote de agua (aproximadamente un 10 %)	La solución permaneció transparente	La solución todavía es turbia con muchas partículas

Los resultados de la Formulación A muestra que es una solución transparente. Los resultados de la Formulación B muestran que, a pesar del perfil de solubilidad de pH que indica que olopatadina al 0,6 % se debería disolver a pH 3,189, la olopatadina no pasó a la solución. Estos resultados demuestran que, sin tampón fosfato, hidrocóloro de olopatadina al 0,665 % no se disolvió por completo en agua en presencia de NaCl al 0,7 % a un pH tan bajo como 3,6 usando el procedimiento de formación de compuestos descrito en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 6.** Efecto del Tampón fosfato sobre la Composición de Pulverización Nasal de Olopatadina al 0,6 % Turbia

Se prepararon las Formulaciones 3A, 3B, 3C mostradas en la Tabla 3 sin tampón fosfato y, a pesar de la agitación intensa, la olopatadina HCl no se disolvió por completo. Se retiró una parte de la Formulación 3C y se añadió tampón fosfato para formar la Formulación 3D. Los resultados, resumidos en la Tabla 3, demuestran que hidrocóloro de olopatadina al 0,665 % no es soluble en el vehículo nasal sometido a ensayo sin una sal de fosfato.

Tabla 3

	Formulación 3A	Formulación 3B	Formulación 3C	Formulación 3D
Olopatadina HCl	0,665	0,665	0,665	0,665
Cloruro de Benzalconio	0,01 + 3 % xs	0,01 + 3 % xs	0,01 + 3 % xs	0,01 + 3 % xs
EDTA de Disodio	0,01	0,01	0,01	0,01
Cloruro Sódico	0,33	0,7	0,7	0,7
Hidróxido de Sodio	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7
Ácido Clorhídrico	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7
Agua Purificada	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %
Tamaño de Lote	300 ml	800 ml	2000 ml	100 ml
Osmolalidad	137	246	250	-
pH Inicial	3,002	3,176	3,189	6,908
pH Final	3,002	3,664	3,618	3,7
Obs. Visuales:				
	Tras adición de Olopatadina HCl, la solución apareció turbia, el lote fue en c.s. hasta 100 % y todavía turbio	Tras la adición de Olopatadina HCl, la solución apareció turbia, el lote fue en c.s. hasta 90 % y se ajustó el pH, solución todavía turbia	Tras adición de Olopatadina HCl, la solución apareció turbia	Se usó fosfato de sodio dibásico (0,5 %) en un intento de clarificar una parte de la solución turbia (Formulación 3C)
	Tras 2,5 horas de agitación, la solución comenzó a volverse transparente pero todavía había muchas partículas* en solución	Tras 7 horas de agitación, la solución todavía fue turbia	Tras agitación durante la noche, la solución permaneció turbia con muchas partículas*	Con un minuto de agitación, la solución se volvió transparente con pocas partículas** en solución (la mayoría de aspecto fibroso)
	Tras 3,5 horas de agitación, la solución apareció transparente con partículas*	Tras 7 días de agitación, la solución todavía fue turbia con muchas partículas*	Tras c.s. final hasta 100 % y ajuste de pH, la solución todavía fue turbia con muchas partículas*	Tras c.s. hasta 100 % (usando la solución procedente del lote original), la
	Tras agitación durante la noche, la solución apareció transparente con diversas partículas*	El lote fue en c.s. hasta 100 % y todavía turbio con muchas partículas*	Tras aproximadamente 7 horas de agitación, la solución todavía fue turbia con muchas partículas*	solución permaneció transparente con pocas partículas fibrosas**
Fármaco insoluble relacionado				
** Partículas fibrosas extrañas				

**Ejemplo 7:** Efecto de la Secuencia de Formación de Compuestos sobre la Composición de Pulverización Nasal de Olopatadina al 0,6 %.

Se preparó la composición del Ejemplo 1 anterior usando cuatro secuencias diferentes para la adición de los ingredientes. Las cuatro secuencias se indican en la Tabla 4 en las columnas "OA" (orden de adición). En cada caso, se registraron las observaciones visuales relativas a la transparencia de la composición. Los resultados se muestran en la Tabla 4. En los cuatro casos (Formulaciones 4A – 4D), al final del procedimiento de formación de compuestos, las soluciones fueron transparentes. (Las soluciones contenían algunas partículas fibrosas extrañas que pareció que no estaban relacionadas con el fármaco o los excipientes de la formulación y que probablemente fueran atribuibles al equipo de laboratorio y el material de vidrio).

TABLA 4

Componente	4A		4B		4C		4D	
	% en peso/volumen	OA*	% en peso/volumen	OA <sup>a,c</sup>	% en peso/volumen	OA <sup>a</sup>	% en peso/volumen	OA <sup>a</sup>
Olopatadina HCl	0,665	3	0,665	5	0,665	2	0,665	2
Cloruro de Benzalconio	0,01	4	0,01	4	0,01	3	0,01	4
EDTA de Disodio	0,01	5	0,01	3	0,01	4	0,01	5
Cloruro Sódico	0,41	6	0,41	2	0,41	5	0,41	6
Fosfato de Sodio Dibásico (anhidro)	0,5	1	0,5	1	0,5	6	0,5	1
Hidróxido de Sodio	pH hasta 3,7	NA <sup>b</sup>	pH hasta 3,7	NA <sup>b</sup>	pH hasta 3,7	NA <sup>b</sup>	pH hasta 3,7	NA <sup>b</sup>
Ácido Clorhídrico	pH hasta 3,7	2	pH hasta 3,7	6	pH hasta 3,7	1	pH hasta 3,7	3
Agua Purificada	c.s. hasta 100 %	NA	c.s. hasta 100 %	NA	c.s. hasta 100 %	NA	c.s. hasta 100 %	NA
Tamaño de Lote	100 ml		100 ml		100 ml		100 ml	
Hidróxido de Sodio Añadido	0,238 g (1 N)		Nada		Nada		Nada	
Ácido Clorhídrico Añadido	0,576 g (6 N)		0,550 g (6 N)		0,550 g (6 N)		0,550 g (6 N)	
Observaciones Iniciales	Turbio, muchas partículas en suspensión		Turbio, muchas partículas en suspensión		Turbio, muchas partículas en suspensión		Turbio, muchas partículas en suspensión	
Observaciones Adicionales	Tras 10 minutos la solución comenzó a volverse transparente, muchas partículas en suspensión		Tras 1 minuto - transparente con varias partículas en suspensión		Tras 2 minutos - transparente con pocas partículas en suspensión		Tras 5 minutos - transparente con pocas partículas en suspensión	
	Tras 30 minutos - transparente con varias partículas en suspensión		Tras 6 minutos - transparente con pocas partículas en suspensión		Tras 7 minutos - transparente con pocas partículas en suspensión		Tras 20 minutos - transparente con pocas partículas en suspensión	



(continuación)

Componente	4A		4B		4C		4D	
	% en peso/volumen	OA*	% en peso/volumen	OA <sup>a,c</sup>	% en peso/volumen	OA <sup>a</sup>	% en peso/volumen	OA <sup>a</sup>
Observaciones Adicionales	Tras 1 hora - transparente con muchas partículas en suspensión*		Tras 1 hora - transparente con pocas partículas en suspensión*		Tras 1 hora - transparente con varias partículas en suspensión*		Tras 1 hora - transparente con varias partículas en suspensión*	
	Día siguiente (aproximadamente 16 horas) - transparente con varias partículas*		Día siguiente (aproximadamente 16 horas) - transparente con pocas partículas*		Día siguiente (aproximadamente 16 horas) - transparente con pocas partículas*		Día siguiente (aproximadamente 16 horas) - transparente con pocas partículas	
pH	3,698		3,692		3,718		3,724	
Osmolalidad	274		283		279		280	
bNA = no aplicable c Procedimiento de fabricación preferido * Partículas fibrosas extrañas								

**Ejemplo 8:** Efecto de Diversos Sistemas Tamponadores

- 5 Se preparó la composición del Ejemplo 1 pero se sustituyeron los tampones de acetato, borato y citrato, respectivamente, en lugar del tampón fosfato. Se registraron las observaciones visuales relativas a transparencia de cada una de las composiciones y se muestran en la Tabla 5.

**TABLA 5**

Componente	5A	5B	5C
	% en peso/volumen		
Olopatadina HCl	0,665	0,665	0,665
Cloruro de Benzalconio	0,01	0,01	0,01
EDTA de Disodio	0,01	0,01	0,01
Cloruro Sódico	0,41	0,41	0,41
Acetato de Sodio	0,5	-	-
Borato de Sodio	-	-	0,5
Citrato de Sodio	-	0,5	-
Hidróxido de Sodio	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7
Ácido Clorhídrico <sup>a</sup>	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7
Agua Purificada	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %
Tamaño de Lote	100 ml	100 ml	100 ml
Hidróxido de Sodio Añadido	0,332 g (1 N)	0,244 g (1 N)	0,963 g (1 N)
Ácido Clorhídrico Añadido	0,550 g (6 N)	0,550 g (6 N)	0,550 g (6 N)
pH	3,711	3,710	3,716
Osmolalidad	257	246	270

(continuación)

Componente	5A	5B	5C
	% en peso/volumen		
Observaciones visuales:			
Observaciones Iniciales:	Tras la adición de olopatadina, el lote apareció turbio pero comenzó a volverse transparente en pocos segundos	Tras la adición de olopatadina, el lote apareció turbio pero comenzó a volverse transparente en 1 minuto	Tras la adición de olopatadina, el lote apareció turbio pero comenzó a volverse transparente en pocos segundos
Observaciones Adicionales:	Tras 3 minutos de agitación, la solución apareció transparente con una pocas partículas extrañas	Tras 17 minutos de agitación, la solución apareció transparente con varias partículas grandes con forma de escamas	Tras 16 minutos de agitación, la solución apareció transparente con pocas partículas grandes con forma de escamas
	Tras 20 minutos adicionales de agitación, la solución apareció transparente con muy pocas partículas extrañas	Tras 20 minutos adicionales de agitación, la solución apareció transparente con muy pocas partículas extrañas	Tras 20 minutos adicionales de agitación, la solución apareció transparente con muy pocas partículas extrañas
	Se ajustó el pH, se llevó la solución hasta 100 % del peso de lote y siguió transparente (con muy pocas partículas extrañas)	Se ajustó el pH, se llevó la solución hasta 100 % del peso de lote y siguió transparente (con muy pocas partículas extrañas)	Se ajustó el pH, se llevó la solución hasta 100 % del peso de lote y siguió transparente (con muy pocas partículas extrañas)

**Ejemplo 9:** Efecto del Tampón fosfato, NaCl y Agua Caliente

- 5 Se prepararon las composiciones que se muestran en la Tabla 6 para examinar (1) el efecto de adición de tampón fosfato a una composición que contenía hidrocloreto de olopatadina, BAC, EDTA, NaOH/HCl y NaCl, (2) el efecto de adición de NaCl a una composición que contenía olopatadina, BAC, EDTA, NaOH/HCl, y (3) el efecto de agua caliente sobre la disolución de olopatadina en una composición que comprendía olopatadina, BAC, EDTA, NaCl y NaOH/HCl. En cada caso, se registraron las observaciones visuales relativas a transparencia de la composición. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

**TABLA 6**

Componente	6A1	6A2	6B1	6B2	6C*
Olopatadina HCl	0,665 (3)	Igual	0,665 (3)	Igual	0,665 (4)
Cloruro de Benzalconio	0,01 (5)	Igual	0,01 (2)	Igual	0,01 (3)
EDTA de Disodio	0,01 (4)	Igual	0,01 (1)	Igual	0,01 (2)
Cloruro Sódico	0,8 (1)	Igual	-	Se añadió un 0,8 % a la solución existente	0,8 (1)
Fosfato de Sodio Dibásico	-	Se añadió un 0,5 % a la solución existente	-	-	-

ES 2 557 939 T3

(continuación)

Componente	6A1	6A2	6B1	6B2	6C*
Hidróxido de Sodio	2 gotas añadidas (2)	Mismo	-	Mismo	pH hasta 3,7
	c.s. hasta pH 3,7 (6)				
Agua Purificada	c.s. hasta 100 %	Mismo	c.s. hasta 100 %	Mismo	c.s. hasta 100 %
Tamaño de Lote	50 ml	25 ml	50 ml	25 ml	50 ml
pH Inicial	3,329	-	2,838	-	2,873
NaOH 1 N añadido	0,087 g	-	0,343 g	-	0,318 g
pH Final	3,667	-	3,730	-	3,714
Observaciones:	Tras la adición de olopatadina HCl, la solución apareció turbia con muchas partículas blancas pequeñas en suspensión	Se añadió una parte de 25 ml del lote 1 - fosfato y se permitió la agitación. En 10 minutos, la solución apareció transparente	Tras la adición de olopatadina HCl, la solución apareció turbia con muchas partículas blancas pequeñas en suspensión	Se añadió una parte de 25 ml del lote 2 - NaCl y se permitió la agitación. En 10 minutos, la solución siguió transparente	Tras la adición de olopatadina HCl, la solución apareció turbia con muchas partículas blancas en suspensión
	Tras adición de EDTA y BAC, la solución pareció la misma	Tras un día sin agitación, la solución apareció transparente con pocas fibras extrañas (7:30 am)	Tras 2 minutos de agitación, la solución comenzó a volverse transparente, todavía con muchas partículas blancas	Tras un día sin agitación, la solución apareció transparente con 2 partículas pequeñas con forma de escama y pocas fibras extrañas (7:30 am)	Tras 5 minutos de agitación, la solución comenzó a volverse transparente, todavía con muchas partículas blancas pequeñas en suspensión
	Se ajustó el pH a 3,7 y se dejó en agitación durante 30 minutos, el aspecto fue el mismo	Después de ese día (2:45 pm) se observó el lote transparente con muchos cristales formados en la parte inferior del vaso de precipitados	Tras 5 minutos adicionales de agitación, la solución fue transparente	Después de ese día (2:45 pm) se observó el lote transparente con muy pocas (~ 3-4) partículas pequeñas blancas con forma de escama y pocas fibras extrañas	Tras 20 minutos de agitación, la solución siguió transparente con muchas partículas pequeñas blancas en suspensión

(continuación)

Componente	6A1	6A2	6B1	6B2	6C*
	Tras un día sin agitación, la solución apareció transparente con muchas partículas blancas pequeñas en la parte inferior del vaso de precipitados (7:30 am)		Tras ajuste el pH y c.s. hasta 100 %, el lote siguió transparente		Tras 30 minutos adicionales de agitación, la solución siguió igual
	Día siguiente (8:00 am), el lote siguió igual	Día siguiente (8:00 am), el lote siguió igual	Tras un día sin agitación, la solución siguió transparente (7:30 am)	Día siguiente (8:00 am), el lote siguió igual	Tras ajustar el pH y c.s. hasta 100 %, se permitió la agitación de la solución y apareció igual
			Día siguiente (8:00 am), el lote siguió igual		Tras un día sin agitación, la solución apareció transparente con muchas partículas blancas de pequeño tamaño depositadas en la parte inferior del vaso de precipitados
<p>Nota: El número entre paréntesis se refiere al orden de adición de los componentes.                      * Se usó agua purificada caliente (~70 °C).</p>					

**Ejemplo 10:** Capacidad Tamponadora del Tampón fosfato

- 5 Se determinó la contribución del tampón fosfato a la capacidad tamponadora de la composición del Ejemplo 1 en un experimento de valoración ácido-base clásica. Los resultados se muestran en la Figura 5. La capacidad tamponadora de la composición del Ejemplo 1 (sin tampón fosfato) fue de 2,66 desde pH 3,5 - 3,8 y 2,7 desde pH 3,5 - 3,9. La capacidad tamponadora de la composición del Ejemplo 1 (es decir, incluyendo el tampón fosfato) fue de 2,93 desde pH 3,5 - 3,8 y de 3,1 desde pH 3,5 - 3,8.

**Ejemplo 11:** Estabilidad de las Composiciones de Olopatadina de Pulverización Nasal Carentes de Tampón fosfato

- 10 Se prepararon las composiciones (sin tampón fosfato) que se muestran a continuación en la Tabla 7A. Se registraron las observaciones visuales de la transparencia de cada composición a medida que se preparó cada composición. Los resultados se muestran en la Tabla 7A.

TABLA 7A

Componente	7A	7B	7C
	% en peso/volumen		
Olopatadina HCl	0,665 (2)	0,665 (4)	0,665 (5)
Cloruro de Benzalconio	-	0,01 (3)	0,01 (4)
EDTA de Disodio	-	0,01 (2)	0,01 (3)
Cloruro Sódico	0,8 (3)	0,8 (5)	0,8 (2)
Hidróxido de Sodio	Ajustar hasta pH 3,95	Ajustar hasta pH 3,95	Ajustar hasta pH 3,95
Ácido Clorhídrico	Ajustar hasta pH 3,95	Ajustar hasta pH 3,95	Ajustar hasta pH 3,95
Agua Purificada	c.s. hasta 100 % (1)	c.s. hasta 100 % (1)	c.s. hasta 100 % (1)
Tamaño de Lote	200 ml	200 ml	200 ml
Osmolalidad	286	286	n/a
pH Inicial	2,898	2,930	3,098
pH Final	3,947	3,952	3,957
Observaciones:	Tras adición del fármaco, la solución apareció turbia con muchas partículas grandes con forma de escamas, tras aproximadamente 20 minutos, la solución apareció transparente con muy pocas partículas fibrosas/pequeñas y blancas (pH 2,845)	Tras adición del fármaco, la solución apareció turbia con muchas partículas grandes con forma de escamas; en 25 minutos aproximadamente, la solución apareció transparente con muy pocas partículas fibrosas/pequeñas y blancas (pH 2,880)	Tras adición del fármaco, la solución apareció turbia con muchas partículas grandes con forma de escamas. Tras 3 horas de agitación la solución apareció turbia con muchas partículas en suspensión
	Tras adición de NaCl, la solución siguió igual (pH, 2,898)	Tras adición de NaCl, la solución siguió igual (pH, 2,930)	Tras ajustar el pH y la c.s. final, la solución siguió turbia con muchas partículas suspendidas (al tiempo que se agitaba)
	Tras ajustar el pH, c.s. final y varios minutos de agitación, la solución final apareció transparente con algunas partículas fibrosas y pocas partículas blancas pequeñas	Tras ajustar el pH, c.s. final y varios minutos de agitación, la solución final apareció transparente con algunas partículas fibrosas y pocas partículas blancas pequeñas	
Nota: Los números en paréntesis a continuación de los componentes representan el orden de adición.			

5 Posteriormente, se dividió cada una de las composiciones. Una parte de cada una se dividió de nuevo en tres lotes de almacenamiento ("prefiltración") y la otra parte se filtró a través de un filtro de 0,2 µM y posteriormente se dividió en tres lotes de almacenamiento ("posfiltración"). Se almacenó uno de los lotes de almacenamiento de cada conjunto a temperatura ambiente (~22 °C), uno en el frigorífico (~ 4 °C) y uno se sometió a ciclado congelación-descongelación (un día en el congelador (~ 20 °C) y un día a temperatura ambiente, excepto durante los fines de semana). Se registraron las observaciones visuales de la transparencia de cada muestra de la Formulación 7A (carente de BAC y EDTA) en los días indicados y se registraron los resultados. Los resultados se muestran en las Tablas 7B (pre-filtración) y 7C (post-filtración).

10

**TABLA 7B**

Observaciones:	7A Pre-Filtración		
	Botella 1 (a temperatura ambiente)	Botella 2 (a 4 °C)	Botella 3 (a FTC <sup>a</sup> )
<b>Inicial</b>	Transparente, muchas partículas fibrosas, unas pocas partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas, unas pocas partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas, unas pocas partículas blancas pequeñas
<b>Día 1</b>	Transparente, algunas partículas fibrosas, una pocas partículas blancas pequeñas	Igual	<b>Ciclo 1 FT</b> - igual
<b>Día 2</b>	Igual	Igual	<b>Ciclo 2 FT</b> - igual
<b>Día 5</b>	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	Igual	<b>Ciclo 3 FT</b> - igual
<b>Día 6</b>	Igual	Igual	<b>Ciclo 4 FT</b> - igual
<b>Día 7</b>	Igual	Igual	<b>Ciclo 5 FT</b> - igual
<b>Día 8</b>	Igual	Igual	<b>Ciclo 6 FT</b> - transparente, muchas partículas fibrosas y blancas pequeñas
<b>Día 9</b>	Igual	Igual	
<b>Día 12</b>	Igual	Transparente, muchas partículas fibrosas y algunas partículas blancas, cristalización en la parte inferior/lados del vial	
<b>Día 13</b>	Igual	Igual	
<b>Día 14</b>	Transparente, muchas partículas fibrosas y partículas blancas pequeñas (más que el anterior)	Igual	
Se transfirió una parte de la solución pre-filtrada a tres viales de 20 ml y se colocó en las respectivas condiciones de almacenamiento para observación visual. <sup>a</sup> Ciclo de congelación-descongelación llevado a cabo 24 horas de congelación/24 horas de descongelación, excepto durante los fines de semana.			

TABLA 7C

Observaciones:	7A Post-Filtración		
	Botella 1 (a temperatura ambiente)	Botella 2 (a 4 °C)	Botella 3 (a FTC <sup>a</sup> )
<b>Inicial</b>	Transparente, muy pocas partículas fibrosas	Transparente, muy pocas partículas fibrosas	Transparente, muy pocas partículas fibrosas
<b>Día 1</b>	Transparente, pocas partículas fibrosas, una partícula blanca pequeña	Igual	Ciclo 1 FT - transparente, pocas partículas fibrosas, pocas partículas blancas pequeñas
<b>Día 2</b>	Igual	Transparente, pocas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	Ciclo 2 FT - transparente, pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas
<b>Día 5</b>	Transparente, pocas partículas fibrosas	Transparente, pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas	<b>Ciclo 3 FT - igual</b>
<b>Día 6</b>	Igual	Igual	<b>Ciclo 4 FT - igual</b>
<b>Día 7</b>	Igual	Igual	<b>Ciclo 5 FT - igual</b>
<b>Día 8</b>	Igual	Igual	<b>Ciclo 6 FT - igual</b>
<b>Día 9</b>	Igual	Igual	
<b>Día 12</b>	Igual	Igual	
<b>Día 13</b>	Igual	Igual	
<b>Día 14</b>	Igual	Transparente, pocas partículas fibrosas y partículas pequeñas blancas	
Nota: Se transfirió una parte de la solución filtrada dos veces a tres botellas de 50 ml y se colocó en las respectivas condiciones de almacenamiento para observación visual. <sup>a</sup> Ciclo de congelación-descongelación llevado a cabo 24 horas de congelación/24 horas de descongelación, excepto durante los fines de semana.			

Tras nueve días de observación, se dividió la parte de post-filtración de la Formulación 7A y se añadió una barra de agitación a cada muestra con agente de diseminación (la barra de agitación no rotaba). Se registraron las observaciones visuales y los resultados se muestran en la Tabla 7 D.

5

TABLA 7D

Observaciones:	Post-filtración 7A		
	Botella 1 (a temperatura ambiente)	Botella 3 (a 4 °C)	Botella 5 (a FTC <sup>a</sup> )
	Con Barra de Agitación Añadida como Agente de Diseminación		
<b>Inicial</b> <sup>b</sup>	Transparente, una pocas partículas fibrosas	Transparente, una pocas partículas fibrosas	Transparente, una pocas partículas fibrosas
<b>Día 3</b>	Igual	Transparente, una pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas	<b>Ciclo 1 FT</b> - transparente, pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas
<b>Día 4</b>	Igual	Igual	Ciclo 2 FT - igual
<b>Día 5</b>	Igual	Igual	
<sup>a</sup> Ciclo de congelación-descongelación llevado a cabo 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.			
<sup>b</sup> Se llevaron a cabo las observaciones iniciales antes de la adición de las barras de agitación.			

5 A las otras partes de la composición 7A divididas tras nueve días de observación, se añadió olopatadina en exceso (unos pocos gránulos pequeños) tanto a las muestras de pre-filtración como a las de post-filtración para determinar si la diseminación podía provocar la precipitación de olopatadina. Se registraron las observaciones visuales en los días indicados. Los resultados se muestran en las Tablas 7E (composición no filtrada) y 7 F (composición filtrada).

TABLA 7E

Observaciones	Pre-filtración 7A (con exceso de olopatadina HCl)	
	Botella 1 (a temperatura ambiente)	Botella 2 (a FTC <sup>a</sup> )
<b>Inicial</b> <sup>b</sup>	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas
<b>Día 3</b>	Transparente, muchas partículas fibrosas/partículas blancas pequeñas (sedimentación pulverulenta)	<b>Ciclo 1 FT</b> - transparente, muchas partículas fibrosas/partículas blancas pequeñas (sedimentación pulverulenta)
<b>Día 4</b>	Igual	<b>Ciclo 2 FT</b> - igual
<b>Día 5</b>	Igual	
<sup>a</sup> Ciclo de congelación-descongelación llevado a cabo 24 horas de congelación/24 horas de descongelación, excepto los fines de semana		
<sup>b</sup> Se llevaron a cabo las observaciones iniciales antes de la adición de un exceso de olopatadina HCl.		



TABLA 7F

Observaciones:	Post-filtración 7A		
	Botella 2 (a temperatura ambiente)	Botella 4 (a 4 °C)	Botella 6 (a FTC <sup>1</sup> )
	Con Olopatadina HCl en exceso añadido (1-2 gránulos pequeños)		
Inicial <sup>b</sup>	Transparente, una pocas partículas fibrosas	Transparente, una pocas partículas fibrosas	Transparente, una pocas partículas fibrosas
Día 3	Transparente, muchas partículas fibrosas y partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas y partículas blancas pequeñas (polvo en la parte inferior del vial, sedimentación)	<b>Ciclo 1FT</b> - transparente, muchas partículas fibrosas/ partículas blancas pequeñas (polvo en la parte inferior del vial, sedimentación)
Día 4	Igual	Igual	<b>Ciclo 2 FT</b> - igual
Día 5	Igual	Igual	
<p>Se transfirió una parte de las soluciones que habían experimentado nueve días de observación a temperatura ambiente y 4 °C y cuatro ciclos FT a tres viales de vidrio de 20 ml y se marcó con olopatadina HCl. Posteriormente, se colocaron estas unidades en las respectivas condiciones de almacenamiento para observación visual.</p> <p><sup>a</sup> Se llevó a cabo el ciclo de congelación/descongelación a 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.</p> <p><sup>b</sup> Se llevaron a cabo las observaciones iniciales antes de la adición de un exceso de olopatadina HCl.</p>			

5 Se evaluó la estabilidad de la composición "7B" (que contenía BAC y EDTA) del mismo modo. Los resultados se muestran en las Tablas 7G (Pre-filtración), 7H (Post-filtración), 7I (con barra de agitación añadida tras 9 días), 7J (con exceso de olopatadina añadida tras 9 días; pre-filtración) y 7K (con exceso de olopatadina añadida tras 9 días; post-filtración).

TABLA 7G

Observaciones:	Pre-filtración 7B		
	Botella 1 (a temperatura ambiente)	Botella 2 (a 4 °C)	Botella 3 (a FTC <sup>a</sup> )
Inicial	Transparente, muchas partículas fibrosas, pocas partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas, pocas partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas, pocas partículas blancas pequeñas
Día 1	Transparente, algunas partículas fibrosas, partículas blancas pequeñas	Igual	Ciclo 1 FT - igual
Día 2	Igual	Igual	Ciclo 2 FT - igual
Día 5	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	Igual	Ciclo 3 FT - igual

(continuación)

Observaciones:	Pre-filtración 7B		
	Botella 1 (a temperatura ambiente)	Botella 2 (a 4 °C)	Botella 3 (a FTC <sup>a</sup> )
Día 6	Igual	Igual	Ciclo 4 FT - igual
Día 7	Igual	Igual	Ciclo 5 FT - igual
Día 8	Igual	Igual	Ciclo 6 FT - transparente, muchas partículas fibrosas y partículas blancas pequeñas
Día 9	Igual	Igual	
Día 12	Igual	Igual	
Día 13	Igual	Igual	
Día 14	Transparente, muchas partículas fibrosas y partículas blancas pequeñas (más que el anterior)	Igual	
Se transfirió una parte de la solución prefiltrada a tres viales de vidrio de 20 ml y se colocó en las respectivas condiciones de almacenamiento para observación visual. <sup>a</sup> Se llevó a cabo el ciclo de congelación/descongelación a 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.			

**TABLA 7H**

Observaciones:	Post-filtración 7B		
	Botella 1 (a temperatura ambiente)	Botella 2 (a 4 °C)	Botella 3 (a FTC <sup>a</sup> )
Inicial	Transparente, muy pocas partículas fibrosas	Transparente, muy pocas partículas fibrosas	Transparente, muy pocas partículas fibrosas
Día 1	Transparente, pocas partículas fibrosas	Igual	<b>Ciclo 1 FT</b> - transparente, pocas partículas fibrosas, pocas partículas blancas y pequeñas
Día 2	Igual	Transparente, pocas partículas fibrosas, algunas partículas pequeñas y blancas	<b>Ciclo 2 FT</b> - transparente, pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas y pequeñas
Día 5	Igual	Transparente, pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas y pequeñas	<b>Ciclo 3 FT</b> - igual
Día 6	Igual	Igual	<b>Ciclo 4 FT</b> - igual
Día 7	Igual	Igual	<b>Ciclo 5 FT</b> - igual

(continuación)

Observaciones:	Post-filtración 7B		
	Botella 1 (a temperatura ambiente)	Botella 2 (a 4 °C)	Botella 3 (a FTC <sup>a</sup> )
Día 8	Igual	Igual	Ciclo 6 FT - igual
Día 9	Igual	Igual	
Día 12	Igual	Transparente, pocas partículas fibrosas y blancas pequeñas (más que el anterior)	
Día 13	Igual	Transparente, pocas partículas fibrosas/blancas pequeñas, ligera capa de cristalización que se forma sobre la parte inferior/lados de la botella	
Día 14	Igual	Igual	
<p>Nota: Se transfirió una parte de la solución filtrada dos veces a tres botellas con medio de 50 ml y se colocó a las respectivas condiciones de almacenamiento para observación visual.</p> <p><sup>a</sup> Se llevó a cabo el ciclo de congelación/descongelación a 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.</p>			

TABLA 7I

Observaciones:	Post-filtración 7B		
	Botella 7 (a temperatura ambiente)	Botella 9 (a 4 °C)	Botella 11 (a FTC <sup>a</sup> )
	Con Barra de Agitación Añadida		
Inicial <sup>b</sup>	Transparente, pocas partículas fibrosas	Transparente, pocas partículas fibrosas	Transparente, pocas partículas fibrosas
Día 3	Transparente, pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas	Transparente, pocas partículas fibrosas y partículas blancas pequeñas	Ciclo 1 FT - transparente, pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas y pequeñas
Día 4	Igual	Transparente, pocas partículas fibrosas/partículas blancas pequeñas, polvo en la parte inferior del vial, sedimentación	Ciclo 2 FT - transparente, pocas partículas fibrosas y blancas pequeñas
Día 5	Igual	Transparente, sedimentación en la parte inferior, muchas partículas blancas y muy finas	
<p>Nota: Se transfirió una parte de las soluciones que había experimentado nueve días de observaciones a temperatura ambiente y 4 °C y cuatro ciclos FT, a tres viales de vidrio de 20 ml con barras de agitación y se colocaron en las respectivas condiciones de almacenamiento para observación visual.</p> <p><sup>a</sup> Se llevó a cabo el ciclo de congelación/descongelación a 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.</p> <p><sup>b</sup> Se llevaron a cabo las observaciones iniciales antes de la adición de las barras de agitación.</p>			

TABLA 7J

Observaciones	Pre-filtración 7B (con exceso de olopatadina HCl)	
	Botella 3 (a temperatura ambiente)	Botella 4 (a FTC <sup>a</sup> )
Inicial <sup>b</sup>	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas
Día 3	Transparente, muchas partículas fibrosas/partículas blancas pequeñas (ligera sedimentación pulverulenta)	Ciclo 1 FT - transparente, muchas partículas fibrosas/partículas blancas pequeñas (sedimentación pulverulenta)
Día 4	Igual	Ciclo 2 FT - igual
Día 5	Igual	
<p>Se transfirió una parte de las soluciones pre-filtradas que había experimentado nueve días de observaciones a temperatura ambiente y 4 °C y cuatro ciclos FT, a tres viales de vidrio de 20 ml y se marcó con olopatadina HCl. Posteriormente, se colocaron las unidades en las respectivas condiciones de almacenamiento para observación visual.</p> <p><sup>a</sup> Se llevó a cabo el ciclo de congelación/descongelación a 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.</p> <p><sup>b</sup> Se llevaron a cabo las observaciones iniciales antes de la adición de olopatadina HCl en exceso.</p>		

TABLA 7K

Observaciones:	Post-filtración 7B		
	Botella 8 (a temperatura ambiente)	Botella 10 (a 4 °C)	Botella 12 (a FTC <sup>a</sup> )
	Con Exceso de Olopatadina Añadida (1-2 gránulos pequeños)		
Inicial <sup>b</sup>	Transparente, pocas partículas fibrosas	Transparente, pocas partículas fibrosas	Transparente, pocas partículas fibrosas
Día 3	Transparente, muchas partículas fibrosas y partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas y partículas blancas pequeñas (polvo en la parte inferior del vial, sedimentación)	Ciclo 1 FT - transparente, muchas partículas fibrosas/partículas blancas pequeñas (polvo en la parte inferior del vial, sedimentación)
Día 4	Igual	Transparente, muchas partículas fibrosas/blancas pequeñas, cristalización en la parte inferior del vial	Ciclo 2 FT - igual
Día 5	Igual	Igual	
<p>Se transfirió una parte de las soluciones que había experimentado nueve días de observaciones a temperatura ambiente y 4 °C y cuatro ciclos FT, a tres viales de vidrio de 20 ml y se marcó con olopatadina HCl. Posteriormente, se colocaron estas unidades en las respectivas condiciones de almacenamiento para observación visual.</p> <p><sup>a</sup> Se llevó a cabo el ciclo de congelación/descongelación a 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.</p> <p><sup>b</sup> Se llevaron a cabo las observaciones iniciales antes de la adición de olopatadina HCl en exceso.</p>			

5 **Ejemplo 12:** Efecto del Tampón fosfato

Se prepararon las composiciones mostradas a continuación en la Tabla 8 usando un procedimiento de formación de compuestos similar al descrito en el Ejemplo 1. En los cuatros casos, se añadió NaCl tras la olopatadina durante la

formación de compuestos. Las cuatro composiciones contenían el equivalente a un 110 % de la concentración objetivo de un 0,6 %. Se formularon dos de las composiciones a un pH de 3,95 y dos a 4,10 para someter a ensayo una condición extrema. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8**

	<b>Formulación 12A</b>	<b>Formulación 12B</b>	<b>Formulación 12C</b>	<b>Formulación 12D</b>
	% (p/v)	% (p/v)	% (p/v)	% (p/v)
Olopatadina HCl	0,732	0,732	0,732	0,732
Cloruro de Benzalconio	0,01	0,01	0,01	0,01
EDTA de Disodio	0,01	0,01	0,01	0,01
Cloruro Sódico	0,41	0,41	0,8	0,8
Fosfato de Sodio Dibásico, Anhidro	0,5	0,5	---	---
Hidróxido de Sodio	pH hasta 3,95	pH hasta 4,10	pH hasta 3,95	pH hasta 4,10
Ácido Clorhídrico	pH hasta 3,95	pH hasta 4,10	pH hasta 3,95	pH hasta 4,10
Agua Purificada	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 100 %
Observaciones Visuales:				
Inicial	Solución transparente	Solución transparente	Solución transparente	Solución transparente
Temperatura Ambiente (4 días)	Permaneció transparente	Permaneció transparente	Permaneció transparente	Permaneció transparente
4 °C (4 días)	Permaneció transparente en los días 1, 2, 3 y 4. No se apreció precipitado.	Permaneció transparente en los días 1, 2 y 3. En el día 4, se formó una cantidad muy pequeña de cristales transparentes en la parte inferior del vial de vidrio.	Permaneció transparente en los días 1, 2, 3 y 4. No se apreció precipitado.	Permaneció transparente en los días 1, 2 y 3. En el día 4, se formó una cantidad significativa de cristales transparentes en la parte inferior del vial de vidrio.
Comparando los resultados de las Formulaciones B y D se demuestra que las composiciones con tampón fosfato son más estables frente a la formación de cristales que las composiciones in tampón fosfato.				

5

**Ejemplo 13:** Estabilidad de Almacenamiento

Se examinó la estabilidad de almacenamiento de la composición del Ejemplo 1 por medio de la preparación de variaciones de la composición al pH que se muestran en la Tabla 9 y sometiendo las muestras a 13 ciclos de congelación-descongelación (algunos ciclos como se describe en el Ejemplo 11 anterior). Tras el último ciclo, se almacenaron las muestras en el congelador durante aproximadamente tres semanas y posteriormente se analizaron. La cantidad de olopatadina (pre- y post-filtración, filtro 0,2 M) se determinó por medio de un ensayo de HPLC como el porcentaje de la cantidad marcada (0,6 %). Se evaluaron las muestras usando cuatro ensayos de transparencia de la solución: se obtuvieron los valores "Nephelos" usando un turbidímetro (HF Scientific, Inc., Modelo n.º DRT100B); se determinó la "Transparencia" por medio de observación visual usando un procedimiento similar al procedimiento Ph. Eur. (5ª edición) para evaluar la transparencia de solución y el grado de opalescencia; Se determinó el "Precipitado" por medio de inspección visual y se registró la presencia o ausencia de precipitados; se determinaron las "Partículas por medio de Observación Visual" mediante inspección visual en caja con luz en la cual

10

15

5 se considera que no más de 3 partículas en 5 ml de muestra es "esencialmente libre de partículas". También se determinaron la osmolalidad y el pH para cada composición. Los resultados se muestran en la Tabla 9. En cuatro de los cinco casos (Muestras 1-4), las composiciones fueron soluciones transparentes que siguieron el estudio de ciclado congelación-descongelación, lo que demuestra que la composición del Ejemplo 1 es una solución acuosa estable a pesar de la ausencia de un agente polimérico mejorador de estabilidad física. La muestra que no permaneció como solución transparente es la Muestra 5 (pH = 4,45).

**TABLA 9**

Lote de Muestra	Ensayo de Olopatadina (% de marcaje)		Resultados de Ensayo Físico de Pre-filtración					
	Pre-filtración	Post-filtración	Nephelos <sup>1</sup> (en NTU)	Transparencia	Precipitado	Partículas por medio de Observación Visual	Osmolalidad mOsm/kg	pH
1	99	100	0,3	Transparente, NMT EP1	Ninguno	Esencialmente libre de partículas	280	3,83
	99	99						
2	99	100	0,2	Transparente, NMT EP1	Ninguno	Esencialmente libre de partículas	288	3,94
	97	99						
3	100	101	0,2	Transparente, NMT EP1	Ninguno	Esencialmente libre de partículas	285	4,01
	98	99						
4	98,	98	0,5	Transparente, NMT EP1	Ninguno	Esencialmente libre de partículas	287	4,15
	99,	99						
5	98	98	(a) Forma de Cristal en un Tubo de Ensayo	Transparente, NMT EP1	Ninguno	Esencialmente libre de partículas	294	4,45
	98	98	(b) Otro tubo de ensayo transparente (0,6, 0,5) <sup>2</sup>					

<sup>1</sup> Nephelos (Turbidez) de  $\leq 3$  NTU se considera solución transparente por medio de Ph. Eur. (5ª edición)  
<sup>2</sup> Ensayo pre y pos olopatadina, nephelos, transparencia, precipitado, partículas por medio de observación visual, osmolalidad y pH se llevaron a cabo usando la solución transparente del segundo tubo de ensayo.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que consiste esencialmente en:

- a) un 0,54 - 0,62 % (p/v) de base libre de olopatadina o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de olopatadina;
- 5 b) una sal de fosfato en una cantidad equivalente a un 0,2 - 0,8 % (p/v) de fosfato de sodio dibásico, en la que la sal de fosfato está seleccionada 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) un 0,3 - 0,6 % (p/v) de NaCl;
- 10 d) un agente de ajuste de pH en una cantidad suficiente para provocar que la composición tenga un pH de 3,6 - 3,8;
- e) un 0,005 - 0,015 % (p/v) de cloruro de benzalconio;
- f) un 0,005 - 0,015 % (p/v) de edetato de disodio; y
- g) agua,
- 15 en la que la composición no contiene polivinilpirrolidona, ácido poliestiren sulfónico, poli(alcohol vinílico), poli(ácido vinil) acrílico, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio o goma de xantano.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste esencialmente en

- a) un 0,6 % (p/v) de base libre de olopatadina o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de olopatadina;
- 20 b) un 0,4 - 0,6 % (p/v) de fosfato de sodio dibásico;
- c) un 0,35 - 0,45 % (p/v) de NaCl;
- d) un agente de ajuste de pH en una cantidad suficiente para provocar que la composición tenga un pH de 3,6 - 3,8, en el que el agente de ajuste de pH está seleccionado entre el grupo que consiste en NaOH y HCl;
- e) un 0,01 % (p/v) de cloruro de benzalconio;
- 25 f) un 0,01 % (p/v) de edetato de disodio; y
- g) agua.

Fig. 1A

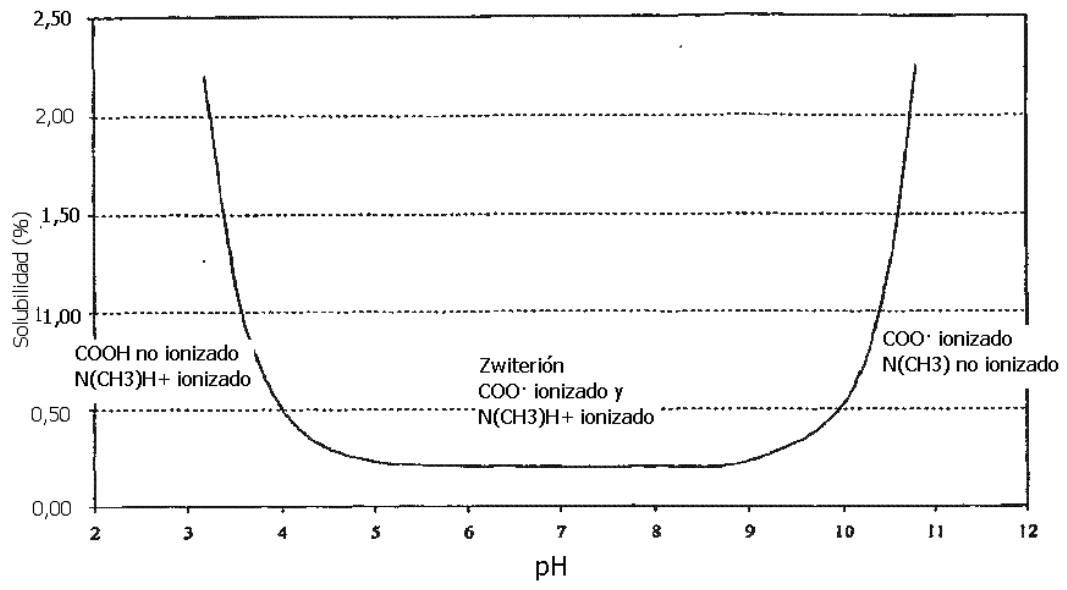




Fig. 1B

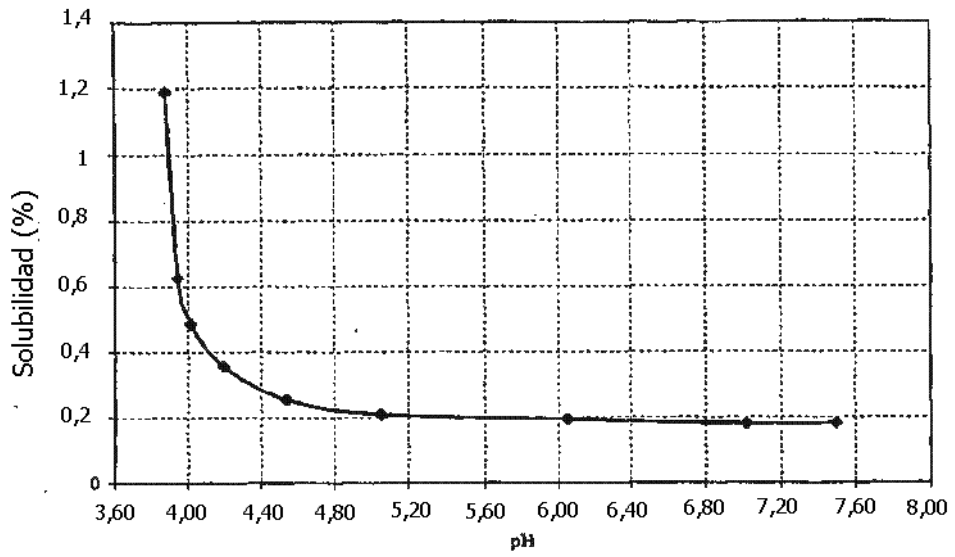


Fig. 2

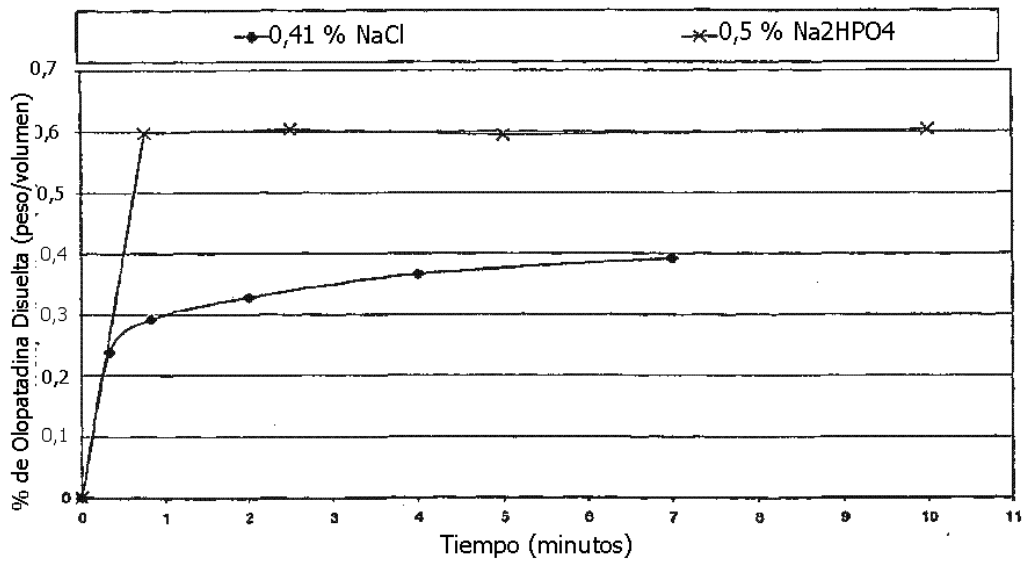


Fig. 3

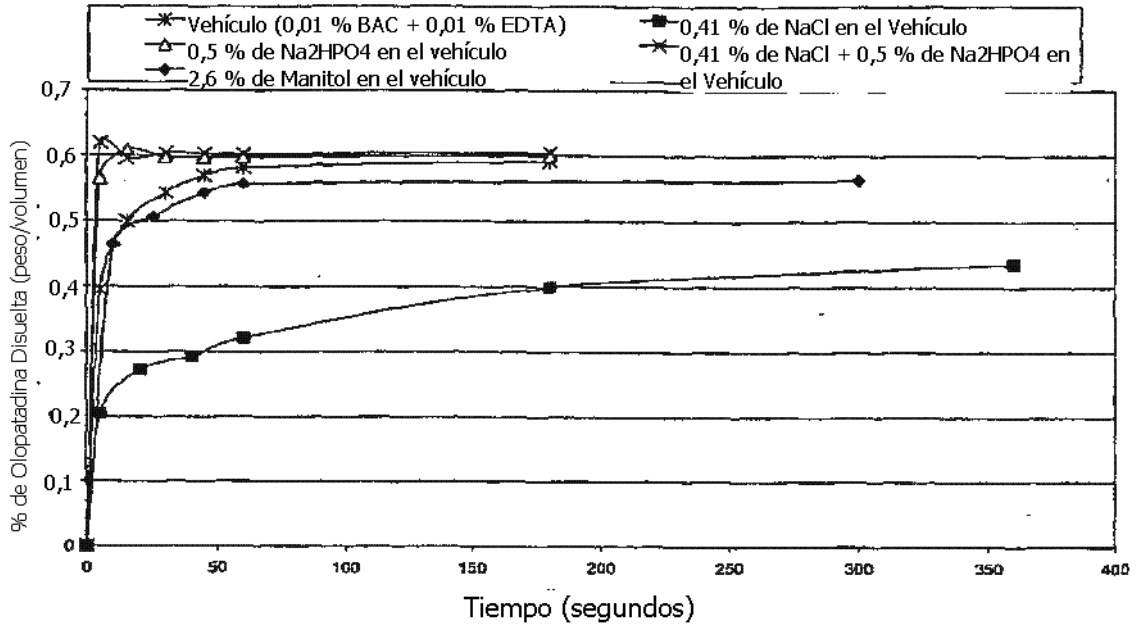


Fig. 4

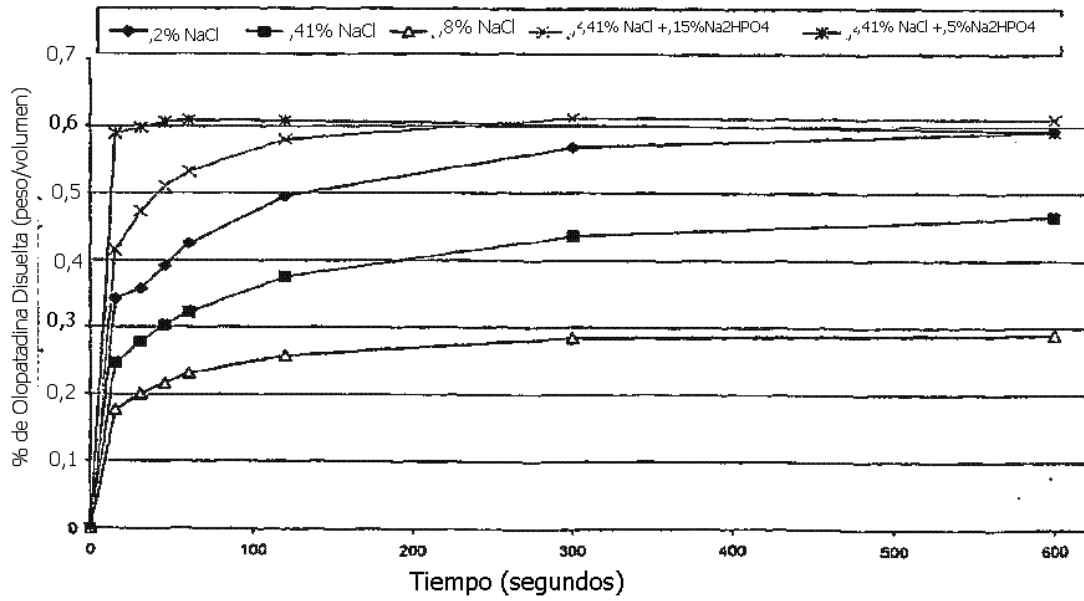


Fig. 5

