

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 325**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/453** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2008** **E 08873888 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2150234**

54 Título: **Composición oftálmica estable que comprende ketotifeno y nafazolina y métodos para preparar la misma**

30 Prioridad:

**21.03.2007 US 689091**

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

**30.05.2013**

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)  
ONE BAUSCH & LOMB PLACE  
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**BRYANT, ROY, W.;  
PARIHAR, RAVI;  
ROWE, THOMAS y  
CABALLA, SUSAN**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 405 325 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

Composición oftálmica estable que comprende ketotifeno y nafazolina y métodos para preparar la misma

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere en líneas generales a composiciones farmacéuticas estables y a métodos para preparar y usar dichas composiciones. En particular, la presente invención se refiere a composiciones oftálmicas estables que contienen antihistaminas o estabilizadores de mastocitos, y métodos para preparar y usar las mismas.

10 Las composiciones oftálmicas son útiles para el tratamiento y la prevención temporal de los signos y los síntomas de afecciones oculares, que incluyen conjuntivitis alérgica, picor de ojos y enrojecimiento del ojo. Los métodos para tratar afecciones oculares incluyen la administración, a un ser humano que las padece o que es susceptible a las mismas, de una composición oftálmica, por ejemplo, en forma de gotas oculares.

15 Las composiciones oftálmicas también pueden ser útiles para el tratamiento de la afección del ojo seco, incluyendo la afección inflamatoria del ojo seco. Las composiciones oftálmicas se pueden formular en forma de unidades de dosis individuales o múltiples, con o sin el uso de un conservante, y se pueden preparar mezclando diversos ingredientes. Las composiciones se pueden envasar en formas de dosificación individual o múltiple, tales como  
20 botellas, tubos, u otros envases cerrados hechos con materiales tales como vidrio o plástico. En algunos casos, el envase de la composición oftálmica puede estar libre o básicamente libre de antioxidante (por ejemplo, como se usa en las composiciones que se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 6.455,547 y N° 6,576.649).

25 Típicamente, las composiciones se administran en forma de gotas, aplicando una o más veces al día una o más gotas de la composición a un ojo del sujeto que padece o es vulnerable a las afecciones oculares, aunque la frecuencia de administración de dichas composiciones puede depender de múltiples factores, incluyendo la preparación de la composición en particular y de la afección para la que se usan las composiciones.

30 Las soluciones oftálmicas pueden contener tampones, diversos tensioactivos, estabilizantes, agentes isotónicos y similares que ayudan en la preparación de composiciones oftálmicas más cómodas para el usuario. A menudo, las soluciones oftálmicas contienen dichos agentes y similares para mantener un nivel predecible de eficacia durante un periodo de tiempo predeterminado o esperado.

35 El mantenimiento de la eficacia y de la estabilidad de las soluciones oftálmicas pueden ser necesarios para cumplir diversas normas federales de salud y de seguridad, por ejemplo, ensayos para el periodo de caducidad, esterilidad, etc. Por ejemplo, puede ser necesario que las soluciones oftálmicas contengan fechas de caducidad publicadas sobre su envase, que se pueden basar en la estabilidad de los principios activos y de otras condiciones inherentes a la formulación y a las exposiciones medioambientales del producto. A menudo, los agentes estabilizantes, aunque son eficaces en el mantenimiento de propiedades específicas de la formulación, son ingredientes indeseables ya que  
40 pueden causar efectos secundarios adversos en los usuarios finales o promover la degradación de los agentes activos en la formulación.

45 De importancia particular para la eficacia y la comercialización de las soluciones oftálmicas es la estabilidad de la solución. La estabilidad de la solución debe depender de las interacciones de todos los compuestos presentes en la formulación así como de la temperatura y del pH. Las composiciones oftálmicas típicamente tienen un pH en cualquier parte de 4 a 6. El valor del pH está dirigido generalmente a proporcionar un nivel o un rango específico que proporciona la menor cantidad de molestias en el usuario final. Convencionalmente, un tampón (por ejemplo, tampones que incluyen citratos, fosfatos, boratos, bicarbonatos, sales sódicas, sales potásicas, etc. o un tampón con propiedades antimicrobianas intrínsecas tales como un tampón de borato sódico/ácido bórico) se usa para  
50 conseguir y para mantener un pH deseado en las composiciones, y/o se añade un ácido o una base para ajustar el pH de las composiciones hasta un nivel deseado. Sin embargo, determinados agentes activos farmacéuticamente eficaces pueden experimentar degradación de otro modo cuando se formulan en presencia de agentes de tamponamiento.

55 El documento WO 2006/047418 describió composiciones oftálmicas que comprenden ketotifeno, cloruro de benzalconio y glicerol con un pH de 4,4 a 5,8. Se puede añadir nafazolina.

60 Se puede desear que una composición oftálmica incluya una pluralidad de agentes activos. En dichas situaciones, puede ser difícil o no económico satisfacer un objetivo de período de caducidad en particular o unos requisitos reglamentarios federales debido a algo de inestabilidad en la combinación de los agentes activos o a otra interacción, por ejemplo, con determinados agentes de tamponamiento. Esto puede ser el resultado de alguna reactividad química o incompatibilidad de los compuestos o sales de los mismos, por ejemplo, lo que conduce a la degradación de uno o más de los agentes activos. Dicha degradación acorta el periodo de caducidad de la solución y puede hacer que la formulación no sea farmacéuticamente eficaz o que no cumpla los requisitos reglamentarios  
65 federales.

Por lo tanto, se desea formular agentes activos en una composición oftálmica donde se mantiene la eficacia de los agentes activos durante un período de tiempo prolongado. Además, también se desea proporcionar dicha composición, las especificaciones objetivo de los agentes activos de la que se mantienen durante un período de tiempo prolongado.

5

## Sumario

En general, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1.

10 Los solicitantes presentes han descubierto inesperadamente que una composición de uno o más agentes activos se puede formular con un pH inicial relativamente bajo, teniendo los agentes activos a partir de ese momento una estabilidad excepcionalmente buena en dicha composición.

En un aspecto, la composición comprende al menos un agente o principio activo oftálmico.

15

En otro aspecto, la composición es una composición tópica.

Todavía en otro aspecto, el agente o principio activo comprende ketotifeno o una sal del mismo.

20 En otro aspecto más, la composición comprende: (a) ketotifeno o una sal del mismo y (b) nafazolina o una sal de la misma.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica estabilizada, donde la estabilidad de al menos un principio activo de la composición se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado. El método comprende: (a) mezclar una pluralidad de materiales que comprenden dicho al menos un principio activo y un vehículo para formar una mezcla; y (b) ajustar un pH de dicha mezcla a menor o igual que 5 con un material para el ajuste del pH, produciendo de este modo la composición que tiene dicha estabilidad.

25

30 Todavía en otro aspecto, la composición comprende: (a) ketotifeno o una sal del mismo en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2% (peso/volumen o "p/v"); (b) ketotifeno o una sal del mismo en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2% (p/v); y (c) agua.

35

En otro aspecto más, la pluralidad de materiales comprende adicionalmente un agente para el ajuste de la tonicidad.

En un aspecto adicional, la pluralidad de materiales comprende adicionalmente un agente de tamponamiento que es capaz de mantener el pH de la composición a menor o igual que aproximadamente 5.

40

Todavía en otro aspecto, el método comprende el ajuste del pH de la composición hasta un valor entre aproximadamente 4,3 y 4,8.

En un aspecto adicional, el método produce dicha composición, cuyo pH se puede mantener de aproximadamente 4,3 a aproximadamente 4,8 cuando dicha composición se mantiene a 40 °C y con una humedad relativa ("HR") de un 20% durante al menos 10 días.

45

En una realización, se proporciona un método para preparar una composición oftálmica estabilizada. El método comprende: (a) preparar una mezcla que comprende (1) ketotifeno o una sal del mismo en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2%; (2) nafazolina o una sal de la misma en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2%; (3) glicerol en una concentración de aproximadamente un 2% a un 6% ; y (4) agua, y (b) ajustar un pH de la composición oftálmica a un valor en un intervalo de aproximadamente 4,3 a aproximadamente 4,8 para proporcionar dicha composición oftálmica estabilizada, donde dicho pH de la composición Oftálmica se mantiene en dicho intervalo a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días.

50

55 En otra realización más, se proporciona un método para preparar una composición acuosa estabilizada de ketotifeno. El método comprende mezclar una composición acuosa que comprende ketotifeno o una sal del mismo, con un agente para el ajuste del pH para producir una mezcla que tiene un pH entre 4,8 y 5, donde la mezcla está básicamente libre de agentes de tamponamiento. El método comprende adicionalmente permitir que el pH de la mezcla se ajuste entre 4,3 y 4,8; proporcionando de este modo dicha composición acuosa estabilizada de ketotifeno de tal modo que no se degrade más de aproximadamente un 10% de dicho ketotifeno a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días.

60

## Descripción detallada

65 Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, la concentración de un componente o ingrediente de una composición se representa en masa del componente o del ingrediente por

volumen total de la composición (es decir, g/ml), y se expresa típicamente como un porcentaje. Por ejemplo, una concentración de un 1% se refiere a 1 g por cada 100 ml de la composición.

5 En general, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas comprendiendo cada una al menos un principio activo, donde las composiciones tienen un pH inicial bajo y la estabilidad de dicho al menos un principio activo en las composiciones se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado.

En un aspecto, la composición comprende al menos un agente o un principio activo oftálmico.

10 En otro aspecto, la composición es una composición tópica.

Todavía en otro aspecto, el agente o principio activo comprende ketotifeno o una sal del mismo.

15 En otro aspecto más, la composición comprende: (a) ketotifeno o una sal del mismo; y (b) nafazolina o una sal de la misma.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica estabilizada, donde la estabilidad de al menos un principio activo de la composición se mantiene durante un periodo de tiempo prolongado. El método comprende: (a) mezclar una pluralidad de materiales que comprenden dicho al menos un principio activo y un vehículo para formar una mezcla; y (b) ajustar un pH de dicha mezcla a menor o igual que 5 con un material para el ajuste del pH, produciendo de este modo la composición que tiene dicha estabilidad.

25 En una realización, la estabilidad de al menos un principio activo de la composición se mantiene durante al menos 10 días después de la preparación de dicha composición. En otra realización, dicho periodo de tiempo prolongado es al menos un mes. Todavía en otra realización, dicho periodo de tiempo prolongado es al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, o doce meses, o mayor.

30 Todavía en otra realización, la estabilidad del principio activo se mantiene cuando se ha degradado o cambiado en dicho periodo de tiempo menos de aproximadamente un 20% (o como alternativa, en algunas realizaciones con otros principios activos, menos de un 15%, o menos de un 10%, o menos de un 5%) (en peso) del principio activo.

En un aspecto, una composición de la presente invención es una solución acuosa.

35 En otro aspecto, una composición de la presente invención es una emulsión de aceite en agua.

Todavía en otro aspecto, una composición de la presente invención se puede administrar a un ojo en forma de una gota y se convierte en más viscosa después del contacto con el entorno ocular.

40 En otro aspecto más, una composición de la presente invención es un gel.

45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para estabilizar una composición oftálmica. El método comprende: (a) preparar una solución de al menos un agente activo oftálmico y agua; y (b) ajustar un pH de la composición oftálmica a un valor de 5 o inferior. En una realización, el método proporciona estabilidad para la solución. En otra realización, el método proporciona una composición oftálmica que puede proporcionar comodidad a un usuario de la composición.

50 Como se usa en el presente documento, el término "agente activo" o "principio activo" se refiere a un compuesto o a una composición de materia que cuando se administra a un sujeto (humano o animal) causa un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado mediante acción local y/o sistémica. Ketotifeno, una sal de ketotifeno, nafazolina, y una sal de nafazolina son ejemplos no limitantes de agentes activos que se pueden usar para formular las composiciones oftálmicas de la presente invención.

55 Como se usa en el presente documento, el término "concentración en el punto de interrupción" se define generalmente como la concentración de un agente de tamponamiento que es insuficiente para mantener el pH de una solución que comprende uno o más agentes activos a una temperatura durante un periodo de tiempo dado. A modo de ejemplo, la concentración en el punto de interrupción de un tampón de citrato para una solución de sal de ketotifeno es la concentración de citrato que permite una disminución en el valor del pH de la solución acuosa cuando se mantiene a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días.

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "libre o básicamente libre de agente tampón" se refiere a una composición que carece de un agente de tamponamiento o a una composición donde la cantidad de agente de tamponamiento es inferior a la concentración en el punto de interrupción del tampón.

65 El pH de una composición oftálmica acuosa que comprende un agente activo, solo o en combinación con otros ingredientes se puede controlar cuando se formula con un tampón. Sin embargo, simplemente conseguir un pH estable en una composición oftálmica que comprende un agente activo, a un valor predeterminado, puede no ser

suficiente para mantener la estabilidad del principio activo y/o la comodidad ocular de la composición oftálmica. Por ejemplo, el fumarato de ketotifeno se puede degradar después del almacenamiento cuando se usan determinados agentes de tamponamiento. Lo que se desea es proporcionar una composición oftálmica cuyo pH no supere aproximadamente 5 después del almacenamiento. En particular, cuando determinadas composiciones oftálmicas acuosas que comprenden ketotifeno o sales de ketotifeno como agente activo se preparan con valores de pH inicial superiores a 5 y se almacenan durante cualquier periodo de tiempo apreciable, se produce una rápida degradación del ketotifeno, un desplazamiento del pH y/o un aumento de la molestia ocular. Por ejemplo, una formulación de ketotifeno se puede preparar a un pH inicial de 5,5, con una osmolalidad de aproximadamente 470 mOsm/kg, sin embargo, dicha formulación se puede degradar básicamente de forma química y desplazarse hasta un pH más bajo, lo que puede producir en un usuario, entre otras cosas, irritación ocular inaceptable. Además, la adición de un tampón a la formulación que se ha mencionado anteriormente para estabilizar el pH de la formulación puede proporcionar una estabilidad de pH pero puede no proporcionar una solución químicamente estable. Más probablemente, la presencia de agentes tampón puede intensificar de hecho la degradación y el malestar ocular de la formulación.

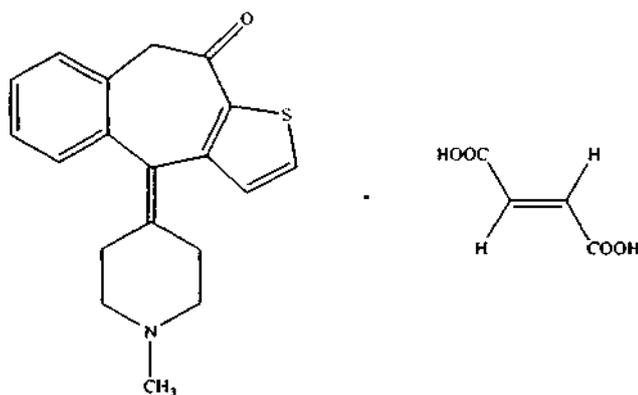
Las composiciones oftálmicas acuosas tamponadas que comprenden ketotifeno o una sal del mismo, formuladas inicialmente con valores de pH superiores a 5, mantuvieron sus valores de pH de partida pero se degradaron rápidamente, por ejemplo, un 85% del ketotifeno en la solución formulada inicialmente a pH 6,5 se degradó después de una semana a 55 °C/HR de un 20%. En contraste, el pH de las soluciones de ketotifeno sin tamponar con valores de pH inicial equivalentes se desplazó hasta un valor de pH inferior con el tiempo, en algunos casos, menor que 4,5, y dicha soluciones mantuvieron su estabilidad química en una mayor medida que las soluciones tamponadas. Generalmente, las soluciones tamponadas de ketotifeno con valores de pH inicial de 6,5, 6, 5,5, o 5 dieron como resultado la degradación del ketotifeno superando muy por encima un 10% de la cantidad inicial presente en la solución, mientras que las soluciones con valores de pH inicial inferiores a aproximadamente 5 sin tampón dieron como resultado una degradación del ketotifeno inferior a un 10%.

En vista de la tendencia de las soluciones tamponadas para promover la degradación de agentes activos tales como ketotifeno, se realizaron experimentos para determinar si las soluciones de pH bajo de los agentes activos se podrían estabilizar con niveles reducidos de agentes de tamponamiento. Los experimentos se realizaron para determinar una primera concentración de tampón en el punto de interrupción para las soluciones de ketotifeno.

De este modo, las formulaciones con valores de pH inicial más bajo o con una cantidad de tampón por debajo de la concentración del tampón en el punto de interrupción se prepararon y se demostró que dichas formulaciones podían proporcionar estabilidad del ketotifeno acuoso para las composiciones oftálmicas estables. Por otro lado, se reconoció que los valores de pH más bajo necesitarían ser equilibrados con la comodidad ocular. Por lo tanto, se prepararon formulaciones con un valor de pH inicial bajo y/o con concentraciones de tampón más bajas y se ensayaron para la estabilidad del fármaco, estabilidad del pH, y comodidad ocular y se encontró que satisfacían tanto la estabilidad de la solución como la comodidad ocular. Se encontró que estos resultados generalmente eran independientes de los componentes adicionales en la formulación de ketotifeno, por ejemplo, agentes de antienrojecimiento, vasoconstrictores, descongestivos, agentes para el ajuste de la viscosidad, agentes para el ajuste de la tonicidad, y/o conservantes.

Los experimentos adicionales se realizaron para determinar el desplazamiento del pH y la degradación del ketotifeno como una función del pH inicial, agente tampón, y concentración del tampón en composiciones oftálmicas. En base a los datos experimentales, la mayor estabilidad del ketotifeno se consiguió en formulaciones sin tamponar seguido de soluciones que tienen concentraciones de tampón por debajo de la concentración en el punto de interrupción. A partir de estos datos, se observó que el punto de partida del pH afecta significativamente a la estabilidad del ketotifeno en la composición.

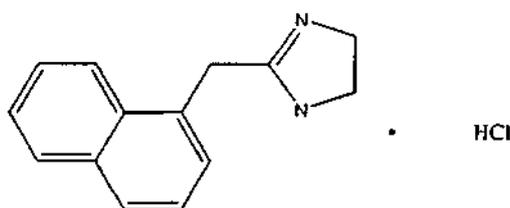
Se puede usar ketotifeno o cualquier sal de ketotifeno oftálmicamente aceptable en el método que se describe en el presente documento, aunque es preferente el fumarato de ketotifeno. El fumarato de ketotifeno se representa mediante la fórmula siguiente



El ketotifeno o una sal de ketotifeno pueden estar presentes en una composición producida mediante un método en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2% (o como alternativa, de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,1%). En una realización, el ketotifeno o una sal de ketotifeno está presente en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,05%; preferentemente, de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,04%; más preferentemente, de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 0,03%. En algunas realizaciones, el método proporciona estabilidad a las composiciones que comprenden ketotifeno o una sal de ketotifeno en una concentración tal que la concentración de ketotifeno en la composición es de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,05%; preferentemente, de aproximadamente un 0,0225% a aproximadamente un 0,0275%; más preferentemente, aproximadamente un 0,025%. Las concentraciones de las sales de ketotifeno que producen dichas concentraciones de ketotifeno se pueden calcular fácilmente; por ejemplo, usando fumarato de ketotifeno en una concentración de aproximadamente un 0,0345% en la composición, proporciona una concentración de ketotifeno en la composición de un 0,025%.

Las composiciones Oftálmicas preparadas mediante los métodos que se divulgan en el presente documento pueden incluir agentes de antienrojecimiento, que pueden aliviar el enrojecimiento del ojo. El agente de antienrojecimiento preferente es la nafazolina o una sal oftálmicamente aceptable de la misma tal como, por ejemplo, hidrocloreto de nafazolina. Otros agentes de antienrojecimiento que se pueden usar incluyen, pero se limitan a, tetrahidrozolina, efedrina, fenilefrina, oximetazolina, xilometazolina, pseudoefedrina, tramazolina, otros vasoconstrictores, combinaciones de los mismos, así como sales oftálmicamente aceptables de los mismos (por ejemplo, hidrocloreto de tetrahidrozolina).

El hidrocloreto de nafazolina está representado mediante la siguiente fórmula:



La nafazolina o una sal de nafazolina pueden estar presentes en una composición producida mediante un método de la presente invención en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2% (o como alternativa, de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,1%). En una realización, la nafazolina o una sal de nafazolina está presente en una composición en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,1%; preferentemente, de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,07%; más preferentemente, de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 0,06%. En algunas realizaciones, el método proporciona estabilidad a las composiciones que comprenden nafazolina o una sal de nafazolina en una concentración tal que la concentración de nafazolina en la composición es de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 0,05%. Las concentraciones de una sal de nafazolina que producen dichas concentraciones de base de nafazolina se pueden calcular fácilmente; por ejemplo, usando hidrocloreto de nafazolina en una concentración de aproximadamente un 0,025% en la composición, proporciona una concentración de base de nafazolina en la composición de un 0,021%.

En un aspecto, el método que se describe en el presente documento proporciona estabilidad a composiciones farmacéuticas, tales como soluciones oftálmicas, ajustadas con agentes de tonicidad para aproximarse a la presión osmótica de los fluidos lacrimales normales, que, como se indica en la Patente de Estados Unidos Nº 6.274.626, es

equivalente a una solución de glicerol al 2,5%. La presión osmótica, medida como osmolalidad, generalmente es de aproximadamente 225 a 400 mOsm/kg para las soluciones oftálmicas convencionales.

5 Sin embargo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica se puede formular a osmolalidad en el intervalo de aproximadamente 400 a aproximadamente 875 mOsm/kg, para algunos fines deseados. En particular, dicha osmolalidad se puede usar si la composición se formula para ser bien tolerada por un usuario. Por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos co-cedida N° 2006/0148899, proporciona soluciones oftálmicas que tienen una osmolalidad de 400 a 875 mOsm/kg, las cuales se ha encontrado que además proporcionan comodidad a un usuario.

10 El agente de tonicidad no iónico es preferentemente glicerol, aunque se pueden usar otros agentes de tonicidad no iónicos tales como, por ejemplo, urea, sorbitol, manitol, propilenglicol, y dextrosa. En otras realizaciones, se usa glicerol como agente de tonicidad no iónico en una concentración de un 2% a un 6%, preferentemente de un 3% a un 5%, más preferentemente aproximadamente un 4% de modo que la composición tiene una osmolalidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 700 mOsm/kg, preferentemente de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mOsm/kg.

15 Las composiciones oftálmicas del método que comprende ketotifeno o una sal de ketotifeno, un agente de antienrojecimiento, un agente de tonicidad no iónico, y agua, pueden incluir opcionalmente un conservante. Las composiciones oftálmicas pueden incluir opcionalmente un agente tampón para mantener el pH de la composición. En una realización preferente, la composición oftálmica está libre o básicamente libre de agentes de tampón que se podrían haber usado de forma rutinaria para conseguir y/o mantener el pH de las composiciones farmacéuticas.

20 En determinadas realizaciones, una composición oftálmica de la presente invención comprende adicionalmente polímeros de vinilo que contienen carboxi. En una realización, dichos polímeros comprenden un polímero de vinilo que contiene carboxi ligeramente reticulado.

25 Los polímeros reticulados que contienen carboxi usados en la puesta en práctica de la presente invención son, en general, bien conocidos en la técnica. En una realización, dichos polímeros se pueden preparar a partir de al menos aproximadamente un 90% (en peso) y preferentemente, de aproximadamente un 95% a aproximadamente un 99,9% (en peso), en base al peso total de los monómeros presentes, de uno o más monómeros monoetilénicamente insaturados que contienen carboxi. El ácido acrílico es el monómero preferente monoetilénicamente insaturado que contiene carboxi, pero se pueden usar otros monómeros que contienen carboxi polimerizables, insaturados, tales como ácido metacrílico, ácido etacrílico, ácido  $\beta$ -metilacrílico (ácido crotónico), ácido cis- $\alpha$ -metilcrotónico (ácido angélico), ácido trans- $\alpha$ -metilcrotónico (ácido tíglico), ácido  $\alpha$ -butilcrotónico, ácido  $\alpha$ -fenilacrílico, ácido  $\alpha$ -bencilacrílico, ácido  $\alpha$ -ciclohexilacrílico,  $\beta$ -fenilacrílico (ácido cinámico), ácido cumárico (ácido o-hidroxicinámico), ácido umbélico (ácido p- hidroxicumárico), y similares además de o en lugar de ácido acrílico.

30 Dichos polímeros pueden estar reticulados por un agente de reticulación polifuncional, preferentemente un agente de reticulación difuncional. La cantidad de reticulación debería ser suficiente para formar partículas insolubles de polímero, pero no tan grandes como para interferir indebidamente con la liberación sostenida del medicamento. Típicamente, los polímeros solamente están ligeramente reticulados. Preferentemente, el agente de reticulación está contenido en una cantidad de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 5% (en peso); más preferentemente, de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5% (en peso), y más preferentemente de aproximadamente un 0,2% a aproximadamente un 1% (en peso), en base al peso total de los monómeros presentes. Entre dichos agentes de reticulación están incluidos monómeros de reticulación difuncionales de no polialqueniil poliéter tales como divinil glicol; 2,3-dihidroxihexa-1,5-dieno; 2,5-dimetil-1,5-hexadieno; divinilbenceno; N,N-dialilacrilamida; N,N-dialilmetacrilamida y similares. También están incluidos los agentes de reticulación de polialqueniil poliéter que contienen dos o más agrupaciones de alqueniil éter por cada molécula, preferentemente agrupaciones de alqueniil éter que contienen grupos  $\text{CH}_2=\text{C}<$  terminal, preparados por eterificación de un alcohol polihídrico que contiene al menos cuatro átomos de carbono y al menos tres grupos hidroxilo con un haluro de alqueniilo tal como bromuro de alilo o similar, por ejemplo, polialil sacarosa, polialil pentaeritrol, o similares; véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 2.798.053. También se pueden usar como agentes de reticulación macroméricos no hidrofílicos diolefínicos que tienen pesos moleculares de aproximadamente 400 a aproximadamente 8.000, tales como di- y poliacrilatos insolubles y metacrilatos de dioles y de polioles, productos de reacción de diisocianato-acrilato o metacrilato de hidroxialquilo de prepolímeros terminados en isocianato que se obtienen de poliéster dioles, poliéter dioles o polisiloxano dioles con hidroxialquilmetacrilatos, y similares; véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 4.192.827 y N° 4.136.250.

35 40 45 50 55 60 65 Los polímeros reticulados se pueden preparar a partir de un monómero o monómeros que contienen carboxi como el único monómero presente monoetilénicamente insaturado, junto con un agente o agentes de reticulación. Preferentemente, los polímeros son aquellos en los que hasta aproximadamente un 40%; y más preferentemente, de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 20% en peso, del monómero o monómeros monoetilénicamente insaturados que contiene carboxi se ha reemplazado con uno o más monómero o monómeros monoetilénicamente insaturados que no contienen carboxi que contienen solamente sustituyentes fisiológica y oftalmológicamente inocuos, incluyendo ésteres del ácido acrílico y metacrílico tales como metacrilatos de metilo,

acrilato de etilo, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de octilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 3-hidroxipropilo, y similares, acetato de vinilo, N-vinilpirrolidona, y similares; véase la Patente de Estados Unidos N° 4.548.990 para un listado más extenso de dichos monómeros adicionales monoetilénicamente insaturados. Los polímeros particularmente preferentes son los polímeros de ácido acrílico ligeramente reticulado donde el monómero de reticulación es 2,3-dihidroxihexa-1,5-dieno o 2,3-dimetilhexa-1,5-dieno. Los polímeros preferentes disponibles en el mercado incluyen policarbofilo (Noveon AA-1) y Carbopol®.

Los polímeros reticulados usados en la puesta en práctica de la presente invención se preparan preferentemente por suspensión o emulsión polimerizando los monómeros, usando catalizadores de polimerización de radicales libres convencionales, hasta un tamaño de partícula seca de no más de aproximadamente 50 µm de diámetro esférico equivalente; por ejemplo, para proporcionar partículas secas de polímero que varían en tamaño de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 µm, y preferentemente, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 µm, de diámetro esférico equivalente. Se evita preferentemente el uso de partículas de polímeros que se obtuvieron mediante molienda mecánica de partículas de polímero más grandes de este tamaño. En general, dichos polímeros tendrán un peso molecular, que se ha indicado de diversas maneras, de aproximadamente 250.000 a aproximadamente 4.000.000, y de 3.000.000.000 a 4.000.000.000.

En una realización preferente de la invención, las partículas de polímero reticulado están monodispersas, significando que tienen una distribución del tamaño de partícula de modo que al menos un 80% de las partículas entran dentro de una banda de distribución del tamaño de partícula principal de 10 µm. Más preferentemente, al menos un 90% y más preferentemente al menos 95%, de las partículas entran dentro de una banda de distribución del tamaño de partícula principal de 10 µm. Además, un tamaño de partícula monodispersa se refiere a que no hay más de un 20%, preferentemente no más de un 10%, y más preferentemente no más de un 5% de partículas de un tamaño inferior a 1 µm. El uso de una monodispersión de partículas dará una viscosidad máxima y un mayor tiempo de permanencia en el ojo del sistema de liberación del medicamento oftálmico para un tamaño de partícula dado. Las partículas monodispersas que tienen un tamaño de partícula de 30 µm y que están por debajo del arco son más preferentes. Un buen empaquetamiento de partícula es ayudado por una estrecha distribución del tamaño de partícula.

En una realización, la composición oftálmica comprende un componente de polímero que consiste básicamente en uno o más de los polímeros reticulados que contienen carboxi que se han descrito anteriormente. Esto quiere decir que no están presentes polímeros adicionales en la composición que podrían afectar de forma significativa al perfil de liberación del medicamento. Los polímeros y los oligómeros usados como excipientes, vehículos, demulcentes, u otras funciones no interactivas con el medicamento también están incluidos dentro de la composición siempre que el perfil de liberación del medicamento no se vea alterado significativamente. Sin embargo, en esta realización no están presentes las partículas de polímero (polímeros insolubles en agua) que afectan materialmente la liberación, por ejemplo, de una resina de intercambio catiónico) además de los polímeros reticulados que contienen carboxi, y típicamente no están presentes en la composición otros polímeros (solubles o insolubles) de ningún tipo.

Cuando dicho polímero reticulado que contiene carboxi está presente en una composición oftálmica de la presente invención, está generalmente presente en una cantidad que varía de un 0,5 a un 2%; preferentemente, de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 1,2% (p/v); y más preferentemente, de aproximadamente un 0,6 a aproximadamente un 0,9% (p/v).

Las composiciones oftálmicas pueden incluir un ácido o una base para ajustar el pH de la composición. El método es útil para la estabilización de las soluciones oftálmicas que tienen un valor del pH ajustado inicialmente de modo que el valor del pH de la composición oftálmica a partir de ese momento se puede mantener entre aproximadamente 4,3 y aproximadamente 4,8 al menos durante 10 días a 40 °C y con una humedad relativa de un 20%. Las soluciones se pueden ajustar a cualquier valor de pH de modo que el valor del pH de la composición oftálmica a partir de ese momento está entre aproximadamente 4,3 y aproximadamente 4,8. Las soluciones preferentemente se pueden ajustar inicialmente para tener un valor de superior a 4,5 o inferior a 5,0. Preferentemente, el valor del pH ajustado es mayor que el valor del pH a partir de ese momento de la composición. Una solución inicialmente ajustada que tiene un valor de pH de aproximadamente 4,8 es más preferente.

Típicamente, sólo se necesitarán pequeñas cantidades de un ácido o de una base para ajustar el pH inicial de la solución. A modo de ejemplo, un ácido y una base adecuados para ajustar el pH son ácido clorhídrico e hidróxido sódico. También pueden ser adecuados, para ajustar el pH de la solución, el ácido fumárico o el ácido fumárico/fumarato sódico. Un agente de tamponamiento (por ejemplo, tampones que incluyen citratos, fosfatos, boratos, bicarbonatos, sales sódicas, sales de potasio, etc.; o un tampón con propiedades antimicrobianas intrínsecas tales como un tampón de borato sódico/ácido bórico) se puede usar siempre que no se supere la concentración del tampón en el punto de interrupción. Si se usa un agente de tamponamiento, se prefiere adicionalmente que no se degrade más de un 10% de la concentración de cualquier agente activo en la composición, por ejemplo, a 40 °C y con una RH de un 20% durante al menos 10 días. Preferentemente, la solución oftálmica está libre o básicamente libre de agente de tamponamiento.

En una realización, el método es útil para la estabilización de las composiciones que incluyen un conservante. En otra realización, el método es útil para la estabilización de las composiciones que no incluyen un conservante. Un

conservante es preferente cuando la composición está envasada en unidades multidosis, pero si se desea puede no estar en la composición (por ejemplo, en unidades de dosificación individuales de la composición). Se puede usar cualquier conservante con las composiciones. Los conservantes que se pueden usar incluyen el conservante Polyquad (Alcon); perborato (por ejemplo, perborato sódico de Ciba); conservante Purite (dióxido de cloro estabilizado) (Allergan); otros compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio; sales de alquilmercurio del ácido tiosalicílico tales como, por ejemplo, tiomersal, nitrato fenilmercurio, acetato fenilmercurio, y borato fenilmercurio; parabenos tales como, por ejemplo, metilparabeno o propilparabeno; alcoholes tales como, por ejemplo, clorobutanol, alcohol bencílico, y fenil etanol; derivados de guanidina tales como, por ejemplo, clorhexidina o polihexametilen biguanida; y similares. Cuando se usa un conservante en la composición, el conservante se proporciona típicamente en una concentración de aproximadamente un 0,005% a un 0,02%, preferentemente un 0,01%, aunque se pueden usar otras concentraciones.

En una realización, el método que se describe en el presente documento proporciona la preparación de una composición oftálmica estabilizada. El método comprende las etapas de preparar una solución acuosa que consiste básicamente en ketotifeno o una sal de ketotifeno en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,05%; nafazolina o una sal de nafazolina en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,1%; glicerol; cloruro de benzalconio; y agua. En una realización, la solución acuosa consiste básicamente en ketotifeno o una sal de ketotifeno en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,05%; nafazolina o una sal de nafazolina en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,1%; glicerol; cloruro de benzalconio; agua; y un agente de tamponamiento. El método proporciona el ajuste del valor del pH de la solución acuosa hasta menor o igual que aproximadamente 5 al añadir un agente para el ajuste del pH, y proporciona una composición oftálmica estabilizada donde el valor del pH de la composición oftálmica se puede mantener entre aproximadamente 4,3 a aproximadamente 4,8 cuando se mantiene a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días.

Como se usa en el presente documento, "mantenible" y los equivalentes gramaticales del mismo se refiere generalmente a un valor de una propiedad de una composición que es capaz de ser determinada, que permanece dentro de un intervalo definido o que encuentra un valor objetivo específico durante un intervalo de tiempo asociado con el almacenamiento de la composición. A modo de ejemplo, una composición oftálmica almacenada a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días que se determina que tiene un valor que corresponde a un intervalo definido o un valor objetivo especificado, ese valor podría ser "mantenible." Un ejemplo de valores que se pueden mantener de acuerdo con el método que se describe en el presente documento incluye, sin limitación, pH, comodidad ocular y concentraciones de la parte de un agente activo que no se ha degradado o cambiado.

Las concentraciones de uno o más agentes activos pueden cambiar durante el almacenamiento. Como se usa en el presente documento, "durante el almacenamiento" se refiere a cualquier intervalo de tiempo asociado con la preparación, manipulación, esterilización, transporte y distribución o marketing de la composición. La composición puede estar en cualquier envase o forma como se pueda desear. Durante el almacenamiento también se incluye el ensayo de envejecimiento acelerado, u otros ensayos que pueda solicitar la normativa estatal y federal, por ejemplo, reglas, normas y protocolos de la Food and Drug Administration (FDA). A modo de ejemplo, durante el almacenamiento incluye 40 °C y una humedad relativa de un 20% durante al menos 10 días.

Si la cantidad del agente activo cae por debajo de un valor predeterminado, la composición puede no proporcionar el efecto farmacéutico deseado o pretendido. Además, un período de caducidad de una composición oftálmica se puede correlacionar con o predecir mediante la cantidad de la concentración inicial del agente o agentes activos que permanecen en cualquier intervalo de tiempo dado después de la formulación, envasado, esterilización, etc. En una realización de un método para estabilizar una composición oftálmica, se proporciona una relación de una concentración determinada de un agente activo en la composición después de un intervalo de tiempo a partir del cual la composición se formula hasta una concentración inicial del agente activo en la composición. Generalmente la relación se puede expresar en porcentaje que se ha degradado. Por ejemplo, un agente activo con una concentración inicial de 10 µg/l que se degrada, por ejemplo, durante el almacenamiento a 8 µg/l de agente activo tendría un 20% del agente activo degradado. La concentración de un agente activo en una composición se puede determinar mediante un método de HPLC. La concentración inicial puede corresponder a una concentración indicada de agente activo en una etiqueta fijada al envase, caja o prospecto proporcionado con la composición oftálmica, por ejemplo, "lo reivindicado en la etiqueta," o a una concentración farmacéuticamente eficaz de agente activo.

La degradación del agente activo se refiere generalmente a un agente activo que ha cambiado químicamente de modo que una propiedad farmacéutica del agente activo se reduce o se elimina. Generalmente se conocen los métodos para determinar la cantidad de degradación de los agentes activos y las concentraciones de agente activo inicial restante después de que haya transcurrido un intervalo de tiempo. Por ejemplo, un agente activo que se puede detectar mediante un método de detección usado para determinar una concentración del agente activo se puede usar para determinar si la concentración del agente activo ha disminuido con respecto a su concentración formulada inicial. El método de detección solamente puede medir la concentración del principio activo.

Mediante el ajuste del valor del pH de una solución oftálmica de modo que el valor del pH de la composición oftálmica se pueda mantener entre aproximadamente 4,3 y aproximadamente 4,8 por ejemplo, a 40 °C y con una

HR de un 20% durante al menos 10 días, puede ser posible eliminar básicamente la necesidad de un agente tampón, o puede proporcionar el uso de concentraciones muy bajas de agentes de tamponamiento. Proporcionar composiciones oftálmicas libres o básicamente libres de tampón mejora la comodidad ocular de la composición para el usuario. El método que se describe en el presente documento puede ser útil para proporcionar composiciones oftálmicas de comodidad ocular aceptable que comprenden ketotifeno así como composiciones que comprenden ketotifeno en combinación con agentes antienrojecimiento, por ejemplo, nafazolina o sales de nafazolina.

Como se usa en el presente documento, comodidad ocular se refiere a un efecto de una composición oftálmica en un usuario después del contacto de la composición con un espacio ocular del usuario. La comodidad ocular la determina un usuario que responde a la introducción de gotas de una composición en el ojo del usuario. A modo de ejemplo, la respuesta se puede clasificar en una escala numérica, de 1 a 10, 1 representa principalmente molestias y 10 representa principalmente comodidad o la respuesta puede ser una indicación de que la comodidad ocular es aceptable o inaceptable. En determinadas realizaciones, los métodos que se describen en el presente documento pueden ser útiles para la estabilización de las composiciones que también están libres o básicamente libres de estabilizantes tales como ácido etilendiamintetracético (EDTA) y sales del mismo. Dequest y Desferal (por ejemplo, tal como se usan en las composiciones descritas las Patentes de Estados Unidos N° 6.776.982 y N° 6.468.548); polímeros que comprenden quitosano (por ejemplo, tal como se usan en las composiciones descritas en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/0031718); compuestos polisacáridos lineales tales como compuestos de ácido hialurónico (por ejemplo, tal como se usa en las composiciones descritas en la Publicación Internacional N° WO 02/100437); polímeros/aglutinantes biocompatibles tales como copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; antioxidantes; y/o agentes activos distintos de ketotifeno o nafazolina. Por ejemplo, los métodos que se describen en el presente documento pueden ser útiles para la estabilización de composiciones que consisten básicamente en ketotifeno o una sal de ketotifeno y agentes de antienrojecimiento, un agente de tonicidad no iónico, y agua, libres o básicamente libres de estos componentes que se han mencionado anteriormente.

Como alternativa, los métodos que se divulgan en el presente documento son útiles para la estabilización de una composición oftálmica que comprende ketotifeno o una sal de ketotifeno, nafazolina o una sal de nafazolina, un agente de tonicidad no iónico, y agua, y un conservante, y opcionalmente un ácido, base o agente tampón para ajustar el pH de la composición.

Los métodos que se divulgan en el presente documento pueden ser útiles para la estabilización de una composición oftálmica que consiste en ketotifeno o una sal de ketotifeno, nafazolina o una sal de nafazolina, un agente de tonicidad no iónico, y agua libre o básicamente libre de agentes tampón. El agente de tonicidad no iónico puede estar presente en una concentración de modo que la composición tiene una osmolalidad de 200 a 700 mOsm/kg, preferentemente de 400 a 600 mOsm/kg. El agente de tonicidad no iónico puede ser glicerol. La concentración de glicerol de ser de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6%. La concentración de glicerol puede ser preferentemente de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 5%, y más preferentemente, un 4%.

Los métodos que se divulgan en el presente documento pueden ser útiles para la estabilización de una composición oftálmica de ketotifeno o una sal de ketotifeno de modo que no más de aproximadamente un 10% del ketotifeno o de la sal de ketotifeno se degrada a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días. Los métodos que se divulgan en el presente documento también pueden ser útiles para la estabilización de una composición oftálmica de nafazolina o una sal de nafazolina de modo que no más de aproximadamente un 5% del 5% de la nafazolina o de la sal de nafazolina se degrada 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días. Además, los métodos que se divulgan en el presente documento pueden ser útiles para la estabilización de una composición oftálmica de ketotifeno y de nafazolina (o su sales) de modo que no más de aproximadamente un 10% del ketotifeno o de la sal de ketotifeno y no más de aproximadamente un 5% de la nafazolina o de la sal de nafazolina, cuando se combinan entre sí, se degrada 40 °C y con una humedad relativa de un 20% durante al menos 10 días.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de las realizaciones de la presente invención y no se deben interpretar como limitantes o restrictivos. A pesar de que los intervalos y los parámetros numéricos que exponen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se indican tan precisamente como sea posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente determinadas incertidumbres, como se expresa mediante la desviación estándar encontrada en sus respectivas medidas (por ejemplo, pH), donde dicha desviación estándar se puede determinar o estimar. A modo de ejemplo, se va a considerar que un valor de pH está dentro de un intervalo de  $\pm 0,2$ .

En un ejemplo, se proporciona un método para estabilizar una composición oftálmica como sigue continuación. El método comprende preparar una solución que comprende fumarato de ketotifeno en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,05%, hidrocloreto de nafazolina en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,1%, una concentración de glicerol de modo que la solución tiene una osmolalidad de 200 a 700 mOsm/kg (miliosmol/kg) y agua. Se puede añadir un conservante. La concentración del conservante puede ser aproximadamente un 0,01%, sin embargo, se pueden usar

concentraciones más bajas o más altas, en los casos apropiados. El conservante puede ser cloruro de benzalconio. La solución se prepara al poner en contacto las sales con el agua.

5 En otro ejemplo, se proporciona un método para preparar una composición oftálmica estabilizada como sigue a continuación. El método comprende preparar una composición que consiste básicamente en fumarato de ketotifeno en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,05%, hidrocloreto de nafazolina en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,1%, una concentración de glicerol de modo que la composición tiene una osmolalidad de 200 a 700 mOsm/kg, cloruro de benzalconio en una concentración de aproximadamente un 0,01%, un agente de tamponamiento; y agua. El método comprende  
10 adicionalmente ajustar un pH de la composición a un valor inferior a aproximadamente 5. Al ajustar el pH de la composición oftálmica, el valor del pH se puede mantener entre aproximadamente 4,3 y aproximadamente 4,8 a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días.

15 Todavía en otro ejemplo, se proporciona un método para estabilizar una composición oftálmica. El método comprende preparar una composición que comprende una base de ketotifeno en una concentración de aproximadamente un 0,025%, una base de nafazolina en una concentración de aproximadamente un 0,02% a aproximadamente un 0,05%, glicerol en una concentración de aproximadamente un 2% a un 6%, y agua. El valor del pH de la composición se ajusta, mientras que el valor del pH se puede mantener entre aproximadamente 4,3 y aproximadamente 4,8 a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días. La osmolalidad de la composición  
20 es de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mOsm/kg. La composición puede comprender adicionalmente un tampón de citrato en una concentración de aproximadamente 0,002 M o inferior. La composición puede comprender adicionalmente cloruro de benzalconio en una concentración de aproximadamente un 0,01%.

25 En otro ejemplo más, se proporciona un método para estabilizar una composición oftálmica. El método comprende ajustar el valor del pH de la composición oftálmica hasta un valor menor que aproximadamente 5, comprendiendo la composición un ketotifeno o una sal de ketotifeno, un agente de antienrojecimiento, y agua, donde el ketotifeno o la sal de Ketotifeno se degrada menos de un 10% a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días. La sal de ketotifeno puede ser fumarato de ketotifeno. El fumarato de ketotifeno puede estar presente en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,05%. El agente de antienrojecimiento puede ser una sal de  
30 nafazolina, preferentemente hidrocloreto de nafazolina. El hidrocloreto de nafazolina puede estar presente en una concentración de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,1%. En el ejemplo anterior, el glicerol puede estar presente, preferentemente en una concentración de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 6%. La composición puede comprender adicionalmente un tampón de citrato en una concentración de aproximadamente 0,002 M o inferior siempre que no se degrade más de aproximadamente un 10% del ketotifeno después de al menos  
35 10 días a 40 °C y con una HR de un 20%. La composición puede comprender adicionalmente cloruro de benzalconio en una concentración de aproximadamente un 0,005% a aproximadamente un 0,02%.

40 Las formulaciones que comprenden ketotifeno y nafazolina libre o básicamente libre de agentes de tamponamiento se prepararon con valores ajustados de pH inicial. Los controles que comprenden ketotifeno y nafazolina con diversos agentes de tamponamiento también se prepararon con intervalos ajustados de pH inicial. Las formulaciones y las muestras de control se ensayaron para su estabilidad a diversas temperaturas y HR. El pH de las formulaciones y de las muestras de control se ensayaron usando un pH metro Fisher Acumet. El análisis de degradación de los principios activos en las formulaciones se realizó usando HPLC que usa muestras de control para ketotifeno y nafazolina. El procedimiento de HPLC usó un Xterra 3,5 um C 18, columna de 150 x 2.1 mm de ID,  
45 (Waters, parte N° OOF-4114-DO) o equivalente. Las condiciones del gradiente consisten en una fase móvil A que comprende una mezcla a 60:40 en v/v de una solución de 2 ml de trietilamina en 2000 ml de agua y una solución de 2 ml de trietilamina en metanol, respectivamente, y una fase móvil B que comprende 2 ml de trietilamina en metanol. Las condiciones del gradiente de la fase móvil se resumen en la Tabla I.

Tabla I

Condiciones del Gradiente de la Fase Móvil para el Ensayo de HPLC para Ketotifeno		
Tiempo (min)	Fase móvil A (% en v/v)	Fase móvil B (% en v/v)
0	100	0
10	100	0
20	50	50
35	50	50
36	100	0
45	0	0

La detección de los principios activos se consiguió con un detector de luz ultravioleta de longitud de onda variable. Los controles de la muestra degradada se prepararon pipeteando 10 ml de las soluciones que se han mencionado anteriormente y combinando con 0,1 ml de solución de hidróxido sódico (al 20% en p/v) seguido de calentamiento durante 30 minutos a 70 °C. Después de refrigeración, el pH se ajustó a 4,8 ± 0,5 con solución diluida de HCl.

5 La concentración de fumarato de ketotifeno se calculó usando la ecuación (I):

$$\text{mg/ml de fumarato de ketotifeno} = \frac{A_{Ketspl}}{A_{avgKestd}} \times \text{Diln Pat} \times P_{pat} \times M_{st} \quad (I)$$

10 donde  $A_{Ketspl}$  = área de ketotifeno en el cromatograma de la muestra;  $A_{avgKestd}$  = área media de ketotifeno a partir de los patrones entre paréntesis; Diln Pat = diluciones del patrón; y  $P_{pat}$  = pureza del patrón expresada como un decimal; y  $M_{st}$  = Factor de humedad (por ejemplo, (100 - límite de detección/100).

15 La concentración de hidrocloreuro de nafazolina se calculó usando la ecuación (II):

$$\text{mg/ml de hidrocloreuro de nafazolina} = \frac{A_{Nafspl}}{A_{avgNafpat}} \times \text{Diln Pat} \times P_{pat} \quad (II)$$

20 donde  $A_{Nafspl}$  = área de nafazolina en el cromatogramas de la muestra;  $A_{avgNafpat}$  = área media de nafazolina a partir de los patrones entre paréntesis; Diln Pat = diluciones del patrón; y  $P_{pat}$  = pureza del patrón expresado como un decimal.

25 Los datos se resumen en las Tablas II-V. La Tabla II representa los resultados experimentales del almacenamiento 55 °C/HR de un 20% durante cuatro semanas para las soluciones tamponadas de la muestra del control A-F y de la formulación G sin tamponar. Las muestras a pH 6,5 y a pH 6 (A, B, D y E) se retiraron del ensayo de estabilidad después de 1 semana, ya que los resultados del ensayo indicaron que la concentración de ketotifeno había disminuido hasta menos de un 15% de la concentración inicial de ketotifeno. Estas muestras tamponadas (A, B, D y E), sin embargo, mantuvieron sus valores de pH inicial durante la semana 1.

TABLA II

Muestra	Composición	Tampón	Conc. de Agente de Tamponamiento M	pH inicial	pH final	% de Ketotifeno detectado	% de Nafazolina detectada
A	Ketotifeno/Nafazolina	citrato	0,02	6,5	ND	< 15	ND
B	Ketotifeno/Nafazolina	cittrato	0,02	6,0	ND	< 15	ND
C	Ketotifeno/Nafazolina	cittrato	0,02	5,5	5,5	60,0	ND
D	Ketotifeno/Nafazolina	fosfato	0,02	6,5	ND	< 15	ND
E	Ketotifeno/Nafazolina	fosfato	0,02	6,0	ND	< 15	ND
F	Ketotifeno/Nafazolina	fosfato	0,02	5,5	5,5	60,0	ND
G	Ketotifeno/Nafazolina	Ninguno	0	5,5	4,5	85,0	86,0

Condiciones del Estudio de Estabilidad: 55 °C/HR de un 20%, 4 semanas  
 ND = no determinado

30 La Tabla II indica que el valor del pH inicial de las soluciones tamponadas C y F se mantuvo en sus valores de pH inicial; sin embargo, los resultados del ensayo de ketotifeno indicaron que la concentración de ketotifeno se había reducido a un 60% de la concentración inicial de ketotifeno. En contraste, para la muestra de la formulación G sin tamponar, cuyo valor del pH inicial se redujo después de aproximadamente 1 semana, los resultados del ensayo de ketotifeno indicaron que la concentración de ketotifeno se había reducido a solamente un 85% de la concentración inicial de ketotifeno. Los resultados del ensayo de nafazolina para la muestra de la formulación G sin tamponar

35

indicaron que la concentración de nafazolina se había reducido a un 86% de la concentración inicial de nafazolina. De este modo, la muestra de la formulación G sin tamponar mantuvo una concentración mayor de ketotifeno y nafazolina con una disminución del pH inicial de 5,5 a un valor de pH de 4,5 en comparación con los controles tamponados. Los datos de la Tabla II indican que hay poca diferencia distinguible entre el tipo de tampón usado (citrato o fosfato) y el grado de degradación observado del agente activo.

5

TABLA III

Muestra	Composición	Tampón	Conc. de Agente de Tamponamiento (M)	pH inicial	pH final	% de Ketotifeno detectado	% de Nafazolina detectada
H	Ketotifeno/Nafazolina	citrato	0,005	5,5	5,5	66,0	79,0
I	Ketotifeno/Nafazolina	citrato	0,005	5,0	5,0	70,0	83,0
J	Ketotifeno/Nafazolina	fosfato	0,005	5,5	5,5	68,0	78,0
K	Ketotifeno/Nafazolina	fosfato	0,005	5,0	5,0	73,0	81,0
L	Ketotifeno/Nafazolina	Ninguno	0	5,5	4,5	79,0	ND

Condiciones del Estudio de Estabilidad: 55 °C/HR de un 20%, 4 semanas  
ND = no determinado

La Tabla III representa los datos experimentales dirigidos a la estabilización de las soluciones de ketotifeno/nafazolina formuladas sin tampón frente a los controles que tienen una concentración reducida de tampón. De este modo, se ensayó la estabilidad de cuatro muestras de control tamponado (H-K) y una formulación (L) sin tamponar a 55 °C/HR de un 20%. Los controles contenían niveles reducidos de tampón (un 25% menos que los controles anteriores) y valores de pH inicial de 5,5 y 5. La formulación L sin tamponar se ajustó a un valor de pH inicial de 5,5.

10

Los datos de la Tabla III indican que todos los controles tamponados mantenían sus valores respectivos de pH a lo largo del estudio de estabilidad. El valor del pH de la formulación L sin tamponar disminuyó de un valor de pH inicial de 5,5 a un valor de 4,5. Los resultados del ensayo del % inicial de las concentraciones de ketotifeno y de nafazolina de las composiciones ensayadas para la estabilidad posterior mostraron que la mayor cantidad de degradación se producía en las muestras tamponadas. No se observó diferencia significativa en la degradación de los principios activos entre el tampón de citrato y de fosfato a los valores de pH ensayados. La disminución de la concentración del tampón de citrato o de fosfato redujo la degradación total del ketotifeno.

20

Las recuperaciones del ensayo de nafazolina para la concentración más baja de los controles tamponados con fosfato y citrato mejoraron ligeramente sobre las muestras del control con concentración más elevada de tampón cuando el valor del pH inicial se ajustó más bajo.

25

TABLA IV

Muestra	Composición	Tampón	Conc. de Agente de Tamponamiento (M)	pH inicial	pH final	% de Ketotifeno detectado	% de Nafazolina detectada
M	Ketotifeno/Nafazolina	citrato	0,002	4,8	4,7	72,0	99,0
N	Ketotifeno/Nafazolina	citrato	0,001	4,8	4,5	77,0	96,0
O	Ketotifeno/Nafazolina	fosfato	0,004	4,8	4,7	71,0	99,0
P	Ketotifeno/Nafazolina	fosfato	0,002	4,8	4,5	65,0	98,0
Q	Ketotifeno/Nafazolina + 2,2% de Glicerol	Ninguno	0	4,8	4,5	92,0	99,7

ES 2 405 325 T3

Muestra	Composición	Tampón	Conc. de Agente de Tamponamiento (M)	pH inicial	pH final	% de Ketotifeno detectado	% de Nafazolina detectada
R	Ketotifeno/Nafazolina + 4% de Glicerol	Ninguno	0	4,8	4,4	92,0	99,7
S	Ketotifeno + 2,2% de Glicerol	Ninguno	0	4,8	4,4	ND	ND
T	Ketotifeno/Nafazolina	Ninguno	0	4,5	4,0	97,4	102,7
U	Ketotifeno/Nafazolina	Ninguno	0	4,0	3,7	98,0	99,9
Condiciones del Estudio de Estabilidad: 55 °C/HR de un 20%, 4 semanas ND = no determinado							

La Tabla IV representa controles M-P adicionales tamponados con concentraciones más bajas de las formulaciones Q-U tamponadas y sin tamponar. Las concentraciones del tampón se eligieron para encontrar una concentración en el punto de interrupción donde la concentración del tampón no sería capaz de mantener el valor del pH inicial con el tiempo. Los controles M-P tamponados y las formulaciones Q-U sin tamponar se ajustaron para tener valores de pH inicial de 4,8.

Como se indica en la Tabla IV, a 55 °C, los valores de pH para los controles M-P tamponados disminuyeron desde su valor inicial durante las cuatro semanas. Los datos indican que la mayor disminución del valor del pH inicial para las muestras tamponadas del control se observaron para la muestra del control O (citrato 0,001 M; valor del pH final 4,5) y muestra del control P (fosfato 0,002 M; valor del pH final 4,5), lo que indicó que estas concentraciones representaban la concentración en el punto de interrupción para los agentes de tamponamiento respectivos para la formulación de ketotifeno/nafazolina. A citrato 0,002 M y fosfato 0,004 M, concentraciones que superan la concentración en el punto de interrupción, los datos indicaron que estas formulaciones experimentaron niveles de degradación de ketotifeno mayores que un 25% o más. Se prevé que otros sistemas tampón además del tampón de citrato y del tampón de fosfato proporcionen una estabilidad de pH y una estabilidad de la solución a las formulaciones oftálmicas de agente activo tales como las formulaciones de ketotifeno y de ketotifeno/nafazolina siempre que el punto de interrupción de la solución tampón en particular se determine y no se supere.

La Tabla IV también contiene datos de estabilidad obtenidos a partir de soluciones de ketotifeno sin tamponar y de ketotifeno-nafazolina sin tamponar que comprenden agentes de tonicidad no iónicos. Las soluciones de ketotifeno-nafazolina sin tamponar con un 2,2% de glicerina (muestra Q), ketotifeno-nafazolina sin tamponar con un 4% de glicerina (muestra R) y ketotifeno sin tamponar con un 2,2% de glicerina (muestra S) se prepararon con valores ajustados a pH bajo y se ensayaron como se ha descrito anteriormente. Estas formulaciones presentaron una disminución de pH con el tiempo como se observó previamente y se mantuvo mayor que un 90% de la concentración inicial de ketotifeno.

Se prepararon y se ensayaron dos formulaciones sin tamponar adicionales como se ha descrito anteriormente. De este modo, las muestras T y U se formularon con valores iniciales de pH ajustados a 4,5 y 4,0, respectivamente, y se ensayó su estabilidad a 55 °C durante 4 semanas.

TABLA V

Muestra	Composición	Tampón	Conc. de Agente de Tamponamiento (M)	pH inicial	pH final	% de Ketotifeno detectado	% de Nafazolina detectada
V	Ketotifeno/Nafazolina	citrate	0,002	4,8	4,8	93,1*	100*
W	Ketotifeno/Nafazolina	citrate	0,001	4,8	4,6	95,1*	100*
X	Ketotifeno/Nafazolina	fosfato	0,004	4,8	4,7	87*	99,6*
Y	Ketotifeno/Nafazolina	fosfato	0,002	4,8	4,7	87*	99,2*
AA	Ketotifeno/Nafazolina + 2,2% de Glicerol	Ninguno	0	4,8	4,3	96,5	101,1

## ES 2 405 325 T3

Muestra	Composición	Tampón	Conc. de Agente de Tamponamiento (M)	pH inicial	pH final	% de Ketotifeno detectado	% de Nafazolina detectada
BB	Ketotifeno/Nafazolina + 4% de Glicerol	Ninguno	0	4,8	4,4	97,0	101,5
Condiciones del Estudio de Estabilidad: 40 °C/HR de un 20% durante 1 semana * Determinado después de un mes							

5 Como se muestra en la Tabla V, los valores iniciales de pH de las formulaciones AA y BB sin tamponar disminuyeron mientras que las concentraciones iniciales de los agentes activos no disminuyeron significativamente. En contraste, los controles tamponados mantuvieron sus valores de pH, pero las concentraciones iniciales de los agentes activos disminuyeron significativamente.

10 Para las formulaciones de tonicidad añadida no iónicas sin tamponar Q, R, AA y BB los valores de pH disminuyeron después del ensayo de estabilidad a partir de sus valores de pH ajustados inicialmente. Los resultados que se encuentran en las Tablas IV y V indican que las soluciones sin tamponar que contienen agentes de tonicidad no iónicos, tales como glicerol, como en las muestras Q, R, AA y BB, también mantendrán la estabilidad del ketotifeno y/o la nafazolina durante el ensayo o el almacenamiento en comparación con los controles tamponados.

15 Aunque la degradación del ketotifeno y de la nafazolina se redujo o se eliminó, se observó la disminución de los valores iniciales de pH en las muestras T y U a valores de 4,0 y 3,7, respectivamente. Estos valores de pH no se van a recomendar, ya que la comodidad de los usuarios más sensibles se puede ver afectada.

20 Como se muestra en las Tablas II-V, los resultados del ensayo de estabilidad de las formulaciones sin tamponar, con o sin agente de tonicidad no iónico indican valores de pH inicial más bajo para las soluciones que comprenden agentes activos, ya que en el método que se describe en el presente documento, proporcionan un mejor perfil de estabilidad para las soluciones oftálmicas. Esto se aplica a las soluciones oftálmicas que comprenden una pluralidad de agentes activos, por ejemplo, Ketotifeno/Nafazolina. Por lo tanto, los métodos que se describen en el presente documento proporcionan mayor eficacia y período de caducidad más largo para los productos farmacológicos oculares.

25 Mientras que las formulaciones tamponadas ensayadas en los experimentos anteriores proporcionaron un pH estable a las formulaciones, produjeron una degradación más rápida del ketotifeno y/o de la nafazolina. Sin embargo, la degradación del ketotifeno y/o de la nafazolina se pudieron reducir a aproximadamente menos de un diez por ciento después de un mes a 40 °C y 50 °C, incluso en presencia de 0,002 M o menos de tampón de citrato o 0,004 M o menos de tampón de fosfato con la presente invención. Los datos presentados en el presente documento demuestran que ajustando el valor del pH de una solución de fumarato de ketotifeno/hidrocloruro de nafazolina se proporcionan mayor periodo de caducidad y una degradación significativamente reducida de los agentes activos de ketotifeno y/o nafazolina. En base a los datos que se han descrito anteriormente, se prevé que la mejora de la estabilidad para la solución de ketotifeno/nafazolina se pueda extrapolar a métodos donde un valor del pH inicial se ajusta a un intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5.

35 Las muestras representativas de las diversas formulaciones que se han descrito anteriormente se ensayaron para la comodidad ocular. Típicamente, los estudios de los ensayos implican la colocación de una gota de una formulación en un ojo y una gota de una segunda formulación en el otro ojo del sujeto. Los sujetos evaluaron la comodidad ocular inmediatamente después de cada gota y dos minutos más tarde. Los sujetos indicaron la comodidad ocular como aceptable o no aceptable. Los sujetos no tenían conocimiento de la identidad de las formulaciones.

40 Las formulaciones tamponadas y sin tamponar que se han descrito anteriormente se ensayaron para la comodidad ocular. Las formulaciones sin tamponar fueron preferentes frente a las formulaciones tamponadas con respecto a la comodidad ocular, como lo determinaron los sujetos del ensayo. Las formulaciones tamponadas con fosfato fueron preferentes frente a las formulaciones tamponadas con citrato en el intervalo de pH de 5,6 a 5,8 con respecto a la comodidad ocular, como lo determinaron los sujetos del ensayo.

45 En estudios posteriores de comodidad ocular con soluciones que tienen valores de pH de 4 a 4,8, se observó que las soluciones sin tamponar con estos valores de pH también eran aceptables con respecto a la comodidad ocular tal como lo determinaron los sujetos del ensayo. La extrapolación de esta tendencia en la comodidad ocular y la naturaleza del sistema de tampón a valores de pH de 4,8 a 5 se prevén por lo tanto, por ejemplo, sin tamponar > fosfato > tampón de citrato por debajo de la concentración en el punto de interrupción. De este modo, dentro de un intervalo de valores iniciales de pH de 4 a 5, tanto la estabilidad de los agentes activos como la comodidad ocular de las soluciones oftálmicas se pueden maximizar usando los métodos que se han descrito en el presente documento.

El valor del pH de la composición oftálmica se puede ajustar adicionalmente según se necesite o se desee después del almacenamiento, esterilización, etc., o antes de su uso.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende ketotifeno o una sal de ketotifeno, que está presente en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2% (p/v) (o como alternativa, de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,005 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,05% (p/v)), donde un pH de la composición permanece menor que 5 a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días. En otras determinadas realizaciones, el pH de la composición permanece en un intervalo de aproximadamente 10 4,3 a aproximadamente 5 (o como alternativa, de aproximadamente 4,3 a aproximadamente 4,8) a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días.

15 En otras determinadas realizaciones, una composición farmacéutica consiste básicamente en: (a) ketotifeno o una sal de ketotifeno, que está presente en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2% (p/v) (o como alternativa, de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,005 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,05% (p/v)); (b) nafazolina o una sal de nafazolina, que está presente en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2% (p/v) (o como alternativa, de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,005 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,05% (p/v)); y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde un pH de la composición permanece menor que 5 a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días.

25 Todavía en otra determinada realización, una composición farmacéutica consiste básicamente en: (a) ketotifeno o una sal de ketotifeno, que está presente en una concentración de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 0,2% (p/v) (o como alternativa, de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,005 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,05% (p/v)); (b) nafazolina o una sal de nafazolina, que está presente en una concentración de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 0,2% (p/v) (o como alternativa, de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,005 a aproximadamente un 0,1% (p/v), o de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,05% (p/v)); (c) un agente para el ajuste de la tonicidad; y (d) un vehículo farmacéuticamente aceptable; donde un pH de la composición permanece menor que 5 a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días. En determinados aspectos, el agente para el ajuste de la tonicidad está presente en una concentración tal que la osmolalidad de la composición está en el intervalo de aproximadamente 30 200 a aproximadamente 700 mOsm/kg (o como alternativa, de aproximadamente 220 a aproximadamente 600 mOsm/kg, o de aproximadamente 250 a aproximadamente 400 mOsm/kg).

40 Todavía en otras determinadas realizaciones, al menos un 90% de cada uno de dichos ketotifeno, sal de ketotifeno, nafazolina, y sal de nafazolina, cuando están presentes, permanece en la composición después del almacenamiento a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días.

En realizaciones adicionales, la composición es una solución acuosa, una emulsión de aceite en agua, una dispersión, un gel, o una formulación gelificable.

45 Todavía en realizaciones adicionales, la composición tiene una viscosidad en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10.000 mPa.s (o centipoises). Como alternativa, la viscosidad está en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mPa.s.

50 Una composición de la presente invención se puede usar para tratar, mejorar, o reducir una afección resultante de una alergia. Por ejemplo, una composición de la presente invención se puede aplicar tópicamente para tratar, mejorar, o reducir la gravedad de, conjuntivitis alérgica o los síntomas de la misma, tales como conjuntivitis aguda, picor ocular, o combinaciones de los mismos. Una composición de la presente invención se puede aplicar a la superficie ocular en forma de gotas oculares, con una o más gotas una vez al día, dos veces al día, o tres veces o más al día.

55 En otra realización, una composición de la presente invención se puede formular para su uso tópicamente para aplicaciones dermatológicas para tratar, mejorar, o reducir los síntomas alérgicos.

60 Como se usa en el presente documento, "que comprende," "que incluye," "que contiene," "caracterizado por," y los equivalentes gramaticales de los mismos son términos inclusivos o abiertos que no excluyen los elementos no citados, adicionales o las etapas del método. "Que comprende" se debe interpretar como que incluye los términos más restrictivos "que consiste en" y "que consiste básicamente en". Como se usa el presente documento, "que consiste en" y los equivalentes gramaticales del mismo excluyen cualquier elemento, etapa, o ingrediente no especificado en la reivindicación.

Como se usa en el presente documento, "que consiste básicamente en" y los equivalentes gramaticales del mismo limitan el alcance de una reivindicación a los materiales o las etapas especificados y a aquellos que no afectan materialmente a la característica o las características básicas y nuevas de la invención reivindicada.

- 5 Aunque la invención se ha descrito en detalle y con referencia a las realizaciones específicas de la misma, para un experto en la materia será evidente que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para preparar una composición oftálmica estabilizada, método que comprende:
  - 5 (a) preparar una solución acuosa que consiste básicamente en: (1) ketotifeno o una sal de ketotifeno en una concentración de un 0,001% a un 0,2% (p/v); (2) nafazolina o una sal de nafazolina en una concentración de un 0,001 % a un 0,2% (p/v); (3) glicerol; (4) un conservante; y (5) agua; y
  - (b) ajustar un valor del pH de la solución acuosa a un pH inicial menor o igual que aproximadamente 5;
- 10 proporcionando de este modo dicha composición oftálmica estabilizada, donde el valor del pH de la composición oftálmica permanece de 4,3 a 4,8 cuando se mantiene a 40 °C y con una humedad relativa de un 20% durante al menos 10 días, donde no más de un 10% del ketotifeno o de la sal de ketotifeno y no más de un 5% de la nafazolina o de la sal de nafazolina se degradan cuando se mantiene a 40 °C y con una humedad relativa de un 20% durante al menos 10 días, y donde la composición está básicamente libre de agentes de tamponamiento.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, donde dicho ketotifeno o sal de ketotifeno está en una concentración de un 0,01% a un 0,05% (p/v), y dicha nafazolina o sal de nafazolina está en una concentración de un 0,01% a un 0,1% (p/v).
- 20 3. El método de la reivindicación 2, donde dicho ajuste del pH comprende añadir un agente de ajuste que consiste básicamente en una solución de ácido fumárico y de fumarato sódico, o una solución de ácido clorhídrico diluido.
4. El método de la reivindicación 2, donde el glicerol está presente en una concentración tal que la solución tiene una osmolalidad de 200 a 700 mOsm/kg.
- 25 5. El método de la reivindicación 2, donde el glicerol está presente en una concentración tal que la solución tiene una osmolalidad de 400 a 600 mOsm/kg.
- 30 6. El método de la reivindicación 2, donde el glicerol está presente en una concentración de un 1% a un 6% (p/v).
7. Un método de la reivindicación 1, donde el conservante es cloruro de benzalconio.
8. El método de la reivindicación 7, donde dicho ketotifeno o sal de ketotifeno está en una concentración de un 0,01% a un 0,05% (p/v); y dicha nafazolina o sal de nafazolina está en una concentración de un 0,01% a un 0,1% (p/v).
- 35 9. El método de la reivindicación 1, donde la sal de ketotifeno es fumarato de ketotifeno.
10. El método de la reivindicación 1, donde la sal de ketotifeno está presente en una concentración de un 0,01% a un 0,05% (p/v).
11. El método de la reivindicación 1, donde la nafazolina o sal de nafazolina está presente en una concentración de un 0,01% a un 0,1% (p/v).
- 45 12. El método de la reivindicación 1, donde el glicerol está presente en una concentración tal que la composición tiene una osmolalidad de 200 a 700 mOsm/kg.
13. El método de la reivindicación 1, donde el glicerol está presente en una concentración tal que la composición tiene una osmolalidad de 400 a 600 mOsm/kg.
- 50 14. Una composición oftálmica que comprende: (a) ketotifeno o una sal de ketotifeno, que está presente en una concentración de un 0,001% a un 0,2% (p/v); y (b) nafazolina o una sal de nafazolina, que está presente en una concentración de un 0,001 % a un 0,2% (p/v); donde un pH inicial de la composición es menor que 5 y el pH permanece menor que 5, cuando se almacena a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días y donde no más de un 10% del ketotifeno o de la sal de ketotifeno y no más de un 5% de la nafazolina o de la sal de nafazolina se degradan cuando se mantiene a 40 °C y con una humedad relativa de un 20% durante al menos 10 días, y donde la composición está básicamente libre de agentes de tamponamiento.
- 55 15. La composición oftálmica de la reivindicación 14, donde la concentración del ketotifeno o una sal de ketotifeno está en un intervalo de un 0,001 % a un 0,1% (p/v).
- 60 16. La composición oftálmica de la reivindicación 14, donde el pH de la composición permanece en un intervalo de 4,3 a 5, cuando se almacena a 40 °C y con una HR de un 20% durante al menos 10 días.
- 65 17. La composición oftálmica de la reivindicación 14, que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. La composición oftálmica de la reivindicación 17, donde la concentración del ketotifeno o una sal de ketotifeno y la concentración de la nafazolina o una sal de nafazolina está en un intervalo de un 0,001% a un 0,1% (p/v).