(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 781 090**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2007** **E 15185071 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020** **EP 2977042**

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

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.08.2020

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
4002 Basel, CH

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 781 090 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

Antecedentes de la invención

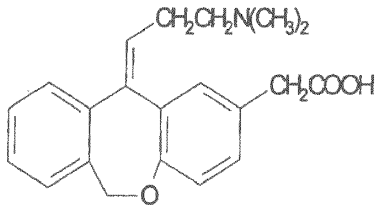
Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones tópicas utilizadas para tratar enfermedades alérgicas e inflamatorias. Más concretamente, la presente invención se refiere a formulaciones de olopatadina y su uso para tratar y/o prevenir trastornos alérgicos o inflamatorios de la nariz.

Descripción de la técnica relacionada

Tal como se describe en las Patentes de EE. UU. N.os 4 871 865 y 4 923 892, ambas asignadas a Burroughs Wellcome Co. («las Patentes de Burroughs Wellcome»), ciertos derivados de tipo ácido carboxílico de la doxepina, incluida la olopatadina (nombre químico: *Z*-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz[b,e]oxepin-2-ácido acético), poseen actividad antihistamínica y antiasmática. Estas dos patentes clasifican los derivados de tipo ácido carboxílico de la doxepina como estabilizantes de los mastocitos con acción antihistamínica porque se cree que inhiben la liberación de autacoides (es decir, histamina, serotonina y similares) a partir de los mastocitos y que inhiben directamente los efectos de la histamina sobre los tejidos diana. Las Patentes de Burroughs Wellcome describen varias formulaciones farmacéuticas que contienen los derivados de tipo ácido carboxílico de la doxepina, incluidas formulaciones oftálmicas y aerosoles nasales. Remítase, por ejemplo, a la Col. 7, líneas 7 - 26, y los Ejemplos 8 (H) y 8 (I) de la patente '865.

La Patente de EE. UU. N.º 5 116 863, asignada a Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., («la patente de Kyowa»), describe que los derivados de tipo ácido acético de la doxepina y, en particular, la olopatadina, poseen actividad antialérgica y antiinflamatoria. La olopatadina es la forma *cis* del compuesto que tiene la fórmula:



Las formas de medicamentos que se describen en la patente de Kyowa para los derivados de tipo ácido acético de la doxepina incluyen una amplia gama de portadores aceptables; sin embargo, tan solo se mencionan formas de administración orales y por inyección.

La Patente de EE. UU. N.° 5 641 805, asignada a Alcon Laboratories, Inc. y Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., describe formulaciones oftálmicas tópicas que contienen olopatadina para tratar enfermedades oculares alérgicas. De acuerdo con la patente '805, las formulaciones tópicas pueden ser soluciones, 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». Remítase a la Col. 6, líneas 30 - 43. Se mencionan «[A]lcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico o similares» como vehículo viscoso. Remítase a la Col. 6, líneas 55 - 57.

El documento WO 03/002093 A1 describe formulaciones acuosas de olopatadina estabilizadas con polivinilpirrolidona o ácido poliestirenosulfónico.

El PATANOL® (solución oftálmica de clorhidrato de olopatadina) al 0,1% es actualmente el único producto de olopatadina para uso oftálmico que se puede adquirir de proveedores comerciales. De acuerdo con la información de su etiqueta, contiene clorhidrato de olopatadina equivalente a un 0,1% de olopatadina, un 0,01% de cloruro de benzalconio 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 tópicas de olopatadina que son eficaces como productos para tratar afecciones alérgicas o inflamatorias en la nariz son deseables.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona formulaciones tópicas de olopatadina que son eficaces como productos para tratar trastornos alérgicos o inflamatorios de la nariz. Las formulaciones de la presente invención son soluciones acuosas que comprenden aproximadamente un 0,6% de olopatadina. A pesar de su concentración de olopatadina relativamente

elevada, estas no contienen ningún ingrediente polimérico como ingrediente potenciador de la estabilidad física. Las formulaciones contienen una sal de fosfato que permite mantener el pH de las formulaciones dentro del intervalo de 3,5 - 3,95 y que también ayuda a solubilizar el fármaco olopatadina en presencia de cloruro de sodio.

Entre otros factores, la presente invención se basa en el descubrimiento de que se pueden preparar formulaciones en solución, de aerosol nasal, estables de olopatadina dentro del intervalo de pH de 3,5 - 3,95 utilizando un tampón de fosfato sin la necesidad de ningún ingrediente polimérico para potenciar la solubilidad o estabilidad física de la formulación.

Breve descripción de los dibujos

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

La Figura 2 muestra el efecto de NaCl y Na_2HPO_4 sobre la disolución de la olopatadina en agua.

La Figura 3 muestra el efecto de NaCl y Na_2HPO_4 sobre la disolución de la olopatadina en un vehículo nasal.

La Figura 4 muestra el efecto de las concentraciones de NaCl y Na_2HPO_4 sobre la tasa de disolución de la olopatadina en un vehículo nasal.

La Figura 5 muestra la capacidad tamponante de una composición de aerosol nasal de olopatadina.

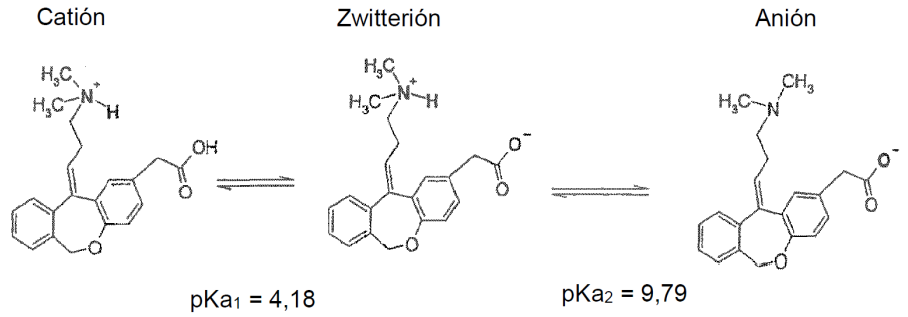
Descripción detallada de la invención

A menos que se indique de otro modo, todas las cantidades de los componentes se presentan en forma de % (p/v) y todas las referencias a las cantidades de olopatadina se refieren a la base libre de la olopatadina.

La olopatadina es un compuesto conocido que se puede obtener mediante los métodos que se describen en la Patente de EE. UU. N.º 5 116 863. Las formulaciones en solución de la presente invención contienen un 0,54 - 0,62% de olopatadina. Preferentemente, las formulaciones en solución contienen un 0,6% de olopatadina.

La olopatadina contiene un grupo funcional carboxílico (pKa_1 = 4,18) y un grupo amino terciario (pKa_2 = 9,79). Existe en diferentes formas iónicas dependiendo del pH de la solución. La olopatadina existe predominantemente como un zwitterión en el intervalo de pH comprendido entre los dos valores de pKa con un grupo carboxílico cargado negativamente y un grupo amino terciario cargado positivamente. El punto isoeléctrico del zwitterión de olopatadina se encuentra en un pH de 6,99. En un pH inferior al pKa_1, la olopatadina catiónica (con el grupo amino terciario ionizado) es dominante. En un pH superior al pKa_2, la olopatadina aniónica (con el grupo carboxílico ionizado) es dominante.

Equilibrio ácido-base de la olopatadina



En muchas moléculas zwitteriónicas, tales como varios aminoácidos, las interacciones iónicas intramoleculares no son significativas o ni siquiera existen. Pero la estructura de la olopatadina es tal que las interacciones intramoleculares existen y son significativas, posiblemente debido a la distancia y el ángulo de enlace entre los grupos funcionales con cargas opuestas. Esta interacción reduce de forma eficaz el carácter iónico y dipolar de la molécula. El efecto neto de las interacciones intramoleculares entre los grupos funcionales con cargas opuestas es la reducción de la solubilidad acuosa de la olopatadina. La olopatadina presenta un perfil de solubilidad-pH que se muestra en las Figuras 1A (teórico) y 1B (obtenido utilizando un tampón de fosfato).

Por lo general, la olopatadina se añadirá en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de la 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 de metales tales como sal de aluminio y sal de zinc; y sales de adición de aminas orgánicas 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 la olopatadina para su uso en las composiciones en solución de la presente invención es la sal de tipo clorhidrato de (*Z*)-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidrodibenz-[b,e]oxepin-2-ácido acético. Cuando la olopatadina se añade a las composiciones de la presente invención en esta forma salina, un 0,665% del clorhidrato de olopatadina es equivalente a un 0,6% de la base libre de la olopatadina. Preferentemente, las composiciones de la presente invención comprenden aproximadamente un 0,665% de clorhidrato de olopatadina.

Además de la olopatadina, las composiciones en solución acuosa de la presente invención comprenden una sal de fosfato. La sal de fosfato no solo ayuda a mantener el pH de las composiciones dentro del intervalo de pH objetivo de 3,5 - 3,95 participando en la capacidad tamponante de las composiciones, sino que también ayuda a solubilizar la olopatadina. Las sales de fosfato adecuadas para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen el 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 el fosfato de sodio dibásico. Las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad de sal de fosfato equivalente (basándose en su contribución a la osmolalidad) a un 0,2 - 0,8%, preferentemente un 0,3 - 0,7% y de la forma más preferida un 0,4 - 0,6% de fosfato de sodio dibásico. En una realización preferida, la sal de fosfato es fosfato de sodio dibásico con una concentración de un 0,4 - 0,6% (p/v). En la realización más preferida, la composición contiene un 0,5 % (p/v) de fosfato de sodio dibásico.

El tampón de fosfato se utiliza habitualmente en composiciones farmacéuticas acuosas formuladas cerca de un pH neutro. Normalmente, no se seleccionaría un tampón de fosfato (pKa_1 = 2,12, pKa_2 = 7,1, pKa_3 = 12,67) para una composición acuosa con un intervalo de pH objetivo de 3,5 - 3,95 ya que tiene una capacidad tamponante baja en esa región. Habitualmente se utilizan otros agentes tamponantes en composiciones farmacéuticas acuosas, que incluyen tampones de acetato, citrato y borato, pero estos no son adecuados para su uso en las composiciones nasales tópicas de la presente invención. Los tampones de borato no son adecuados porque no tienen ninguna capacidad tamponante significativa en el intervalo de pH de 3,5 - 3,95. Aunque los tampones de acetato y citrato tienen capacidad tamponante en esta región, estos no son preferidos porque tienen el potencial de provocar irritación en los tejidos de la mucosa nasal y un sabor y/u olor no deseados.

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

Las composiciones de la presente invención también contienen un agente para ajustar el pH farmacéuticamente aceptable. Tales agentes para ajustar el pH son conocidos e incluyen, sin carácter limitante, ácido clorhídrico (HCl) e hidróxido de sodio (NaOH). Las composiciones de la presente invención contienen preferentemente una cantidad del agente para ajustar el pH suficiente para obtener una composición con un pH de 3,5 - 3,95 y más preferentemente un pH de 3,6 - 3,8.

En una realización, las composiciones acuosas de la presente invención están constituidas esencialmente por olopatadina, tampón de fosfato, cloruro de sodio, un agente para ajustar el pH y agua, y tienen un pH de 3,5 - 3,95. Estas composiciones se pueden elaborar como composiciones estériles y se pueden envasar en envases de tipo aerosol presurizados de dosis múltiples para evitar la contaminación microbiana. En otra realización, las composiciones acuosas de la presente invención contienen un conservante y un agente quelante de modo que las composiciones cumplan con los criterios XXX del Formulario Nacional/Farmacopea de los Estados Unidos para la eficacia antimicrobiana y más preferentemente los criterios de la Ph. Eur. 5.ª edición para la conservación antimicrobiana (estándar de eficacia de conservantes B de la Ph. Eur.). 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 su uso en las composiciones de la presente invención es el cloruro de benzalconio («BAC»). La cantidad de cloruro de benzalconio es preferentemente de un 0,005 - 0,015% y más preferentemente de un 0,01%. El agente quelante más preferido es el 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 en solución acuosa de la presente invención no contienen ningún ingrediente polimérico destinado a potenciar la solubilidad de la olopatadina o la estabilidad física de la solución. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención no contienen polivinilpirrolidona, ácido poliestirenosulfónico, alcohol polivinílico, ácido polivinilacrílico, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica ni goma xantana.

Las composiciones de la presente invención se envasan preferentemente en envases de plástico opacos. Un envase preferido es un envase de polietileno de alta densidad dotado de una bomba de aerosol nasal. Preferentemente, el envase se diseña para que proporcione las características de aerosol que se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de EE. UU. N.º 2006/0110328, asignada de forma común y cuya aprobación está pendiente a la vez.

La presente invención también se refiere a un método para tratar rinitis alérgica que comprende administrar por vía tópica a las cavidades nasales una composición que contiene un 0,6% de olopatadina, tampón de fosfato, cloruro de sodio, un agente para ajustar el pH y agua. Las composiciones contienen opcionalmente uno o más ingredientes conservantes. Preferentemente, las composiciones se administran de modo que se suministren 1200 mcg de olopatadina (por ejemplo, 600/mcg por 100 microlitros de aerosol x dos aerosoles) en cada orificio nasal dos veces al día.

En los siguientes ejemplos se ilustran ciertas realizaciones de la invención.

Ejemplo 1: Solución nasal administrable por vía tópica

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad (%, p/v)
Clorhidrato de olopatadina	0,665 [a]
Cloruro de benzalconio	0,01
Edetato de disodio dihidratado	0,01
Cloruro de sodio	0,41
Fosfato de sodio dibásico, anhidro	0,5
Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio	Ajustar hasta pH 3,7 ± 0,1
Agua purificada	qs hasta 100

[a] un 0,665% p/v de clorhidrato de olopatadina (665 mcg/100 microlitros de aerosol) es equivalente a un 0,6% p/v de olopatadina como base (600 mcg/100 microlitros de aerosol).

A continuación se describe un procedimiento de combinación ilustrativo para la composición nasal que se muestra en la Tabla 1.

1. Tarar un recipiente de combinación adecuado con barra agitadora magnética. Añadir aproximadamente un 80% del peso del lote de agua purificada.

2. Mientras se agita, añadir fosfato de sodio dibásico (anhidro), cloruro de sodio, edetato de disodio, cloruro de benzalconio y olopatadina HCl.

3. Añadir el equivalente a aproximadamente 0,55 g de ácido clorhídrico 6 N por 100 ml de lote.

4. Dejar pasar el tiempo adecuado entra cada adicción para que se disuelva cada ingrediente.

5. Añadir agua purificada hasta aproximadamente un 90% del peso final del lote.

6. Medir el pH y ajustarlo, si es necesario, hasta 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 (QS).

8. Medir el pH final.

9. Filtrar a través de una membrana de filtración de 0,2 µm.

Ejemplo 2: Efecto del NaCl y el tampón de fosfato sobre la disolución del clorhidrato de olopatadina

Se determinó el efecto del NaCl sobre la tasa de disolución del clorhidrato de olopatadina en agua. El NaCl provocó una reducción significativa en la tasa de disolución de la olopatadina. A pesar de ello, con la adición de Na_2HPO_4, se mejoró dramáticamente la disolución de la olopatadina. La disolución completa de la solución de olopatadina al 0,6% sin Na_2HPO_4 tardaría al menos varias horas, asumiendo que la cantidad total de olopatadina se disolvería finalmente, pero con Na_2HPO_4 tarda menos de un minuto. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 3: Efecto del NaCl y Na_2HPO_4 sobre la disolución del clorhidrato de olopatadina en un vehículo nasal.

Se determinó el efecto de NaCl, Na_2HPO_4 y manitol sobre la tasa de disolución del clorhidrato 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 que se mostró en agua en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4: Efecto de las concentraciones de NaCl y Na_2HPO_4 sobre la disolución

Se determinó el efecto de las concentraciones de NaCl y Na_2HPO_4 sobre la tasa de disolución del clorhidrato 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 4. La solubilidad acuosa de olopatadina HCl se reduce al incrementar la concentración de NaCl. A pesar de ello, el incremento del tampón de fosfato se correlaciona con el incremento de la solubilidad acuosa de olopatadina HCl en presencia de NaCl.

Ejemplo 5: Efecto del tampón de fosfato sobre la composición de aerosol nasal de olopatadina

Las dos composiciones que se muestran en la Tabla 2 a continuación se prepararon utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y se realizaron observaciones visuales de la claridad de las composiciones en diferentes puntos durante el procedimiento de combinación. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Componente	**Formulación 2A**	**Formulación 2B**
	% p/v	**% p/v**
Olopatadina HCl	0,665	0,665
Cloruro de benzalconio	0,01 + 3% xs	0,01 + 3% xs
EDTA disódico	0,01	0,01
Cloruro de sodio	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	qs 100	qs 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:		
Al añadir HCl	La solución se vio transparente con unas pocas partículas	La solución se vio turbia con muchas partículas suspendidas
Después de agitar durante toda la noche	La solución se volvió turbia con muchas partículas	La solución permaneció turbia con muchas partículas
Ajuste final del pH	La solución empezó a volverse transparente durante el ajuste del pH reduciéndolo hasta 3,7	La solución siguió estando turbia incluso después de ajustar el pH reduciéndolo hasta 3,6
Adición de la cantidad del lote final de agua (aproximadamente un 10%)	La solución permaneció transparente	La solución siguió estando turbia con muchas partículas

Los resultados para la Formulación A muestran que es una solución transparente. Los resultados para la Formulación B muestran que, a pesar de que el perfil de solubilidad-pH indica que un 0,6% de olopatadina debería disolverse a un pH de 3,189, la olopatadina no se disolvió. Estos resultados demuestran que, sin tampón de fosfato, un 0,665% de clorhidrato de olopatadina no se disolvió completamente en agua en presencia de un 0,7% de NaCl a un pH tan bajo como 3,6 utilizando el procedimiento de combinación descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6: Efecto del tampón de fosfato añadido a una composición de aerosol nasal de olopatadina al 0,6% turbia

Las Formulaciones 3A, 3B y 3C que se muestran en la Tabla 3 se prepararon sin tampón de fosfato y, a pesar de una agitación enérgica, la olopatadina HCl no se solubilizó completamente. Se retiró una porción de la Formulación 3C y se le añadió tampón de fosfato para formar la Formulación 3D. Los resultados, que se resumen en la Tabla 3, demuestran que un 0,665% de clorhidrato de olopatadina no es soluble en el vehículo nasal evaluado 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 disódico	0,01	0,01	0,01	0,01
Cloruro de sodio	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	qs 100%	qs 100%	qs 100%	qs 100%
Tamaño del 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
Observaciones visuales:				
	Tras la adición de olopatadina HCl, la solución se vio turbia, el lote se trató qs hasta un 100% y siguió estando turbio	Tras la adición de olopatadina HCl, la solución se vio turbia, el lote se trató qs hasta un 90% y se ajustó el pH, la solución siguió estando turbia	Tras la adición de olopatadina HCl, la solución se vio turbia	Se utilizó fosfato de sodio dibásico (0,5%) para intentar clarificar una porción de la solución turbia (Formulación 3C)
	Después de 2,5 horas de agitación, la solución empezó a volverse transparente pero seguía habiendo muchas partículas * en solución	Después de 7 horas de agitación, la solución seguía estando turbia	Después de agitar durante toda la noche, la solución permaneció turbia con muchas partículas *	Con un minuto de agitación, la solución se volvió transparente con unas pocas partículas ** en solución (en su mayor parte de aspecto fibroso)
	Después de 3,5 horas de agitación, la solución se vio transparente con partículas *	Después de 7 días de agitación, la solución seguía estando turbia con muchas partículas *	Después de qs final hasta un 100% y ajuste del pH, la solución seguía estando turbia con muchas partículas *	Después de qs hasta un 100% (utilizando la solución del lote original), la solución permaneció transparente con unas pocas partículas fibrosas **
	Después de agitar durante toda la noche, la solución se vio transparente con varias partículas *	El lote se trató qs hasta un 100% y seguía estando turbio con muchas partículas*	Después de aprox. 7 horas de agitación, la solución estaba turbia con muchas partículas *	

* Insolubles relacionadas con el fármaco
** Partículas fibrosas exógenas

Ejemplo 7: Efecto de la secuencia de combinación sobre la composición de aerosol nasal de olopatadina al 0,6%

La composición del Ejemplo 1 anterior se preparó utilizando 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 observaciones visuales relacionadas con la claridad de la composición. Los resultados se muestran en la Tabla 4. En los cuatro casos (Formulaciones 4A - 4D), al final del procedimiento de combinación, las soluciones fueron transparentes. (Las soluciones contenían algunas partículas fibrosas exógenas que no parecían estar relacionadas con el fármaco ni los excipientes de la formulación y probablemente se podrían atribuir al material de vidrio y el equipo de laboratorio).

TABLA 4

Componente	**4A**		**4B**		**4C**		**4D**	
	% p/v	**OA[a]**	**% p/v**	**OA[a, c]**	**% p/v**	**OA[a]**	**% p/v**	**OA[a]**
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 disódico	0,01	5	0,01	3	0,01	4	0,01	5
Cloruro de sodio	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[b]	pH hasta 3,7	NA[b]	pH hasta 3,7	NA[b]	pH hasta 3,7	NA[b]
Ácido clorhídrico	pH hasta 3,7	2	pH hasta 3,7	6	pH hasta 3,7	1	pH hasta 3,7	3
Agua purificada	qs 100%	NA	qs 100%	NA	qs 100%	NA	qs 100%	NA
Tamaño del 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	Turbia, muchas partículas suspendidas		Turbia, muchas partículas suspendidas		Turbia, muchas partículas suspendidas		Turbia, muchas partículas suspendidas	
Observaciones adicionales	Después de 10 minutos - la solución empieza a volverse transparente, muchas partículas suspendidas		Después de 1 minuto - transparente con varias partículas suspendidas		Después de 2 minutos - transparente con unas pocas partículas suspendidas		Después de 5 minutos - transparente con unas pocas partículas suspendidas	
	Después de 30 minutos - transparente con varias partículas suspendidas		Después de 6 minutos - transparente con unas pocas partículas suspendidas		Después de 7 minutos - transparente con unas pocas partículas suspendidas		Después de 20 minutos - transparente con unas pocas partículas suspendidas	
	Después de 1 hora - transparente con muchas partículas suspendidas *		Después de 1 hora - transparente con unas pocas partículas suspendidas *		Después de 1 hora - transparente con varias partículas suspendidas *		Después de 1 hora - transparente con varias partículas suspendidas *	
	Al día siguiente (aprox. 16 horas) - transparente con varias partículas*		Al día siguiente (aprox. 16 horas) - transparente con unas pocas partículas*		Al día siguiente (aprox. 16 horas) - transparente con unas pocas partículas*		Al día siguiente (aprox. 16 horas) - transparente con unas pocas partículas*	
pH	3,698		3,692		3,718		3,724	
Osmolalidad	274		283		279		280	

[b] NA = no aplicable
[c] Método preferido de elaboración
* Partículas fibrosas exógenas

Ejemplo 8: Efecto de varios sistemas tamponantes

Se preparó la composición del Ejemplo 1 anterior pero se utilizaron tampones de acetato, borato y citrato, respectivamente, en sustitución por el tampón de fosfato. Se registraron observaciones visuales respecto a la claridad de cada una de los composiciones y se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5

Componente	5A	5B	5C
	% p/v		
Olopatadina HCl	0,665	0,665	0,665
Cloruro de benzalconio	0,01	0,01	0,01
EDTA disódico	0,01	0,01	0,01
Cloruro de sodio	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 [a]	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7	pH hasta 3,7
Agua purificada	qs 100%	qs 100%	qs 100%
Tamaño del 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
Observaciones visuales:			
Observaciones: Inicio	Tras la adición de olopatadina, el lote se vio turbio pero empezó a volverse transparente en unos pocos segundos	Tras la adición de olopatadina, el lote se vio turbio pero empezó a volverse transparente en un minuto	Tras la adición de olopatadina, el lote se vio turbio pero empezó a volverse transparente en unos pocos segundos
Observaciones adicionales:	Después de 3 minutos de agitación, la solución se vio transparente con unas pocas partículas exógenas	Después de 17 minutos de agitación, la solución se vio transparente con varias partículas escamosas grandes	Después de 16 minutos de agitación, la solución se vio transparente con unas pocas partículas escamosas grandes
	Después de 20 minutos adicionales de agitación, la solución se vio transparente con muy pocas partículas exógenas	Después de 20 minutos adicionales de agitación, la solución se vio transparente con muy pocas partículas exógenas	Después de 20 minutos adicionales de agitación, la solución se vio transparente con muy pocas partículas exógenas
	El pH se ajustó, la solución se llevó hasta un 100% del peso del lote y siguió siendo transparente (con muy pocas partículas exógenas)	El pH se ajustó, la solución se llevó hasta un 100% del peso del lote y siguió siendo transparente (con muy pocas partículas exógenas)	El pH se ajustó, la solución se llevó hasta un 100% del peso del lote y siguió siendo transparente (con muy pocas partículas exógenas)

Ejemplo 9: Efecto del tampón de fosfato, NaCl y agua caliente

Se prepararon las composiciones que se muestran en la Tabla 6 para examinar (1) el efecto de añadir tampón de fosfato a una composición que contiene clorhidrato de olopatadina, BAC, EDTA, NaOH/HCl y NaCl, (2) el efecto de añadir NaCl a una composición que contiene olopatadina, BAC, EDTA, NaOH/HCl y (3) el efecto del agua caliente sobre la disolución de olopatadina en una composición que comprende olopatadina, BAC, EDTA, NaCl y NaOH/HCl. En cada caso, se registraron observaciones visuales referentes a la claridad 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 disódico	0,01 (4)	Igual	0,01 (1)	Igual	0,01 (2)

Cloruro de sodio	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	-	-	-
Hidróxido de sodio	2 gotas añadidas (2) qs pH hasta 3,7 (6)	Igual	-	Igual	pH hasta 3,7
Agua purificada	qs 100%	Igual	qs 100%	Igual	qs 100%
Tamaño del 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 se vio turbia con muchas partículas blancas pequeñas suspendidas	Porción de 25 mL del lote 1 - se añadió fosfato y se dejó agitar. En 10 minutos, la solución se vio transparente	Tras la adición de olopatadina HCl, la solución se vio turbia con muchas partículas blancas pequeñas suspendidas	Porción de 25 mL del lote 2 - se añadió NaCl y se dejó agitar. Después de 10 minutos de agitación, la solución permaneció transparente	Tras la adición de olopatadina HCl, la solución se vio turbia con muchas partículas blancas suspendidas
	Después de la adición de EDTA y BAC, la solución se vio igual	Después de un día sin agitación, la solución se vio transparente con unas pocas fibras exógenas (7:30 h)	Después de 2 minutos de agitación, la solución empezó a volverse transparente, todavía con muchas partículas blancas	Después de un día sin agitación, la solución se vio transparente con 2 partículas escamosas blancas pequeñas y unas pocas fibras exógenas (7:30 h)	Después de 5 minutos de agitación, la solución empezó a volverse transparente, todavía con muchas partículas blancas pequeñas suspendidas
	El pH se ajustó hasta 3,7 y se dejó agitar durante 30 minutos, el aspecto fue el mismo	Más tarde ese día (14:45 h), se observó que el lote era transparente con muchos cristales formados en el fondo del vaso de precipitados	Después de 5 minutos adicionales de agitación, la solución era transparente	Más tarde ese día (14:45 h), el lote se vio transparente con muy pocas (~ 3-4) partículas escamosas blancas pequeñas y unas pocas fibras exógenas	Después de 20 minutos de agitación, la solución permaneció transparente, con muchas partículas blancas pequeñas suspendidas
	Después de un día sin agitación, la solución se vio transparente con muchas partículas blancas pequeñas en el fondo del vaso de precipitados (7:30 h)	Al día siguiente (8:00 h), el lote permaneció igual	Después de ajustar el pH y qs hasta un 100%, el lote permaneció transparente	Al día siguiente (8:00 h), el lote permaneció igual	Después de 30 minutos adicionales de agitación, la solución permaneció igual

	Al día siguiente (8:00 h), el lote permaneció igual		Después de un día sin agitación, la solución permaneció transparente (7:30 h)		Después de ajustar el pH y qs hasta un 100%, se dejó agitar la solución y se vio igual
			Al día siguiente (8:00 h), el lote permaneció igual		Después de un día sin agitación, la solución se vio transparente con muchas partículas blancas pequeñas depositadas en el fondo del vaso de precipitados

Nota: El número entre paréntesis se refiere al orden de adición de los componentes.
* Se utilizó agua purificada caliente (~ 70 °C).

Ejemplo 10: Capacidad tamponante del tampón de fosfato

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

Ejemplo 11: Estabilidad de las composiciones de aerosol nasal de olopatadina que carecen de tampón de fosfato

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

TABLA 7A

Componente	**7A**	**7B**	**7C**
	% p/v		
Olopatadina HCl	0,665 (2)	0,665 (4)	0,665 (5)
Cloruro de benzalconio	-	0,01 (3)	0,01 (4)
EDTA disódico	-	0,01 (2)	0,01 (3)
Cloruro sódico	0,8 (3)	0,8 (5)	0,8 (2)
Hidróxido de sodio	Ajustar el pH hasta 3,95	Ajustar el pH hasta 3,95	Ajustar el pH hasta 3,95
Ácido clorhídrico	Ajustar el pH hasta 3,95	Ajustar el pH hasta 3,95	Ajustar el pH hasta 3,95
Agua purificada	qs 100% (1)	qs 100% (1)	qs 100% (1)
Tamaño del 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 la adición del fármaco, la solución se vio turbia con muchas partículas escamosas grandes, después de aprox. 20 minutos, la solución se vio transparente con muy pocas partículas blancas pequeñas/fibrosas (pH 2,845)	Tras la adición del fármaco, la solución se vio turbia con muchas partículas escamosas grandes; en aprox. 25 minutos, la solución se vio transparente con muy pocas partículas blancas pequeñas/fibrosas (pH 2,880)	Tras la adición del fármaco, la solución se vio turbia con muchas partículas escamosas grandes. Después de 3 horas de agitación, la solución permaneció turbia con muchas partículas suspendidas
	Tras la adición de NaCl, la solución permaneció igual (pH 2,898)	Tras la adición de NaCl, la solución permaneció igual (pH 2,930)	Tras el ajuste de pH y qs final, la solución permaneció turbia con

	Tras el ajuste de pH, qs final y varios minutos de agitación, la solución final se vio transparente con algunas partículas fibrosas y unas pocas partículas blancas pequeñas	Tras el ajuste de pH, qs final y varios minutos de agitación, la solución final se vio transparente con algunas partículas fibrosas y unas pocas partículas blancas pequeñas	muchas partículas suspendidas (mientras se agitaba)

Nota: Los números entre paréntesis al lado de los componentes representan el orden de adición.

A continuación, cada una de las composiciones se dividió. Una porción de cada una se dividió de nuevo en tres lotes de almacenamiento («prefiltración») y la otra porción se filtró a través de un filtro de 0,2 µm y a continuación se dividió en tres lotes de almacenamiento («posfiltración»). Uno de los lotes de almacenamiento de cada conjunto se almacenó a temperatura ambiente (~22 °C), otro en la nevera (~4 °C) y el otro se sometió a ciclos de congelación-descongelación (un día en el congelador (~ -20 °C) y un día a temperatura ambiente, excepto durante los fines de semana). Se registraron observaciones visuales de la claridad de cada muestra de la Formulación 7A (que carecía de BAC y EDTA) en los días indicados y se registraron los resultados. Los resultados se muestran en las Tablas 7B (prefiltración) y 7C (posfiltración).

TABLA 7B

Observaciones:	**7A Prefiltración**		
	Botella 1 (a TA)	**Botella 2 (a 4 °C)**	**Botella 3 (con CCD [a])**
Inicio	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
Día 1	Transparente, algunas partículas fibrosas, unas pocas partículas blancas pequeñas	Igual	**Ciclo 1 de CD** - igual
Día 2	Igual	Igual	**Ciclo 2 de CD** - igual
Día 5	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	Igual	**Ciclo 3 de CD** - igual
Día 6	Igual	Igual	**Ciclo 4 de CD** - igual
Día 7	Igual	Igual	**Ciclo 5 de CD** - igual
Día 8	Igual	Igual	**Ciclo 6 de CD**- Transparente, muchas partículas fibrosas y blancas pequeñas
Día 9	Igual	Igual	
Día 12	Igual	Transparente, muchas partículas fibrosas y algunas partículas blancas pequeñas, cristalización en el fondo y los lados del vial	
Día 13	Igual	Igual	
Día 14	Transparente, muchas partículas fibrosas y blancas pequeñas (más que antes)	Igual	

Una porción de la solución prefiltrada se transfirió a tres viales de vidrio de 20 mL y se sometió a las condiciones de almacenamiento respectivas para la observación visual.

[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.

TABLA 7C

Observaciones	**7A Posfiltración**		
	Botella 1 (a TA)	**Botella 2 (a 4 °C)**	**Botella 3 (con CCD [a])**
Inicio	Transparente, muy pocas partículas fibrosas	Transparente, muy pocas partículas fibrosas	Transparente, muy pocas partículas fibrosas
Día 1	Transparente, unas pocas partículas fibrosas, una partícula blanca pequeña	Igual	**Ciclo 1 de CD**- Transparente, pocas partículas fibrosas, pocas partículas blancas pequeñas

Día 2	Igual	Transparente, unas pocas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	**Ciclo 2 de CD**- Transparente, pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas
Día 5	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas	**Ciclo 3 de CD** - igual
Día 6	Igual	Igual	**Ciclo 4 de CD** - igual
Día 7	Igual	Igual	**Ciclo 5 de CD** - igual
Día 8	Igual	Igual	**Ciclo 6 de CD** - igual
Día 9	Igual	Igual	
Día 12	Igual	Igual	
Día 13	Igual	Igual	
Día 14	Igual	Transparente, unas pocas partículas fibrosas y blancas pequeñas	

Nota: Una porción de la solución filtrada dos veces se transfirió a tres botellas para medios de 50 mL y se sometió a las condiciones de almacenamiento respectivas para la observación visual.
[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.

Después de nueve días de observación, la porción posfiltración de la Formulación 7A se dividió y se añadió una barra agitadora a cada muestra como agente de núcleo de cristalización (la barra agitadora no estaba girando). Se registraron observaciones visuales y los resultados se muestran en la Tabla 7D.

TABLA 7D

Observaciones	**7A Posfiltración**		
	Botella 1 (a TA)	**Botella 3 (a 4 °C)**	**Botella 5 (con CCD [a])**
	Con barra agitadora añadida como agente de núcleo de cristalización		
Inicio [b]	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas
Día 3	Igual	Transparente, unas pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas	**Ciclo 1 de CD**- Transparente, unas pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas
Día 4	Igual	Igual	**Ciclo 2 de CD** - igual
Día 5	Igual	Igual	

[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.
[b] Se realizaron observaciones iniciales antes de la adición de las barras agitadoras.

A las demás porciones de la composición 7A dividida después de nueve días de la observación, se añadió exceso de olopatadina (unos pocos gránulos pequeños) a las muestras de prefiltración y posfiltración, para determinar si la adición de un núcleo de cristalización provocaría la precipitación de la olopatadina. Se registraron observaciones visuales en los días indicados. Los resultados se muestran en las Tablas 7E (composición no filtrada) y 7F (composición filtrada).

TABLA 7E

Observaciones	**7A Prefiltración (con exceso de olopatadina HCl)**	
	Botella 1 (a TA)	**Botella 2 (con CCD [a])**
Inicio [b]	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas
Día 3	Transparente, muchas partículas fibrosas/blancas pequeñas (sedimentación en forma de polvo)	**Ciclo 1 de CD** - transparente, muchas partículas fibrosas/blancas pequeñas (sedimentación en forma de polvo)
Día 4	Igual	**Ciclo 2 de CD** - igual

Observaciones	7A Prefiltración (con exceso de olopatadina HCl)	
	Botella 1 (a TA)	**Botella 2 (con CCD [a])**
Día 5	Igual	

[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.
[b] Se realizaron observaciones iniciales antes de la adición del exceso de olopatadina HCl.

TABLA 7F

Observaciones	7A Posfiltración		
	Botella 2 (a TA)	**Botella 4 (a 4 °C)**	**Botella 6 (con CCD [a])**
	Con exceso de olopatadina HCl añadido (1-2 gránulos pequeños)		
Inicio [b]	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas
Día 3	Transparente, muchas partículas fibrosas y blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas y blancas pequeñas (sedimentación en forma de polvo en el fondo del vial)	**Ciclo 1 de CD** - Transparente, muchas partículas fibrosas/blancas pequeñas (sedimentación en forma de polvo en el fondo del vial)
Día 4	Igual	Igual	**Ciclo 2 de CD** - igual
Día 5	Igual	Igual	

Una porción de las soluciones que se habían sometido a nueve días de observaciones a TA y 4 °C y con cuatro ciclos de CD se transfirieron a tres viales de vidrio de 20 mL y se enriquecieron con olopatadina HCl. A continuación, estas unidades se sometieron a las condiciones de almacenamiento respectivas para la observación visual.
[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.
[b] Se realizaron observaciones iniciales antes de la adición del exceso de olopatadina HCl.

La estabilidad de la composición «7B» (que contenía BAC y EDTA) se evaluó de la misma manera. Los resultados se muestran en las Tablas 7G (Prefiltración), 7H (Posfiltración), 7I (con barra agitadora añadida después de 9 días), 7J (con exceso de olopatadina añadido después de 9 días; prefiltración) y 7K (con exceso de olopatadina añadido después de 9 días; posfiltración).

TABLA 7G

Observaciones:	7B Prefiltración		
	Botella 1 (a TA)	**Botella 2 (a 4 °C)**	**Botella 3 (con CCD [a])**
Inicio	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
Día 1	Transparente, algunas partículas fibrosas, partículas blancas pequeñas	Igual	Ciclo 1 de CD - Igual
Día 2	Igual	Igual	Ciclo 2 de CD - Igual
Día 5	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	Igual	Ciclo 3 de CD - Igual
Día 6	Igual	Igual	Ciclo 4 de CD - igual
Día 7	Igual	Igual	Ciclo 5 de CD - igual
Día 8	Igual	Igual	Ciclo 6 de CD- Transparente, muchas partículas fibrosas y blancas pequeñas
Día 9	Igual	Igual	
Día 12	Igual	Igual	
Día 13	Igual	Igual	
Día 14	Transparente, muchas partículas fibrosas y blancas pequeñas (más que antes)	Igual	

Una porción de la solución prefiltrada se transfirió a tres viales de vidrio de 20 mL y se sometió a las condiciones de almacenamiento respectivas para la observación visual.

[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.

TABLA 7H

Observaciones	7B Posfiltración		
	Botella 1 (a TA)	**Botella 2 (a 4 °C)**	**Botella 3 (con CCD [a])**
Inicio	Transparente, muy pocas partículas fibrosas	Transparente, muy pocas partículas fibrosas	Transparente, muy pocas partículas fibrosas
Día 1	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Igual	**Ciclo 1 de CD**- Transparente, pocas partículas fibrosas, pocas partículas blancas pequeñas
Día 2	Igual	Transparente, unas pocas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	**Ciclo 2 de CD**- Transparente, pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas
Día 5	Igual	Transparente, unas pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas	**Ciclo 3 de CD** - igual
Día 6	Igual	Igual	**Ciclo 4 de CD** - igual
Día 7	Igual	Igual	**Ciclo 5 de CD** - igual
Día 8	Igual	Igual	**Ciclo 6 de CD** - igual
Día 9	Igual	Igual	
Día 12	Igual	Transparente, unas pocas partículas fibrosas y blancas pequeñas (más que antes)	
Día 13	Igual	Transparente, unas pocas partículas fibrosas/blancas pequeñas, capa fina de cristalización formándose en el fondo y los lados de la botella	
Día 14	Igual	Igual	

Nota: Una porción de la solución filtrada dos veces se transfirió a tres botellas para medios de 50 mL y se sometió a las condiciones de almacenamiento respectivas para la observación visual.
[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.

TABLA 7I

Observaciones	7B Posfiltración		
	Botella 7 (a TA)	**Botella 9 (a 4 °C)**	**Botella 11 (con CCD [a])**
	Con barra agitadora añadida		
Inicio [b]	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas
Día 3	Transparente, unas pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas y blancas pequeñas	**Ciclo 1 de CD**- Transparente, unas pocas partículas fibrosas, muy pocas partículas blancas pequeñas
Día 4	Igual	Transparente, unas pocas partículas fibrosas/blancas pequeñas, sedimentación en forma de polvo en el fondo del vial	**Ciclo 2 de CD**- Transparente, unas pocas partículas fibrosas y blancas pequeñas
Día 5	Igual	Transparente, sedimentación en el fondo, muchas partículas blancas muy finas	

Nota: Una porción de las soluciones que se habían sometido a nueve días de observaciones a TA y 4 °C y con cuatro ciclos de CD se transfirieron a tres viales de vidrio de 20 mL con barras agitadoras añadidas y se sometieron a las condiciones de almacenamiento respectivas para la observación visual.

[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.
[b] Se realizaron observaciones iniciales antes de la adición de las barras agitadoras.

TABLA 7J

Observaciones	7B Prefiltración (con exceso de olopatadina HCl)	
	Botella 3 (a TA)	**Botella 4 (con CCD [a])**
Inicio [b]	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas, algunas partículas blancas pequeñas
Día 3	Transparente, muchas partículas fibrosas/blancas pequeñas (ligera sedimentación en forma de polvo)	**Ciclo 1 de CD** - transparente, muchas partículas fibrosas/blancas pequeñas (sedimentación en forma de polvo)
Día 4	Igual	**Ciclo 2 de CD - igual**
Día 5	Igual	

Una porción de las soluciones prefiltradas que se habían sometido a nueve días de observaciones a TA y 4 °C y con cuatro ciclos de CD se transfirieron a tres viales de vidrio de 20 mL y se enriquecieron con olopatadina HCl. A continuación, las unidades se sometieron a las condiciones de almacenamiento respectivas para la observación visual.
[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.
[b] Se realizaron observaciones iniciales antes de la adición del exceso de olopatadina HCl.

TABLA 7K

Observaciones	7B Posfiltración		
	Botella 8 (a TA)	**Botella 10 (a 4 °C)**	**Botella 12 (con CCD [a])**
	Con exceso de olopatadina añadido (1-2 gránulos pequeños)		
Inicio [b]	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas	Transparente, unas pocas partículas fibrosas
Día 3	Transparente, muchas partículas fibrosas y blancas pequeñas	Transparente, muchas partículas fibrosas y blancas pequeñas (sedimentación en forma de polvo en el fondo del vial)	**Ciclo 1 de CD** - Transparente, muchas partículas fibrosas/blancas pequeñas (sedimentación en forma de polvo en el fondo del vial)
Día 4	Igual	Transparente, muchas partículas fibrosas/blancas pequeñas, cristalización en el fondo del vial	**Ciclo 2 de CD** - igual
Día 5	Igual	Igual	

Una porción de las soluciones que se habían sometido a nueve días de observaciones a TA y 4 °C y con cuatro ciclos de CD se transfirieron a tres viales de vidrio de 20 mL y se enriquecieron con olopatadina HCl. A continuación, estas unidades se sometieron a las condiciones de almacenamiento respectivas para la observación visual.
[a] Ciclos de congelación-descongelación llevados a cabo con 24 horas de congelación/24 horas de descongelación excepto durante los fines de semana.
[b] Se realizaron observaciones iniciales antes de la adición del exceso de olopatadina HCl.

Ejemplo 12: Efecto del tampón de fosfato

Las composiciones que se muestran a continuación en la Tabla 8 se prepararon utilizando un procedimiento de combinación similar al descrito en el Ejemplo 1. En los cuatro casos, el NaCl se añadió después de la olopatadina durante la combinación. Las cuatro composiciones contenían el equivalente de un 110% de una concentración objetivo de un 0,6%. Dos de las composiciones se formularon a un pH de 3,95 y dos a 4,10 para evaluar una condición extrema. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

TABLA 8

	Formulación 12A	**Formulación 12B**	**Formulación 12C**	**Formulación 12D**
	% (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 disódico	0,01	0,01	0,01	0,01
Cloruro de sodio	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	qs 100%	qs 100%	qs 100%	qs 100%
Observaciones visuales:				
Inicio	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 los días 1, 2, 3 y 4. No se observó ningún precipitado.	Permaneció transparente los días 1, 2 y 3. El día 4, se formó una cantidad muy pequeña de cristales transparentes en el fondo del vial de vidrio.	Permaneció transparente los días 1, 2, 3 y 4. No se observó ningún precipitado.	Permaneció transparente los días 1, 2 y 3. El día 4, se formó una cantidad significativa de cristales transparentes en el fondo del vial de vidrio.

La comparación de los resultados de las Formulaciones B y D demuestra que las composiciones con tampón de fosfato son más estables frente a la formación de cristales que las composiciones sin tampón de fosfato.

Ejemplo 13: Estabilidad de almacenamiento

La estabilidad en solución de la composición del Ejemplo 1 se examinó preparando variaciones de la composición con los valores de pH que se muestran en la Tabla 9 y sometiendo las muestras a 13 ciclos de congelación-descongelación (los mismos ciclos que se han descrito en el Ejemplo 11 anteriormente). Después del último ciclo, las muestras se almacenaron en el congelador durante aproximadamente tres semanas y a continuación se analizaron. La cantidad de olopatadina (pre- y posfiltración, filtro de 0,2 µm) se determinó mediante un ensayo de HPLC como un porcentaje de la cantidad de la etiqueta (0,6%). Las muestras se evaluaron utilizando cuatro pruebas de claridad de la solución: los valores «Nefelos» se obtuvieron utilizando un turbidímetro (HF Scientific, Inc., Modelo N.º DRT100B); la «Claridad» se determinó mediante observación visual utilizando un método similar al método de la Ph. Eur. (5.ª edición) para evaluar la claridad y el grado de opalescencia de la solución; el «Precipitado» se determinó mediante inspección visual y se registró la presencia o ausencia de precipitados; las «Partículas mediante observación visual» se determinaron mediante inspección visual bajo una caja luminosa donde se considera que no más de 3 partículas por muestra de 5 mL es un caso «esencialmente exento de partículas». También se determinó 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 tras el estudio de ciclos de congelación-descongelación, lo cual demuestra que la composición del Ejemplo 1 es una solución acuosa estable a pesar de la ausencia de un agente polimérico potenciador de la estabilidad física. La muestra que no permaneció como una solución transparente es la Muestra 5 (pH = 4,45).

TABLA 9

Lote de la muestra	**Ensayo de olopatadina (% de la etiqueta)**		**Resultados de la prueba física prefiltración**					
	Prefiltración	Posfiltración	Nefelos [1] (en NTU)	Claridad	Precipitado	Partículas mediante observación visual	Osmolalidad mOsm/Kg	pH
1	99	100	0,3	Trans-parente, NMT	Ninguno	Esencialmente exento de partículas	280	3,83
	99	99						

				EP1				
2	99 97	100 99	0,2	Trans-parente, NMT EP1	Ninguno	Esencialmente exento de partículas	288	3,94
3	100 98	101 99	0,2	Trans-parente, NMT EP1	Ninguno	Esencialmente exento de partículas	285	4,01
4	98, 99,	98 99	0,5	Trans-parente, NMT EP1	Ninguno	Esencialmente exento de partículas	287	4,15
5	98 98	98 98	(a) Se formaron cristales en un tubo de ensayo (b) Otro tubo de ensayo trans-parente (0,6, 0,5)[2]	Trans-parente, NMT EP1	Ninguno	Esencialmente exento de partículas	294	4,45

[1]Nefelos (Turbidez) ≤ 3 NTU se considera una solución transparente según la Ph. Eur. (5.ª Ed.)
[2]Pre- y posensayo de olopatadina, nefalos, claridad, precipitado, partículas mediante observación visual, osmolalidad y pH se llevaron a cabo utilizando la solución transparente del segundo tubo de ensayo.

Esta invención se ha descrito haciendo referencia a ciertas realizaciones preferidas; sin embargo, se debe sobreentender que puede realizarse de otras formas específicas o variaciones de estas sin alejarse de sus características especiales o esenciales. Por consiguiente, se considera que las realizaciones descritas anteriormente son ilustrativas a todos los efectos y no restrictivas, indicándose el alcance de la invención mediante la reivindicaciones adjuntas en lugar de mediante la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una composición constituida esencialmente por

a) un 0,54 - 0,62% (p/v) de la base libre de la olopatadina o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de la olopatadina;

b) una sal de fosfato en una cantidad equivalente a un 0,2 - 0,8% (p/v) de fosfato de sodio dibásico, donde la sal de fosfato se selecciona del grupo constituido por 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;

d) un agente para ajustar el pH en una cantidad suficiente para provocar que la composición tenga un pH de 3,5 - 3,95;

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.

2. La composición de la reivindicación 1 constituida esencialmente por

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

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 para ajustar el pH en una cantidad suficiente para provocar que la composición tenga un pH de 3,5 - 3,95, donde el agente para ajustar el pH se selecciona del grupo constituido por NaOH y HCl;

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

f) un 0,01% (p/v) de edetato de disodio y

g) agua.

Fig. 1A

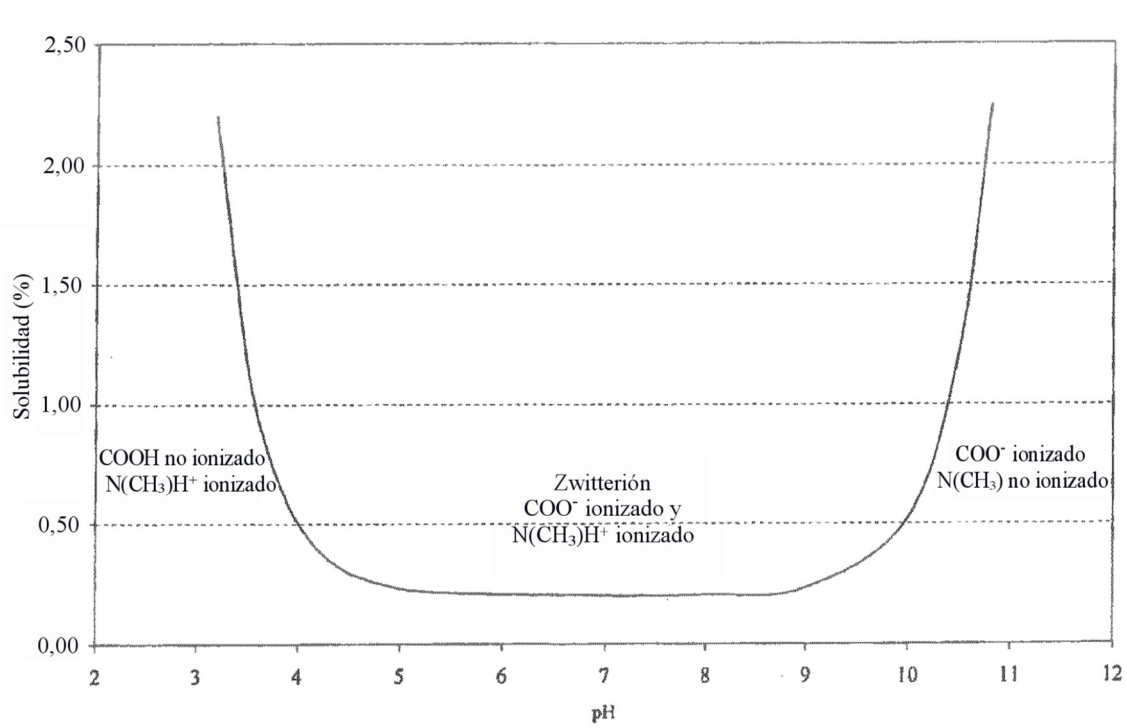

2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
Solubilidad (%)
COOH no ionizado
N(CH3)H+ ionizado
Zwitterión
COO- ionizado y
N(CH3)H+ ionizado
COO- ionizado
N(CH3) no ionizado
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
pH

Fig. 1B

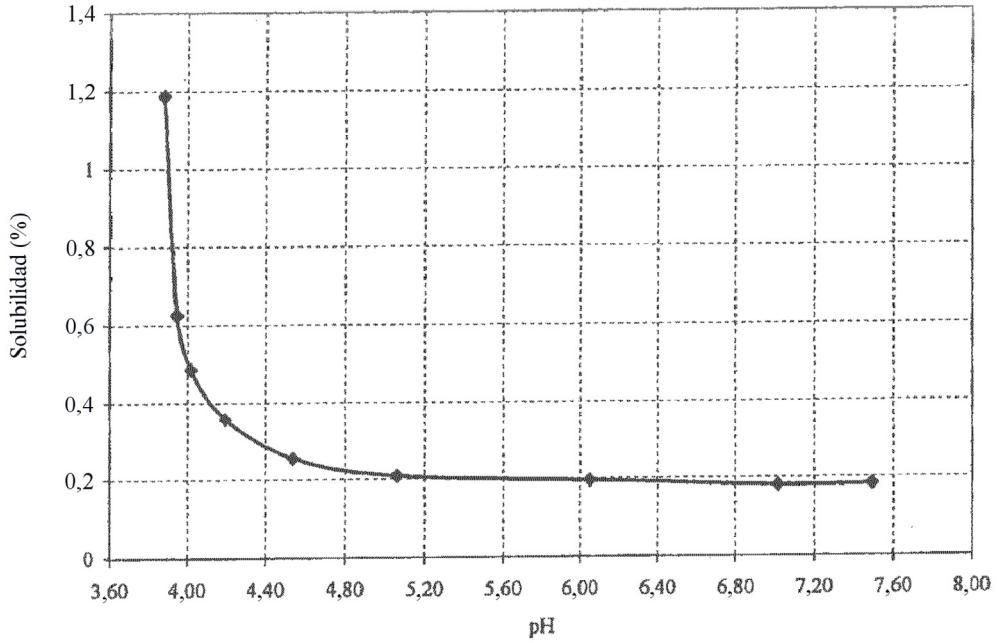

1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Solubilidad (%)
3,60
4,00
4,40
4,80
5,20
5,60
6,00
6,40
6,80
7,20
7,60
8,00
pH

Fig. 2

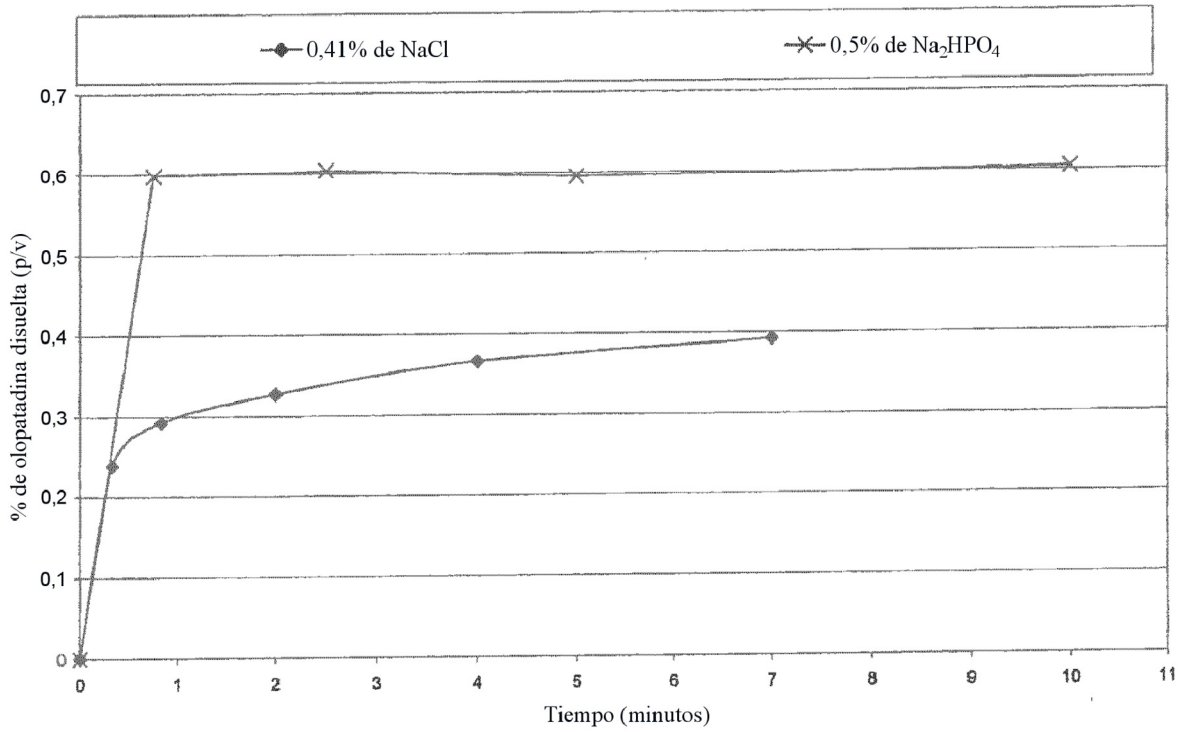

0,41% de NaCl
0,5% de Na_2HPO_4
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
% de olopatadina disuelta (p/v)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Tiempo (minutos)

Fig. 3

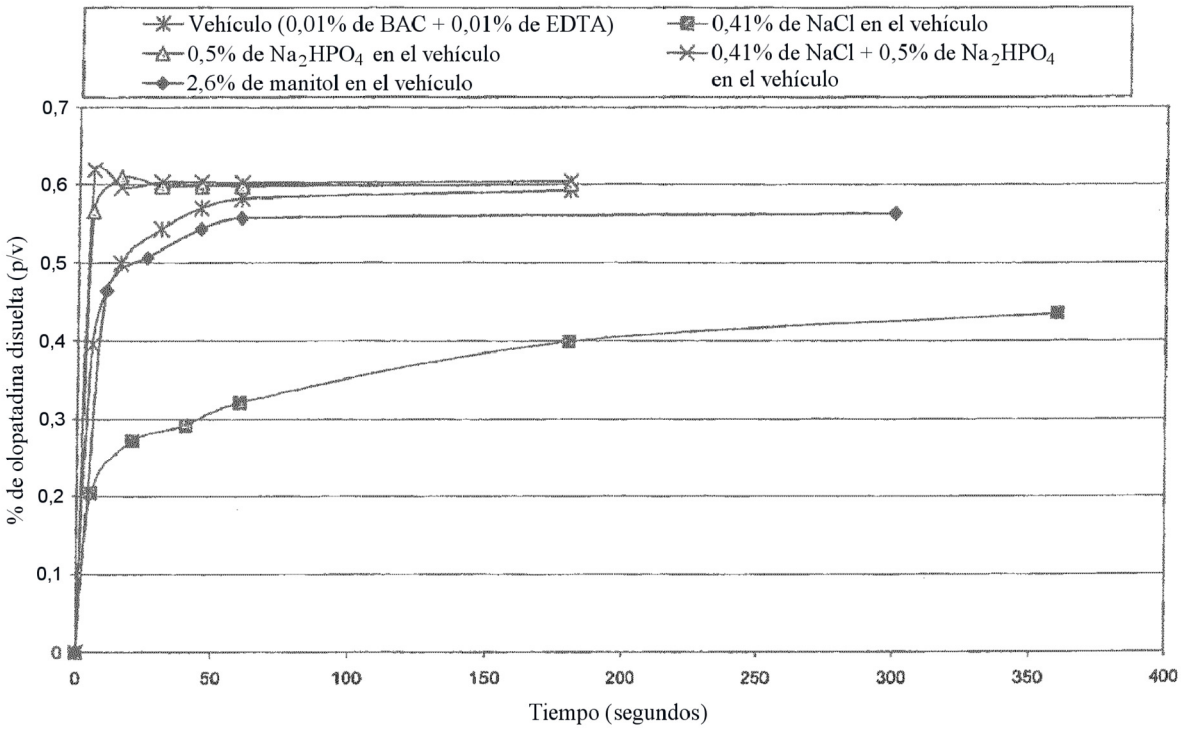

Vehículo (0,01% de BAC + 0,01% de EDTA)
0,41% de NaCl en el vehículo
0,5% de Na_2HPO_4 en el vehículo
0,41% de NaCl + 0,5% de Na_2HPO_4 en el vehículo
2,6% de manitol en el vehículo
% de olopatadina disuelta (p/v)
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0
50
100
150
200
250
300
350
400
Tiempo (segundos)

Fig. 4

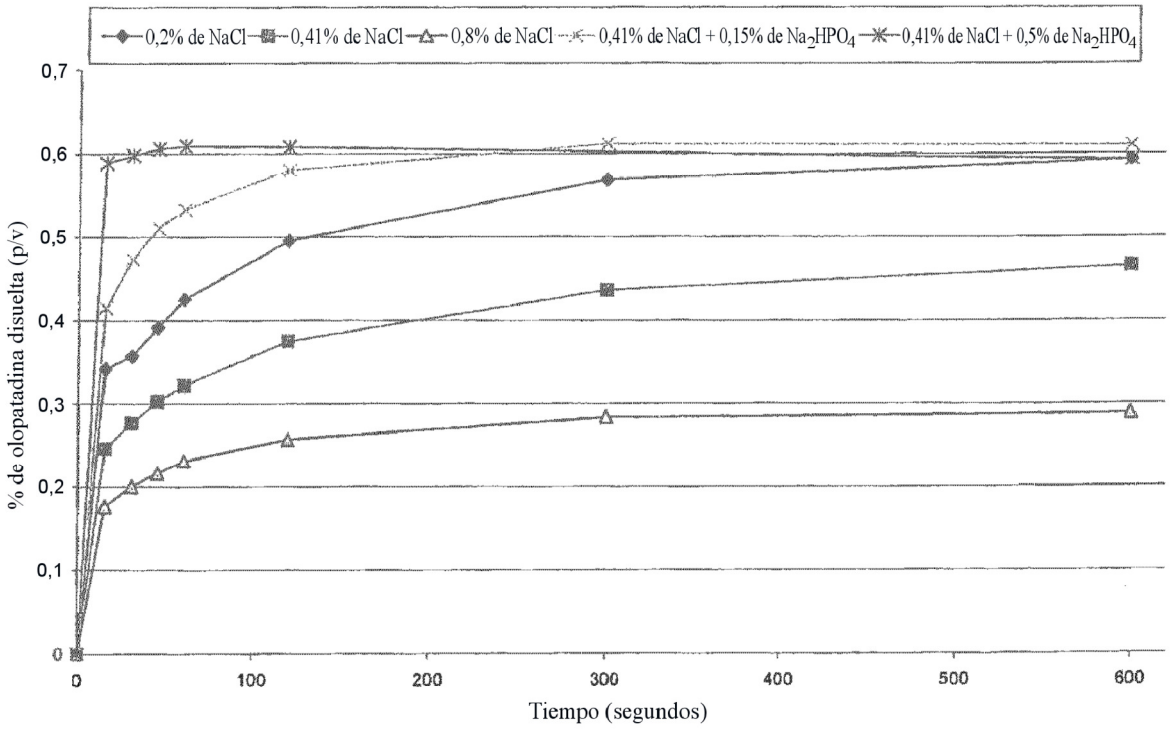
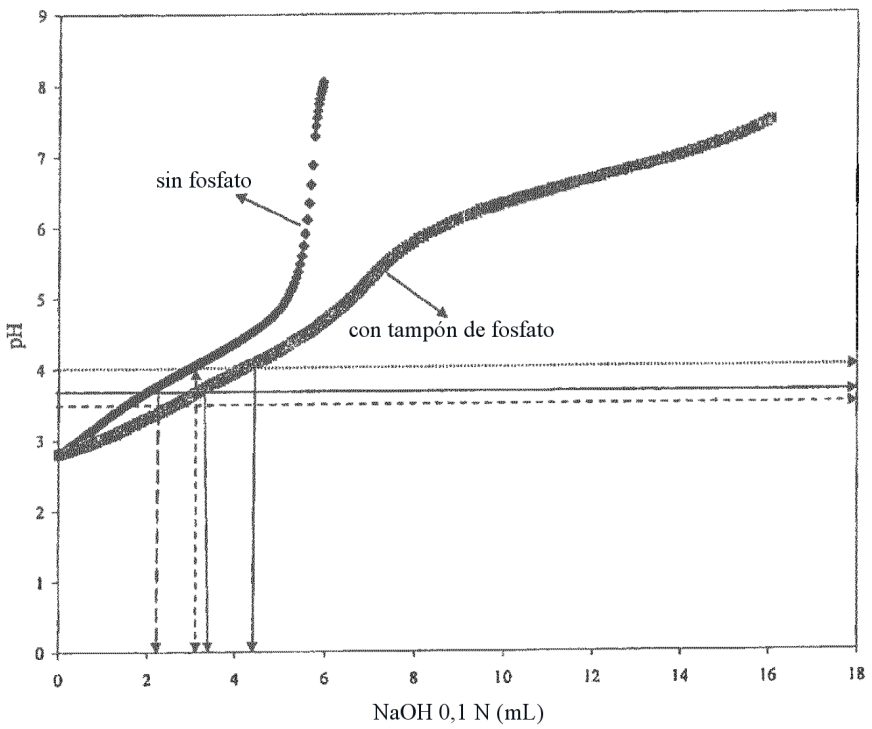

0,2% de NaCl
0,41% de NaCl
0,8% de NaCl
0,41% de NaCl + 0,15% de Na_2HPO_4
0,41% de NaCl + 0,5% de Na_2HPO_4
% de olopatadina disuelta (p/v)
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0
100
200
300
400
500
600
Tiempo (segundos)

Fig.5


sin fosfato
con tampón de fosfato
pH
NaOH 0,1 N (mL)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18