

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 960**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/4535** (2006.01)

**G02B 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2007 E 12162678 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2471508**

54 Título: **Método de fabricación de dispositivos oftálmicos usados en el tratamiento de alergias oculares**

30 Prioridad:

**29.09.2006 US 848332 P**

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

**18.07.2017**

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON VISION CARE, INC.  
(100.0%)  
7500 Centurion Parkway, Suite 100  
Jacksonville, FL 32256, US**

72 Inventor/es:

**RAJA, RANGANATH, R.;  
MAHADEVAN, SHIVKUMAR;  
PALL, BRIAN;  
ALLI, AZAAM y  
MOLOCK, FRANK F.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 624 960 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).

**Dispositivos oftálmicos usados en el tratamiento de alergias oculares****Descripción**

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a dispositivos y tratamientos para conjuntivitis alérgica.

## 10 ANTECEDENTES

La conjuntivitis alérgica es una enfermedad del ojo que afecta a millones de personas. Los síntomas de esta enfermedad incluyen picazón, lagrimeo e hinchazón de los ojos. Algunas veces esta enfermedad está asociada estacionalmente con las estaciones de fiebre del heno de primavera y verano, pero mucha gente experimenta síntomas de esta enfermedad durante todo el año. Los síntomas de la conjuntivitis alérgica están provocados y mediados por el enlace de la histamina a su receptor. Los antihistamínicos son una clase de agentes farmacéuticos que se sabe que o suprimen la liberación de histamina de los mastocitos asociados o evitan el enlace de la histamina a sus receptores asociados, o ambos. Estos agentes se han usado para tratar síntomas de conjuntivitis alérgica y uno de tales agentes es el fumarato de cetotifeno. Las soluciones tópicas de fumarato de cetotifeno se venden actualmente en los Estados Unidos. La concentración de cetotifeno en la formulación de fumarato de cetotifeno aprobada en los Estados Unidos es del 0,025% (0,25 mg/ml). A esa concentración, el régimen de dosificación recomendado es de dos veces al día. Se sabe que la dosificación recomendada puede reducirse si se aumenta la cantidad de fumarato de cetotifeno, pero también se sabe que concentraciones más altas de fumarato de cetotifeno escuecen y queman tras la administración inicial al ojo.

25 Karlgard, C.C.S. et al, International Journal of Pharmaceutics, Vol 257, no 1-2, 2003, 141-151 describe que el comportamiento de absorción y de liberación in vitro de cromolín sódico, fumarato de cetotifeno, trometamina de cetorolaco y fosfato sódico de dexametasona con lectes de contacto de hidrogel que contienen silicona (lotrafilcon y balafilcon) y que contienen p-HEMA (etafilcon, alfafilcon, polimacon, vifilcon y omafilcon) indicó que tanto el fármaco como el material afectó al comportamiento de absorción y liberación.

30 Se sabe que los síntomas de la conjuntivitis alérgica tienen un mayor impacto en los portadores de lentes de contacto. Muchos portadores de lentes de contacto dejan de usar sus lentes durante las estaciones de la fiebre del heno de primavera y verano y otras estaciones de alérgenos máximas. Los portadores de lentes de contacto pueden administrar soluciones de cetotifeno tópicas para reducir los síntomas de conjuntivitis alérgica. Sin embargo, si se puede evitar el inconveniente de llevar una botella de solución, sería beneficioso. Además, como se sabe que concentraciones más altas de fumarato de cetotifeno pueden provocar picor y quemazón, sería beneficioso si los síntomas de la conjuntivitis alérgica se aliviasen administrando una cantidad de fumarato de cetotifeno a los pacientes que no provocase escozor en una dosis que dure más de 6 horas. Estos beneficios se proporcionan por la siguiente invención.

## 40 BREVE DESCRIPCION DE LOS SIBUJOS

La Fig. 1 ilustra la liberación ex-vivo de cetotifeno

## 45 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un método para hacer un dispositivo oftálmico que comprende alrededor de una cantidad mínima efectiva de un agente antialérgico en donde el dispositivo oftálmico se prepara a partir de una formulación que comprende etafilcon A, y el agente antialérgico es fumarato de cetotifeno, y en donde la cantidad mínima efectiva de dicho agente antialérgico está entre más de 9µg y menos de 90 µg que comprende el paso de tratar un dispositivo oftálmico con una solución que comprende dicho agente antialérgico, en donde la cantidad de dicho agente antialérgico en dicha solución excede la cantidad mínima efectiva en alrededor del 50% en un volumen de solución que es de alrededor de 1000 µl.

55 Como se usa en la presente "agente antialérgico" se refiere a sustancias químicas que alivian los síntomas de la conjuntivitis alérgica. Aunque no se desea estar sujetos a ningún mecanismo de acción particular, los agentes antialérgicos incluyen, pero no están limitados a, sustancias químicas que inhiben la liberación de histamina, que bloquean el enlace de la histamina con sus receptores, inhiben la producción de mastocitos. Agentes antialérgicos adicionales incluyen pero no están limitados a descongestionantes, compuestos antiinflamatorios no esteroideos, y compuestos esteroideos. Particularmente, ejemplos de agentes antialérgicos incluyen, pero no están limitados a, acetaminofeno, acrivastina, aldosterona, antazolina, astemizol, azatadina, azelastina, beclometasona, betametasona, bromfenaco, buclizina, carprofeno, cetirizina, cloropiridina, clorfeniramina, clemastina, cromolina, ciclizina, ciproheptadina, dexametasona, diazolina, diclofenaco, difenhidramina, ebastina, emedastina, epinastina, etodolac, fenbufeno, fenopropeno, fexofenadina, fludrocortisona, flurbiprofeno, flurometalona, hidroxizina, ibuprofeno, indometacina, cetopropeno, cetorolaco trometamina, cetotifeno, levocabastina, levoceterizina, lodoxamida, loratadina,

5 loteprednol, loxoprofeno, medrisona, mepivacaína, mequitazina, metdilazina, metapirileno, nabumetona, nafazolina, naproxeno, nedocromil, norastemizol, norebastina, olopatadina, fenidamina, fenilefrina, oxatamida, oximetazolina, pemirolast, feniramina, picumast, prednisilona, prometazina, rimexalona, repirinast, sulindac, suprofenol, tetrahidrozolina, terfenadina, ácido tiaprofenico, tometim, tranilast, triamcinolona, trimeprazina, triprolidina, y sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Los agentes antialérgicos preferidos incluyen acrivatina, antazolina, astemizol, azatadina, azelastina, clemastina, ciproheptadina, ebastina, emedastina, fexofenadina, hidroxizina, cetotifeno, levocabastina, levoceterizina, mequitazina, metdialazina, metapirileno, norastemizol, norebastina, picumast, prometazina, terfenadina, trimeprazina, triprolidina, y sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. La clase de sustancias conocida como antihistamínicos son los agentes antialérgicos particularmente preferidos. Los antihistamínicos particularmente preferidos incluyen azelastina, epinastina, cetotifeno, fumarato de cetotifeno, fumarato de nor-cetotifeno, olopatadina y mezclas de los mismos. Los antihistamínicos más particularmente preferidos incluyen cetotifeno, sus sales farmacéuticamente aceptables y mezclas del mismo.

15 El término "cantidad efectiva mínima" se refiere al peso de un agente antialérgico contenido en un dispositivo oftálmico antes de su uso por un paciente en donde dicha cantidad efectiva mínima alivia los síntomas de la conjuntivitis alérgica. La cantidad efectiva mínima puede variar dependiendo de la eficacia de un agente antialérgico particular. Por ejemplo, si el agente antialérgico es fumarato de cetotifeno, la cantidad efectiva mínima está entre más de alrededor de 9 µg y alrededor de menos de 90 µg, más particularmente entre alrededor de 40 µg y más de alrededor de 9 µg, más preferiblemente alrededor de 20 µg. Se prefiere que la cantidad efectiva mínima de agente antialérgico distinto que el fumarato de cetotifeno sea una cantidad que muestra una eficacia equivalente a o más eficaz que alrededor de 9 µg y alrededor de menos de 90 µg, más particularmente entre alrededor de 40 µg y alrededor de 9 µg de fumarato de cetotifeno.

25 Se prefiere que la cantidad efectiva mínima de agente antialérgico alivie los síntomas de la conjuntivitis alérgica durante entre alrededor de 5 minutos, y alrededor de 24 horas desde la inserción del dispositivo oftálmico en el ojo del usuario, más preferiblemente entre alrededor de 5 minutos y alrededor de 16 horas, más preferiblemente entre alrededor de 5 minutos y alrededor de 12 horas.

30 Como se usa en la presente, "dispositivo oftálmico" se refiere a un objeto que reside dentro o sobre el ojo. Estos dispositivos pueden proporcionar corrección óptica o pueden ser cosméticos. Los dispositivos oftálmicos incluyen pero no están limitados a lentes de contacto blandas, lentes intraoculares, lentes superpuestas, insertos oculares, tapones puntuales e insertos ópticos. Los dispositivos oftálmicos preferidos de la invención son lentes de contacto blandas hechas de elastómeros o hidrogeles de silicona, que incluyen pero no están limitados a hidrogeles de silicona, y fluorohidrogeles y excluye los dispositivos oftálmicos que contiene el grupo fosfato que contiene metacrilatos (es decir,  $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$ , donde n es 1-4;  $\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-P}(\text{O})(\text{OH})\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-OC}(\text{O})\text{-C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$ ), o pre-polímeros como los definidos por la Publicación de Solicitud de Patente US N° US2006/0100408. Las formulaciones de lentes de contacto blandas se divulgan en la Patente US N° 5.710.302, WO9421698, EP406161, JP2000016905, Patente US N° 5.998.498, Patente US N° 6.087.415, Patente US N° 5.760.100, Patente US N° 5.776.999, Patente US N° 5.789.461, Patente US N° 5.849.811 y Patente US N° 5.965.631. Los dispositivos oftálmicos particularmente preferidos de las invenciones se preparan a partir de formulaciones conocidas por los Nombres Aprobados de Estados Unidos de acofilcon A, alofilcon A, alphafilcon A, amifilcon A, astifilcon A, atalafilcon A, balafilcon A, bisfilcon A, bufilcon A, comfilcon, crofilcon A, cyclofilcon A, darfilcon A, deltafilcon A, deltafilcon B, dimefilcon A, drooxifilcon A, epsifilcon A, esterifilcon A, etafilcon A, focofilcon A, galyfilcon A, genfilcon A, govafilcon A, hefilcon A, hefilcon B, hefilcon D, hilafilcon A, hilafilcon B, hioxifilcon B, hioxifilcon C, hixiofilcon A, hidrofilcon A, lenefilcon A, licryfilcon A, licryfilcon B, lidofilcon A, lidofilcon B, lotrafilcon A, lotrafilcon B, mafilcon A, mesifilcon A, methafilcon B, mipafilcon A, nefilcon A, netrafilcon A, ocufilcon A, ocufilcon B, ocufilcon C, ocufilcon D, ocufilcon E, ofilcon A, omafilcon A, oxyfilcon A, pentafilecon A, perfilcon A, pevafilcon A, phemfilcon A, polymacon, senofilcon A, silafilcon A, siloxyfilcon A, tefilcon A, tetrafilcon A, trifilcon A, vasurfilcon, vifilcon, y xylofilcon A. Las lentes más preferidas incluyen comfilcon, etafilcon A, galyfilcon A, senofilcon A, nefilcon A, hilafilcon, tetrafilcon A, vasurfilcon, vifilcon, y polymacon. Las lentes incluyen etafilcon A.

Además la divulgación incluye un método para aliviar los síntomas de la conjuntivitis alérgica que comprende administrar a un paciente un dispositivo oftálmico que comprende aproximadamente una cantidad efectiva mínima de un agente antialérgico. Los términos dispositivo oftálmico, cantidad mínima efectiva y agente antialérgico tienen sus significados e intervalos preferidos anteriormente mencionados. Como se usa en la presente, el término "administrar" significa colocar el dispositivo oftálmico de la invención sobre la superficie del ojo, o en el ojo, de un paciente. Si el dispositivo está en contacto con la superficie anterior del ojo del paciente, como una lente de contacto blanda, se prefiere que el dispositivo oftálmico permanezca en contacto con esa superficie durante entre alrededor de 5 minutos, y alrededor de 24 horas desde la inserción del dispositivo oftálmico sobre el ojo del usuario, más preferiblemente entre alrededor de 5 minutos y alrededor de 16 horas, más preferiblemente entre alrededor de 5 minutos y alrededor de 12 horas, lo más preferido entre alrededor de 5 minutos y más de alrededor de 12 horas. Si el dispositivo oftálmico está contenido dentro del ojo o sobre el anexo ocular, como un tapón puntual o un inserto ocular, se prefiere que el dispositivo permanezca en contacto con el ojo durante al menos 24 horas.

Adicionalmente la invención incluye un método para hacer un dispositivo oftálmico que comprende aproximadamente una cantidad mínima efectiva de un agente antialérgico que comprende el paso de tratar un dispositivo oftálmico con una solución que comprende dicho agente antialérgico, en el que la cantidad de dicho agente antialérgico en dicha solución excede la cantidad mínima efectiva en alrededor del 50% en un volumen de solución que es de alrededor de 1000  $\mu$ l.

Como se usa en la presente tratar significa métodos físicos de poner en contacto la solución que contiene un agente antialérgico y el dispositivo oftálmico. Preferiblemente tratar se refiere a métodos físicos de poner en contacto el agente antialérgico con los dispositivos oftálmicos antes de la venta o administrar de otra manera los dispositivos oftálmicos al paciente. Los dispositivos oftálmicos pueden tratarse con el agente antialérgico en cualquier momento después de que se han polimerizado. La polimerización se refiere al proceso en el que los componentes de un dispositivo oftálmico incluyendo, pero no limitado a, monómeros, pre-polímeros, diluyentes, catalizadores, iniciadores, tintes, bloqueantes de UV, agentes antibacterianos, inhibidores de la polimerización, y similares se hacen reaccionar por técnicas de curado iniciadas por medios térmicos, químicos y luz para producir un polímero formado. Los métodos preferidos de polimerización son las técnicas iniciadas por luz divulgadas en la Patente U.S. N° 6.822.016. Se prefiere que los dispositivos oftálmicos polimerizados se traten con el agente antialérgico a una temperatura de más de alrededor de 50° C. Por ejemplo, en algunos procesos de fabricación de lentes de contacto, una formulación no polimerizada, o parcialmente polimerizada se coloca entre dos mitades del molde, se funde por centrifugado o se funde en estático y se polimeriza. Ver, Patentes U.S. N° 4.495.313; 4.680.336; 4.889.664. 3.408.429; 3.660.545; 4.113.224; y 4.197.266.

En el caso de hidrogeles, la formulación del dispositivo oftálmico es un disco endurecido que se somete a un número de diferentes pasos de procesamiento incluyendo tratar el dispositivo oftálmico polimerizado con líquidos (como agua, sales inorgánicas o soluciones orgánicas) para hinchar, o equilibrar de otra manera este dispositivo oftálmico polimerizado antes de meter el dispositivo oftálmico polimerizado en su envase final. Los dispositivos oftálmicos polimerizados que no se han hinchado o equilibrado de otra manera se conocen como dispositivos oftálmicos no hidratados. La adición del agente antialérgico a cualquiera de los líquidos de este paso de "hinchado" o "equilibrado" a temperatura ambiente o inferior se considera "tratar" las lentes con agente antialérgico como se contempla por esta invención. Además, los dispositivos oftálmicos polimerizados no hidratados pueden calentarse por encima de la temperatura ambiente con el agente antialérgico durante los pasos de hinchado o equilibrado. El intervalo de temperatura preferido es de alrededor de 50° C durante alrededor de 15 minutos a alrededor de condiciones de esterilización como se describe más adelante, más preferiblemente de alrededor de 50° C a alrededor de 85° C durante alrededor de 5 minutos.

Ejemplos de envases blister y técnicas de esterilización se divulgan en las siguientes referencias, Patentes U.S. N° D435,966; 4.691.820; 5.467.868; 5.704.468; 5.823.327; 6.050.398. 5.696.686; 6.018.931; 5.577.367; y 5.488.815. Esta parte del proceso de fabricación presenta otro método para tratar los dispositivos oftálmicos con agente antialérgico, concretamente añadir agentes antialérgicos a una solución antes de sellar el envase, y posteriormente esterilizar el envase. Este es el método preferido para tratar dispositivos oftálmicos con agentes antialérgicos.

La esterilización puede tener lugar a diferentes temperaturas y periodos de tiempo. Las condiciones de esterilización preferidas varían de alrededor de 100° C durante alrededor de 8 horas a alrededor de 150° C durante alrededor de medio minuto. Más preferiblemente las condiciones de esterilización varían de alrededor de 115° C durante alrededor de 2,5 horas a alrededor de 130° C durante alrededor de 5,0 minutos. Las condiciones de esterilización más preferidas son de alrededor de 124° C durante alrededor de 18 minutos.

Las "soluciones" que se usan en los métodos de esta invención pueden ser soluciones basadas en agua. Las soluciones típicas incluyen, sin limitación, soluciones salinas, otras soluciones tamponadas, y agua desionizada. La solución acuosa preferida es agua desionizada o solución salina que contiene sales incluyendo, sin limitación, cloruro sódico, borato sódico, fosfato sódico, hidrogenofosfato sódico, dihidrogenofosfato sódico, o las sales de potasio correspondientes de las mismas. Estos ingredientes se combinan generalmente para formar soluciones tamponadas que incluyen un ácido y su base conjugada, de tal manera que la adición de ácidos y bases provoca sólo un cambio relativamente pequeño en el pH. Las soluciones tamponadas pueden incluir adicionalmente ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES) hidróxido de sodio, ácido 2,2-bis(hidroximetil)-2,2',2"-nitrilotrietanol, n-tris(hidroximetil)metil-2-aminoetanesulfónico, ácido cítrico, citrato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, ácido acético, acetato sódico, ácido etilendiaminotetraacético y similares y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la solución es una solución salina tamponada con borato o tamponada con fosfato o agua desionizada. La solución particularmente preferida contiene de alrededor de 500 ppm a alrededor de 18.500 ppm de borato sódico, lo más particularmente preferido alrededor de 1000 ppm de borato sódico.

Si los agentes antialérgicos se someten a degradación oxidativa, se pueden añadir agentes que estabilizan las soluciones que contienen tales agentes antialérgicos. Tales "agentes de estabilización oxidativa" incluyen pero no están limitados a quelantes como EDTA, Dequest, Desferal, sílice, derivados de quitina como quitosano, celulosa y sus derivados, y N,N,N',N',N", N"-hexa(2-piridil)-1,3,5-tris(aminometil)benceno, y ciertos ligandos macrocíclicos

como éteres de corona, ligando que contienen nudos y catenands. Ver, David A. Leigh et al Angew. Chem Int. Ed., 2001, 40, No. 8, págs. 1538-1542 y Jean-Claude Chambron et al. Pure & Appl. Chem., 1990, Vol. 62, No. 6, págs. 1027-1034. Los agentes de estabilización oxidativa pueden incluir otros compuestos que inhiben las oxidaciones como los seleccionados del grupo consistente de 2,2',2'',6,6',6''-Hexa-(1,1-dimetiletil)4,4',4''-[(2,4,6-trimetil-1,3,5-benzenetriil)-trismetileno]-trifenol (Irganox 1330), 1,3,5-tris[3,5-di(1,1-dimetiletil)4-hidroxibenzil]-1H,3H,5H-1,3,5-triazina-2,4,6-triona, pentaeritritil tetrakis[3-[3,5-di(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-propionato], octadecil-3-[3,5-di(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]-propionato, tris[2,4-di(1,1-dimetiletil)-fenil]-fosfito, 2,2'-di(octadeciloxi)-5,5'-spirobi(1,3,2-dioxafosforinano), dioctadecil disulfido, didodecil-3,3'-tiopropionato, dioctadecil-3,3'-tiopropionato, butilhidroxitolueno, etileno bis[3,3-di[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]butirato] y mezclas de los mismos. Los agentes de estabilización oxidativa preferidos son ácido dietilentriaminopentaacético ("DTPA"), o sales de DTPA como CaNa<sub>3</sub>DTPA, ZnNa<sub>3</sub>DTPA, y Ca<sub>2</sub>DTPA. Ver Solicitud de Patente U.S. N° 60/783.557 presentada el 17 de Marzo del 2006, titulada "Methods for Stabilizing Oxidatively Unstable Pharmaceutical Compositions" y su presentación provisional correspondiente. Por lo tanto, la divulgación incluye un método para evitar la oxidación de un dispositivo oftálmico que comprende un agente antialérgico, en donde el método incluye tratar dicho dispositivo oftálmico con una solución que comprende un agente de estabilización oxidativa. Se prefiere que la concentración de los agentes de estabilización oxidativa en la solución sea de alrededor de 2,5 µmoles/litro a alrededor de 5000 µmoles/litro, más preferiblemente de alrededor de 20 µmoles/litro a alrededor de 1000 µmoles/litro, más preferiblemente de alrededor de 100 µmoles/litro a alrededor de 1000 µmoles/litro, lo más preferido de alrededor de 100 µmoles/litro a alrededor de 500 µmoles/litro.

Adicionalmente, la invención incluye un dispositivo oftálmico que comprende aproximadamente una cantidad localizada de un agente antialérgico. Como se usan en la presente los términos agente antialérgico y dispositivo oftálmico tienen sus identidades preferidas e intervalos preferidos anteriormente mencionados.

Como se usa en la presente, el término "cantidad localizada" se refiere a una cantidad de agente antialérgico que está localizada en partes discretas del dispositivo oftálmico. Por ejemplo, la cantidad localizada puede estar en la superficie frontal o posterior (usando esos términos como se aplican a las lentes de contacto) del dispositivo, o en cualquier otra área o superficie. Se prefiere que la cantidad localizada permanezca en contacto con la conjuntiva del ojo cuando se coloca en el ojo de un usuario. Se prefiere que la cantidad localizada de agente antialérgico esté entre alrededor de 1 µg y alrededor de 200 µg, preferiblemente entre alrededor de 1 µg y alrededor de 90 µg, más preferiblemente entre alrededor de 1 µg y alrededor de 50 µg, lo más preferible entre alrededor de 2 µg y alrededor de 20 µg. El agente anti-efectivo puede añadirse a un área discreta del dispositivo incluyendo el agente antialérgico en recubrimientos o pigmentos que pueden añadirse a los dispositivos. Ver, Patentes U.S. N° 7.172.286; y 6.767.097, WO 02/057837, WO 03/057837 Solicitud de Patente U.S. N° US2002/0133889 y US2003/0000028 recubrimientos y pigmentos que pueden aplicarse a dispositivos oftálmicos así como métodos de aplicar los mismos a dichos dispositivos.

Adicionalmente la divulgación incluye un método para aliviar los síntomas de conjuntivitis alérgica que comprende administrar a un paciente un dispositivo oftálmico que comprende aproximadamente una cantidad localizada de un agente antialérgico. Como se usan en la presente los términos agente antialérgico, cantidad localizada, y dispositivo oftálmico tienen sus identidades preferidas e intervalos preferidos anteriormente mencionados.

Adicionalmente, la divulgación incluye un método de aliviar los síntomas de conjuntivitis alérgica en un paciente durante un periodo de tiempo extendido, en el que dicho método comprende administrar al ojo de dicho paciente un sistema de administración que comprende dicho agente antialérgico, en el que dicho sistema de administración libera a dicho paciente una cantidad efectiva de dosificación de un agente antialérgico. El término antialérgico tiene su significado anteriormente mencionado. El "periodo extendido de tiempo" es de alrededor de 5 minutos a más de 24 horas dependiendo del sistema de administración. El término sistema de administración se refiere a un objeto físico que contiene un agente antialérgico que libera el antialérgico contenido en el ojo de un paciente a lo largo del tiempo. Los sistemas de administración preferidos son dispositivos oftálmicos que se exponen a la superficie anterior del ojo, en el ojo, o en el anexo ocular. Tales sistemas de administración preferidos incluyen lentes de contacto blandas, tapones puntuales o insertos oculares, más particularmente, las lentes de contacto blandas de esta invención. Si el sistema de administración es una lente de contacto blanda el periodo de tiempo extendido preferido es de más de alrededor de 12 horas, más preferiblemente entre alrededor de 13 horas y alrededor de 24 horas, lo más preferible entre alrededor de 13 horas y alrededor de 18 horas. Si el sistema de administración es un tapón puntual o un inserto ocular, el periodo de tiempo preferido es de más de 24 horas. El término "administrar" significa colocar dicho sistema de administración sobre o en el ojo de un paciente. El término "libera" significa separar el agente antialérgico de su sistema de administración de tal manera que dicho agente antialérgico esté disponible en el ojo del paciente. Si el dispositivo oftálmico se administra a la superficie anterior del ojo, se prefiere que el sistema de administración libere entre alrededor del 10% y alrededor del 90%, de un agente antialérgico contenido entre la administración del dispositivo al ojo y alrededor de 60 minutos, más preferiblemente entre el 10% y alrededor del 70% en alrededor de 30 minutos. Si el sistema de administración no contacta con la superficie exterior del ojo y se coloca en otra parte del ojo, se prefiere que dicho sistema de administración libere su agente antialérgico contenido durante un periodo de tiempo igual o mayor de 24 horas. El término "cantidad efectiva

de dosificación" se refiere a una cantidad de agente antialérgico suficiente para aliviar los síntomas de conjuntivitis alérgica durante un periodo de tiempo extendido. Esta cantidad puede variar dependiendo de la potencia del agente antialérgico. Por ejemplo si el dispositivo oftálmico contiene cetotifeno, la cantidad efectiva de dosificación está entre menos de 1 µg y alrededor de 20 µg. La cantidad efectiva de dosificación está entre menos de alrededor de 1 µg y alrededor de 20 µg. Se prefiere que la cantidad efectiva de dosificación de cetotifeno se libere al ojo del paciente desde alrededor de 1 minuto a alrededor de 300 minutos. Se prefiere particularmente que entre alrededor del 10% y alrededor del 75% del cetotifeno contenido dentro del dispositivo oftálmico se administre al ojo del paciente dentro de alrededor de 60 minutos.

Para ilustrar la invención se incluyen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan la invención. Se pretende que sólo sugieran un método de poner en práctica la invención. Los conocedores de las lentes de contacto así como otras especialidades pueden encontrar otros métodos de poner en práctica la invención. Sin embargo, estos métodos se consideran que están dentro del alcance de esta invención.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1

#### Preparación de dispositivos oftálmicos que contienen 10 µg y 25 µg de Fumarato de Cetotifeno

Para preparar 1000 g de un fumarato de cetotifeno de 10 µg/ml ("K-10):

1. 9,10 g de ácido borónico.
2. 1,00 g de decahidratado de borato de sodio
3. 8,30 g de cloruro sódico
4. 0,10 g de Ca<sub>2</sub>DTPA
5. 981,49 g de agua desionizada
6. 0,01 g de fumarato de cetotifeno.

El sistema se mantiene a temperatura ambiente a lo largo del proceso de fabricación de la solución. Todos los componentes 1-6 se añaden en orden y se agitan usando un agitador magnético o mecánico hasta que la solución es homogénea. El fumarato de cetotifeno se añade lo último y la mezcla se agita durante 30 minutos adicionales o lo que lleve que la solución se haga homogénea.

El procedimiento para preparar solución de fumarato de cetotifeno a 25 µg/ml es idéntica a la descrita anteriormente, con las únicas excepciones siendo la cantidad de fumarato de cetotifeno (0,025 g en lugar de 0,010 g) y agua (981,475 g en lugar de 981,49 g).

Se retiraron de sus envases Lentes de Contacto Marca Acuvue® en el día 1 (etalficon A) y se reenvasaron en viales de vidrio que contenían 3,0 ml de las soluciones de fumarato de cetotifeno a 10 µg/ml y 25 µg/ml descritas anteriormente para producir Lente K 10 y Lente K 25 respectivamente. Los viales se sellaron con tapones de goma recubiertos con PTFE y se calentaron durante 18 minutos a 124° C.

### Ejemplo 2

#### Evaluación Clínica de Dispositivos Oftálmicos del Ejemplo 1

Este fue un ensayo clínico, controlado con placebo, aleatorio, de un solo centro doble enmascarado, para evaluar las lentes del Ejemplo 1 en un desafío alérgico conjuntival (modelo CAC). Ver, Netland et al, Emedastine Ophthalmic Solution 0.05% Versus Levocabastine Ophthalmic Suspension 0.05% in the Treatment of Allergic Conjunctivitis Using the Conjunctival Allergen Challenge Model, American Journal of Ophthalmology VOL. 130, No. 6, páginas 717-723, 718 para una descripción de una prueba positiva a un desafío CAC. En la primera visita (Día -28 ±3), los sujetos fueron sometidos a una titulación de alérgenos y un ajuste de lentes de contacto. Durante la titulación de alérgenos, se realizó un CAC bilateralmente con alérgenos de animal (gato), pólenes de hierba, árbol o madera. Comenzando con la dosis más baja, se instiló una gota (25 µl) de alérgeno solubilizado en el fondo de saco conjuntival bilateralmente. Si el sujeto no reacciona en 10 minutos, se pueden instilar dosis crecientes en ambos ojos a un mínimo de intervalos de diez minutos hasta que se provoque una reacción positiva. Una CAC positiva se definió como una rojez de al menos Grado 2.0+ en ambos ojos en 2 de los tres lechos de los vasos (conjuntival, ciliar y episcleral) y picor 2.0+ en ambos ojos, dentro de los 10 minutos posteriores a recibir esa dosis de alérgeno. A los sujetos se les dio después una gota ocular antialérgica aprobada después de que se completaron todas las evaluaciones CAC para aliviar cualquier picor o enrojecimiento ocular. A los sujetos se les colocaron después lentes placebo. El ajuste de las lentes se evaluó aproximadamente 30 minutos tras la inserción. A los sujetos se les dio después un suministro para una semana de lentes de placebo con las instrucciones de uso en una base diaria.

En la segunda visita (Día de Estudio -14±3) se sometió a los sujetos a una titulación de alérgenos con

lentes de contacto. A los sujetos se les insertó un nuevo conjunto de lentes de placebo en cada ojo. Se sometió a los sujetos a un CAC con una gota de dilución de alérgeno una dosis inferior a la determinada anteriormente en la Visita 1 instilada en cada ojo. Si después de 10 minutos el sujeto no reaccionó positivamente al alérgeno (rojez  $\geq$  Grado 2 y picor  $\geq$  Grado 2OU en 2 de los 3 lechos de los vasos), el sujeto fue puesto a prueba nuevamente con una dosis más alta. A los sujetos se les dio después otro suministro para una semana de lentes de contacto de uso diario.

En la Visita 3 (Día de Estudio -  $7 \pm 3$ ), se realizó una confirmación de alérgenos. Esta visita también sirvió como una visita de comparación sin tratar. A los sujetos se les insertó un nuevo conjunto de lentes de placebo en cada ojo. A los sujetos se les sometió después a un CAC con una gota de dosis de alérgeno determinada anteriormente en la Visita 2 para tener inducida una respuesta alérgica instilada en cada ojo. Se evaluó el picor ocular de los sujetos antes del desafío CAC y 3, 5 y 7 minutos después de la instilación del alérgeno. Los investigadores evaluaron la hiperemia conjuntival, episcleral y ciliar, la quemosis y la descarga de mucosa antes del desafío CAC y 7, 15 y 20 minutos tras la instilación del alérgeno. Se evaluaron el lagrimeo y el hinchazón del párpado por el sujeto antes del desafío CAC y 7, 15, y 20 minutos tras el desafío. Se les dio a los sujetos después otro suministro semanal de lentes de contacto de uso diario.

La Visita 4 evaluó la eficacia de la solución de la Lente K instilada 12 horas antes del CAC. Se asignó a los sujetos aleatoriamente a uno de cinco grupos de tratamiento. Lente K 10/Placebo, Lente K 25/Placebo, Lente K 10/Lente K 10, Lente K 25/Lente K 25, y Placebo/Placebo. Para los sujetos con ojos contralaterales (Lente K y placebo), las Lentes K se contrapesaron entre el ojo OD y OS. Después de insertar las lentes de contacto asignadas con la solución designada, los sujetos esperaron en el sitio durante 30 minutos para un examen de agudeza visual, biomicroscopia de lámpara de hendidura, y evaluación de ajuste de las lentes. Se permitió después que los sujetos dejaran la oficina con instrucciones de volver 11 horas después. 12 horas tras la inserción de las lentes, se sometió a los sujetos a CAC. Se evaluó el picor ocular de los sujetos antes del desafío CAC y 3, 5 y 7 minutos después de la instilación del alérgeno. Los investigadores evaluaron la hiperemia conjuntival, episcleral y ciliar, la quemosis y la descarga de mucosa antes del desafío CAC y 7, 15 y 20 minutos tras la instilación del alérgeno. Se evaluaron el lagrimeo y el hinchazón del párpado por el sujeto antes del desafío CAC y 7, 15, y 20 minutos tras el desafío. Se les dio a los sujetos después otro suministro semanal de lentes de contacto de uso diario.

La Visita 5 evaluó la eficacia de la solución de la Lente K instilada 8 horas antes del CAC. Los sujetos recibieron las lentes de contacto en la misma solución que recibieron en la Visita 4. Después de insertar las lentes de contacto asignadas en la solución designada, los sujetos esperaron en el sitio durante 30 minutos para un examen de agudeza visual, biomicroscopia de lámpara de hendidura, y evaluación de ajuste de las lentes. Se permitió después que los sujetos dejaran la oficina con instrucciones de volver 7 horas después. 8 horas tras la inserción de las lentes, se sometió a los sujetos a CAC. Se repitieron en la Visita 5 las mismas evaluaciones de signos y síntomas de la alergia hechos en la Visita 4.

Se apuntaron ochenta sujetos y 79 completaron la evaluación. Cada sujeto apuntado fue asignado aleatoriamente a uno de cinco grupos de tratamiento:

- Lente K 10 en un ojo y una lente de placebo en el ojo contralateral (N=30); o
- Lente K 250 en un ojo y una lente de placebo en el ojo contralateral (N=30); o
- Lente K 10 en ambos ojos (N=10); o
- Lente K 25 en ambos ojos (N=10)
- Lentes de Placebo en ambos ojos (N=10).

#### Medidas de Eficacia Primarias

Tres (3), cinco (5) y siete (7) minutos tras el desafío evaluación del sujeto para picor ocular. Siete (7), quince (15), y veinte (20) minutos tras el desafío evaluación del investigador de enrojecimiento conjuntival. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

#### Medidas de Eficacia Secundarias

Tres (3), cinco (5) y siete (7) minutos tras el desafío evaluación del investigador del enrojecimiento ciliar y episcleral, quemosis y descarga de mucosa y evaluación del sujeto de hinchazón del párpado y lagrimeo. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

| Duración de la Acción (horas) | Evaluación PostCAC (min) | Diferencia de Puntuación de Picor Media* |                          |
|-------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|
|                               |                          | Lente K 10 menos placebo                 | Lente K 25 menos placebo |
| 12                            | 3                        | -0.6                                     | -1.1                     |
|                               | 5                        | -0.9                                     | -1.3                     |
|                               | 7                        | -0.9                                     | -1.2                     |
| 8                             | 3                        | -0.8                                     | -1.1                     |
|                               | 5                        | -0.9                                     | -1.1                     |
|                               | 7                        | -0.9                                     | -1.1                     |

\*Una diferencia clínicamente significativa en la puntuación de picor media se considera que es 1.0 unidad o más (Lente K menos placebo). Un valor negativo indica que el ojo que lleva la Lente K experimentó picor menos severo en comparación con el ojo que llevaba lente de placebo.

Tabla 2

| Duración de la Acción (horas) | Evaluación PostCAC (min) | Diferencia de Puntuación de Enrojecimiento Media |                    |
|-------------------------------|--------------------------|--|--------------------|
|                               |                          | K-10 menos placebo                               | K-25 menos placebo |
| 12                            | 7                        | -1.2   | -1.5               |
|                               | 15                       | -0.7   | -1.0               |
|                               | 20                       | -0.9   | -1.0               |
| 8                             | 7                        | -0.5   | -1.1               |
|                               | 15                       | -0.7   | -0.1               |
|                               | 20                       | -0.5   | 0.0                |

NOTA: Como esta es una puntuación compuesta de enrojecimiento (evaluaciones de enrojecimiento se hicieron en 3 lechos de vasos diferentes), se requiere una diferencia de puntuación media de la unidad mayor que o igual a 3.0 en 2 de 3 puntos temporales para ser considerada clínicamente significativa.

Las Lente K 25 mostraron una inhibición clínica y estadísticamente significativa (diferencia de unidad media >1.0) del picor tras el desafío de alérgeno conjuntival.

5 La diferencia de puntuación de picor ocular media se aproximó a 1 unidad para la Lente K 10 tras el desafío de alérgeno conjuntival.

Ni la Lente K 10 ni la Lente K 25 demostraron un diferencia media de 1 unidad o más en el enrojecimiento ocular en cualquiera de los 3 lechos de vasos diferentes.

10 Ejemplo 3

#### Liberación de Cetotifeno de Lente K 25

15 Las Lente K 25 se prepararon como en el Ejemplo 1 y se determinó que las lentes contenían alrededor de 19 µg de cetotifeno por lente. Las lentes se distribuyeron a los pacientes y se llevaron por dichos pacientes durante un periodo de tiempo, como se indica por la Figura 1. Cada lente se retiró de los ojos del paciente y se secaron con papeles de secado libres de pelusa y se transfirieron a un vial de centelleo de vidrio usando pinzas. Estas lentes se almacenaron en los viales de vidrio cerrados en este estado (estado seco) hasta que se analizaron por los métodos que siguen a continuación. Se añadieron tres mililitros (3 ml) de Eluyente A (solución de 6,8 g, fosfato de potasio, monobásico, 1653 ml de agua desionizada, 340 ml de acetónitrilo, 2,6 ml de ácido o-fosfórico (58% acuoso) a cada vial. Los viales se cerraron y sonicaron durante 1 hora a condiciones ambientales. Las lentes se retiraron y se

20



5 analizaron 0,50 ml de muestras del extracto de las lentes restantes por HPLC (Sistema Agilent 1100 Series HPLC, columna, Agilent Zorbax Eclipse XDB-18, Resolución rápida HT 4,6mmx50 mmx 1,8  $\mu$ , dector: longitud de onda: 299 nm, Ajuste del ancho de pico del detector VW:>0,05 min, caudal: 1,0 ml/min, solvente de lavado con aguja: Eluyente B (solución de 6,8 g, fosfato de potasio, monobásico, 994 ml de agua desionizada, 1000 ml de acetonitrilo, 2,0 ml de trietilamina, 2,6 ml de ácido o-fosfórico (85% acuoso), tiempo de ejecución 25 min, volumen de inyección 100  $\mu$ l). La cantidad de cetotifeno en cualquier extracto de lente se determinó comparando el volumen máximo de la muestra con la muestra de referencia que contenía una cantidad conocida de cetotifeno. Se calculó el porcentaje de cetotifeno liberado de las lentes y el porcentaje se representó frente a la cantidad de tiempo que se llevaron las lentes. Los resultados se muestran en la Figura 1.

10

**Reivindicaciones**

- 5 1. Un método para hacer un dispositivo oftálmico que comprende una cantidad mínima efectiva de un agente antialérgico en donde el dispositivo oftálmico se prepara a partir de una formulación que comprende etafilcon A, el agente antialérgico es fumarato de cetotifeno, y en donde la cantidad mínima efectiva de dicho agente antialérgico está entre más de 9µg y menos de 90 µg que comprende el paso de tratar un dispositivo oftálmico con una solución que comprende dicho agente antialérgico, en donde la cantidad de dicho agente antialérgico en dicha solución excede la cantidad mínima efectiva en alrededor del 50% en un volumen de solución que es de alrededor de 1000 µl.
- 10

FIG. 1

