



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 988**

51 Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06802303 .5**
96 Fecha de presentación : **24.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1926472**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **Composiciones oftálmicas cetotifeno preservadas y estabilizadas.**

30 Prioridad: **26.08.2005 US 212957**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.08.2011

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Tsao, Fu-Pao**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 363 988 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 Oftálmicas Cetotifeno Preservadas y Estabilizadas

Antecedente de la Invención

5 La presente invención se relaciona con composiciones oftálmicas que comprenden cetotifeno como un agente farmacéuticamente activo, una fuente de peróxido de hidrógeno como un conservante y mejoradores de viscosidad específicos para uso en el tratamiento la conjuntivitis alérgica. Las Patentes Estadounidenses Nos. 5,725,887 (la patente '887) y 5,607,698, y la Solicitud No. de Serie 11/078,209, describe y reivindica métodos para la preservación de soluciones oftálmicas utilizando peróxido de hidrógeno estabilizado solo o junto con los agentes que mejoran la viscosidad, metilcelulosa hidroxipropilo (HPMC) y carboximetilcelulosa (CMC) y las composiciones así preservadas.

10 Sin embargo, el peróxido de hidrógeno es un agente de oxidación fuerte. Muchas sustancias químicas o fármacos no son compatibles con peróxido de hidrógeno, es decir, son susceptibles a la oxidación química mediante peróxido de hidrógeno. El cetotifeno es un agente farmacéuticamente activo susceptible a la oxidación química. Las composiciones de cetotifeno estables (que contienen peróxido de hidrógeno como un conservante pueden formular las composiciones en un pH ácido, por ejemplo, en un pH de 3.5 a 6.0, como se describe en la solicitud de Tsao, F., Wong, M. and Yen, S. presentada el mismo día como la actual solicitud. La aplicación ocular de las composiciones de cetotifeno estables mencionadas anteriormente particularmente en altas concentraciones de cetotifeno, por ejemplo, 0.05% de cetotifeno, sin embargo, pueden causar picazón en el ojo.

La WO00109981 describe una solución oftálmica que comprende soluciones de clorito/H₂O₂ (peróxido de hidrógeno) suficientemente estables formuladas en combinación con lubricantes aniónicos y/o no iónicos poliméricos.

20 En la WO03059069 se describe una solución oftálmica acuosa que comprende en peso: 0.2% de hidroxipropilmetilcelulosa, 0.27% de cloruro de sodio, 0.12% de cloruro de potasio, 0.5% de ácido bórico, 0.05% de dihidrato de cloruro de sodio, 0.006% de dietilenoetriamina penta (metileno de ácido fosfónico), y 0.028% de tetrahidrato de perborato de sodio, en donde el pH de dicha solución está entre aproximadamente 6.8 y aproximadamente 7.0. Uno de los agentes activos que se puede incorporar es cetotifeno/fumarato cetotifeno.

25 En la US2002/0127281 una solución oftálmica acuosa conservada comprende (a) una fuente de peróxido de hidrógeno - suficiente para proporcionar peróxido de hidrógeno en una cantidad de aproximadamente 2 ppm a 1000 ppm, a saber peróxido de hidrógeno, perborato de sodio, peróxido de sodio o peróxido de urea, (b) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno (penta triamina dietileno (ácido metileno fosfónico, 0.002-0.03%), (c) carboximetilcelulosa, (d) una solución acuosa con un pH de entre aproximadamente 8.0 y 10.5.

30 Ahora se ha encontrado que la comodidad del ojo de estas composiciones estables formuladas con altas concentraciones de cetotifeno y HPMC se puede mejorar mediante la adición de CMC. Adicionalmente, se ha encontrado que la biodisponibilidad de las composiciones de cetotifeno estables se puede mejorar mediante la adición de HPMC solo o combinado con CMC, así que proporciona composiciones de cetotifeno cómodas, estables que tienen eficacia clínica significativamente duradera durante por lo menos 16 horas.

35 Resumen de la Invención

En un aspecto, se proporciona una composición oftálmica que comprende:

(a) una sal de cetotifeno;

(b) una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad mínima de 0.001 a 0.1% (p/v);

40 (c) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles;

(d) metilcelulosa hidroxipropilo; y

(e) carboximetilcelulosa de sodio, en donde la composición está en un pH suficiente para estabilizar la sal de cetotifeno contra la oxidación mediante peróxido de hidrógeno.

45 En otro aspecto, se proporciona un método para el tratamiento y la prevención de la conjuntivitis alérgica que comprende administrar tópicamente a un sujeto que sufre de o es susceptible a la conjuntivitis alérgica una cantidad efectiva de una composición oftálmica que comprende:

(a) una sal de cetotifeno;

(b) una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad mínima de 0.001 a 0.1 % (p/v);

(c) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles;

5 (d) metilcelulosa hidroxipropilo; y

(e) carboximetilcelulosa, en donde la composición está en un pH suficiente para estabilizar la sal de cetotifeno de la oxidación mediante peróxido de hidrógeno.

Descripción Detallada de la Invención

10 La presente invención está dirigida a composiciones oftálmicas estables que comprenden una sal de cetotifeno, una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad mínima de 0.001 a 0.1 % (p/v), uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles, HPMC y CMC. Las composiciones se formulan en un pH suficiente para estabilizar la sal de cetotifeno contra la oxidación mediante peróxido de hidrógeno por ejemplo, en un pH de 3.5 a 6.0. Así, la forma ácida de cetotifeno es más estable que la forma neutra del cetotifeno. La inclusión de CMC a composiciones de cetotifeno que contienen HPMC formuladas en un pH que estabiliza el cetotifeno contra la oxidación mediante peróxido de hidrógeno mejora la comodidad de las composiciones estabilizadas luego de la aplicación en el ojo. Las composiciones de cetotifeno estabilizadas que contienen HPMC y CMC también poseen un coeficiente de partición que es aproximadamente tres veces mayor que las composiciones de cetotifeno/peróxido de hidrógeno que contienen glicerol (ver Ejemplos 1 y 3), que indica que la adición de HPMC y CMC a esta composición, también puede mejorar la penetración del fármaco e incrementar la biodisponibilidad del fármaco. Ya que la inclusión de HPMC y CMC a las composiciones de cetotifeno estabilizadas puede mejorar la penetración del fármaco e incrementar la biodisponibilidad del fármaco se soporta adicionalmente mediante los resultados de los estudios clínicos descritos aquí que demuestran que estas composiciones son eficaces en tratar y prevenir la conjuntivitis alérgica y poseen una larga duración de acción con reducción de la picazón clínicamente significativa que persiste de 16 horas después de la dosificación (Ver Ejemplo 4). En vista de esta eficacia clínica durante por lo menos 16 horas, las composiciones oftálmicas de la presente invención se pueden administrar una vez por día.

La sal de cetotifeno es, por ejemplo, clorhidrato de cetotifeno, bromhidrato de cetotifeno, pamoato de cetotifeno, maleato de cetotifeno, sulfato de cetotifeno y fumarato cetotifeno. Una sal de cetotifeno preferida es fumarato cetotifeno. La concentración de la sal de cetotifeno es típicamente de 0.01 a 0.1 % (peso/volumen, p/v) y es preferiblemente de 0.02 a 0.06% (p/v).

Las cantidades pequeñas de los compuestos peroxi estabilizados con un estabilizante de peróxido de hidrógeno, especialmente penta triamina dietileno (metileno de ácido fosfónico) o ácido 1-hidroxietilideno-1,1-difosfónico se pueden utilizar como un conservante para las composiciones oftálmicas de la invención. Una fuente de peróxido de hidrógeno es cualquier compuesto peroxi que se hidroliza en agua para producir peróxido de hidrógeno. Ejemplos de fuentes peróxido de hidrógeno que proporciona una cantidad efectiva resultante de peróxido de hidrógeno, incluyen perborato de sodio, tetrahidrato de perborato de sodio, peróxido de sodio y peróxido de urea. Se ha encontrado que el ácido peracético, un compuesto peroxi orgánico, no se puede estabilizar utilizando el actual sistema.

La fuente de peróxido de hidrógeno está presente en una cantidad suficiente por resultar en de 0.001 a 0.1% (p/v) de peróxido de hidrógeno, y preferiblemente de 0.001 a 0.01% (p/v). Como un ejemplo, la fuente de peróxido de hidrógeno, tetrahidrato de perborato de sodio, pueden estar presentes en una cantidad de de 0.005 a 0.5%(p/v).

Un "estabilizante de peróxido de hidrógeno", como se utiliza aquí, significa cualquiera de los estabilizantes conocidos de compuestos peroxi que incluyen fosfonatos, fosfatos, estanatos, etc. También se pueden utilizar sales fisiológicamente compatibles de ácidos fosfónicos, tal como penta triamina dietileno (ácido metileno-fosfónico) y sales fisiológicamente compatibles de los mismos y ácido 1-hidroxietileno-1,1,-difosfónico y sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Otros estabilizantes de compuestos peroxi útiles en la práctica de la presente invención se describen en la patente '887 en, inter alia, la columna 5, línea 55 a columna 6, línea 34.

Se pueden utilizar los estabilizantes anteriores en casi todas las indicaciones previamente mencionadas en las que son aplicables la invención. Sin embargo, cuando la solución entra en contacto con un lente de contacto suave de hidrogel, se evita que los estabilizantes de estanato tiendan a "nubar" los materiales de lente.

Cuando el estabilizante de peroxi es penta triamina dietileno (ácido metileno-fosfónico, este puede estar presente en las composiciones oftálmicas en una cantidad entre 0.001 a 0.02% (p/v), o en una cantidad entre 0.002 y 0.012% (p/v).

5 Cuando el estabilizante peroxi es ácido 1-hidroxietileno-1,1,-difosfónico este puede estar presente en las composiciones oftálmicas en una cantidad entre 0.002 y 0.2% (p/v) de la composición.

Los estabilizantes diferentes a penta triamina dietileno (ácido metileno-fosfónico) (vendido por Monsanto Company, St. Louis, Mo., bajo el nombre comercial DEQUEST 2060) y sales fisiológicamente compatibles del mismo y ácido 1-hidroxietileno-1,1,-difosfónico y sales fisiológicamente aceptables del mismo se emplean en cantidades fisiológicamente tolerables.

10 Se pueden utilizar sales de metal alcalinotérreo solubles en las composiciones en cantidades entre 0.002 y 0.2% (p/v) de la composición, o entre 0.01% y 0.1% en peso de la composición. Las sales de magnesio y calcio solubles en agua son tales sales de metal alcalinotérreo. La adición de tales sales de metal alcalinotérreo solubles incrementa la eficiencia del conservante antifúngico en las composiciones oftálmicas preservadas con bajas cantidades de peróxido de hidrógeno.

15 El pH de la composición oftálmica estabilizada de la presente invención se ajusta a un valor de pH suficiente para estabilizar la sal de cetotifeno contra la oxidación mediante peróxido de hidrógeno, por ejemplo, un pH de 3.5 a 6.0. Preferiblemente, el pH de la composición oftálmica es de 3.8 a 5.5, y más preferiblemente de 4.0 a 5.3. El pH se puede ajustar según se desee mediante la incorporación de cantidades adecuadas de ácido o base de una naturaleza fisiológicamente tolerable en las cantidades empleadas, por ejemplo, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

20 Pueden estar presentes en las composiciones oftálmicas de acuerdo con la presente invención uno o más agentes que mejoran la tonicidad fisiológicamente aceptables, sustancialmente inerte, convencionales. Tales agentes adecuados incluyen por ejemplo, manitol, sorbitol, glicerol, haluros de metal álcali, fosfatos, hidrogen fosfatos y boratos. Se prefieren cloruro de sodio, fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico. La función de tales agentes que mejoran la tonicidad es asegurar la tonicidad fisiológica aproximada en la composición que se instila en el ojo o para ayudar a asegurar tal tonicidad luego de dilución si la dilución es necesaria antes de contacto con el ojo debido al contenido de peróxido como se indicó anteriormente.

25 Preferiblemente los agentes que mejoran la tonicidad suficientes están presentes en la solución ya que esta es sustancialmente isotónica o, de tal manera que, luego de la descomposición o la dilución del peróxido de hidrógeno allí, la composición resultante es sustancialmente isotónica, por ejemplo, sustancialmente equivalente en tonicidad a 0.9% en peso de solución de cloruro de sodio acuosa. Preferiblemente, la cantidad del agente que mejora la tonicidad presente en la composición oftálmica es de 0,01 a 1 % (p/v).

30 Las composiciones oftálmicas de la presente invención comprenden adicionalmente los agentes que mejoran la viscosidad, HPMC y CMC. Los grados adecuados de HPMC son productos de la marca Metocel A, E, F, J, y K de Dow Chemical y los grados adecuados de CMC son Akucell AI= 2781, Aqualon 7H3SXF PH, 7L, 7M de Akzo Nobel, Aqualon. La concentración HPMC en las composiciones de la invención es de aproximadamente 0.005 a aproximadamente 1%(p/v) y es preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5% (p/v). En una realización, la concentración de HPMC es de 0.1 a 0.5%(p/v). La concentración de CMC en las composiciones de la invención es de 0.005 a 0.5% (p/v) y es preferiblemente de 0.05 a 0.4%(p/v). En una realización particularmente útil,

35 40 las concentraciones de HPMC y CMC en una composición de la presente invención son 0.3% y 0.10%, respectivamente.

En una realización, la composición oftálmica de la presente invención comprende:

(a) 0.0138 a 0.138%(p/v) de fumarato cetotifeno;

(b) 0.005 a 0.5%(p/v) de peroborato de sodio,

45 (c) 0.001 a 0.02%(p/v) de dietilenotriamina penta(metileno de ácido fosfónico) y sales fisiológicas de los mismos o 0.002 a 0.2% (p/ v) de ácido 1-hidroxietileno-1,1,-difosfónico y sales fisiológicas de los mismos;

(d) 0.005 a 1%(p/v) de HPMC; y

(e) 0.005 a 0.5%(p/v) de CMC, en donde la composición está en un pH de 3.5 a 6.0.

En una realización particularmente útil, la composición oftálmica de la presente invención comprende:

(a) 0.069% (p/v) de fumarato cetotifeno;

(b) 0.028 % (p/v) de tetrahidrato de perborato de sodio;

(c) 0.006% (p/v) de dietilenotriamina penta(metileno de ácido fosfónico);

(d) 0.30% (p/v) de HPMC;

5 (e) 0.10% (p/v) de CMC; y

(f) 0.64% (p/v) de NaCl, en donde el pH de la composición es de 4.0 a 5.3. Se agrega agua purificada para traer el total a 100%.

10 Las composiciones oftálmicas de la presente invención también se caracterizan por su extraordinaria estabilidad, aún bajo condiciones aceleradas, por ejemplo, al calentar las soluciones a 100°C durante 24 horas. Así, se mejora la vida útil de estas composiciones. Más aún, las composiciones actuales se caracterizan mediante tolerabilidad fisiológica posterior a la descomposición de peróxido de hidrógeno.

15 Otra ventaja en el uso de peróxido de hidrógeno en las composiciones oftálmicas es que la cantidad de traza de peróxido de hidrógeno, especialmente menos de 100 ppm, se destruye una vez entra en contacto con el ojo. Por ejemplo, la catalasa que sale en el tejido del ojo provocará descomposición del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Como un resultado, la composición, luego de la aplicación, llega a estar libre de conservantes y minimiza mayormente las reacciones adversas. Se eliminan los problemas asociados con otros conservantes, tal como la incapacidad de descomponer los compuestos inocuos.

20 Las composiciones de la invención se pueden hacer en cualquier forma convencional. Por ejemplo, todos los componentes diferentes a peróxido de hidrógeno y agua se ponen en un contenedor y fresco, preferiblemente se concentran, se agrega peróxido de hidrógeno con la mezcla. Alternativamente, los componentes secos se pueden frotar con una porción pequeña del estabilizante líquido, luego el resto del estabilizante agregado, seguido por el peróxido de hidrógeno, y la mayor parte del agua. Otros componentes, por ejemplo, agentes que ajustan la tonicidad luego se pueden agregar o la composición formada se puede agregar después a tales agentes.

25 En una realización para preparar la composición, se agrega HPMC a un contenedor que contiene agua, se calienta y se mezcla en una temperatura de 80 a 90°C hasta que se dispersa luego de la adición de CMC y se mezcla hasta que se disuelve. La solución que contiene los dos polímeros luego se esteriliza en una temperatura de por lo menos 121°C. La solución estéril final se enfría a temperatura ambiente y se mezcla hasta que se disuelve. El fumarato cetotifeno y el cloruro de sodio se agregan en un contenedor separado y se mezclan hasta que se disuelve. La solución de fumarato cetotifeno y cloruro de sodio luego se filtra estéril en el contenedor que contiene la solución de HPMC/CMC y se mezcla hasta que se disuelve. La mezcla luego se trae en un volumen final con agua filtrada estéril y el pH se ajusta mediante la adición de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. Una persona medianamente experta en la técnica se dará cuenta de numerosas variaciones en la manera de formular las composiciones de la invención.

30

35 Otro aspecto de la presente invención está dirigida a una cantidad efectiva de la composición oftálmica mencionada anteriormente para uso en ser administrado tópicamente a un sujeto que sufre de o es susceptible a la conjuntivitis alérgica para tratar y prevenir la conjuntivitis alérgica.

40 En una realización la composición oftálmica se puede aplicar directamente al ojo, preferiblemente en la forma de gotas de ojo para el tratamiento y la reducción de la picazón del ojo debido a la conjuntivitis alérgica y para el tratamiento y la reducción de signos o cualesquier síntomas de conjuntivitis alérgica estacional. La dosificación de la composición oftálmica dependerá de la severidad de la conjuntivitis alérgica y la concentración de la sal de cetotifeno en la composición y se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica. Típicamente, entre una y diez, o entre una y cinco, o entre una y tres gotas se administra en un tiempo cuando se emplean las composiciones de la presente invención. Como un ejemplo, una alta concentración de una sal de cetotifeno tal como 0.069% (p/v) de fumarato cetotifeno, se puede aplicar una gota tópicamente una vez por día.

45 En todavía otra realización de este método, las composiciones oftálmicas también se pueden formular para uso en soluciones para el cuidado de los lentes de contacto, por ejemplo, humectación de los lentes de contacto, almacenamiento, lubricación, limpieza, soluciones desinfectantes y soluciones de cuidado cosmético.

50 Las composiciones oftálmicas de la presente invención se pueden empacar en cualquier empaque farmacéuticamente aceptable, pero es deseable empacarlos en contenedores multidosis plásticos comprimibles, tal como botellas para gotas. Tales botellas se pueden hacer, por ejemplo, de polietileno o polipropileno o mezclas de los mismos. Una botella para gotas típicamente dispensará entre aproximadamente 25 mL y aproximadamente 50mL por gota. Cuando es deseable "neutralizar" la actividad de peróxido, será suficiente cualquier medio conocido, tal

como enjuague, poner en contacto la solución con platino, catalasa o cualquier otra fuente conocida para descomponer el peróxido de hidrógeno. Los agentes neutralizantes de peróxido compatibles fisiológicos adicionales incluyen agente de reducción, tal como ácido pirúvico; y las sales adecuadas de los mismos, tal como la sal de sodio.

- 5 Los siguientes ejemplos se presentan para propósitos ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de esta invención, pero demuestran la estabilidad de las composiciones oftálmicas cuando se estabiliza de acuerdo con la presente invención. Todas las partes son por % (p/v) a menos que se indique otra cosa.

EJEMPLO 1

10 Se preparan formulaciones 1-7 (Tablas 1-7) que contienen los ingredientes indicados. Cada formulación se carga en una botella para gotas de etiqueta enmascarada y las dos formulaciones se dan de 6 a 7 pacientes mediante instilar una gota de cada formulación en cada ojo. El nivel de comodidad de la Formulación 1 (que contiene HPMC y CMC, y la Formulación 7 (que contiene solo HPMC) se evalúa luego de instilación en un ojo humano y clasifica de picazón severa, picazón leve, incomodidad, comodidad razonable, a comodidad. El coeficiente partición de n-octanol versus la solución acuosa para las Formulaciones 2-7 se mide al pipetear una cantidad igual de octanol y la solución acuosa en una botella de vidrio con una tapa. La botella con la solución luego se agita vigorosamente durante 30 minutos y luego se deja reposar hasta que existe una separación completa de las dos capas. La capa acuosa luego se pipetea y se mide la concentración de cetotifeno (A) para comparar con la concentración de cetotifeno antes que la botella se agite (B). El coeficiente de partición (D) se calcula como sigue: $D=(B-A)/A$.

Tabla 1-Formulación 1

Fumarato cetotifeno	0.069% (p/v)
HPMC	0.3% (p/v)
Dequest 2060	0.006% (p/v)
Peroborato de sodio	0.028% (p/v)
CMC (carboximetilcelulosa de sodio)	0.1 % (p/v)
Agua Purificada Agregada al volumen	
pH Ajustado	4.147
Tonicidad	225 mOsm/kg

20

Tabla 2-Formulación 2

Fumarato cetotifeno	0.069%
Glicerol	2%

(continuación)

Dequest 2060	60 ppm
Perborato de sodio	0.028% (p/v)
pH	4.100
Tonicidad	186 mOsm/kg
Coefficiente de Partición	0.235

Tabla 3-Formulación 3

Fumarato cetotifeno	0.069% (p/v)
HPMC	0.2% (p/v)
Dequest 2060	0.006% (p/v)
Perborato de sodio	0.028% (p/v)
Cloruro de sodio	0.5% (p/v)
pH	4.100
Tonicidad	214 mOsm/kg
Coefficiente de Partición	1.044

5 Tabla 4-Formulación 4

Fumarato cetotifeno	0.069% (p/v)
HPMC	0.2% (p/v)
CMC	0.1 % (p/v)
Dequest 2060	0.006% (p/v)
Perborato de sodio	0.028% (p/v)
Cloruro de sodio	0.62% (p/v)
pH	4.042
Tonicidad	223 mOsm/kg
Coefficiente de Partición	1.019

Tabla 5-Formulación 5

Fumarato Cetotifeno	0.069% (p/v)
CMC	0.1 % (p/v)
Dequest 2060	0.006% (p/v)
Peroborato de sodio	0.028% (p/v)
Cloruro de sodio	0.6% (p/v)
pH	4.034
Tonicidad	207 mOsm/kg
Coefficiente de Partición	1.053

Tabla 6-Formulación 6

Fumarato cetotifeno	0.069% (p/v)
CMC	0.1 % (p/v)
Cloruro de Calcio	0.05% (p/v)
Dihidrato de Cloruro de Magnesio	0.05% (p/v)
Hexahidrato	
Dequest 2060	0.006% (p/v)
Peroborato de sodio	0.028% (p/v)
Cloruro de sodio	0.5% (p/v)
pH	4.027 (p/v)
Tonicidad	193 mOsm/kg
Coefficiente de Partición	1.014

5 Tabla 7-Formulación 7

Fumarato cetotifeno	0.069% (p/v)
HPMC	0.3% (p/v)
Ácido bórico	0.5% (p/v)
Cloruro de potasio	0.12% (p/v)

(continuación)

Dequest 2060	0.006% (p/v)
Peroborato de sodio	0.028% (p/v)
Cloruro de sodio	0.31% (p/v)
pH	4.058
Tonicidad	212 mOsm/kg

EJEMPLO 2

5 Los resultados del estudio en el Ejemplo 1 que evalúan el nivel de comodidad de las Formulaciones 1 y 7 se muestran adelante en la Tabla 8.

Tabla 8-Resultados del Estudio de Comodidad

Formulación	Sensación en el Ojo
7	escozor severo e incómodo
1	Comodidad razonable

Los resultados en la Tabla 8 demuestran que la Formulación 1 contiene HPMC y CMC que posee un nivel de comodidad mayor que la Formulación 7 que contiene HPMC solo luego de la instilación en el ojo.

EJEMPLO 3

10 Los resultados del estudio en el Ejemplo 1 que evalúan el coeficiente de Partición de las Formulaciones 2-6 se resumen en la Tabla 9 adelante.

Tabla 9-Resultados del Estudio del Coeficiente de Partición

Formulación	Coeficiente de Partición de n-Octanol vs. Solución Acuosa
2	0.235
3	1.044
4	1.019
5	1.053
6	1.014

15 Los resultados en la Tabla 9 demuestran que el coeficiente de Partición se mejora significativamente en las formulaciones que contienen CMC y HPMC.

EJEMPLO 4 Evaluación controlada por Placebo, Doble enmascarada, Aleatorio del Inicio y Duración de la Acción de Zaditor Reformulaco (Fumarato cetotifeno al 0.05%) Comparado con Vehículo en el Modelo de Exposición de Alérgeno Conjuntival (CAC)

20 Este estudio compara la eficacia de una dosis única de fumarato cetotifeno 0.05 % de solución oftálmica [Fórmula: 0.069% (p/v) de Fumarato cetotifeno, 0.30 % (p/v) de HPMC, 0.10% (p/v) de CMC, 0.028 % (p/v) de tetrahidrato de

perborato de sodio, 0.006% (p/v) de ácido fosfónico-Dequest 2060S, 0.64% (p/v) de cloruro de sodio y agua, pH de 4.0 a 5.0] versus placebo de vehículo emparejado [Fórmula: 0.30 % (p/v) de HPMC, 0.10% (p/v) de CMC, 0.028 % (p/v) de tetrahidrato de perborato de sodio, 0.006% (p/v) de ácido fosfónico-Dequest 2060S, 0.64% (p/v) cloruro de sodio y agua, pH de 4.0 a 5.0) en sujetos con una historia de conjuntivitis alérgica al pelo de gato, caspa del gato, ambrosías y/o árboles 15 minutos y 16 horas después de instilación utilizando el modelo CAC. El objetivo es para determinar si 0.069% (p/v) de fumarato cetotifeno (equivalente a 0.05% de base libre) tiene un inicio de acción de 15-minutos y una duración de acción de 16-horas.

A. Metodología

Este es un estudio de exposición a alérgeno, de grupo paralelo, doble enmascarada, aleatorio, de centro único que involucra 4 visitas de estudio: Visita 1 [Día 0, Prueba de Provocación para la Detección de la Conjuntivitis (CPT)], Visita 2 (Día 7 _ 2, CAC), Visita 3 (Día 21 _ 3, aleatorización, 16-horas exposición de alérgeno post-dosis), y Visita 4 (Día 35 _ 3, exposición post-dosis de 15-minutos, salida del estudio). En la Visita 1, se conduce un CPT para establecer la respuesta del sujeto a 1 o más alérgenos oculares. Después que se encuentra una concentración de alérgeno para producir una respuesta exitosa, la reproducibilidad de la respuesta se valida mediante una exposición de alérgeno confirmadora en la Visita 2. En este tiempo, los sujetos elegibles se asignan aleatoriamente (relación de 1:2:2:1) a 1 de 4 grupos de tratamiento: fumarato cetotifeno al 0.05% OU; fumarato cetotifeno al 0.05% OD, placebo OS; fumarato cetotifeno al 0.05% OS, placebo OD; o placebo OU. Cada uno de los grupos recibe una dosis de 1 gota de una solución oftálmica en cada ojo en las Visitas 3 y 4. Las Visitas 3 y 4 se programan después de un periodo de lavado de 2 semanas. Se conduce una exposición de alérgeno 16 horas post-dosis en la Visita 3 y 15 minutos post-dosis en la Visita 4.

Se planea aproximadamente 100 sujetos para la detección para proporcionar 60 sujetos completos sin ninguna de las violaciones principales del protocolo. Un total de 54 sujetos se aleatorizan y reciben el fármaco de estudio en las Visitas 3 y 4 (9, cetotifeno OU; 9, placebo OU; 36, cetotifeno/placebo). Todos los sujetos se evalúan para eficacia y seguridad.

B. Criterios para Evaluación

La variable de eficacia primaria es picazón ocular (escala 0-4), que se evalúa a 3, 5, y 7 minutos después de las exposiciones de alérgeno post-dosis de 16-horas y 15-minutos en las Visitas 3 y 4, respectivamente. Las variables de eficacia secundaria incluyen hiperemia ocular compuesta (conjuntival, ciliar y episcleral) (la misma escala 0-4, cada lecho de recipiente); quemosis (escala 0-4); descarga de mucosa (ausente o presente); lagrimeo (ausente o presente); inflamación de párpado (escala 0-3); y una clasificación del síntoma nasal compuesto. Las variables oculares secundarias se evalúan a 5, 7, y 15 minutos después de las exposiciones de alérgeno de 16-horas y 15-minutos. Los síntomas nasales se evalúan en 10, 20 y 30 minutos de post-exposición. Con cada escala, las clasificaciones menores son indicadoras de mejor estado (intensidad media).

C. Métodos Estadísticos

Se conducen análisis de eficacia en la población "intención de tratar" (ITT), definido como todos los sujetos aleatorizados quienes reciben por lo menos 1 dosis de la medicación del estudio y que tienen datos de eficacia post-valores iniciales. No se utilizan métodos para asignar datos perdidos. El análisis de seguridad incluyen todos los datos disponibles de los sujetos quienes reciben por lo menos 1 dosis de la medicación del estudio y que tienen datos de seguridad post-valores iniciales. No se planea o se conduce análisis interino. Todas las pruebas estadísticas son pruebas de 2 lados, y con un valor P correspondiente ≤ 0.050 son significativamente estadísticos.

En el análisis primario de picazón ocular, la solución oftálmica de fumarato cetotifeno al 0.05% se compara para superioridad sobre placebo. Se utilizan estadísticas descriptivas para resumir los cambios de media y media de los valores iniciales (definido como las clasificaciones post-exposición en la Visita 2) en las clasificaciones de picazón ocular. Los ojos de los grupos tratados bilateralmente y contralateralmente se incluyen en el análisis de acuerdo con el tratamiento. Se calculan los mínimos cuadrados y se analizan utilizando un análisis de moldeo de varianza (ANOVA) que contiene un factor para el tratamiento. Las diferencias medias entre los tratamientos y se reportan sus intervalos de 95% de confianza de dos lados asociados (CI). Se definen las diferencias entre el tratamiento clínicamente significativas como las diferencias de por lo menos 1 unidad. El porcentaje de los sujetos quienes reportan una clasificación de picazón igual a cero (análisis respondedor) se comparan entre los tratamiento utilizando la prueba exacta de Fisher. Todos los análisis se completan para cada tiempo post-dosis y post-exposición. Los métodos análogos a aquellos utilizados para la variable de eficacia primaria se aplican a todas las otras variables de eficacia. Para las variables binarias, tal como lagrimeo y descarga de mucosa, solo se reportan los porcentajes y los resultados de la prueba exacta de Fisher. Se tratan los puntos finales nasales de 3 niveles de tratamiento – el tratamiento activo en ambos ojo, tratamiento activo en un único ojo y placebo en ambos ojos. Como un análisis secundario, las diferencias en la picazón ocular, hiperemia, inflamación del párpado y quemosis se analizan utilizando las pruebas t pareadas en la porción de los sujetos quienes reciben fumarato cetotifeno 0.05% en 1 ojo y placebo en el otro ojo.

D. Eficacia de los Resultados

5 En cada evaluación y punto de tiempo, los ojos tratados con cetotifeno 0.05% exhiben picazón menos significativa ($P < 0.001$) después de la exposición a alérgeno comparado con los ojos tratados con placebo (Tabla 10). En 16 horas post-dosis (Visita 3), la diferencia media entre los tratamientos en la clasificación de la picazón ocular es clínicamente significativa (definido como un diferencia de >1 unidad) en la evaluación post-CAC de 5 minutos (-1.05 unidades) y la significancia de los métodos clínicos en el punto de tiempo de 7 minutos (-0.96 unidades). Para la exposición al alérgeno conducida en 15 minutos post-dosis (Visita 4), se observan diferencias clínicamente significativas entre los tratamientos de 3, 5 y 7 minutos post-exposición (-1.52, -1.65 y -1.51 unidades, respectivamente).

10 Tabla 10. Eficacia Primaria – Picazón Ocular Después de Dosificación (ITT)

Evaluación del Tiempo Post-exposición	Tratamiento	Clasificación media	Diferencia Entre Tratamiento y 95% de CI (Placebo-Activo) ¹	Valor P ²
15 minutos post-dosis				
3 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.40	-1.52 (-1.87, -1.17)	<0.001
	Placebo	1.93		
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.40	-1.65 (-1.98, -1.33)	<0.001
	Placebo	2.06		
7 minutos 0.05%	Cetotifeno	0.46	-1.51 (-1.83,-1.19)	<0.001
	Placebo	1.97		
16 horas post-dosis				
3 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.94	-0.87 (-1.25,-0.49)	<0.001
	Placebo	1.81		
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.96	-1.05 (-1.41, -0.69)	<0.001
	Placebo	2.01		
7 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.98	-0.96 (-1.29, -0.64)	<0.001
	Placebo	1.94		

¹Una diferencia negativa indica que la formulación activa tiene un mejor efecto que el placebo.

²Con base en ANOVA.

15 Se observan tendencias similares para el análisis de ojo compañero de picazón ocular (Tabla 11). Los ojos tratados con cetotifeno al 0.05% exhiben significativamente ($P < 0.001$) menos picazón después de la exposición al alérgeno comparado con los ojos tratados con placebo. Se observan diferencias clínicamente significativas (en favor de cetotifeno al 0.05%) en cada punto de tiempo.

Tabla 11. Eficacia Primaria (Análisis de Ojo Compañero) – Picazón Ocular Después de Dosificación (ITT)

Evaluación del Tiempo Post-exposición	Tratamiento	Clasificación dentro del tratamiento	Diferencia Media Entre Tratamiento (Placebo- Activo) ¹	Valor P ¹
15 minutos post-dosis				
3 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.47	-1.14	<0.001
	Placebo	1.61		
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.42	-1.38	<0.001
	Placebo	1.79		
7 minutos	Cetotifeno	0.49	-1.28	<0.001
	Placebo	1.76		
16 horas post-dosis				
3 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.72	-1.04	<0.001
	Placebo	1.76		
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.78	-1.17	<0.001
	Placebo	1.94		
7 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.79	-1.03	<0.001
	Placebo	1.82		

¹Con base en la prueba t pareada

5 En cada evaluación y punto de tiempo, los ojos tratados con cetotifeno al 0.05% tienen índices de respuesta significativamente mayores ($P < 0.001$) (definidos como ojos con una clasificación de 0 picazón post-CAC) comparado con los ojos tratados con placebo (Tabla 12). Aproximadamente 35-40% de los ojos tratados con cetotifeno no tienen picazón después de la exposición a alérgeno conducida a 16 horas post-dosis (Visita 3) versus 4-7% de los ojos tratados con placebo. Esta diferencia es más marcada luego de la exposición a alérgeno conducida 15 minutos después de dosificación en la Visita 4.

Tabla 12. Análisis de Respuesta – No Picazón Ocular Después de Dosificación (ITT)

Evaluación del Tiempo de Post-exposición	Tratamiento	% de respuesta post-dosis		16 horas post-dosis	
		Sin picazón ¹	Valor P ²	Sin picazón	Valor P
3 minutos	Cetotifeno 0.05%	63.5%	<0.001	40.7%	<0.001
	Placebo	7.4%		7.4%	
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	65.4%	<0.001	38.9%	<0.001
	Placebo	3.7%		5.6%	
7 minutos	Cetotifeno	63.5%	<0.001	35.2%	<0.001
	Placebo	3.7%		3.7%	

¹Definido como clasificación de picazón igual a 0 unidades.

²P valor basado en la prueba exacta de Fisher.

5 Con base en las clasificaciones de hiperemia oculares compuestas, los ojos tratados con cetotifeno al 0.05% exhibe
diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos a 16 horas post-dosis a 5 y 7 minutos post-CAC y a
10 15 minutos post-dosis a 5, 7 y 15 minutos post-CAC. No se observan diferencias clínicamente significativas entre los
tratamientos (definidos como una diferencia de ≥ 3 unidades). Se observan intentos similares para cada una de las
clasificaciones color rojo que contribuyen a la clasificación compuesta (conjuntival, ciliar y episcléricos). Los
resultados de los análisis de ojo compañero de hiperemia ocular son comparables con aquellos presentados en la
Tabla 13.

Tabla 13. Eficacia Secundaria – Hiperemia Ocular Compuesta Después de Dosificación (ITT)

Evaluación del Tiempo de Post-exposición	Tratamiento	Clasificación media	Diferencia Media Entre Tratamiento y 95% de CI (Placebo- Activo) ¹	Valor P ²
15 minutos post-dosis				
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	2.14	-1.78 (-2.70, -0.86)	<0.001
	Placebo	3.93		
7 minutos	Cetotifeno 0.05%	2.81	-1.68 (-2.62, -0.75)	<0.001
	Placebo	4.49		
15 minutos	Cetotifeno	3.94	-1.12 (-2.11,-0.13)	0.027
	Placebo	5.06		

(continuación)

Evaluación Tiempo exposición	del Post- Tratamiento	Clasificación media	Diferencia Media Entre Tratamiento y 95% de CI (Placebo- Activo) ¹	Valor P ²
16 horas post-dosis				
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	2.70	-0.78 (-1.55, -0.01)	0.047
	Placebo	3.48		
7 minutos	Cetotifeno 0.05%	3.42	-0.78 (-1.50, -0.05)	0.036
	Placebo	4.19		
15 minutos	Cetotifeno 0.05%	4.15	-0.60 (-1.35, 0.14)	0.112
	Placebo	4.75		

¹Una diferencia negativa indica que la formulación activa tiene un mejor efecto que el placebo

²Con base en ANOVA

5 En cada evaluación y punto de tiempo, los ojos tratados con cetotifeno al 0.05% exhiben menos inflamación del parpado y quemosis después de la exposición al alérgeno comparado con los ojos tratados con placebo (Tabla 14).
10 Para inflamación del parpado, estas diferencias no son estadísticamente significativas en la Visita 3 (exposición 16 horas post-dosis) pero son significativas en cada punto de tiempo post-CAC en la Visita 4 (exposición de 15- minutos post-dosis). Para quemosis, las diferencias son estadísticamente significativas en la Visita 3 a 5 minutos post-CAC y en la Visita 4 a 5, 7 y 15 minutos post-CAC. Para ambos parámetros, no se observan diferencias clínicamente significativas entre los tratamientos (definido como una diferencia de ≥ 1 unidad). Los resultados de los análisis de ojo compañero de inflamación del parpado y quemosis son comparables con aquellos presentados en la Tabla 14, aunque con el análisis del ojo compañero, las diferencias estadísticamente significativas (en favor de cetotifeno al 0.05%) se observan para ambos parámetros en cada punto de tiempo.

Tabla 14. Eficacia Secundaria - Inflamación del parpado y Quemosis Después de Dosificación (ITT)

Evaluación Tiempo exposición	del Post- Tratamiento	Clasificación media	Diferencia Media Entre Tratamiento y 95% de CI (Placebo- Activo) ¹	Valor P ²
Inflamación del parpado				
15 minutos post-dosis				
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.10	-0.33 (-0.54, -0.12)	0.002
	Placebo	0.43		

ES 2 363 988 T3

(continuación)

Evaluación Tiempo exposición	del Post- Tratamiento	Clasificación media	Diferencia Entre y 95% (Placebo- Activo)1	Media de CI	Valor P2
7 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.13	-0.44 (-0.67, -0.21)		<0.001
	Placebo	0.57			
15 minutos	Cetotifeno	0.13	-0.38 (-0.61, -0.16)		0.001
	Placebo	0.52			
16 horas post-dosis					
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.13	-0.19 (-0.38, 0.01)		0.063
	Placebo	0.31			
7 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.22	-0.19 (-0.40, 0.03)		0.085
	Placebo	0.41			
15 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.37	-0.11 (-0.36, 0.14)		0.383
	Placebo	0.48			
<hr/>					
Quemosis					
15 minutos post-dosis					
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.23	-0.18 (-0.33, -0.03)		0.021
	Placebo	0.41			
7 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.32	-0.23 (-0.38, -0.08)		0.003
	Placebo	0.55			
15 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.41	-0.18 (-0.35, -0.01)		0.037
	Placebo	0.59			
16 horas post-dosis					
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.15	-0.12 (-0.23, -0.01)		0.031
	Placebo	0.27			
7 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.31	-0.07 (-0.19, 0.04)		0.189
	Placebo	0.39			

(continuación)

Evaluación del Tiempo de exposición	Tratamiento Post-	Clasificación media	Diferencia Media Entre Tratamiento y 95% de CI (Placebo- Activo) ¹	Valor P ²
15 minutos	Cetotifeno 0.05%	0.43	-0.11 (-0.28, 0.05)	0.183

¹Una diferencia negativa indica que la formulación activa tiene un mejor efecto que el placebo

²Con base en ANOVA

5 En cada evaluación y punto de tiempo, el porcentaje de sujetos quienes exhiben lagrimeo después de la exposición al alérgeno es mayor en ojos tratados con placebo comparado con ojos tratados con cetotifeno (Tabla 15). Estas diferencias no son estadísticamente significativas en cualquier punto de tiempo post-CAC en la Visita 3 (exposición 16 horas post-dosis) pero son significativas en cada punto de tiempo en la Visita 4 (exposición de 15 minutos post-dosis). Ninguno de los sujetos tiene descarga de mucosa en cualquier tiempo después de la exposición en las Visitas 3 y 4.

Tabla 15. Análisis Secundario - Lagrimeo Después de Dosificación (ITT)

Evaluación del Tiempo de Post-exposición	Tratamiento	% de sujetos 15 minutos post-dosis		16 horas post-dosis	
		Lagrimeo ¹	Valor P ²	Lagrimeo	Valor P
3 minutos	Cetotifeno 0.05%	11.5%	0.006	18.5%	0.362
	Placebo	35.2%		27.8%	
5 minutos	Cetotifeno 0.05%	9.6%	0.001	20.4%	0.132
	Placebo	37.8%		35.2%	
7 minutos	Cetotifeno	7.7%	0.033	16.7%	0.628
	Placebo	24.1%		22.2%	

¹Definido como la presencia de lagrimeo.

²Valor P con base en la prueba exacta de Fisher.

10

En cada evaluación y punto de tiempo, los sujetos en el grupo bilateral de cetotifeno 0.05% tienen una clasificación de síntoma nasal compuesto medio inferior después de la exposición a alérgeno comparado con los sujetos quienes reciben placebo OU. Sin embargo, debido al número pequeño de los sujetos en cada uno de estos grupos (N=9), se debe ejercer precaución en la interpretación de los resultados.

15 E. Conclusiones

Desde una perspectiva clínica y estadística, los resultados de este estudio de exposición a alérgeno demuestra que la solución oftálmica de fumarato cetotifeno al 0.05% es significativamente mejor que el placebo para reducir la severidad de la picazón ocular en sujetos susceptibles luego de la exposición al alérgeno. El cetotifeno al 0.05% demuestra un inicio rápido del efecto (15 minutos) y larga duración de acción, con reducción de la picazón clínicamente significativa que persiste de 16 horas después de la dosificación. El cetotifeno 0.05% también reduce otros signos y síntomas asociados con la exposición al alérgeno, a saber hiperemia ocular, inflamación del párpado, quemosis y lagrimeo.

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende:
 - (a) una sal de cetotifeno;
 - (b) una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad mínima de 0.001 a 0.1 % (p/v);
 - (c) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles;
 - (d) metilcelulosa hidroxipropilo; y
 - (e) carboximetilcelulosa de sodio, en donde la composición *está* en un pH suficiente para estabilizar la sal de cetotifeno contra la oxidación mediante peróxido de hidrógeno.
2. La composición de la Reivindicación 1, en donde el pH de la composición es de 3.5 a 6.0.
3. La composición de la Reivindicación 2, en donde el pH de la composición es de 4.0 a 5.3.
4. La composición de la Reivindicación 1, en donde la sal de cetotifeno es fumarato cetotifeno en una concentración de 0.01 a 0.1% (p/v).
5. La composición de la Reivindicación 1, en donde la fuente de peróxido de hidrógeno se selecciona del grupo que consiste de perborato de sodio, tetrahidrato de perborato de sodio, peróxido de sodio y peróxido de urea.
6. La composición de la Reivindicación 1, en donde la fuente de peróxido de hidrógeno es de 0.001 y 0.01% (p/v).
7. La composición de la Reivindicación 1, en donde el uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno se seleccionan del grupo que consiste de penta triamina dietileno (metileno de ácido fosfónico), ácido 1-hidroxietilideno-1,1-difosfónico y sales fisiológicamente compatibles de los mismos.
8. La composición de la Reivindicación 7, en donde la composición comprende de 0.001 a 0.02% (p/v) de penta triamina dietileno (metileno de ácido fosfónico) o una sal fisiológicamente compatible del mismo.
9. La composición de la Reivindicación 7, en donde la composición comprende de 0.002 a 0.2% (p/v) de ácido 1-hidroxietilideno-1,1-difosfónico o una sal fisiológicamente compatible del mismo.
10. La composición de la Reivindicación 1, en donde la composición comprende adicionalmente un agente que mejora la tonicidad.
11. La composición de la Reivindicación 1, en donde la concentración de metilcelulosa hidroxipropilo es de 0.005 a 1% (p/v) y en donde la concentración de carboximetilcelulosa de sodio es de 0.005 a 0.5% (p/v).
12. La composición de la Reivindicación 11, en donde la concentración de metilcelulosa hidroxipropilo es de 0.1 a 0.5% (p/v) y en donde la concentración de carboximetilcelulosa de sodio es de 0.04 a 0.4% (p/v).
13. Una composición oftálmica que comprende:
 - a) 0.069% (p/v) de fumarato cetotifeno;
 - b) 0.028% (p/v) de tetrahidrato de perborato de sodio;
 - c) 0.006% (p/v) de dietilenotriamina penta(metileno de ácido fosfónico),
 - d) 0.3% (p/v) de HPMC; y
 - e) 0.1% (p/v) de CMC, en donde la composición *está* en un pH de 4.0 a 5.3.
14. Una cantidad efectiva de una composición oftálmica que comprende:
 - (a) una sal de cetotifeno;

- (b) una fuente de peróxido de hidrógeno que proporciona peróxido de hidrógeno en una cantidad mínima de 0.001 a 0.1% (p/v);
- (c) uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno ocularmente compatibles;
- (d) metilcelulosa hidroxipropilo; y
- 5 (e) carboximetilcelulosa, en donde la composición está en un pH suficiente para estabilizar la sal de cetotifeno de la oxidación mediante peróxido de hidrógeno para uso para ser administrado tópicamente a un sujeto que sufre de o es susceptible a la conjuntivitis alérgica para tratar y prevenir la conjuntivitis alérgica.
15. La composición oftálmica de la Reivindicación 14, en donde la composición está en un pH de 4.0 a 5.3.
- 10 16. La composición oftálmica de la Reivindicación 14, en donde la sal de cetotifeno es fumarato cetotifeno en una concentración de 0.01 a 0.2% (p/v).
17. La composición oftálmica de la Reivindicación 14, en donde la fuente de peróxido de hidrógeno se selecciona del grupo que consiste de peróxido de hidrógeno, perborato de sodio, tetrahidrato de perborato de sodio, peróxido de sodio y peróxido de urea.
- 15 18. La composición oftálmica de la Reivindicación 14, en donde la concentración de la fuente de peróxido de hidrógeno es de 0.001 a 0.01 % (p/v).
19. La composición oftálmica de la Reivindicación 14, en donde el uno o más estabilizantes de peróxido de hidrógeno se seleccionan del grupo que consiste de penta triamina dietileno (metileno de ácido fosfónico), ácido 1-hidroxiethylideno-1,1-difosfónico y sales fisiológicamente compatibles de los mismos.
- 20 20. La composición oftálmica de la Reivindicación 19, en donde la composición comprende de 0.001 a 0.02% (p/v) de penta triamina dietileno (metileno de ácido fosfónico) o una sal fisiológicamente compatible del mismo.
21. La composición oftálmica de la Reivindicación 19, en donde la composición comprende de 0.002 a 0.2% (p/v) de ácido 1-hidroxiethylideno-1,1-difosfónico o una sal fisiológicamente compatible del mismo.
- 25 22. La composición oftálmica de la Reivindicación 14, en donde la composición comprende adicionalmente un agente de ajuste de la tonicidad seleccionado del grupo que consiste de manitol, sorbitol, glicerol, haluros de metal alcali, fosfatos, hidrogen fosfato y boratos en una cantidad de 0.01 a 1% (p/v).
23. La composición oftálmica de la Reivindicación 14, en donde la composición oftálmica comprende:
- a) 0.069% (p/v) de fumarato cetotifeno;
- b) 0.028% (p/v) de tetrahidrato de perborato de sodio;
- c) 0.006% (p/v) de dietilenotriamina penta(metileno de ácido fosfónico),
- 30 d) 0.30% (p/v) de HPMC; y
- e) 0.10% (p/v) de CMC, en donde la composición está en un pH de 4.0 a 5.3.
24. La composición oftálmica de la Reivindicación 23, en donde la composición oftálmica se administra una vez al día.
25. La composición oftálmica de la Reivindicación 1 para uso en prevenir y tratar la conjuntivitis alérgica.