

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 003**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/4045** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2021 PCT/FI2021/050069**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2021 WO21156540**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2021 E 21706998 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023 EP 4099980**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas estables de ropinirol**

30 Prioridad:

**03.02.2020 FI 20205109**

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

**25.04.2024**

73 Titular/es:

**ORION CORPORATION (100.0%)  
Orionintie 1  
02200 Espoo, FI**

72 Inventor/es:

**LESKINEN, MIKKO y  
SALMIA, JUKKA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 967 003 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**

Composiciones farmacéuticas estables de ropinirol

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones acuosas farmacéuticas, particularmente soluciones, que contienen ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo. Las composiciones muestran una estabilidad química mejorada frente a la degradación del principio activo. Las composiciones se pueden utilizar, por ejemplo, en la preparación de colirios en el campo de la medicina veterinaria para inducir la emesis en situaciones que implican la ingestión de una sustancia potencialmente tóxica o de un cuerpo extraño por parte de un animal de compañía como un perro o un gato.

**15 Antecedentes de la invención**

Un método para inducir la emesis en animales mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición de colirio que comprende un agonista dopaminérgico selectivo de la familia D<sub>2</sub>, tal como ropinirol, como principio activo se ha descrito en el documento WO 2015/044504. Una solución acuosa de colirio que comprendía 10 o 40 mg/ml de clorhidrato de ropinirol produjo vómitos rápida y continuamente en perros sin inducir vómitos más prolongados de lo necesario.

El desarrollo de soluciones acuosas de ropinirol descrito en el documento WO 2015/044504 ha revelado la inestabilidad química del ropinirol en soluciones acuosas. La inestabilidad química se considera un inconveniente ya que está asociada con una vida útil limitada del producto farmacéutico.

**25 Sumario de la invención**

Se ha descubierto que trazas de hierro presentes en la composición están asociadas con la inestabilidad química del ropinirol. Se ha descubierto que la fuente de tales trazas de hierro son las impurezas de las materias primas utilizadas en la preparación de la composición, particularmente las impurezas en el propio principio activo, así como el material de los recipientes utilizados en la preparación de las composiciones.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica acuosa estable que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 1 al 15 % en peso de la solución, y en donde la cantidad de hierro es inferior a 140 ppb, en peso de la composición.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica acuosa estable con contenido reducido de hierro que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 1 al 15 %, en peso de la solución, y en donde la cantidad de hierro es inferior a 140 ppb, en peso de la composición.

De acuerdo con otra realización de la invención, la cantidad de hierro en las composiciones anteriores es inferior a 120 ppb, preferentemente inferior a 100 ppb, más preferentemente inferior a 80 ppm, aún más preferentemente inferior a 60 ppb, o inferior a 40 ppb, en peso de la composición.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica acuosa estable que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 1 al 15 % en peso de la composición, que comprende las etapas de

- a) disolver ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes, en agua; y
- b) tratar la mezcla de la etapa (a) con un depurador de hierro.

De acuerdo con otra realización de la invención, la cantidad de hierro después de la etapa (b) en el método anterior es inferior a 140 ppb, preferentemente inferior a 120 ppb, más preferentemente inferior a 100 ppm, aún más preferentemente inferior a 80 ppm, aún más preferentemente inferior a 60 ppb, o inferior a 40 ppb, en peso de la composición.

**60 Descripción detallada de la invención**

El término "ppb" como se usa en el presente documento, se refiere a partes por mil millones en peso. Por lo tanto, 1 ppb en peso corresponde a 1 µg/kg.

La expresión "depurador de hierro" como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier material que reaccione con, atrape o elimine de otro modo el hierro de una solución. Ejemplos de depuradores de metales incluyen,

pero limitación, sílice funcionalizada, resinas funcionalizadas y carbón activado.

5 La expresión "sílice funcionalizada", como se utiliza en el presente documento, se refiere a sílice que tiene un grupo químico unido a ella que actúa como depurador de hierro. Ejemplos de sílice funcionalizada incluyen ácido triaminotetraacético unido a sílice o sal sódica de tetraacetato de triamina unida a sílice.

El término "sílice", como se utiliza en el presente documento, se refiere al dióxido de silicio.

10 La expresión "resina funcionalizada", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un material polimérico que tiene un grupo químico unido al mismo que actúa como depurador de hierro. Los ejemplos incluyen trimercaptotriazina unida a poliestireno macroporoso.

15 El término "hierro", como se utiliza en el presente documento, se refiere al elemento químico de símbolo Fe en forma solubilizada, por ejemplo en forma ionizada o formando un complejo.

La expresión "composición de colirio", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición farmacéutica líquida o semisólida adaptada para la administración en el ojo. Un ejemplo típico de una composición de colirio es una solución oftálmica que se administra gota a gota en el ojo.

20 La expresión "composición farmacéutica acuosa estable", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición que, después del almacenamiento a 25 °C/60 % HR durante 36 meses, cuando se llena (0,7 ml) en una ampolla de LDPE de soplado-llenado-sellado de 1 ml con purga de nitrógeno y depositada a continuación en una bolsa laminada de aluminio hermética con purga de nitrógeno, contiene impureza de degradación B (clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]indolin-2,3-diona) menos del 2 %, preferentemente menos del 1 %, en peso de la composición.

25 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa estable, por ejemplo una composición de colirio, que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 1 al 15 %, preferentemente del 2 al 10 %, más preferentemente del 3 al 8 %, en peso de la solución, en donde la cantidad de hierro es inferior a 140 ppb, en peso de la solución.

30 De acuerdo con otra realización de la invención, la cantidad de hierro en las composiciones anteriores es inferior a 120 ppb, preferentemente inferior a 100 ppb, más preferentemente inferior a 80 ppm, aún más preferentemente inferior a 60 ppb, o inferior a 40 ppb, en peso de la composición.

35 Las composiciones anteriores se pueden preparar mediante un método que comprende las etapas de

a) disolver ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes, en agua; y

40 b) tratar la mezcla de la etapa (a) con un depurador de hierro.

De acuerdo con una realización de la invención, la cantidad de hierro después de la etapa (b) en el método anterior es inferior a 140 ppb, preferentemente inferior a 120 ppb, más preferentemente inferior a 100 ppm, aún más preferentemente inferior a 80 ppm, aún más preferentemente inferior a 60 ppb, o inferior a 40 ppb, en peso de la composición.

45 De acuerdo con una realización de la invención, la cantidad de hierro después de la etapa (a) en el método anterior es superior a 60 ppb, o superior a 80 ppb, o superior a 100 ppb, o superior a 120 ppb, o superior a 140 ppb, o superior a 160 ppb, o superior a 200 ppb, o superior a 300 ppb, o superior a 500 ppb.

50 De acuerdo con una realización de la invención, la cantidad de hierro después de la etapa (a) en el método anterior es de 60 a 800 ppb, o de 80 a 800 ppb, o de 100 a 800 ppb, o de 120 a 800 ppb, o de 140 a 800 ppb, o de 160 a 800 ppb, o de 200 a 800 ppb, o de 300 a 800 ppb, en peso de la composición.

55 El uso del proceso de depuración de hierro en la preparación de composiciones acuosas de ropinirol, tales como soluciones, se ha descubierto que mejora significativamente la estabilidad química del principio activo en la solución, ya que el hierro parece estar asociado con la degradación del ropinirol.

60 El depurador de hierro usado en el método es preferentemente un depurador de hierro en fase sólida. Depuradores de hierro en fase sólida adecuados incluyen sílice funcionalizada, resinas funcionalizadas y carbón activado. La sílice funcionalizada es un depurador de hierro en fase sólida preferido, particularmente ácido triaminotetraacético unido a sílice o sal sódica de tetraacetato de triamina unida a sílice, comercializados como "SiliaMetS® TAAcOH" y "SiliaMetS® TAAcONa" de SiliCycle Inc.

65 La composición de acuerdo con la invención se puede preparar disolviendo una cantidad adecuada de ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo clorhidrato de ropinirol, y opcionalmente uno o más excipientes, en agua esterilizada. Si se desea, el contenido de hierro de la mezcla se puede medir en esta etapa para

cuantificar la cantidad de depurador de hierro necesaria.

5 A continuación, la solución que contiene ropinirol se mezcla con un depurador de hierro en fase sólida adecuado y la mezcla se agita durante un tiempo suficiente para reducir el contenido de hierro, por ejemplo 1-4 horas. La cantidad necesaria de depurador de hierro normalmente se puede calcular a partir de los manuales técnicos de las marcas comerciales de depurador de hierro. Por ejemplo, se pueden utilizar aproximadamente de 4 a 8 equivalentes molares de productos de sílice funcionalizada SiliaMetS® con respecto a la concentración de hierro en la mezcla. El progreso de la depuración se puede seguir mediante técnicas analíticas normales. El contenido de hierro en la solución se puede analizar mediante métodos analíticos conocidos, como la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS).

15 Cuando el contenido de hierro en la mezcla se reduce lo suficiente, el depurador de hierro en fase sólida se elimina mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante filtración. Los excipientes farmacéuticos necesarios para el producto farmacéutico final se pueden añadir a la mezcla si no se añadieron antes de la etapa de depuración de hierro.

También es posible llevar a cabo la etapa de tratamiento (b) empaquetando un depurador de hierro en fase sólida en un cartucho de manera que se utilice el depurador de hierro en un modo de flujo continuo. Estos cartuchos están comercializados, por ejemplo, por SiliCycle Inc.

20 De acuerdo con una realización, la composición farmacéutica acuosa estable de acuerdo con la presente invención comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como único principio activo.

25 La elección de excipientes adecuados depende del uso previsto y de la vía de administración del producto farmacéutico. En la preparación de la composición de colirio, ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede formular en una forma farmacéutica adaptada para la administración ocular combinando la sustancia farmacéutica con diluyentes y vehículos farmacéuticos convencionales comúnmente usados en las composiciones de colirios. La composición de colirio útil en el método de la invención puede ser, por ejemplo, en forma líquida o semisólida, tal como en forma de una solución, emulsión o suspensión. Se prefiere particularmente una solución.

30 Preferentemente, la composición de colirio está en forma de una solución acuosa adaptada para la administración en el ojo del animal. La concentración de ropinirol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, sal clorhidrato, en una composición, por ejemplo en una composición de colirio, está convenientemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % (p/p), más normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 % (p/p), aún más normalmente de 3 a 8 % (p/p), en peso de la composición.

35 De acuerdo con una realización, la composición acuosa, por ejemplo una composición de colirio, comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 %, en peso de la composición, de ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de aproximadamente 85 a aproximadamente 99 %, en peso de la composición, de agua estéril. De acuerdo con otra realización, la composición comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 %, en peso de la composición, de ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de aproximadamente 90 a aproximadamente 98 %, en peso de la composición, de agua estéril. De acuerdo con otra realización más, la composición comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 %, en peso de la composición, de ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de aproximadamente 92 a aproximadamente 97 %, en peso de la composición, de agua estéril.

45 La composición acuosa de ropinirol, para un ejemplo de composición de colirio, puede comprender adicionalmente un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio, agentes ajustadores de pH o agentes tamponadores tales como hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico/citrato de sodio, ácido tartárico, ácido fumárico, antioxidantes tales como hidroxianisol butilado (BHA) o hidroxitolueno butilado (BHT), agentes quelantes tales como edetato disódico, agentes espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica y otros ingredientes comúnmente usados en la preparación de composiciones de colirio.

50 El pH de la composición acuosa, por ejemplo una composición de colirio, que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, sal clorhidrato, está adecuadamente dentro del intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 8, preferentemente de 3 a aproximadamente 6, por ejemplo, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5.

60 La composición de colirio puede proporcionarse en forma de un kit veterinario que comprende la composición de colirio, un envase que contiene dicha composición, e instrucciones para administrar dicha composición en el ojo de un animal, particularmente un animal de compañía como un perro, para inducir la emesis. Preferentemente, dicho envase es un aplicador, p.ej., una botella precargada, ampolla o pipeta exprimible desechable capaz de dosificar volúmenes fijos de la composición de la invención. La botella, ampolla o pipeta exprimible se prepara preferentemente a partir de material polimérico, tal como LDPE. De manera adecuada, el volumen de la botella, ampolla o pipeta adecuada varía de aproximadamente 0,5 a 5 ml. Por ejemplo, se pueden llenar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 ml de la composición de colirio en ampollas desechables de LDPE de soplado, llenado y sellado (BFS) que tienen un volumen de 0,5 ml, 1 ml o 2 ml.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no tienen por objeto limitar el alcance de la invención.

5 Ejemplo de formulación 1 (colirio).

Clorhidrato de ropinirol	11,4 mg (equivalente a 10 mg de ropinirol base)
Ácido clorhídrico	para ajustar a pH 4
Cloruro de sodio	para ajustar la osmolalidad (300-400 mosm/kg)
Agua para inyección	adición de 1 ml

Ejemplo de formulación 2 (colirio).

Clorhidrato de ropinirol	45,6 mg (equivalente a 40 mg de ropinirol base)
Cloruro de sodio	para ajustar la osmolalidad (300-400 mosm/kg)
Agua para inyección	adición de 1 ml pH 4

10

Ejemplo de formulación 3 (colirio).

Clorhidrato de ropinirol	34,2 mg (equivalente a 30 mg de ropinirol base)
Ácido cítrico monohidrato	2,5 mg
Citrato de sodio	2,1 mg
Cloruro de sodio	para ajustar la osmolalidad (300-400 mosm/kg)
Ácido clorhídrico/hidróxido de sodio	si es necesario ajustar a pH 4
Agua para inyección	adición de 1 ml

Ejemplo de formulación 4 (colirio).

15

Clorhidrato de ropinirol	57 mg (equivalente a 50 mg de ropinirol base)
Ácido cítrico monohidrato	2,5 mg
Citrato de sodio	2,1 mg
Cloruro de sodio	para ajustar la osmolalidad (300-400 mosm/kg)
Ácido clorhídrico/hidróxido de sodio	si es necesario para ajustar el pH a 4
Agua para inyección	adición de 1 ml

Experimento 1. Reducción del nivel de hierro utilizando sal sódica de tetraacetato de triamina unida a sílice (SiliaMetS® TAAcONa obtenida de SiliCycle Inc.)

20 Se cargó en un vial 102 mg de depurador de metales unido a sílice (SiliaMetS® Tetraacetato de triamina, sal sódica). A continuación, se añadieron al vial 10 ml de solución de ropinirol HCl en agua (34,2 mg/ml) que contenía 86 ppb de hierro (Fe). La mezcla se agitó durante 1,5 horas. La sílice se eliminó mediante filtración. Se midió el contenido de hierro del filtrado. El filtrado contenía 55 ppb de hierro (Fe).

25 Experimento 2. Reducción del nivel de hierro utilizando ácido triaminotetraacético unido a sílice (SiliaMetS® TAAcOH obtenido de SiliCycle Inc.)

30 Se cargó en un vial 101 mg de depurador de metales unido a sílice (SiliaMetS® Ácido triaminotetraacético). A continuación, se añadieron al vial 10 ml de solución de ropinirol HCl en agua (34,2 mg/ml) que contenía 86 ppb de hierro (Fe). La mezcla se agitó durante 1,5 horas. La sílice se eliminó mediante filtración. Se midió el contenido de hierro del filtrado. El filtrado contenía 40 ppb de hierro (Fe).

Experimento 3. Reducción del nivel de hierro mediante carbón activado (Norit SX Ultra® obtenido de Sigma-Aldrich Inc.)

35 Se cargó en un vial 105 mg de carbón activado (Norit SX Ultra®). A continuación, se añadieron al vial 10 ml de solución de ropinirol HCl en agua (34,2 mg/ml) que contenía 86 ppb de hierro (Fe). La mezcla se agitó durante 1,5 horas. El carbón activo se eliminó mediante filtración. Se midió el contenido de hierro del filtrado. El filtrado contenía 52 ppb de hierro (Fe).

40 Experimento 4. Reducción del nivel de hierro utilizando sal sódica de tetraacetato de triamina unida a sílice (SiliaMetS® TAAcONa obtenida de SiliCycle Inc.)

Se cargó en un vial 101 mg de depurador de metales unido a sílice (SiliaMetS® Tetraacetato de triamina, sal sódica).

A continuación, se añadieron al vial 10 ml de solución de ropinirol HCl en agua (34,2 mg/ml) que contenía 330 ppb de hierro (Fe). La mezcla se agitó durante 2 horas. La sílice se eliminó mediante filtración. Se midió el contenido de hierro del filtrado. El filtrado contenía 139 ppb de hierro (Fe).

5 Experimento 5. Reducción del nivel de hierro utilizando ácido triaminotetraacético unido a sílice (SiliaMetS® TAAcOH obtenido de SiliCycle Inc.)

10 Se cargó en un vial 99 mg de depurador de metales unido a sílice (SiliaMetS® Ácido triaminotetraacético). A continuación, se añadieron al vial 10 ml de solución de ropinirol HCl en agua (34,2 mg/ml) que contenía 330 ppb de hierro (Fe). La mezcla se agitó durante 2 horas. La sílice se eliminó mediante filtración. Se midió el contenido de hierro del filtrado. El filtrado contenía 81 ppb de hierro (Fe).

15 Experimento 6. Reducción del nivel de hierro mediante carbón activado (Norit SX Ultra® obtenido de Sigma-Aldrich Inc.)

20 Se cargó en un vial 103 mg de carbón activado (Norit SX Ultra®). A continuación, se añadieron al vial 10 ml de solución de ropinirol HCl en agua (34,2 mg/ml) que contenía 330 ppb de hierro (Fe). La mezcla se agitó durante 2 horas. El carbón activo se eliminó mediante filtración. Se midió el contenido de hierro del filtrado. El filtrado contenía 122 ppb de hierro (Fe).

25 Experimento 7. Reducción del nivel de hierro utilizando ácido triaminotetraacético unido a sílice (SiliaMetS® TAAcOH obtenido de SiliCycle Inc.)

30 Se cargó en un vial 100 mg de depurador de metales unido a sílice (SiliaMetS® Ácido triaminotetraacético). A continuación, se añadieron al vial 10 ml de solución de ropinirol HCl en agua (34,2 mg/ml) que contenía 580 ppb de hierro (Fe). La mezcla se agitó durante 2 horas. La sílice se eliminó mediante filtración. Se midió el contenido de hierro del filtrado. El filtrado contenía 95 ppb de hierro (Fe).

35 Experimento 8. Estabilidad de la solución acuosa de ropinirol HCl (34,2 mg/ml)

40 Se estudió la estabilidad de una solución acuosa de colirio de ropinirol HCl (34,2 mg/ml) que tenía diversos contenidos de hierro. La solución probada (0,7 ml) se vertió en una ampolla de LDPE de soplado-llenado-sellado de 1 ml con purga de nitrógeno. La ampolla sellada se colocó en una bolsa laminada de aluminio hermética con purga de nitrógeno y la bolsa se mantuvo a 25 °C/60 % HR durante 36 meses. La tasa de degradación de ropinirol HCl se determinó midiendo la impureza de degradación (Impureza B, (clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]indolin-2,3-diona) de ropinirol en el momento de la liberación y después de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 24 meses y 36 meses. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Se puede observar que el contenido de hierro en la solución se corresponde con la tasa de degradación del ropinirol.

Tabla 1. Estabilidad química del ropinirol HCl

Lote	Fe / ppb	Impureza B (%) , 0 meses	Impureza B (%) , 1 meses	Impureza B (%) , 2 meses	Impureza B (%) , 3 meses	Impureza B (%) , 24 meses	Impureza B (%) , 36 meses
A	184	0,090	0,173	0,223	0,313	0,960	1,846
B	137	0,051	0,082	na	0,128	0,618	na
C	87	0,063	0,087	0,104	0,119	0,447	0,595
D	66	0,084	0,110	0,122	0,129	0,451	0,712
E	47	0,055	0,079	0,094	0,130	0,420	0,587
na = no analizado							
El lote A no representa la invención reivindicada.							

45 Experimento 9. Estabilidad de la solución acuosa de ropinirol HCl (34,2 mg/ml)

50 Se estudió la estabilidad de la solución acuosa de colirio de ropinirol HCl (34,2 mg/ml) que tenía un contenido de hierro de 127 ppb o 37 ppb. La solución probada se llenó en una ampolla de LDPE de soplado-llenado-sellado de 1 ml con purga de nitrógeno. La ampolla sellada se colocó en una bolsa laminada de aluminio hermética con purga de nitrógeno y la bolsa se mantuvo a 25 °C/60 % HR durante 12 meses. La tasa de degradación de ropinirol HCl se determinó midiendo la impureza de degradación (Impureza B, (clorhidrato de 4-[2-(dipropilamino)etil]indolina-2,3-diona) de ropinirol en el momento de la liberación y después de varios puntos temporales. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Se puede observar que el contenido de hierro en la solución se corresponde con la tasa de degradación del ropinirol.

## ES 2 967 003 T3

Tabla 2. Estabilidad química del ropinirol HCl

	Lote F	Lote G
	Contenido de hierro 127 ppb	Contenido de hierro 37 ppb
Tiempo (meses)	Impureza B (%)	Impureza B (%)
0	0,118	0,065
1	0,162	na
2	0,215	na
3	0,239	0,142
4	0,273	na
5	0,302	na
6	0,354	0,213
9	na	0,300
12	0,506	0,375
na = no analizado		

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica acuosa estable que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 1 al 15 % en peso de la composición, y en donde la cantidad de hierro es inferior a 140 ppb, en peso de la composición.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de hierro es inferior a 120 ppb, en peso de la composición.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la cantidad de hierro es inferior a 100 ppb, en peso de la composición.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la cantidad de hierro es inferior a 80 ppb, en peso de la composición.
- 15 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la cantidad de hierro es inferior a 60 ppb, en peso de la composición.
- 20 6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 2 al 10 %, o del 3 al 8 %, en peso de la composición.
- 25 7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende del 1 al 15 %, en peso de la composición, de ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 85 - 99 %, en peso de la composición, de agua esterilizada; o del 2 al 10 %, en peso de la composición, de ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 90 - 98 %, en peso de la composición, de agua esterilizada; o del 3 al 8 %, en peso de la composición, de ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 92 - 97 %, en peso de la composición, de agua estéril.
- 30 8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que está en forma de una solución.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es una composición de colirio adaptada para su administración al ojo de un animal, en particular, un animal de compañía, tal como un perro o un gato, para inducir la emesis.
- 35 10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene un contenido reducido de hierro.
- 40 11. Un método para preparar una composición farmacéutica acuosa estable que comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 1 al 15 % en peso de la composición, que comprende las etapas de
- 45 a) disolver ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes, en agua; y  
b) tratar la mezcla de la etapa (a) con un depurador de hierro.
- 50 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el depurador de hierro es un depurador de hierro en fase sólida.
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la etapa (b) comprende hacer fluir la mezcla de la etapa (a) a través de un cartucho depurador de hierro en fase sólida.
- 55 14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la etapa (b) comprende mezclar la mezcla de la etapa (a) con un depurador de hierro en estado sólido seguido de eliminar el depurador de hierro en estado sólido de la mezcla.
15. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde la cantidad de hierro después de la etapa (b) es inferior a 140 ppb, o inferior a 120 ppb, o inferior a 100 ppb, o inferior a 80 ppb, o inferior a 60 ppb, en peso de la composición.