

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 910 374**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2010 PCT/US2010/027295**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.09.2010 WO10107689**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2010 E 10753927 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.01.2022 EP 2408453**

54 Título: **Formulaciones oftálmicas de cetirizina y procedimientos de uso**

30 Prioridad:

01.05.2009 US 174850 P
17.03.2009 US 161006 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.05.2022

73 Titular/es:

NICOX OPHTHALMICS, INC. (100.0%)
4721 Emperor Blvd. Suite 260
Durham, NC 27703, US

72 Inventor/es:

ABELSON, MARK, BARRY;
CHAPIN, MATHEW, JONATHAN;
GOMES, PAUL;
MINNO, GEORGE y
NICE, JACKIE

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 910 374 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones oftálmicas de cetirizina y procedimientos de uso

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones que comprenden cetirizina sola y a los procedimientos para uso en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica y la rinoconjuntivitis alérgica.

Antecedentes de la Invención

10 Existe una necesidad por productos farmacéuticos oftálmicos tópicos para tratar eficazmente la conjuntivitis alérgica, un trastorno que presenta tanto síntomas alérgicos agudos (es decir, alergia estacional) como reacciones inflamatorias de fase tardía (es decir, alergia crónica, refractaria o persistente), así como rinoconjuntivitis alérgica. Se ha calculado que el 46% (~ 70 millones) de los pacientes adultos con alergia en los Estados Unidos padecen tanto la fase aguda como la tardía de la conjuntivitis alérgica, mientras que sólo el 19% padece únicamente la fase aguda o tardía de la alergia, respectivamente. Se estima que la rinoconjuntivitis alérgica (una combinación de síntomas oculares y nasales) puede darse hasta en el 90% de los pacientes con alergias. La edad promedio de los alérgicos -entre 20 y 40 años- coincide con la edad promedio de la población activa y el periodo más productivo de la vida de un individuo.

15 Tanto la conjuntivitis alérgica estacional como la perenne (alergias oculares) se caracterizan por picor, enrojecimiento, hinchazón y lagrimeo de los ojos. La rinitis alérgica (alergias nasales) se manifiesta con secreción nasal, estornudos, congestión y síntomas similares. Puede ser difícil para un médico distinguir la conjuntivitis alérgica de la rinoconjuntivitis alérgica porque ambas reacciones alérgicas pueden ocurrir simultáneamente o ser desencadenadas por los mismos tipos de estímulos. Además, es difícil distinguir los síntomas alérgicos agudos de los síntomas de la fase tardía de la conjuntivitis alérgica, ya que cada una de estas afecciones puede persistir simultáneamente o evolucionar en cualquier individuo. Los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica y la rinoconjuntivitis alérgica pueden repercutir significativamente en la calidad de vida de los pacientes, desde las interacciones sociales, la productividad en el trabajo y la escuela, hasta la capacidad de realizar tareas visuales como trabajar en un ordenador o leer.

25 Los síntomas agudos de la conjuntivitis alérgica se caracterizan por los signos y síntomas clínicos de picor, enrojecimiento e hinchazón de los ojos. Las reacciones de la fase tardía o de inflamación alérgica de la conjuntivitis alérgica incluyen enrojecimiento, hinchazón de los párpados y lagrimeo, y en algunos casos picor, así como el predominio de la congestión en la nariz. Los síntomas alérgicos agudos son causados predominantemente por la activación de los mastocitos, que al ser estimulados por un alérgeno (polen, polvo, caspa) liberan una serie de sustancias que producen los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica (picor, enrojecimiento, hinchazón y lagrimeo). La histamina es el principal mediador liberado y estimula los receptores de las terminaciones nerviosas y los vasos sanguíneos para producir picor y enrojecimiento. Se han identificado dos receptores de histamina en la superficie ocular. Los receptores H1 en las terminaciones nerviosas provocan picor, y los receptores H1 y H2 en los vasos sanguíneos provocan la dilatación de los vasos sanguíneos, lo que lleva al enrojecimiento, y a la fuga de líquido de los vasos hacia el tejido circundante produciendo hinchazón. Las reacciones inflamatorias de fase tardía están mediadas por la activación de las células inflamatorias.

40 Al igual que la conjuntivitis alérgica, la rinoconjuntivitis alérgica es una respuesta mediada por mastocitos e inducida por alérgenos. La reacción se desencadena cuando los alérgenos transportados por el aire se unen a los anticuerpos adheridos a la superficie de los mastocitos del ojo y/o la nariz. Los mastocitos, a su vez, liberan mediadores químicos, que explican la reacción inmediata en los individuos sensibilizados expuestos al alérgeno. Algunos de estos mediadores, tal como la histamina, afectan directamente a los vasos sanguíneos y a los nervios, provocando los signos y síntomas de la enfermedad alérgica. Otros mediadores liberados provocan la afluencia de glóbulos blancos al lugar, lo que provoca síntomas sostenidos en los casos graves y, en particular, la congestión de la nariz.

45 La conjuntivitis alérgica y la rinoconjuntivitis también pueden coexistir con otras afecciones y enfermedades oculares externas, tal como el ojo seco o las irritaciones causadas por contaminantes u otras causas. Esto conduce a una película lagrimal comprometida, que sirve para proteger la superficie ocular de los alérgenos.

50 Los tratamientos disponibles actualmente para la alergia ocular incluyen: gotas que pueden eliminar los alérgenos de la superficie ocular y actuar como barrera para el ojo (por ejemplo, lágrimas artificiales), fármacos que bloquean la unión de la histamina a los receptores de histamina (por ejemplo, antihistamínicos), fármacos que bloquean la liberación de histamina y otras sustancias de los mastocitos (por ejemplo, estabilizadores de mastocitos), fármacos con múltiples modos de acción (por ejemplo, antihistamínicos/estabilizadores de mastocitos) y fármacos que pueden constreñir activamente los vasos sanguíneos, reduciendo así el enrojecimiento y la hinchazón (por ejemplo, vasoconstrictores). Los criterios que se pueden considerar para evaluar la idoneidad de un agente para un paciente incluyen: la eficacia al inicio de la acción, la duración de la acción, lo bien que controla los signos y síntomas individuales de la conjuntivitis alérgica, la comodidad de la formulación cuando se instila en el ojo y la seguridad de la formulación cuando se instila en el ojo. La comodidad de un producto oftálmico depende del propio ingrediente farmacéutico activo, así como de la naturaleza de la formulación y del vehículo que lo compone. Se ha demostrado que los antihistamínicos orales inducen una disminución de la producción de lágrimas y conducen a la sequedad de

la superficie ocular, lo que puede exacerbar las molestias oculares y hacer que el ojo sea susceptible de ser irritado por un producto oftálmico.

5 Los tratamientos actualmente disponibles que contienen un único agente activo, tal como un antihistamínico o un estabilizador de mastocitos, suelen proporcionar alivio sólo para la conjuntivitis alérgica aguda y no abordan los signos y síntomas de las reacciones inflamatorias de fase tardía (es decir, la alergia crónica, refractaria o persistente).

10 Los tratamientos disponibles actualmente para la rinoconjuntivitis alérgica incluyen colirios, pulverizadores nasales y agentes orales sistémicos. Los colirios antialérgicos actualmente aprobados están indicados para la alergia ocular y los pulverizadores nasales están dirigidos a la alergia nasal. Los agentes sistémicos, aunque tienen indicaciones para tratar tanto los síntomas nasales como los oculares, varios ensayos clínicos bien controlados y realizados de acuerdo con las normas oftálmicas han demostrado que los antihistamínicos sistémicos son inferiores a los colirios en el tratamiento de los signos y síntomas oculares (Spangler et al., Clin. Ther. 25(8), 2245-2267 (2003), no son de hecho clínicamente eficaces en la alergia ocular, y de hecho se ha demostrado mediante medidas objetivas que reducen la producción de lágrimas en el ojo en un 50%, causando sequedad ocular (Ousler et al, Ann Allergy Asthma Immunol. Nov; 93(5):460-4 (2004)). Otros estudios han demostrado que la combinación de un colirio y un esteroide nasal es más eficaz que un agente sistémico para tratar los signos y síntomas oculares y nasales de la alergia (Lanier et al. Clin. Ther. 24(7), 1161-1174 (2002)).

20 El clorhidrato de cetirizina es un agonista inverso racémico selectivo del receptor H1 que funciona como antihistamínico. Es un metabolito principal de la hidroxizina y un derivado de la piperazina. El enantiómero levógiro de la cetirizina se conoce como levocetirizina. El clorhidrato de cetirizina está aprobado por la FDA para uso oral y se utiliza como antihistamínico sistémico para el tratamiento de alergias, fiebre del heno, angioedema y urticaria. Históricamente ha sido difícil preparar la cetirizina como solución oftálmica con perfiles satisfactorios de seguridad y estabilidad. La cetirizina tiene la desventaja de formar agregados en solución a bajas concentraciones (típicamente menos del 1% (p/v)), disminuyendo así la estabilidad como solución acuosa. Además, las concentraciones más altas de cetirizina (1% y más) son fuertemente irritantes y, por lo tanto, no son adecuadas para la administración directa ocular o nasal. La Patente de los Estados Unidos Núm. 5.419.898 aborda estas cuestiones utilizando un compuesto de ciclodextrina para aumentar la solubilidad y la estabilidad de la cetirizina para uso oftálmico. Sin embargo, nunca se ha conseguido una formulación oftálmica estable sin ciclodextrina que contenga cetirizina como único ingrediente activo y que sea a la vez cómoda en el ojo y eficaz para mitigar los síntomas de la conjuntivitis alérgica.

30 Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar formulaciones de cetirizina eficaces, estables pero cómodas y seguras para la administración oftálmica para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica (es decir, la fase aguda, la fase inflamatoria tardía o ambas) y la rinoconjuntivitis alérgica. Tales formulaciones para la administración directa al ojo serían ventajosas sobre las formulaciones orales sistémicas y los aerosoles nasales debido a una acción más rápida y a la evitación de los efectos secundarios asociados con la administración sistémica.

Sumario de la Invención

35 La presente invención proporciona formulaciones oftálmicas tópicas confortables para el tratamiento de los signos de la fase aguda y tardía de la conjuntivitis alérgica, así como también de la rinoconjuntivitis, que contienen una combinación de ingredientes que actúan de forma sinérgica para aliviar los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis, en particular el picor ocular y/o los síntomas nasales (por ejemplo, picor, goteo nasal, estornudos, congestión nasal/sinusal). En particular, las formulaciones descritas en la presente memoria proporcionan formulaciones estables que comprenden una baja concentración de cetirizina adecuada para uso oftálmico en una formulación oftálmica cómoda cuando se instila en el ojo.

45 La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que se pueden preparar formulaciones oftálmicas tópicas estables que comprenden una baja concentración de cetirizina sin el uso de una ciclodextrina u otro compuesto solubilizante, que es a la vez cómoda cuando se instila en el ojo y eficaz para mitigar los síntomas de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis, en particular el picor ocular y/o los síntomas nasales (por ejemplo, picor, secreción nasal, estornudos, congestión nasal/sinusal). La invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis en un individuo que necesita dicho tratamiento administrando una formulación de cetirizina de la invención directamente en el ojo del individuo. Inesperadamente, la dosificación una vez al día de las formulaciones de baja concentración de cetirizina de la invención es eficaz para mitigar los síntomas de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis, en particular el picor ocular y/o los síntomas nasales (por ejemplo, picor, goteo nasal, estornudos, congestión nasal/sinusal).

55 En una realización particular, la formulación de cetirizina de la invención comprende una formulación oftálmica estable de cetirizina como único ingrediente activo a una concentración de 0,05% a 0,5% (p/v), o cualquier valor específico dentro de dichos intervalos. Preferentemente, la cetirizina se presenta en forma de clorhidrato o diclorhidrato de cetirizina. Inesperadamente, la formulación estable de cetirizina se logra sin el uso de una ciclodextrina, u otro compuesto solubilizante, que se describieron como necesarios en la Patente de los Estados Unidos 5.419.898.

En ciertas realizaciones, la cetirizina se formula a una concentración del 0,1% al 0,25% (p/v), o cualquier valor

específico dentro de dicho intervalo. Las formulaciones de cetirizina sola de la invención son estables y cómodas al ser instiladas en el ojo.

El objeto de la presente invención es una formulación de cetirizina sola formulada en un vehículo que comprende 1% de polietilenglicol 400, NF; 0,2% de fosfato sódico dibásico, anhidro, USP; 0,25% de Hipromelosa, USP; 0,1% de Polisorbato 80, NF; 1,2% a 1,8% de Glicerina (o cualquier valor específico dentro de dicho intervalo), USP; 0,025% de Edetato Disódico, USP; 0,01% de Cloruro de Benzalconio, NF (pH 7,0).

Las formulaciones oftálmicas estables de cetirizina de la invención comprenden un sustituto de la lágrima. El sustituto de la lágrima es hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa o HPMC).

Las formulaciones de la invención contienen un conservante. El conservante es cloruro de benzalconio o uno de sus derivados (por ejemplo, Polyquad®).

De acuerdo con algunas realizaciones, las formulaciones oftálmicas de la presente invención tienen una viscosidad que oscila entre aproximadamente 30 y aproximadamente 150 centipoise (cpi), preferentemente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 120 cpi, incluso más preferentemente entre aproximadamente 60 y aproximadamente 115 cpi (o cualquier valor específico dentro de dichos intervalos). de acuerdo con realizaciones preferentes, las formulaciones oftálmicas de la presente invención tienen una viscosidad que oscila entre aproximadamente 60 y aproximadamente 80 cpi, o cualquier valor específico dentro de dicho intervalo (es decir, aproximadamente 60 cpi, aproximadamente 61 cpi, aproximadamente 62 cpi, aproximadamente 63 cpi, aproximadamente 64 cpi, aproximadamente 65 cpi, aproximadamente 66 cpi, aproximadamente 67 cpi, aproximadamente 68 cpi, aproximadamente 69 cpi, aproximadamente 70 cpi, aproximadamente 71 cpi, aproximadamente 72 cpi, aproximadamente 73 cpi, aproximadamente 74 cpi, aproximadamente 75 cpi, aproximadamente 76 cpi, aproximadamente 77 cpi, aproximadamente 78 cpi, aproximadamente 79 cpi, o aproximadamente 80 cpi).

La invención también proporciona procedimientos para tratar y prevenir los síntomas de la conjuntivitis alérgica administrando una formulación estable de cetirizina de la invención (es decir, cetirizina sola) directamente al ojo de un individuo que necesita dicho tratamiento o prevención. Preferentemente, la formulación de la invención se administra una vez al día (q.d.). En ciertas realizaciones, los procedimientos de la invención (es decir, la administración de una formulación de la invención directamente al ojo) también son eficaces para tratar los síntomas nasales asociados a la conjuntivitis alérgica. La invención también proporciona procedimientos de tratamiento y prevención de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica mediante la administración de una formulación estable de cetirizina de la invención (es decir, cetirizina sola) directamente al ojo de un individuo que necesita dicho tratamiento o prevención. Al proporcionar una opción de tratamiento en forma de gotas para los ojos, la presente invención mejorará la calidad de vida de los pacientes con rinoconjuntivitis/rinitis alérgica (Véase, por ejemplo, Berger et al., Ann. Allergy Asthma Immunol. Oct 95(4), 361-71 (2005)).

La invención proporciona además kits que comprenden una composición farmacéutica de cetirizina formulada para uso oftálmico e instrucciones para dicho uso. Otras características y ventajas de la invención se pondrán de manifiesto en la siguiente descripción detallada y en las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a las formulaciones de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es un gráfico de líneas que representa la eficacia de una formulación de cetirizina al 0,1% que reduce el picor ocular en comparación con un control de vehículo. La puntuación media del picor ocular (escala de 0 a 4) se muestra a los 0, 3, 5 y 7 minutos después de la provocación conjuntival con el alérgeno; la Figura 1B es un gráfico de líneas que representa la eficacia de una formulación de cetirizina al 0,1% que reduce el enrojecimiento conjuntival en comparación con un control de vehículo

La Figura 2 es un gráfico de líneas que representa el perfil de confort de una formulación de cetirizina al 0,1% tras la instilación en el ojo en comparación con un control de vehículo. La comodidad de la formulación se indica en una escala subjetiva de 0 a 10 (0 = muy cómoda; 10 = muy incómoda). La puntuación media de la comodidad de la gota se muestra a los 0, 1 y 2 minutos después de la adición de una gota de la formulación de cetirizina de la invención.

La Figura 24 es un gráfico de barras que resume los efectos de una formulación de cetirizina al 0,1%/0,005% de fluticasona (dosis baja) y una formulación de cetirizina al 0,25%/0,01% de fluticasona (dosis alta) sobre la hiperemia conjuntival, la quemosis, la secreción y la hinchazón del párpado después de tres días de dosificación, en comparación con la cetirizina al 0,1% control con vehículo de cetirizina sola, 0,005% de fluticasona sola, un antihistamínico comercial líder en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica (Pataday®; olopatadina 0,2%), un esteroide comercializado (Pred Forte®; acetato de prednisolona 1%) y un .

La Figura 25 es un gráfico de barras que resume los efectos de una formulación de cetirizina al 0,1%/0,005% de fluticasona (dosis baja) y una formulación de cetirizina al 0,25%/0,01% de fluticasona (dosis alta) sobre la

hiperemia conjuntival, la quemosis, la secreción y la hinchazón del párpado después de tres días de dosificación, en comparación con la cetirizina al 0,1% sola, la fluticasona al 0,005% sola y el control con vehículo.

5 La Figura 26 es un gráfico de barras que resume los efectos de una formulación de cetirizina al 0,1%/0,005% de fluticasona (dosis baja) sobre la hiperemia conjuntival, la quemosis, la secreción y la hinchazón del párpado después de tres días de dosificación, en comparación con la cetirizina al 0,1% sola, la fluticasona al 0,005% sola y el control con vehículo.

10 La Figura 27 es un gráfico de barras que resume la suma de las puntuaciones de los exámenes clínicos para una formulación de cetirizina al 0,1%/0,005% de fluticasona (dosis baja) y una formulación de cetirizina al 0,25%/0,01% de fluticasona (dosis alta), una formulación de cetirizina sola al 0,1%, una formulación de fluticasona sola al 0,005%, una formulación de olopatadina al 0,2%, una formulación de acetato de prednisolona al 1% y un control con vehículo.

15 La Figura 28 es un gráfico de barras que resume la suma de las puntuaciones de los exámenes clínicos para una formulación de cetirizina al 0,1%/0,005% de fluticasona (dosis baja) y una formulación de cetirizina al 0,25%/0,01% de fluticasona (dosis alta), una formulación de cetirizina sola al 0,1%, una formulación de fluticasona sola al 0,005% y un control con vehículo.

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es el tópico definido en las reivindicaciones 1-7.

20 La invención se basa en parte en el descubrimiento de que se pueden preparar bajas concentraciones de cetirizina (es decir, menos del 1%) como formulación oftálmica estable, sin el uso de una ciclodextrina u otro compuesto solubilizante. Dichas formulaciones son cómodas y seguras para el uso ocular y eficaces para reducir los síntomas de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis alérgica, en particular el picor ocular y/o los síntomas nasales (por ejemplo, picor, goteo nasal, estornudos, congestión nasal/sinusal).

25 La dificultad histórica en la preparación de cetirizina como solución oftálmica con perfiles satisfactorios de seguridad y estabilidad es bien reconocida en la técnica debido al hecho de que la cetirizina se añade en solución a bajas concentraciones, y es altamente irritante para la superficie ocular a altas concentraciones, siendo un ácido fuerte. Sin suscribir a ninguna teoría, se ha considerado necesario reducir la posibilidad de formación de sales y la degradación basada en los metales para llegar a una formulación estable. Así, la adición de contra-iones o tampones basados en metales que podrían promover la formación de sales, la precipitación o la degradación basada en metales se minimizó o excluyó de las formulaciones de cetirizina de la invención. Además, se ha descubierto que el pH puede ajustarse a aproximadamente 7,0 sin efectos adversos en la estabilidad, para mejorar la comodidad de la fórmula.

30 La invención presenta nuevas formulaciones oftálmicas tópicas que comprenden una cantidad eficaz de cetirizina, o una de sus sales aceptable para uso farmacéutico, en un portador aceptable para uso farmacéutico. Las sales de cetirizina aceptables para uso farmacéutico incluyen el clorhidrato de cetirizina o el diclorhidrato de cetirizina. En realizaciones particulares, la invención proporciona formulaciones oftálmicas estables de cetirizina como único agente activo en las formulaciones. Estas formulaciones también son eficaces para mitigar los signos y síntomas de la rinoconjuntivitis, tal como la secreción nasal, los estornudos, la congestión nasal/sinusal y el enrojecimiento, el lagrimeo y/o el picor de ojos.

40 La comodidad, la seguridad, la eficacia, la solubilidad y la estabilidad de las formulaciones oftálmicas de la invención no podrían haber sido predichas por un experto en la técnica. A lo largo de los años, numerosas empresas han desarrollado muchos antihistamínicos para diferentes indicaciones. Sin embargo, no todos ellos pueden formularse o son eficaces como colirio. Asimismo, no todos los antihistamínicos tienen la misma duración de acción. Por ejemplo, el potente antihistamínico levocabastina tiene una duración de 2 a 4 horas; la recientemente aprobada bepotastina (Bepreve®-ISTA), indicada para dos dosis diarias, tiene una duración de 8 horas; la olopatadina 0,1% (Patanol®), indicada para dos dosis diarias, tiene una duración de 8 horas; y la olopatadina 0,2% (Pataday®), indicada para una dosis diaria, tiene una duración de 16 horas. Por lo tanto, la eficacia no es predecible. En un estudio (Berdy et al, 1990), se examinó un panel de antihistamínicos, pero sólo unos pocos eran adecuados para el ojo en función de la comodidad, la formulación, la irritación y la eficacia. Como demuestran Berdy et al., un experto en la técnica no podría haber predicho cuál de los antihistamínicos sería ideal para el uso ocular o para el tratamiento de la alergia ocular.

50 Las formulaciones de cetirizina de la invención comprenden un componente sustituto de la lágrima. El componente de la cetirizina alivia los síntomas de la conjuntivitis alérgica, y el componente de uno o más sustitutos de la lágrima proporciona protección a la superficie ocular mediante la mejora de la película lagrimal (como se evidencia por el aumento del tiempo de ruptura de la película lagrimal), y puede actuar para mejorar el tiempo de permanencia en la superficie ocular, aumentando así la duración de la actividad. Una cantidad eficaz de dichas formulaciones puede utilizarse para tratar y/o prevenir los signos y síntomas asociados a la conjuntivitis alérgica en fase aguda y/o tardía y/o a la irritación ocular general, y también puede utilizarse para tratar otro trastorno ocular si contiene un fármaco

para dicho trastorno. Una cantidad eficaz de dichas formulaciones también puede utilizarse para tratar y/o prevenir los signos y síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica. Dichas formulaciones proporcionan una formulación oftálmica cómoda cuando se instilan en el ojo y tienen una eficacia y/o duración de acción mejorada respecto a las formulaciones de cetirizina que no se combinan con dichos otros agentes.

- 5 La eficacia superior de las formulaciones combinadas de cetirizina/sustituto de lágrimas se atribuye, entre otras cosas, al efecto sinérgico de la combinación de ingredientes que contienen. La combinación de cetirizina y sustituto lagrimal, actúan sinérgicamente para proporcionar un mayor tiempo de permanencia de la cetirizina en la superficie ocular, aumentando así la duración y la eficacia de la acción, y para prolongar la integridad de la película lagrimal proporcionando así protección a la superficie ocular (*por ejemplo*, aumentando el tiempo de ruptura de la película lagrimal y/o el Índice de Protección Ocular). Como tal, las composiciones de la invención son cómodas tras la instilación en el ojo, y pueden utilizarse para el alivio de la conjuntivitis alérgica aguda o crónica, y son particularmente adecuadas para el uso intermitente y a largo plazo.

Formulaciones

- 15 En el contexto de esta patente, todas las concentraciones se dan para la base libre de cetirizina. La concentración de la sal de cetirizina (por ejemplo, clorhidrato de cetirizina o diclorhidrato) puede calcularse multiplicando la concentración de base libre por 1,188, por ejemplo, 0,1% de base libre de cetirizina equivale a 0,1188% de sal de clorhidrato de cetirizina ($0,1\% \times 1,188 = 0,11881\%$).

- 20 Preferentemente, las formulaciones oftálmicas de acuerdo con la presente invención se formulan como soluciones acuosas. Por lo general, se prefieren las soluciones acuosas, por su facilidad de formulación, así como por la capacidad del paciente de administrar fácilmente dichas composiciones mediante la instilación de una o dos gotas de las soluciones en los ojos afectados. Las formulaciones de cetirizina de la invención son formulaciones acuosas. Las formulaciones acuosas de la invención típicamente son mayores que 50%, preferentemente mayores que 75%, y más preferentemente mayores que 90% en peso de agua. Preferentemente, la formulación acuosa no contiene una ciclodextrina u otro compuesto solubilizante. Las formulaciones acuosas estables de cetirizina se consiguen minimizando/excluyendo la adición de contra-iones o tampones metálicos que podrían promover la formación de sales, la precipitación o la degradación basada en metales. En otra realización, las formulaciones de cetirizina son formulaciones liofilizadas.

Agentes activos

- 30 La cetirizina es el único agente activo en las formulaciones de la invención. La formulación de cetirizina de la invención comprende clorhidrato o diclorhidrato de cetirizina como único ingrediente activo en una concentración del 0,05% al 0,5% (p/v), más preferentemente del 0,1% al 0,25% (p/v) (o cualquier valor específico dentro de dichos intervalos).

- 35 El término "conjuntivitis alérgica" se refiere a cualquier enfermedad alérgica del ojo, *por ejemplo*, conjuntivitis alérgica estacional/perenne, queratoconjuntivitis vernal, conjuntivitis papilar gigante, conjuntivitis alérgica perenne y queratoconjuntivitis atópica. Los signos y síntomas de las alergias oculares incluyen quemosis, picor de ojos, lagrimeo, enrojecimiento e hinchazón, y también pueden coexistir con sintomatología nasal. El término "rinoconjuntivitis alérgica" se refiere a una combinación de síntomas nasales y oculares caracterizados por la inflamación del revestimiento del tejido de los ojos y la nariz debido a una alergia o infección, que provoca secreción nasal, mucosidad, estornudos, irritación y ojos rojos, llorosos y con picor.

- 40 La viscosidad de las formulaciones de cetirizina de la invención (es decir, la cetirizina sola) oscila entre 1-50 centipoise (cpi), o cualquier valor específico dentro de dicho intervalo. En una realización particular, la viscosidad de las formulaciones de cetirizina de la invención oscila entre 5-30 cpi, preferentemente 10-20 cpi.

Excipientes

- 45 Las formulaciones de cetirizina de la invención pueden comprender uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico. El término excipiente, tal y como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una sustancia biológicamente inactiva utilizada en combinación con los agentes activos de la formulación. Un excipiente puede utilizarse, por ejemplo, tal como agente solubilizante, agente estabilizador, tensioactivo, demulcente, agente de viscosidad, diluyente, portador inerte, conservante, aglutinante, desintegrante, agente de revestimiento, agente aromatizante o agente colorante. Preferentemente, se selecciona al menos un excipiente para proporcionar una o más propiedades físicas beneficiosas a la formulación, tal como una mayor estabilidad y/o solubilidad del agente o agentes activos. Un excipiente "aceptable para uso farmacéutico" es aquel que ha sido aprobado por una agencia reguladora estatal o federal para su uso en animales, y preferentemente para su uso en humanos, o que está listado en la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea u otra Farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y preferentemente para su uso en seres humanos.

- 55 Otros ejemplos de excipientes incluyen ciertas proteínas inertes tal como las albúminas; polímeros hidrófilos tal como la polivinilpirrolidona; aminoácidos tal como el ácido aspártico (que puede denominarse alternativamente aspartato), el ácido glutámico (que puede denominarse alternativamente glutamato), la lisina, la arginina, la glicina y la histidina; ácidos grasos y fosfolípidos tal como los alquilsulfonatos y el caprilato; tensioactivos tal como el dodecil sulfato de

sodio y el polisorbato; tensioactivos no iónicos como TWEEN®, PLURONICS®, o un polietilenglicol (PEG) designado 200, 300, 400 o 600; un Carbowax designado 1000, 1500, 4000, 6000 y 10000 hidratos de carbono tal como la glucosa, la sacarosa, la manosa, la maltosa, la trehalosa y las dextrinas, incluidas las ciclodextrinas; polialcoholes como el manitol y el sorbitol; agentes quelantes tal como el EDTA; y contra-iones formadores de sal tal como el sodio.

- 5 Los ejemplos de portadores que pueden utilizarse en las formulaciones de la presente invención incluyen agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, tal como alquenos C1 a C7, aceites vegetales o aceites minerales que comprenden de 0,5 a 5% de polímeros no tóxicos solubles en agua, productos naturales, tal como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma xantana, carragenina, agar y acacia, derivados del almidón, tal como acetato de almidón e hidroxipropilalmidón, y también otros productos sintéticos, tal como el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona, el éter metílico polivinílico, el óxido de polietileno, preferentemente el ácido poliacrílico reticulado, tal como el Carbopol neutro, o mezclas de estos polímeros. La concentración del portador es, típicamente, de 1 a 100000 veces la concentración del ingrediente activo.

- 15 Las formulaciones de cetirizina de la invención pueden comprender uno o más excipientes seleccionados entre los siguientes: un sustituto de la lágrima, un potenciador de la tonicidad, un conservante, un agente potenciador de la viscosidad, un demulcente, un emulsionante, un agente humectante, un agente secuestrante y un agente de carga. La cantidad y el tipo de excipiente que se añade están en consonancia con los requisitos particulares de la formulación y, por lo general, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,0001% a 90% en peso.

Sustitutos de la lágrima

- 20 El término "sustituto de la lágrima" se refiere a moléculas o composiciones que lubrican, "humedecen", se aproximan a la consistencia de las lágrimas endógenas, ayudan a la acumulación natural de lágrimas o proporcionan de otro modo un alivio temporal de los signos o síntomas del ojo seco y de las afecciones tras su administración ocular. Una variedad de sustitutos de lágrimas son conocidos en la técnica e incluyen, pero sin limitación: polioles monoméricos, tal como glicerol, propilenglicol y etilenglicol; polioles poliméricos, tal como polietilenglicol; ésteres de celulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilcelulosa; dextranos, tal como el dextrano 25 70; proteínas solubles en agua, tal como la gelatina; polímeros vinílicos, tal como el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona y la povidona; y carbómeros, tal como el carbómero 934P, el carbómero 941, el carbómero 940 y el carbómero 974P. Existen numerosos sustitutos de la lágrima disponibles en el mercado, entre los que se incluyen los ésteres de celulosa, tal como Bion Tears®, Celluvisc®, Genteal®, OccuCoat®, Refresh®, Systane®, Teargen II®, Tears Naturale®, Tears Natural II®, Tears Naturale Free® y TheraTears®; y alcoholes polivinílicos tal como Akwa Tears®, HypoTears®, Moisture Eyes®, Murine Lubricating®, y Visine Tears®, Soothe®. Los sustitutos de la lágrima también pueden estar compuestos por parafinas, tal como los ungüentos comerciales Lacri-Lube®. Otros ungüentos disponibles en el mercado que se utilizan como sustitutos de la lágrima incluyen Lubrifresh PM®, Moisture Eyes PM® y Refresh PM®.

- 35 El sustituto de la lágrima en las formulaciones de la invención comprende hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa o HPMC). La concentración de HPMC es de aproximadamente 0,25%.

Por ejemplo, sin limitación, un sustituto de las lágrimas que comprende hidroxipropilmetilcelulosa es el colirio lubricante GenTeal®. GenTeal® (CibaVision - Novartis) es un colirio lubricante estéril que contiene hidroxipropilmetilcelulosa 3 mg/g y se conserva con perborato sódico. Se proporcionan otros ejemplos de una lágrima a base de HPMC.

- 40 En una realización preferente, el sustituto lagrimal, o uno o más componentes del mismo, es una solución acuosa que tiene una viscosidad en un intervalo que optimiza la eficacia del soporte de la película lagrimal mientras minimiza la borrosidad, el apelmazamiento del párpado, etc. preferentemente, la viscosidad del sustituto lagrimal, o de uno o más componentes del mismo, oscila entre 1-150 centipoise (cpi), por ejemplo, 5-150 cpi, 5-130 cpi, 30-130 cpi, 50-120 cpi, 60-115 cpi (o cualquier valor específico dentro de dichos intervalos). En una realización particular, la viscosidad del sustituto de lágrimas, o de uno o más componentes del mismo, es de aproximadamente 70-90 cpi, o cualquier valor específico dentro de dicho intervalo (por ejemplo, sin limitación, 85 cpi).

- 45 La viscosidad puede medirse a una temperatura de 20° C +/- 1° C utilizando un viscosímetro de cono y placa Brookfield modelo VDV-III Ultra+ con un husillo CP40 o equivalente con una tasa de cizallamiento de aproximadamente 22,50 +/- aproximadamente 10 (1/seg), o un viscosímetro Brookfield modelo LVDV-E con un husillo SC4-18 o equivalente con una tasa de cizallamiento de aproximadamente 26 +/- aproximadamente 10 (1/seg). Alternativamente, la viscosidad puede medirse a 25° C +/- 1° C utilizando un viscosímetro de cono y placa Brookfield modelo VDV-III Ultra+ con un husillo CP40 o equivalente con una velocidad de corte de aproximadamente 22,50 +/- aproximadamente 10 (1/seg), o un viscosímetro Brookfield modelo LVDV-E con un husillo SC4-18 o equivalente con una velocidad de corte de aproximadamente 26 +/- aproximadamente 10 (1/seg).

- 55 En algunas realizaciones, el sustituto de la lágrima, o uno o más componentes del mismo, se tamponan a pH 7,0, con una sal adecuada (por ejemplo, sales de fosfato). El sustituto de la lágrima puede comprender además uno o más ingredientes, incluyendo sin limitación, glicerol, propilenglicerol, glicina, borato de sodio, cloruro de magnesio y cloruro de zinc.

Sales, tampones y conservantes

Las formulaciones de la presente invención también pueden contener sales aceptables para uso farmacéutico, agentes de tampón o conservantes. Los ejemplos de dichas sales incluyen las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, bórico, fórmico, malónico, succínico y similares. Dichas sales también pueden prepararse como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tal como las de sodio, potasio o calcio. Algunos ejemplos de agentes de tampón son fosfato, citrato, acetato y ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES).

Para el ajuste del pH, preferentemente a un pH fisiológico, pueden ser especialmente útiles los tampones. Pueden añadirse tampones adecuados, tal como el ácido bórico, el borato de sodio, el citrato de potasio, el ácido cítrico, el bicarbonato de sodio, el TRIS y diversos tampones de fosfato mixtos (incluidas las combinaciones de Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 and KH_2PO_4) y sus mezclas. Son preferentes los tampones de borato. Generalmente, los tampones se utilizarán en cantidades que oscilan entre 0,05 y 2,5 por ciento en peso, y preferentemente, entre 0,1 y 1,5 por ciento.

Las formulaciones tópicas comprenden además un conservante. Un conservante es cloruro de benzalconio. El cloruro de benzalconio se describe mejor como: Cloruro de N-bencil-N-(C8-C18 alquilo)-N,N-dimetilamonio. El conservante es cloruro de benzalconio o su derivado, tal como Polyquad (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.407.791). Se añade una cantidad suficiente de conservante a la composición oftálmica para garantizar la protección contra contaminaciones secundarias durante el uso causadas por bacterias y hongos.

Las formulaciones de cetirizina de la invención comprenden cloruro de benzalconio 0,01%.

Agentes potenciadores de la viscosidad y demulcentes

A las formulaciones de cetirizina de la invención pueden añadirse agentes que aumentan la viscosidad. Los ejemplos de estos agentes incluyen los polisacáridos, tal como el ácido hialurónico y sus sales, el sulfato de condroitina y sus sales, los dextranos, diversos polímeros de la familia de la celulosa, los polímeros de vinilo y los polímeros de ácido acrílico.

Las formulaciones de cetirizina de la invención pueden comprender demulcentes oftálmicos y/o polímeros potenciadores de la viscosidad seleccionados entre uno o más de los siguientes: derivados de la celulosa como carboximetilcelulosa (0,01% a 5%) hidroxietilcelulosa (0,01% a 5%), hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa (0,01% a 5%), y metilcelulosa (0,02% a 5%); dextrano 40 / 70 (0,01% a 1%); gelatina (0,01% a 0,1%); polioles como glicerina (0,01% a 5%), polietilenglicol 300 (0,02% a 5%), polietilenglicol 400 (0,02% a 5%), polisorbato 80 (0,02% a 3%), propilenglicol (0,02% a 3%), alcohol polivinílico (0,02% a 5%), y povidona (0,02% a 3%); ácido hialurónico (0,01% a 2%); y sulfato de condroitina (0,01% a 2%).

La viscosidad de las formulaciones oftálmicas estables de cetirizina de la invención puede medirse de acuerdo con procedimientos estándar conocidos en la técnica, tal como el uso de un viscosímetro o reómetro. Un experto en la técnica reconocerá que factores como la temperatura y la velocidad de cizallamiento pueden afectar a la medición de la viscosidad. En una realización particular, la viscosidad de las formulaciones oftálmicas se mide a 20° C +/- 1° C utilizando un viscosímetro de cono y placa Brookfield modelo VDV-III Ultra+ con un husillo CP40 o equivalente con una tasa de cizallamiento de aproximadamente 22,50 +/- aproximadamente 10 (1/seg), o un viscosímetro Brookfield modelo LVDV-E con un husillo SC4-18 o equivalente con una tasa de cizallamiento de aproximadamente 26 +/- aproximadamente 10 (1/seg). En otra realización, la viscosidad de las formulaciones oftálmicas de la invención se mide a 25° C +/- 1° C utilizando un viscosímetro de cono y placa Brookfield modelo VDV-III Ultra+ con un husillo CP40 o equivalente con una tasa de cizallamiento de aproximadamente 22,50 +/- aproximadamente 10 (1/seg), o un viscosímetro Brookfield modelo LVDV-E con un husillo SC4-18 o equivalente con una tasa de cizallamiento de aproximadamente 26 +/- aproximadamente 10 (1/seg).

Potenciadores de la tonicidad

La tonicidad se ajusta, si es necesario, por lo general mediante agentes que aumentan la tonicidad. Estos agentes pueden ser, por ejemplo, de tipo iónico y/o no iónico. Los ejemplos de potenciadores iónicos de la tonicidad son los haluros de metales alcalinos o terrestres, como, por ejemplo, CaCl_2 , KBr , KCl , LiCl , NaI , NaBr o NaCl , Na_2SO_4 o ácido bórico. Los agentes no iónicos que aumentan la tonicidad son, por ejemplo, la urea, el glicerol, el sorbitol, el manitol, el propilenglicol o la dextrosa. Las soluciones acuosas de la presente invención suelen ajustarse con agentes de tonicidad para aproximarse a la presión osmótica de los fluidos lacrimales normales, que equivale a una solución de cloruro sódico al 0,9% o a una solución de glicerol al 2,5%. Es preferente una osmolalidad de aproximadamente 225 a 400 mOsm/kg, más preferentemente de 280 a 320 mOsm.

Ejemplos de formulaciones

- 5 En ciertas realizaciones, las formulaciones de cetirizina son estables a temperaturas que oscilan de aproximadamente 20 a 30 °C durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas o al menos 7 semanas. En otras realizaciones, las formulaciones de cetirizina son estables a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 20 y 30 °C durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses o al menos 12 meses. En una realización, la formulación es estable durante al menos 3 meses a 20-25 °C.
- 10 En otras realizaciones, las formulaciones de cetirizina son estables a temperaturas que oscilan de aproximadamente 2 a 8 °C durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 14 meses, al menos 16 meses, al menos 18 meses, al menos 20 meses, al menos 22 meses o al menos 24 meses. En una realización, la formulación es estable durante al menos 2 meses entre 2 y 8 °C.
- 15 En otras realizaciones, las formulaciones de cetirizina son estables a temperaturas de aproximadamente -20 °C durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 14 meses, al menos 16 meses, al menos 18 meses, al menos 20 meses, al menos 22 meses o al menos 24 meses. En una realización, la formulación es estable durante al menos 6-12 meses a -20 °C.
- 20 En una realización particular, una formulación de cetirizina de la invención es estable a temperaturas de aproximadamente 20-30 °C a concentraciones de hasta el 0,10% durante al menos 3 meses. En otra realización, la formulación es estable a temperaturas de aproximadamente 2-8 °C en concentraciones de hasta el 0,10% durante al menos 6 meses.

Procedimientos de uso

- 25 Las formulaciones de cetirizina de la invención son útiles para el tratamiento y la prevención de los signos y síntomas tanto de la fase aguda (es decir, estacional) como de las reacciones inflamatorias de la fase tardía (es decir, crónica, persistente o refractaria) de la conjuntivitis alérgica, tal como el picor ocular, el enrojecimiento y la hinchazón de los párpados, así como los síntomas nasales asociados. Las formulaciones de la invención también son útiles para el tratamiento y la prevención de los signos y síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica, tal como el picor, el goteo de la nariz, los estornudos, la congestión nasal/sinusal y los ojos rojos, acuosos y/o con picor.
- 30 La invención proporciona procedimientos para tratar o prevenir la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis alérgica en un individuo que la necesita, que comprenden la administración tópica a la superficie ocular del individuo de una formulación oftálmica que comprende una cantidad eficaz de cetirizina. En ciertas realizaciones, la administración de cetirizina en el ojo de un individuo que necesita tratamiento o prevención de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis también es eficaz para mitigar o reducir uno o más síntomas nasales asociados a la alergia (por ejemplo, picor, goteo nasal, estornudos y/o congestión nasal/sinusal). La administración tópica de las formulaciones oftálmicas directamente en el ojo de un individuo reducirá significativamente los signos y síntomas nasales a través del drenaje de la superficie ocular hacia la cavidad nasal a través del conducto nasolagrimal (Véase, por ejemplo, Abelson et al., Clin. Ther. 25(3), 931-947 (2003) Spangler et al., Clin. Ther. 25(8), 2245-2267 (2003); y Crampton et al., Clin Ther. Nov; 24(11):1800-8 (2002). Además, se requiere una cantidad significativamente menor de agente activo para tratar los síntomas nasales cuando se instila a través del ojo de un individuo en comparación con la administración a través de la nariz del individuo.
- 35 El individuo es preferentemente un ser humano, pero puede ser otro mamífero, por ejemplo un perro, un gato, un caballo, un conejo, un ratón, una rata o un primate no humano.
- 40 Las formulaciones de la presente invención contienen una cantidad de cetirizina que es eficaz para el uso previsto (es decir, para mitigar los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis). En ciertas realizaciones, la administración una vez al día de las formulaciones de la presente invención es eficaz para mitigar los síntomas de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis. Sin embargo, las dosis particulares también se seleccionan en función de una serie de factores como la edad, el sexo, la especie y el estado del individuo. Las cantidades efectivas también pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo in vitro o de modelos animales. El término "cantidad eficaz" significa una cantidad de cetirizina que es suficiente para eliminar o reducir un síntoma de conjuntivitis alérgica y/o rinoconjuntivitis. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es la cantidad suficiente para el tratamiento o la prevención de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis. "Tratamiento" en este contexto se refiere a la reducción o mejora de al menos un síntoma de conjuntivitis alérgica y/o rinoconjuntivitis. "Prevención" en este contexto se refiere a una reducción de la frecuencia o un retraso en la aparición de los síntomas asociados con la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis, en relación con un individuo que no recibe la composición.
- 45 La cantidad efectiva de cetirizina en la formulación dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de la tasa de entrega del compuesto desde la formulación. Las dosis particulares también pueden variar en función de la gravedad de la afección que se desea aliviar. Debe entenderse, además, que para cualquier
- 50
- 55

individuo en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. Normalmente, el régimen de dosificación se determinará mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

5 Los ejemplos de regímenes de dosificación que pueden utilizarse en los procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación, una vez al día, dos veces al día, tres veces y cuatro veces al día. En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende administrar una formulación de cetirizina de la invención al ojo del individuo una vez al día. En algunas realizaciones, la administración es de 2 a 4 veces al día.

10 En ciertas realizaciones, la administración una vez al día (q.d.) es eficaz para mitigar los síntomas de la alergia ocular y/o nasal. Sin embargo, las dosis particulares también pueden seleccionarse en función de una serie de factores como la edad, el sexo, la especie y el estado del individuo. Las cantidades efectivas también pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo in vitro o de modelos animales.

15 En una realización particular, una formulación que comprende cetirizina como único agente activo en la formulación se administra al ojo de un individuo que necesita tratamiento o prevención de una conjuntivitis alérgica y/o rinoconjuntivitis una vez al día (q.d.). En ciertas realizaciones, la formulación combinada se administra de dos a cuatro veces al día.

Empacado

20 Las formulaciones de la presente invención pueden empacarse como un producto de dosis única o un producto multidosis. El producto de dosis única es estéril antes de abrir el recipiente y toda la composición del recipiente está destinada a ser consumida en una sola aplicación en uno o ambos ojos de un paciente. El uso de un conservante antimicrobiano para mantener la esterilidad de la composición tras la apertura del recipiente es generalmente innecesario.

25 Los productos multidosis también se esterilizan antes de abrir el recipiente. Sin embargo, dado que el recipiente de la composición puede abrirse muchas veces antes de que se consuma toda la composición que contiene, los productos de múltiples dosis deben tener suficiente actividad antimicrobiana para garantizar que las composiciones no se contaminen con microbios como resultado de la apertura y manipulación repetidas del recipiente. El nivel de actividad antimicrobiana requerido para este fin es bien conocido por los expertos en la materia, y se especifica en publicaciones oficiales, tal como la Farmacopea de los Estados Unidos ("USP") y las publicaciones correspondientes en otros países. En esas publicaciones se describen detalladamente las especificaciones para la conservación de los productos farmacéuticos oftálmicos contra la contaminación microbiana y los procedimientos para evaluar la eficacia conservadora de formulaciones específicas. En Estados Unidos, las normas de eficacia de los conservantes se denominan generalmente requisitos "USP PET". (El acrónimo "PET" significa "prueba de eficacia de los conservantes")

35 El uso de una disposición de empaqueo de dosis única elimina la necesidad de un conservante antimicrobiano en las composiciones, lo cual es una ventaja significativa desde una perspectiva médica, porque los agentes antimicrobianos convencionales utilizados para conservar las composiciones oftálmicas (por ejemplo, el cloruro de benzalconio) pueden causar irritación ocular, particularmente en pacientes que sufren de condiciones de ojo seco o irritación ocular preexistente. Sin embargo, las modalidades de empaqueo monodosis disponibles en la actualidad, tal como los viales de plástico de pequeño volumen preparados mediante un procedimiento conocido como "formar, llenar y sellar", presentan varias desventajas para los fabricantes y los consumidores. Las principales desventajas de los sistemas de empaqueo monodosis son las cantidades mucho más grandes de materiales de envasado que se requieren, lo que es tanto un desperdicio como un coste, y la incomodidad para el consumidor. Además, existe el riesgo de que los consumidores no desechen los recipientes monodosis tras la aplicación de una o dos gotas en los ojos, tal como se les indica, sino que guarden el recipiente abierto y la composición restante para un uso posterior. Este uso inadecuado de los productos monodosis crea un riesgo de contaminación microbiana del producto monodosis y un riesgo asociado de infección ocular si se aplica una composición contaminada a los ojos.

45 Aunque las formulaciones de esta invención se formulan preferentemente como soluciones acuosas "listas para uso", se contemplan formulaciones alternativas dentro del alcance de esta invención. De este modo, por ejemplo, los principios activos, los tensioactivos, las sales, los agentes quelantes u otros componentes de la solución oftálmica, o las mezclas de los mismos, pueden ser liofilizados o suministrados de otro modo como un polvo seco o un comprimido listo para su disolución (por ejemplo, en agua desionizada o destilada). Debido a la naturaleza de autoconservación de la solución, no se requiere agua estéril.

Kits

55 La presente invención proporciona un recipiente o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de una formulación de cetirizina líquida o liofilizada de la invención (es decir, una formulación que comprende cetirizina sola como se describe en la presente memoria). En una realización, la formulación es una formulación acuosa de cetirizina. En una realización, la formulación es liofilizada. En las realizaciones preferentes, la formulación líquida o liofilizada es estéril. En una realización, el kit comprende una formulación líquida o liofilizada de la invención, en uno o más recipientes, y uno o más otros profilácticos útiles para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica y/o la

rinoconjuntivitis alérgica. El otro u otros profilácticos pueden estar en el mismo recipiente que la cetirizina o en otro u otros recipientes. Preferentemente, la cetirizina se formula a una concentración de aproximadamente 0,05% (p/v) a aproximadamente 1,0% (p/v) y es adecuada para la administración tópica ocular.

- 5 En ciertas realizaciones, el kit comprende además instrucciones de uso para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica y/o la rinoconjuntivitis alérgica (por ejemplo, utilizando las formulaciones de cetirizina de la invención solas o en combinación con otro agente profiláctico o terapéutico), así como los efectos secundarios y la información de dosificación para una o más vías de administración. Opcionalmente, se adjunta a dichos recipientes un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, que refleja la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana. Aunque el material de instrucciones suele incluir materiales escritos o impresos, no se limita a ellos. 10 Cualquier medio capaz de almacenar dichas instrucciones y comunicarlas a un usuario final está contemplado en esta invención. Tales medios incluyen, pero sin limitación, medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, discos magnéticos, cintas, cartuchos, chips), medios ópticos (por ejemplo, CD ROM), y similares. Dichos medios pueden incluir direcciones de sitios de Internet que proporcionen dicho material de instrucciones.
- 15 En otra realización, esta invención proporciona kits para el empaquetado y/o almacenamiento y/o uso de las formulaciones descritas en la presente memoria, así como kits para la práctica de los procedimientos descritos en la presente memoria. Los kits pueden estar diseñados para facilitar uno o más aspectos del envío, el uso y el almacenamiento.

Ejemplos

Ejemplo 1: la cetirizina (0,1%) previene el picor ocular asociado a la conjuntivitis alérgica

- 20 Se realizó un estudio doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia de la cetirizina 0,1% (N=15) en comparación con el vehículo (N=16). Los individuos se sometieron a 2 visitas de selección (una de valoración y confirmación de alérgenos) seguidas de una visita de evaluación de medicamentos. En la visita de evaluación del fármaco, se instiló una gota de la medicación del estudio enmascarada en cada ojo y se realizaron evaluaciones de confort. Dieciséis horas después, los individuos fueron desafiados con el alérgeno y se tomaron evaluaciones 25 alérgicas. Los resultados se presentan en las Tablas 1 y 2 y en las Figuras 1-2. La puntuación del picor ocular oscila de 0, sin picor, a 4, picor intenso. La puntuación de confort oscila de 0, muy cómoda, a 10, muy incómoda (Nota: La gota de alergia más incómoda disponible en el mercado = 4). Los resultados demuestran que una sola gota de solución oftálmica de cetirizina (0,1%) fue eficaz para prevenir el picor ocular asociado a la conjuntivitis alérgica cuando se administró 16 horas antes de la provocación conjuntival con alérgenos (CAC), pero tuvo escaso efecto en la reducción del enrojecimiento conjuntival (Figuras 1A y 1B). Las diferencias entre los grupos de cetirizina y vehículo fueron tanto 30 clínicas (diferencia de ≥ 1 unidad) como estadísticamente significativas ($P < 0,05$). Además, tal como se muestra en la Tabla 2, y en la Figura 2, la formulación de cetirizina fue cómoda (es decir, bien tolerada) por los individuos.

Tabla 1: Puntuaciones medias de picor ocular (escala 0-4) luego de CAC 16 horas después de la dosis

Estadística	Punto de tiempo	HCl Cetirizina 0,1% (N=15)	Vehículo (N=16)	Diferencia media (cetirizina-vehículo)	valor p
Media (SD)	Pre-CAC	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00	1,0000
	3 minutos	1,67 (1,12)	2,36 (0,58)	-0,69	0,0191
	5 minutos	1,52 (1,12)	2,56 (0,60)	-1,04	0,0051
	7 minutos	1,45 (1,02)	2,47 (0,72)	-1,02	0,0031

Tabla 2: Puntuaciones medias de confort de gota (escala 0-10)

Estadística	Punto de tiempo	HCl Cetirizina 0,1% (N=15)	Vehículo (N=16)	Diferencia media (cetirizina-vehículo)	valor p
Media (SD)	Tras la instilación	0,47 (0,68)	0,72 (1,49)	-0,25	0,3908
	1 minuto	0,37 (0,49)	0,84 (1,80)	-0,47	0,1572
	2 minutos	0,47 (0,63)	0,81 (1,53)	-0,34	0,2467
	5 minutos	0,20 (0,41)	0,13 (0,34)	0,07	0,5981
	10 minutos	0,27 (0,46)	0,31 (0,70)	-0,04	0,7864

Ejemplo 3: Evaluación de los efectos de la formulación de cetirizina al 0,1% (de la invención) y de las formulaciones oftálmicas tópicas de cetirizina/fluticasona (no de la invención) sobre los signos de la conjuntivitis alérgica utilizando el modelo murino de anafilaxia activa inducida por ambrosía

5 La conjuntivitis alérgica estacional (conjuntivitis de la fiebre del heno) se desarrolla en un subconjunto de individuos atópicos (aquellos con una disposición genética de hipersensibilidad a los alérgenos). Los signos y síntomas de la enfermedad son provocados por alérgenos transportados por el aire (por ejemplo, ambrosía, polen de árboles y hierbas, caspa de animales). La conjuntivitis alérgica estacional es la forma más común de enfermedad alérgica ocular
10 y puede representar hasta el 90% de los trastornos alérgicos observados.

Los signos y síntomas oculares más comunes y molestos asociados a la conjuntivitis alérgica son el picor y el enrojecimiento. Son frecuentes la hinchazón, la secreción mucosa y el lagrimeo excesivo. En la conjuntivitis alérgica, los alérgenos transportados por el aire presuntamente se disuelven en la película lagrimal, atraviesan la conjuntiva y luego se unen a los anticuerpos IgE adheridos a la superficie del mastocito conjuntival para desencadenar una
15 respuesta alérgica. Esta adhesión provoca la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores químicos que provocan los signos y síntomas de la enfermedad alérgica. Algunas de estas sustancias, tal como las histaminas y las prostaglandinas, afectan directamente a los vasos sanguíneos y los nervios, mientras que otras influyen en la migración de células inflamatorias como los neutrófilos, los eosinófilos y los macrófagos, provocando la inflamación.

El principal mediador químico implicado en la producción de síntomas oculares es la histamina. Se han identificado
20 varios tipos de histamina en la conjuntiva humana. La estimulación de los receptores H1 produce principalmente picor, mientras que la estimulación de los receptores H2 produce principalmente vasodilatación (enrojecimiento). Sin embargo, los estudios con antihistamínicos conocidos por ser altamente específicos para los receptores H1 han sugerido que los receptores H1 también pueden tener un efecto secundario en el enrojecimiento.

El propósito de este estudio fue investigar el potencial de las formulaciones combinadas de cetirizina/fluticasona para
25 prevenir los signos de conjuntivitis alérgica en un modelo de anafilaxia activa murino. En este modelo, los ratones son sensibilizados sistémicamente al alérgeno de ambrosía corto (SRW) y luego son desafiados mediante la instilación de SRW en los ojos. El tratamiento terapéutico se administra tras la sensibilización pero antes de la provocación tópica. Los alérgenos presentes en el preparado de SRW reticular los anticuerpos IgE unidos a los mastocitos conjuntivales provocando la degranulación y la liberación de histamina y otros mediadores alérgicos, que a su vez producen los
30 signos y síntomas característicos de la conjuntivitis alérgica.

Cuatro formulaciones de prueba, que contenían una combinación de 0,1% de cetirizina/0,005% de fluticasona ("dosis
35 baja"), una combinación de 0,25% de cetirizina/0,01% de fluticasona ("dosis alta"), 0,1% de cetirizina o 0,005% de fluticasona, se compararon con el vehículo solo (1% de polietilenglicol 400, NF; 0,2% de fosfato sódico dibásico, anhidro, USP; 0,25% de hipromelosa, USP; 0,1% de polisorbato 80, NF; 1,8% de glicerina, USP; 0,025% de edetato disódico, USP; 0,01% de cloruro de benzalconio, NF (pH 7,0)) y dos controles positivos comerciales, Pred Forte® (acetato de prednisolona 1%) y Pataday® (olopatadina 0,2%).

La sensibilización sistémica al alérgeno de ambrosía corta (SRW) se indujo mediante la inyección sistémica de SRW
40 más adyuvante de alumbre en ratones Balb/c (día 1), y mediante la administración de gotas tópicas de SRW en los días 19-21. Se administró un tratamiento farmacológico tópico ocular diariamente los días 19-21 después de la inyección de SRW. Después de 3 días de tratamiento, se evaluó a los animales en busca de signos de conjuntivitis alérgica en respuesta a la provocación con la administración tópica de SRW. Las evaluaciones clínicas incluyeron hiperemia conjuntival, quemosis, secreción e hinchazón del párpado, cada una de ellas calificada biomicroscópicamente en una escala de gravedad de 0 a 4.

Después de 3 días de tratamiento farmacológico, los animales tratados con la combinación de 0,1% de Cetirizina/0,005% de Fluticasona demostraron la menor gravedad en tres signos clínicos (hiperemia conjuntival, quemosis e hinchazón del párpado) en comparación con Cetirizina o Fluticasona solas o en comparación con la mayoría de los otros grupos de tratamiento. La cetirizina o la fluticasona solas no produjeron efectos significativos en el tratamiento.

La reducción de los signos clínicos en respuesta a la provocación de SRW después de 3 días de tratamiento con la combinación Cetirizina 0,1%/0,005% Fluticasona fue estadísticamente significativa menor que la Fluticasona sola para la hiperemia ($p \leq 0,001$), la quemosis ($p \leq 0,01$), la hinchazón del párpado ($p \leq 0,03$) y la puntuación clínica total ($p \leq 0,01$); y que la Cetirizina sola para la quemosis ($p \leq 0,05$). Además, casi se alcanzó la significación estadística frente a la cetirizina sola para la puntuación clínica total ($p = 0,06$). Inesperadamente, la reducción con la combinación fue mayor de lo que cabía esperar por la eficacia de los componentes individuales.

Además, la combinación de Cetirizina al 0,1%/0,005% de Fluticasona funcionó mejor que el esteroide (Pred Forte®) o el antihistamínico (Pataday®), productos comerciales utilizados como controles positivos en este estudio. Además, la concentración más alta de la combinación (0,25% de cetirizina/0,01% de fluticasona) fue mínimamente eficaz en este modelo bajo este régimen de dosificación y condiciones.

Los resultados de este estudio indican que se puede lograr un beneficio clínico sustancial con la combinación de dosis bajas de Cetirizina/Fluticasona sobre sus componentes individuales, sobre la combinación de dosis altas y sobre los productos comerciales líderes existentes.

Diseño experimental:

Tabla 3: Calendario de procedimientos

Procedimiento	Día 0	Día 19	Día 20	Día 21	Día 26
Examen ocular	X			X	
Inyección SRW	X				
SRW tópico		X	X	X	
Dosificación		X	X	X	
Desafío				X	
Observaciones sobre el comportamiento				X	
Fotografías				X	
Eutanasia					X
Enucleaciones oculares					X

Sensibilización

El día 0, los animales recibieron inyecciones que contenían una suspensión de 50 µg de alérgeno de ambrosía corta (SRW, Greer, Lenoir, NC, USA) en 25 µL de alum (gel de hidróxido de aluminio). Se logró una sensibilización adicional mediante una dosis tópica de 1 mg de SRW en 5 µl de PBS los días 19 y 20 después de la inyección.

Dosificación

En los días 19 a 21, se administró el tratamiento tópico una vez al día. Los ratones fueron dosificados tópicamente en la córnea central utilizando una micropipeta calibrada, con una gota de tratamiento de 5 µl en cada ojo. Los grupos de dosis se indican en la tabla siguiente:

Desafío

En el día 21, veinte minutos después de la dosis de tratamiento ocular, los animales fueron desafiados con dosis tópicas de 1000 µg de suspensión de SRW en 5 µl de PBS en cada ojo. SRW se preparó fresco y se utilizó dentro de las 3 horas siguientes a la mezcla, y se mezcló bien antes de la administración para garantizar la homogeneidad.

5 Tabla 4: Artículos de prueba/control

Número de grupo	Número de animales	Artículo de prueba	Volumen por dosis
1	8	0,1% de Cetirizina/0,005% de Fluticasona	5 µL
2	8	0,25% de Cetirizina/0,01% de Fluticasona	5 µL
3	8	0,1% de Cetirizina	5 µL
4	8	0,005% de Fluticasona	5 µL
5	8	Olopatadina HCl 0,2% (Pataday®)	5 µL
6	8	Pred. acetato 1% (Pred Forte®)	5 µL
7	8	Control con vehículo	5 µL

Procedimientos experimentales:

Se realizaron exámenes oftálmicos en la línea de base (entrada al estudio) de acuerdo con la Escala de Calificación de la Irritación Ocular (Apéndice 1) para verificar que los ojos no mostraran ningún signo de irritación ocular.

10 También se realizaron exámenes oftálmicos el día 21, 15 minutos después de la provocación con alérgenos. Los exámenes se realizaron bajo microscopio de disección, e incluyeron hiperemia conjuntival, quemosis, lágrima/descarga e hinchazón del párpado, cada uno de ellos calificado en una escala de 0 a 4 (se permitieron 0,5 unidades para cualquier puntuación ocular).

15 No hubo hallazgos oftálmicos anormales en ninguno de los animales utilizados en el estudio y no hubo muertes no programadas durante este estudio.

Recolección/conservación de tejidos y análisis estadístico

20 Inmediatamente después de la eutanasia (inhalación de CO₂ y dislocación cervical), se recogieron los ojos y el tejido del párpado circundante y se colocaron inmediatamente en paraformaldehído al 4% durante 24 horas, tras lo cual se transfirieron a etanol al 70% para su almacenamiento antes de incrustarlos en parafina y seccionarlos para la histología.

Se realizó un promedio de ambos ojos de cada animal y se realizaron promedios de todos los animales de un grupo para obtener una puntuación promedio de cada grupo de tratamiento para cada parámetro de medición. Las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se determinaron mediante la prueba t de 2 colas y 2 muestras.

25 RESULTADOS

Los exámenes de referencia del día 0 aseguraron que ninguno de los ratones presentaba ningún tipo de enrojecimiento, hinchazón o lagrimeo.

30 Después de 3 días de tratamiento farmacológico, los animales tratados con la combinación de 0,1% de Cetirizina/0,005% de Fluticasona demostraron la menor gravedad en tres de los cuatro signos clínicos (hiperemia conjuntival, quemosis e hinchazón del párpado) en comparación con la Cetirizina o la Fluticasona solas, y en comparación con la mayoría de los otros grupos de tratamiento. La puntuación clínica total (suma de las puntuaciones de todos los signos clínicos en ambos ojos) fue más baja en el grupo de la combinación de 0,1% de Cetirizina/0,005% de Fluticasona en comparación con todos los demás grupos de tratamiento. La cetirizina o la fluticasona solas no produjeron efectos significativos en el tratamiento.

35 La reducción de los signos clínicos en respuesta a la provocación de SRW después de 3 días de tratamiento con la combinación de 0,1% de Cetirizina/0,005% de Fluticasona fue estadísticamente significativa menor que la Fluticasona

sola para la hiperemia ($p \leq 0,001$), la quemosis ($p \leq 0,01$), la hinchazón del párpado ($p \leq 0,03$) y la puntuación clínica total ($p \leq 0,01$); y que la Cetirizina sola para la quemosis ($p \leq 0,05$). Se alcanzó una significación límite frente a la cetirizina sola para la puntuación clínica total ($p = 0,06$).

- 5 Inesperadamente, la combinación de dosis alta de 0,25% de Cetirizina/0,01% de Fluticasona fue menos eficaz que la combinación de dosis baja en este modelo para todos los signos clínicos, con la excepción de un efecto sobre la quemosis. La única disminución estadísticamente significativa de cualquier signo clínico tras el tratamiento combinado de dosis altas fue para la quemosis en comparación con la fluticasona sola ($p \leq 0,05$).

- 10 En estas condiciones de tratamiento (3 días de dosificación una vez al día), ninguno de los artículos de control positivo de la prueba, Pred Forte (acetato de prednisolona 1%), un esteroide, ni Pataday (olopatadina 0,2%), el principal antihistamínico, produjeron efectos significativos en el tratamiento, con la excepción de una disminución de la quemosis producida por la olopatadina, comparable al efecto observado con la combinación de 0,1% de Cetirizina/0,005% de Fluticasona. Este efecto de quimioterapia fue estadísticamente diferente al de la fluticasona sola ($p \leq 0,05$).

Los resultados se resumen en la Tabla 5 a continuación y en las Figuras 24-28.

- 15 Tabla 5: Resumen de resultados

Grupo de tratamiento	Hiperemia conjuntival		Quemosis		Descarga		Edema del párpado		Puntuación clínica total	
	Promedio	SEM	Prom.	SEM	Prom.	SEM	Prom.	SEM	Prom.	SEM
0,1% de Cetirizina/ 0,005% de Fluticasona	1,00	0,11	1,22	0,11	1,38	0,12	1,56	0,09	10,31	0,66
0,25% de Cetirizina/ 0,01% de Fluticasona	1,53	0,14	1,28	0,15	1,41	0,18	1,69	0,27	11,63	1,09
0,1% de Cetirizina	1,34	0,17	1,59	0,14	1,66	0,21	1,78	0,15	12,75	1,00
0,005% de Fluticasona	1,78	0,15	1,66	0,09	1,34	0,15	1,97	0,14	13,50	0,80
0,2% de Olopatadina HCl (Pataday®)	1,47	0,25	1,19	0,19	1,53	0,15	1,63	0,16	11,63	1,34
0,1% de Pred. acetato (Pred Forte®)	1,61	0,14	1,50	0,12	1,79	0,26	1,93	0,28	12,86	1,43
Control con vehículo	1,53	0,20	1,38	0,13	1,56	0,24	1,94	0,18	12,81	1,19

Conclusión:

- 20 La combinación de dosis bajas de 0,1% de Cetirizina/0,005% de Fluticasona fue la más eficaz para prevenir los signos de conjuntivitis alérgica en el modelo de sensibilización murino a la ambrosía. Ninguno de los componentes de la combinación utilizados por separado, a las mismas concentraciones, produjo un efecto sustancial del tratamiento. La combinación de dosis bajas, evaluada después de 3 días de tratamiento y 15 minutos después de la provocación con ambrosía, redujo la hiperemia conjuntival, la quemosis y la hinchazón del párpado, y dio lugar a la puntuación de resumen clínico más baja de cualquiera de las ramas de tratamiento, incluyendo la cetirizina o la fluticasona solas, y los oftalmológicos comerciales Pataday® y Pred Forte®.

- 25 Inesperadamente, la concentración más alta de la combinación (0,25% de cetirizina/0,01% de fluticasona) fue mínimamente eficaz en este modelo bajo este régimen de dosificación y condiciones. Estos resultados indican que la formulación de 0,1% de Cetirizina/0,005% de Fluticasona tiene un excelente potencial para la prevención y el tratamiento de la conjuntivitis alérgica y que puede lograrse un beneficio clínico sustancial con la combinación de Cetirizina/Fluticasona sobre cualquiera de los dos medicamentos utilizados por separado.

- 30 En resumen, los resultados favorecieron sistemáticamente la combinación de 0,1% de Cetirizina/0,005% de Fluticasona (dosis baja) por encima de los componentes individuales solos, así como de la combinación de dosis alta (0,25% de Cetirizina/0,01% de Fluticasona), lo cual es sorprendente porque un experto en la técnica podría esperar que la formulación de dosis más alta funcionara al menos igual de bien, si no mejor, que la formulación de dosis baja.

La combinación de dosis bajas también funcionó mejor de lo que cabría esperar a partir de los resultados de los componentes individuales, mostrando así un efecto sinérgico entre la cetirizina y la fluticasona

Además, la combinación de dosis bajas funcionó mejor que los principales antihistamínicos y esteroides oculares conocidos - estos resultados confirman la eficacia de la combinación específica de cetirizina/fluticasona en las concentraciones de dosis bajas preferentes.

5

Por último, la combinación de dosis bajas fue más eficaz que sus ramas de comparación en todos los criterios de valoración, incluida la puntuación total compuesta ocular.

Ejemplo 6: Estabilidad de la formulación de cetirizina al 0,10%

Las Tablas 8-9 siguientes muestran que una formulación de cetirizina al 0,1% fue estable durante al menos tres meses tanto a temperatura ambiente (Tabla 8) como a temperaturas más altas (Tabla 9).

10

Las concentraciones de cetirizina se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Las impurezas se muestran como "tiempo de retención relativo" o RRT en la tabla, que relaciona el pico desconocido con el tiempo de elución del pico principal, la cetirizina (o la fluticasona). En ningún momento las impurezas totales superaron el 1%. La esterilidad, las partículas y la eficacia del conservante se determinaron sólo en el punto de tiempo inicial, ya que deberían permanecer inalterados siempre que el recipiente sellado no se vea comprometido.

15

Los datos expuestos en la presente memoria demuestran que la formulación de cetirizina es estable sin la inclusión de una ciclodextrina u otro compuesto solubilizante. Sin suscribir a ninguna teoría, la estabilidad se logró minimizando/excluyendo la adición de contra-iones o tampones a base de metales que pudieran promover la formación de sales, la precipitación o la degradación a base de metales.

20

Tabla 8: Pruebas de estabilidad de la solución oftálmica de 0,10% de cetirizina/0,01% de cloruro de benzalconio (p/v): 25°C / 60% HR (QA 10/13/2008) Lote #: 04262008@18

Prueba	Límites Especificaciones	Inicial	T = 1 mes	T = 2 mes	T = 3 mes
		9 de junio de 2008	9 de julio de 2008	11 de agosto de 2008	10 de septiembre de 2008
Aspecto (contenido)	Solución clara e incolora a ligeramente amarilla	Cumple: Solución transparente e incolora	Cumple: Solución transparente e incolora	Cumple: Solución transparente e incolora	Cumple: Solución transparente e incolora
Aspecto (integridad del recipiente)	No se observan fugas, el recipiente está intacto	Cumple: No hay fugas, el recipiente está intacto	Cumple: No hay fugas, el recipiente está intacto	Cumple: No hay fugas, el recipiente está intacto	Cumple: No hay fugas, el recipiente está intacto
Ensayo: Cantidad reivindicada en la etiqueta de cetirizina: 0,10% (p/v) (equivalente a 0,1188% de diclorhidrato de cetirizina)	NLT 90,0% y NMT 110,0% de la cantidad reivindicada en la etiqueta (LC)	99,2 % LC	99,5 % LC	99,7 % LC	99,4 % LC
Ensayo de ketotifeno	Ausencia de Activos	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
Impurezas (totales, impurezas de ketotifeno, impurezas de cetirizina)	Informar individual \geq 0,05%	RRT a 0,93: 0,06 %	RRT a 0,90: 0,06 %	RRT a 0,67: 0,07 %	RRT a 0,63: 0,09 %
	Informar total	RRT a 1,1: 0,15 %	RRT a 1,60: 0,06 %	RRT a 0,91: 0,06 %	RRT a 0,92: 0,05 %

ES 2 910 374 T3

Prueba	Límites Especificaciones	Inicial	T = 1 mes	T = 2 mes	T = 3 mes
		9 de junio de 2008	9 de julio de 2008	11 de agosto de 2008	10 de septiembre de 2008
		Total: 0,2 %	RRT a 2,11: 0,06 %	RRT a 1,10: 0,05 %	RRT a 1,08: 0,05 %
			Total: 0,2 %	RRT a 1,11: 0,09 %	RRT a 1,10: 0,09 %
				RRT a 2,33: 0,06 %	RRT a 1,56: 0,08 %
				Total: 0,30 %	Total: 0,40 %
Ensayo: Cantidad reivindicada en la etiqueta de Cloruro de benzalconio: 0,01% (p/v)	NLT 85,0% y NMT 115% de la cantidad reivindicada en la etiqueta	99,4 % LC	94,6 % LC	100,0 % LC	94,7 % LC
pH	5,5 ± 0,5	5,7	6,0	6,0	5,9
Osmolalidad	Informar	253 mOsm/Kg.H20	253 mOsm/Kg.H20	253 mOsm/Kg.H20	252 mOsm/Kg.H20
Esterilidad	Cumple los criterios de la USP	Pasa			
Materia en Partículas	Número de partículas con diámetro de:	Pasa			
	≥ 10 µm: NMT 50/ml				
	≥ 25 µm: NMT 5/ml				
	≥ 50 µm: NMT 2/ml				
Eficacia del conservante antimicrobiano	Informar	Pasa			

ES 2 910 374 T3

Tabla 9: Pruebas de estabilidad de la solución oftálmica de 0,10% de cetirizina/0,01% de cloruro de benzalconio (p/v): 40°C / 75% HR (QA 10/13/2008) (Lote #: 04262008@18)

Prueba	Límites Especificaciones	Inicial	1 mes	2 mes	3 mes
		9 de junio de 2008	9 de julio de 2008	11 de agosto de 2008	10 de septiembre de 2008
Aspecto (contenido)	Solución clara e incolora a ligeramente amarilla	Cumple: Solución transparente e incolora	Cumple: Solución transparente e incolora	Cumple: Solución transparente e incolora	Cumple: Solución transparente e incolora
Aspecto (integridad del recipiente)	No se observan fugas, el recipiente está intacto	Cumple: No hay fugas, el recipiente está intacto	Cumple: No hay fugas, el recipiente está intacto	Cumple: No hay fugas, el recipiente está intacto	Cumple: No hay fugas, el recipiente está intacto
Ensayo: Cantidad reivindicada en la etiqueta de cetirizina: 0,10% (p/v) (equivalente a 0,1188% de diclorhidrato de cetirizina)	NLT 90,0% y NMT 110,0% de la cantidad reivindicada en la etiqueta (LC)	99,2 % LC	99,6 % LC	100,1	99,4 % LC
Ensayo de ketotifeno	Ausencia de Activos	No detectado	No detectado	No detectado	No detectado
Impurezas (totales, impurezas de ketotifeno, impurezas de cetirizina)	Informar individual $\geq 0,05\%$	RRT a 0,93: 0,06 %	RRT a 0,90: 0,06 %	RRT a 0,67: 0,34 %	RRT a 0,63: 0,44 %
	Informar total	RRT a 1,1: 0,15 %	RRT a 2,11: 0,06 %	RRT a 0,78: 0,05 %	RRT a 0,92: 0,05 %
		Total: 0,2 %	Total: 0,1 %	RRT a 0,91: 0,06 %	RRT a 1,10: 0,09 %
				RRT a 1,10: 0,05 %	Total: 0,6 %
				RRT a 1,11: 0,09 %	
				RRT a 2,33: 0,06 %	
				Total: 0,70 %	
Ensayo: Cantidad reivindicada en la etiqueta de Cloruro de benzalconio: 0,01% (p/v)	NLT 85,0% y NMT 115% de la cantidad reivindicada en la etiqueta	99,4 % LC	92,9 % LC	99,1 % LC	96,8 % LC
pH	5,5 \pm 0,5	5,7	6,0	5,9	5,7
Osmolalidad	Informar	253 mOsm/Kg.H20	254 mOsm/Kg.H20	254 mOsm/Kg.H20	255 mOsm/Kg.H20

ES 2 910 374 T3

Prueba	Límites Especificaciones	Inicial	1 mes	2 mes	3 mes
		9 de junio de 2008	9 de julio de 2008	11 de agosto de 2008	10 de septiembre de 2008
Esterilidad	Cumple los criterios de la USP	Pasa			
Materia en Partículas	Número de partículas con diámetro de:	Pasa			
	≥ 10 µm: NMT 50/ml				
	≥ 25 µm: NMT 5/ml				
	≥ 25 µm: NMT 2/ml				
Eficacia del conservante antimicrobiano	Informar	Pasa			

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación oftálmica tópica que comprende clorhidrato o diclorhidrato de cetirizina en una cantidad de 0,05% (p/v) a 0,5% (p/v) calculada como base libre de cetirizina, en la que el clorhidrato o diclorhidrato de cetirizina es el único agente activo en la formulación y la cetirizina está formulada en un vehículo que comprende 1% p/v de Polietilenglicol 400, NF, 0,2% p/v de Fosfato sódico dibásico, anhidro, USP, 0,25% p/v de Hipromelosa, USP, 0,1% p/v de Polisorbato 80, NF, 1,2% a 1,8% p/v de Glicerina, USP, 0,025% p/v de Edetato disódico, USP, 0,01 % p/v Cloruro de benzalconio, NF, en la que el pH es de 7,0, la formulación es una solución acuosa y no contiene ciclodextrina u otro agente solubilizante.
- 10 2. La formulación oftálmica tópica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración de clorhidrato o diclorhidrato de cetirizina es de 0,1 a 0,25% p/v.
3. La formulación oftálmica tópica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento de los síntomas de la conjuntivitis alérgica, en la que la formulación oftálmica es para administración tópica en el ojo de un individuo que necesita dicho tratamiento.
- 15 4. La formulación oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica, en la que la formulación oftálmica es para administración tópica en el ojo de un individuo que necesita dicho tratamiento.
5. La formulación oftálmica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que los síntomas de la conjuntivitis alérgica son picor ocular, enrojecimiento e hinchazón de los párpados y síntomas nasales asociados.
- 20 6. La formulación oftálmica tópica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que la formulación oftálmica se administra una vez al día.
7. La formulación oftálmica tópica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que la formulación oftálmica se administra de dos a cuatro veces al día.

Figura 1A: Resultados de Estudio POC #1 de Alergia en Humanos (Picor Ocular 16 horas después de la dosis)

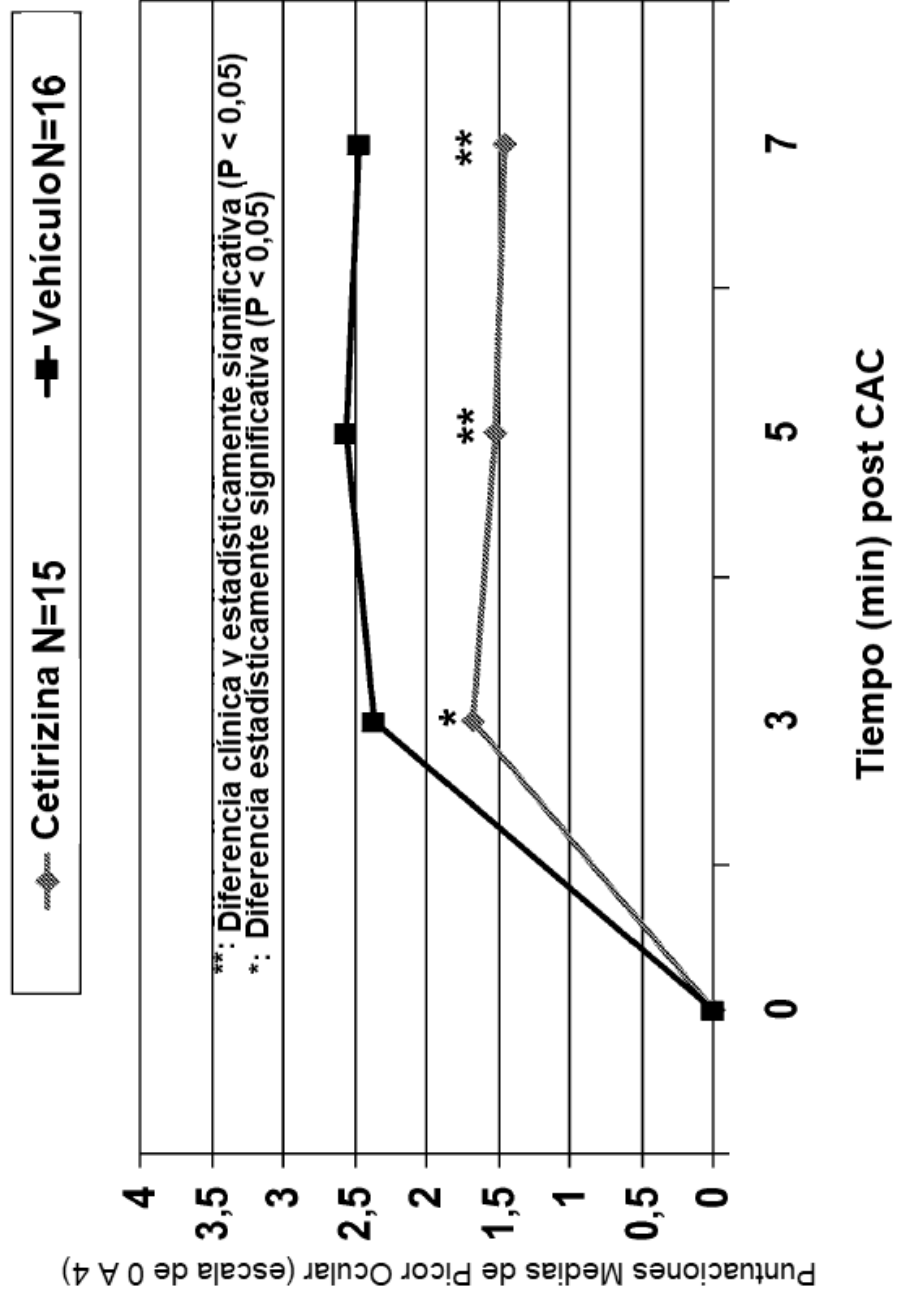


Figura 1B: Puntuaciones de enrojecimiento conjuntival

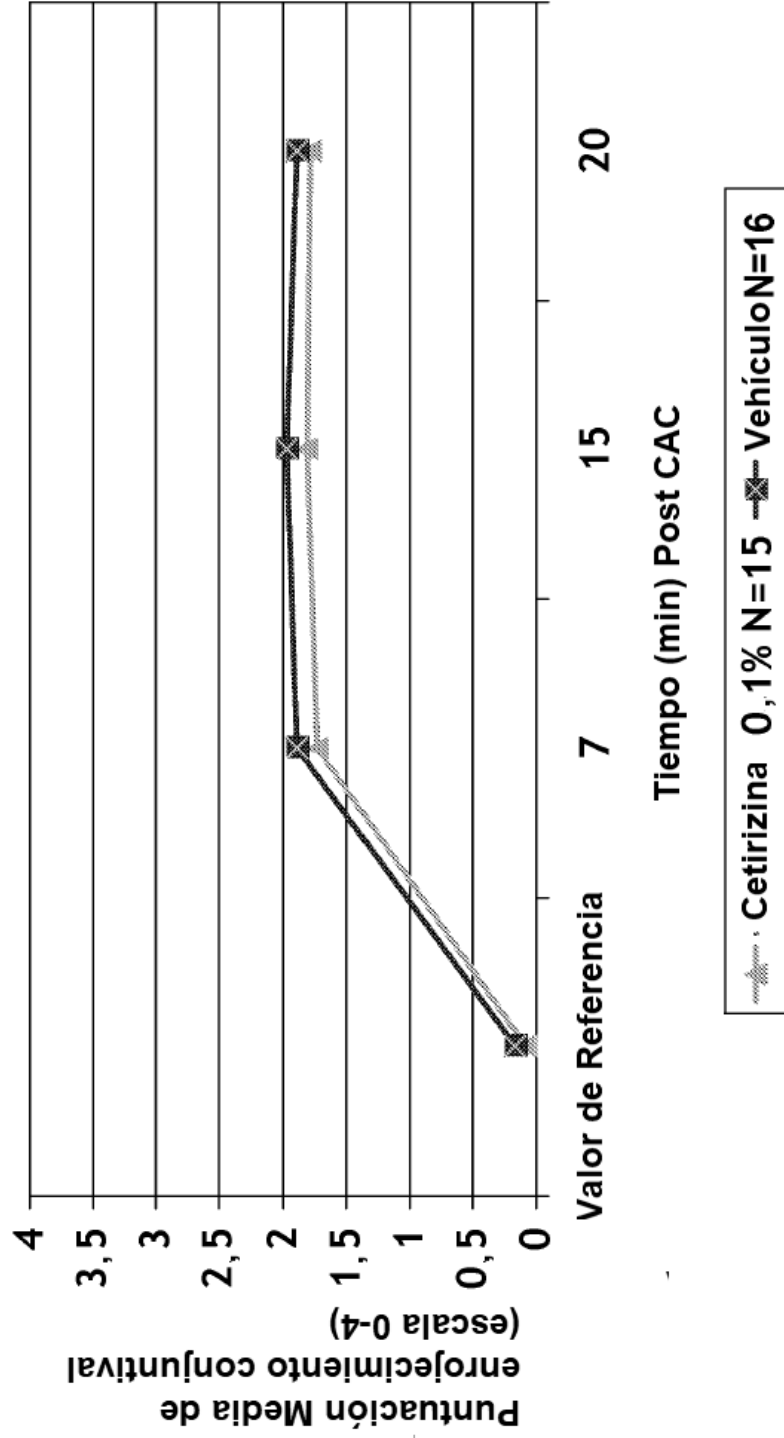
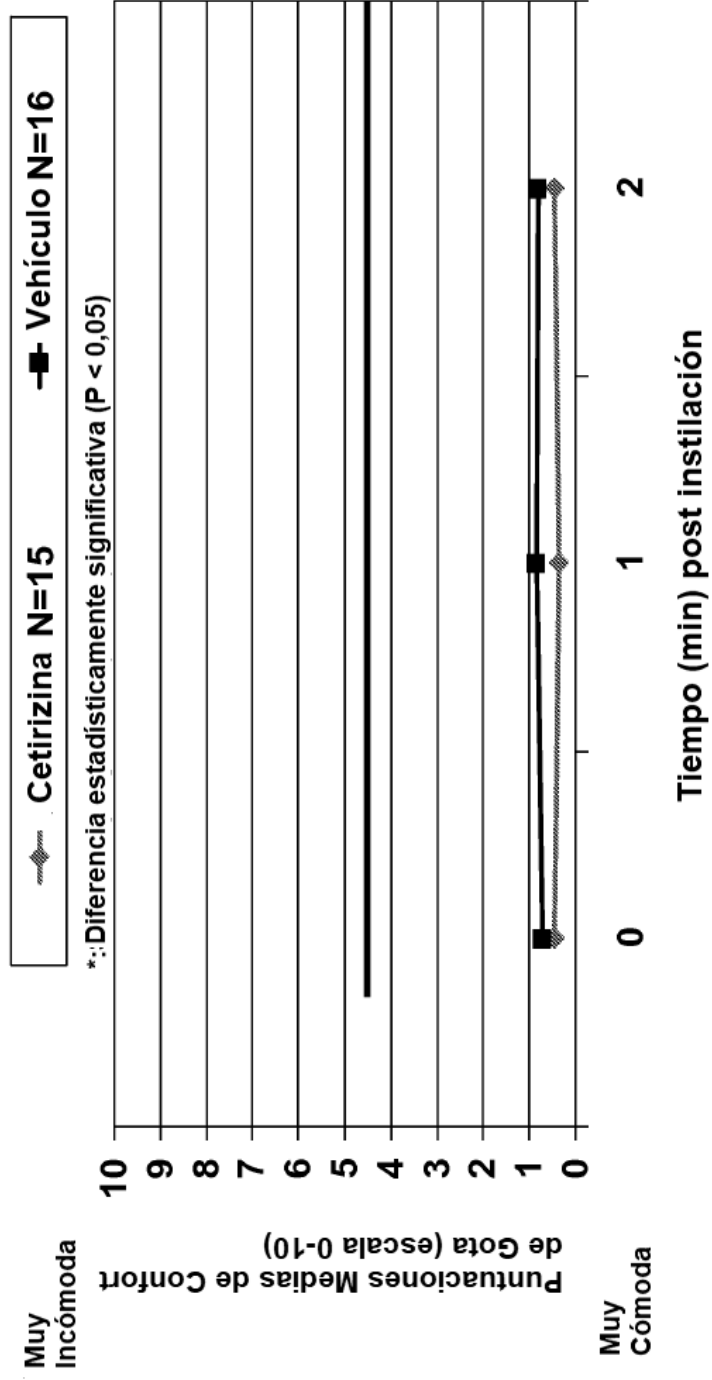


Figura 2: Resultados de Estudio POC #1 de Alergia en Humanos (Confort de Gota)



Nota: Gota para la Alergia Comercialmente Disponible Más Incómoda = 4

Figura 24

Signos Clínicos luego de 3 Días de Dosificación

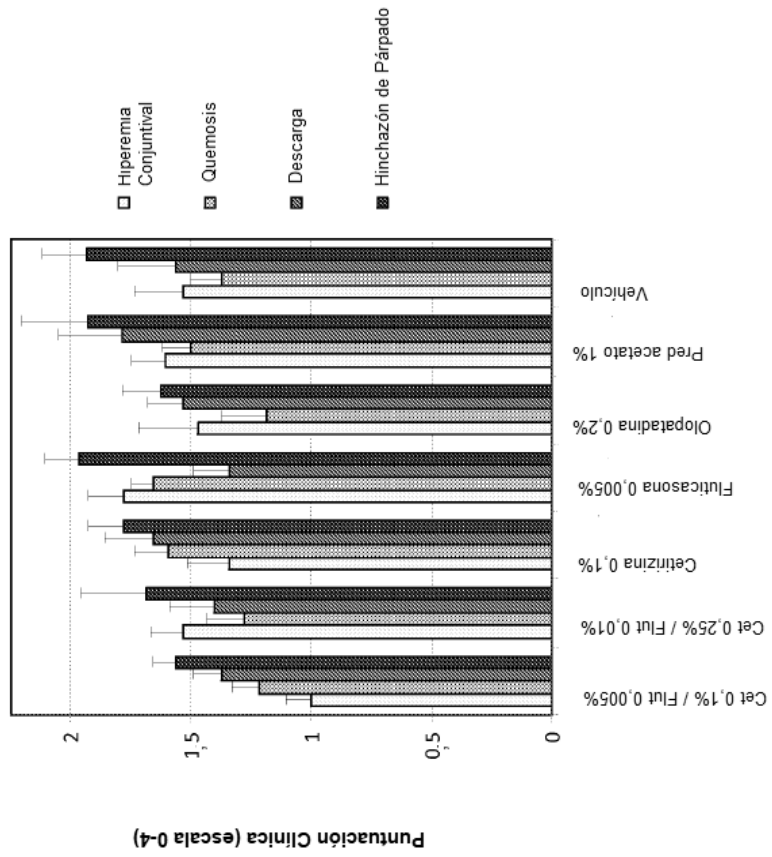


Figura 25

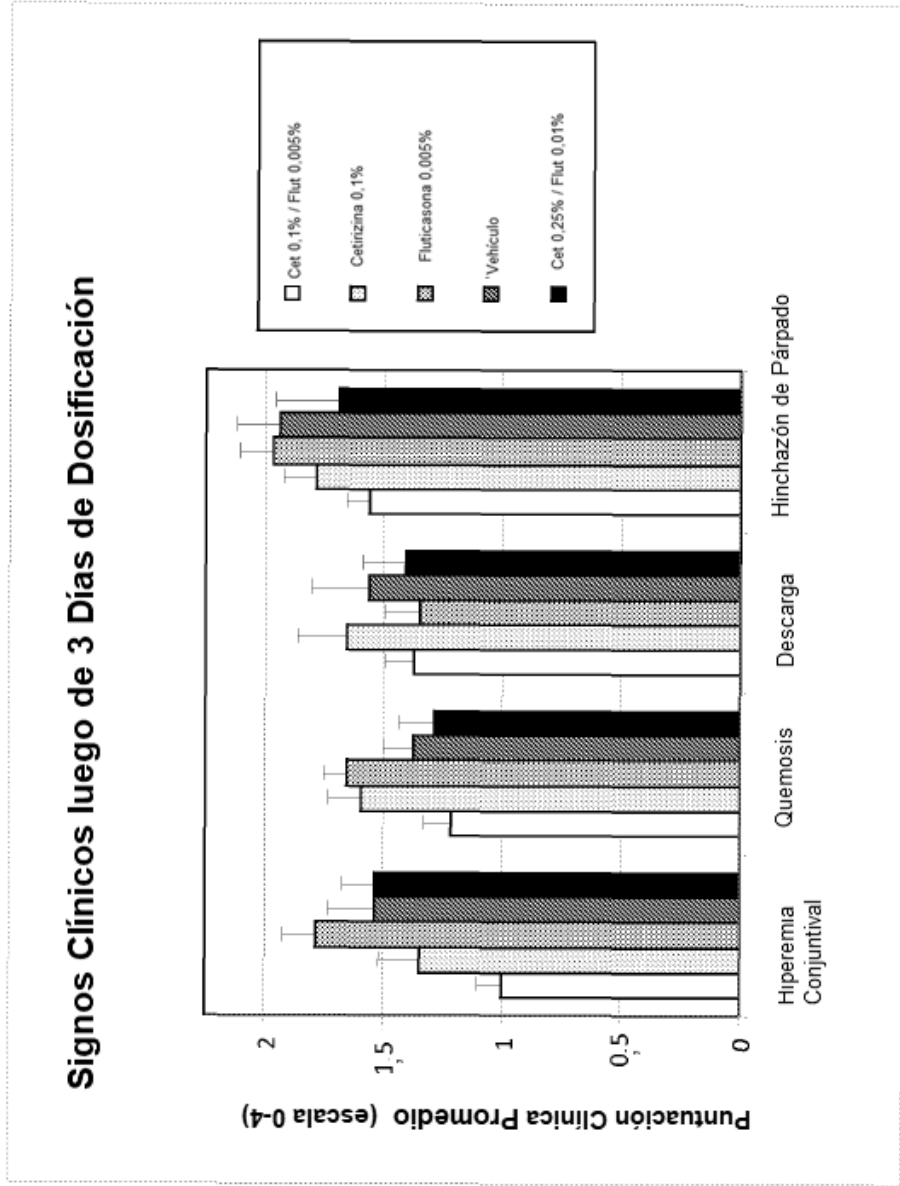


Figura 26

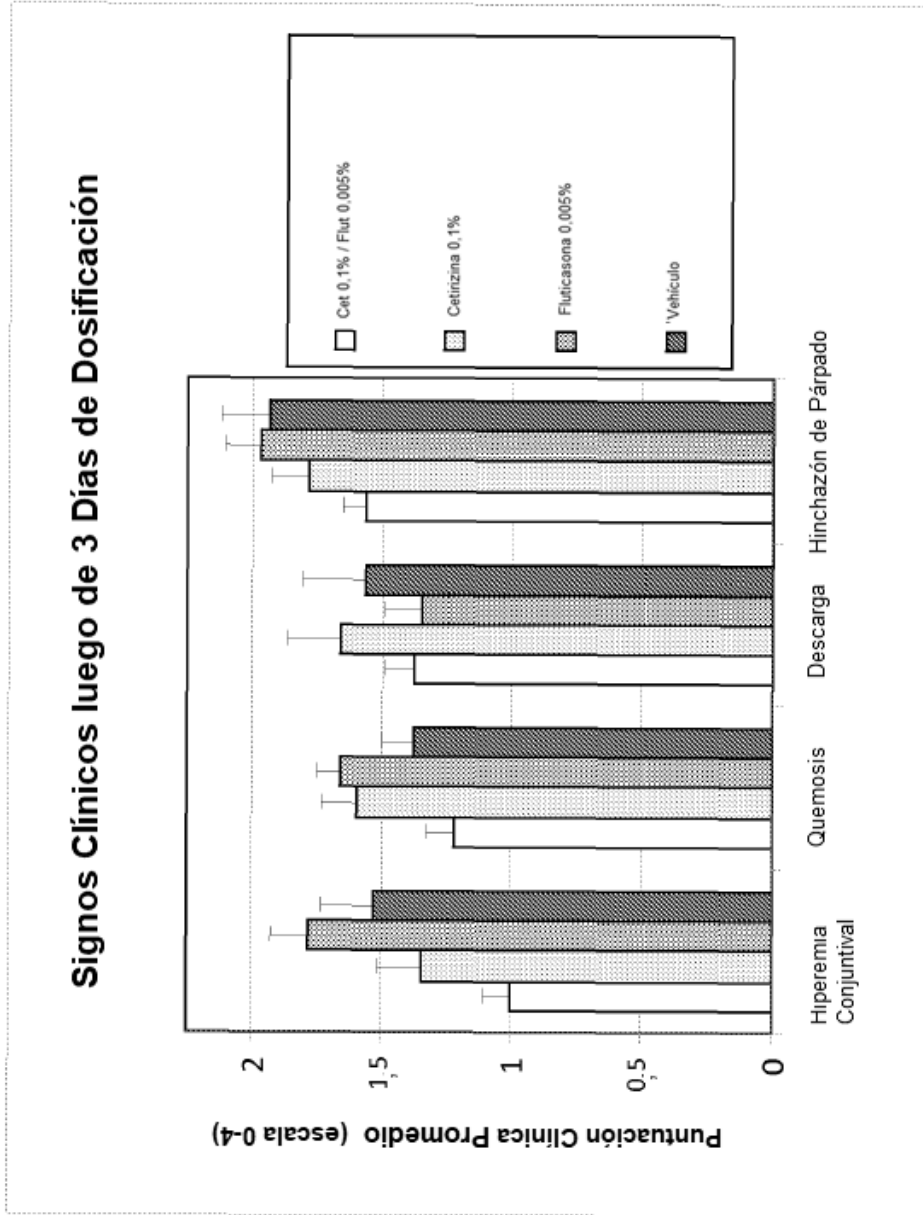


Figura 27

Suma de puntuaciones de examen clínico OU (escala 0-32)

Puntuación Clínica Total

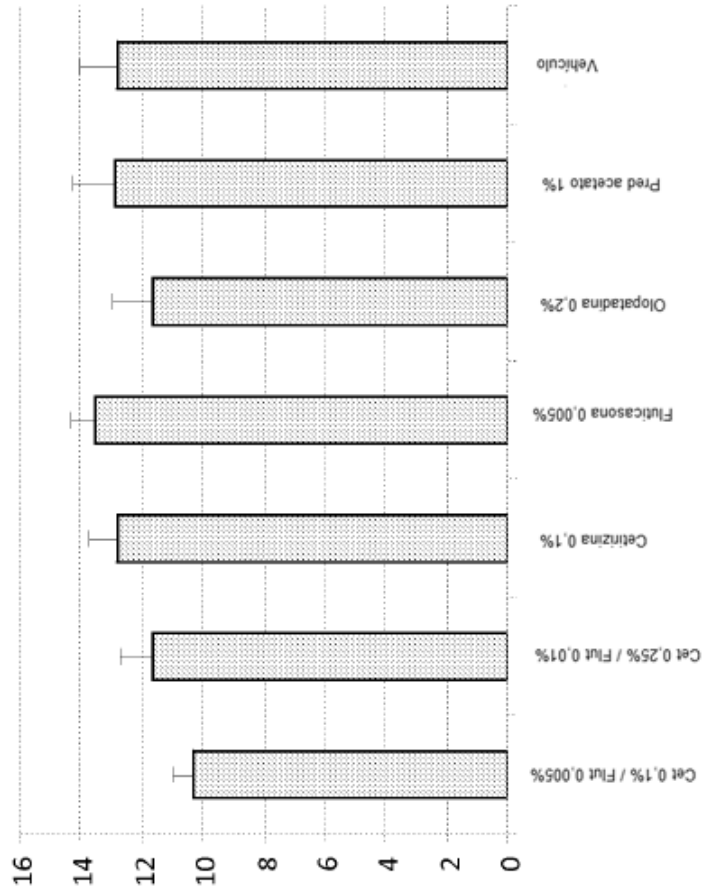


Figura 28

Puntuación Clínica Total

Suma de puntuaciones de examen clínico OU (escala 0-32)

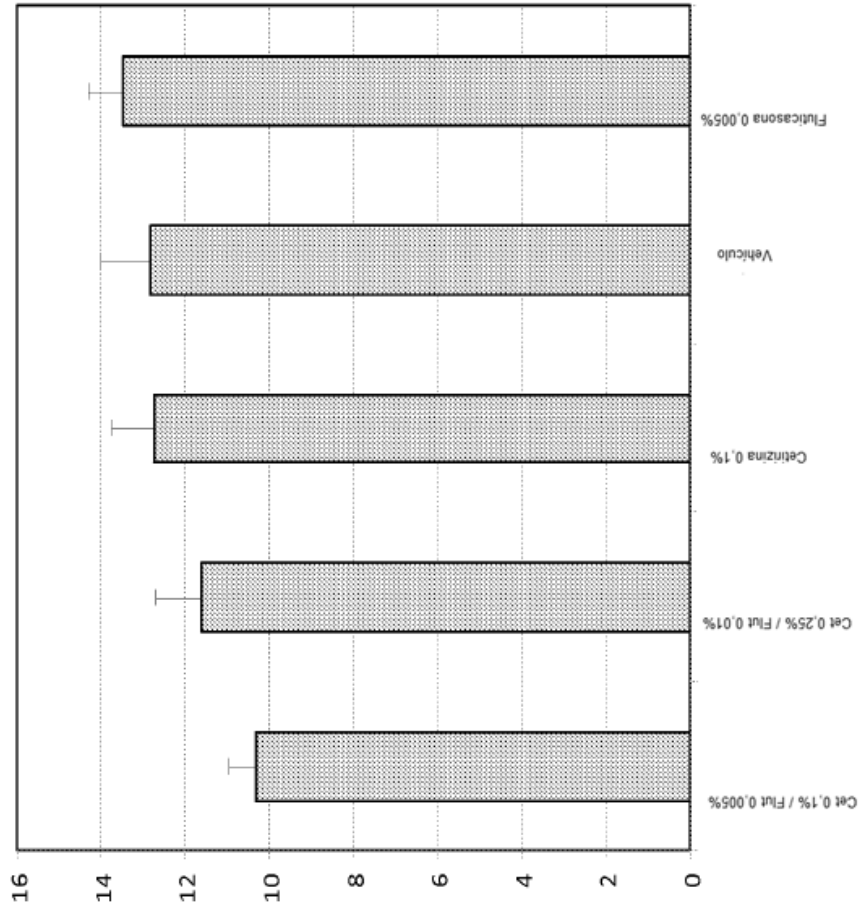


Figura 29: Cetirizina/Fluticasona: Evaluación de Confort

