



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0615384-4 B1



(22) Data do Depósito: 24/08/2006

(45) Data de Concessão: 18/06/2019

(54) Título: COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS DE CETOTIFENO ESTABILIZADAS E CONSERVADAS

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

(30) Prioridade Unionista: 26/08/2005 US 11/212,957.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): FU-PAO TSAO.

(86) Pedido PCT: PCT US2006033163 de 24/08/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/025094 de 01/03/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/02/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS DE CETOTIFENO ESTABILIZADAS E CONSERVADAS. A presente invenção refere-se a composições oftálmicas que compreendem cetotifeno, uma fonte de peróxido de hidrogênio que fornece uma quantidade de peróxido de hidrogênio de desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 0,1% (peso/volume), um ou mais estabilizadores de peróxido de hidrogênio oculares-compatíveis, HPMC e CMC, e processos para o tratamento e a prevenção de conjuntivite alérgica usando estas composições oftálmicas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS DE CETOTIFENO ESTABILIZADAS E CONSERVADAS".

[001] A presente invenção se refere a composições oftálmicas que compreendem Cetotifeno como um agente farmacologicamente ativo, uma fonte de peróxido de hidrogênio como um conservante e melhoradores de viscosidade específica para uso no tratamento de conjuntivite alérgica. As US 5,725,887 (a patente '887) e US 5,607,698 e o Pedido de Patente N° de série US 11/078,209, que são aqui expressamente incorporados como referência em sua totalidade, descrevem e reivindicam métodos para a conservação de soluções oftálmicas com o uso de peróxido de hidrogênio estabilizado sozinho ou juntamente com os agentes melhoradores de viscosidade, a hidroxipropil metilcelulose (HPMC) e a carboximetilcelulose (CMC) e as composições assim conservadas. No entanto, o peróxido de hidrogênio é um forte agente de oxidação. Muitas substâncias químicas ou fármacos não são compatíveis com o peróxido de hidrogênio, isto é, são suscetíveis à oxidação química pelo peróxido de hidrogênio. O Cetotifeno é um agente farmacologicamente ativo suscetível à oxidação química. As composições de cetotifeno estáveis que contêm o peróxido de hidrogênio como um conservante podem ser obtidas por formulação das composições a um pH ácido, por exemplo, a um pH de 3,5 a 6,0, como descrito no pedido de patente de Tsao, F., Wong, M. e Yen, S. depositado no mesmo dia que o presente pedido de patente. A aplicação das composições de cetotifeno estáveis mencionadas antes aos olhos, particularmente a altas concentrações de cetotifeno, por exemplo, cetotifeno a 0,05%, no entanto, pode provocar ardência nos olhos. Foi agora descoberto que o conforto nos olhos destas composições estáveis formuladas com altas concentrações de cetotifeno e HPMC pode ser melhorado pela adição de CMC. Além disso, foi descoberto que a

biodisponibilidade das composições estáveis de cetotifeno pode ser melhorada pela adição de HPMC sozinha ou combinada com CMC, fornecendo desse modo composições de cetotifeno estáveis, confortáveis que possuam eficiência clínica significativa que dura durante pelo menos 16 horas.

Sumário da Invenção

[002] Em um aspecto, é fornecida uma composição oftálmica que compreende:

- (a) um sal de cetotifeno;
- (b) uma fonte de peróxido de hidrogênio que fornece peróxido de hidrogênio em uma quantidade traço de desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 0,1% (peso/volume);
- (c) um ou mais estabilizadores de peróxido de hidrogênio ocularmente compatíveis;
- (d) hidroxipropil metilcelulose e
- (e) carboximetilcelulose de sódio, em que a composição está a um pH suficiente para estabilizar o sal de cetotifeno contra a oxidação pelo peróxido de hidrogênio.

[003] Em um outro aspecto, é fornecido um processo para o tratamento e a prevenção de conjuntivite alérgica que compreende administrar topicamente a um sujeito que sofre de ou que é suscetível à conjuntivite alérgica uma quantidade eficaz de uma composição oftálmica que compreende:

- (a) um sal de cetotifeno;
- (b) uma fonte de peróxido de hidrogênio que fornece peróxido de hidrogênio em uma quantidade traço de desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 0,1% (peso/volume);
- (c) um ou mais estabilizadores de peróxido de hidrogênio ocularmente compatíveis;
- (d) hidroxipropil metilcelulose e

e) carboximetilcelulose, em que a composição está a um pH suficiente para estabilizar o sal de cetotifeno contra a oxidação pelo peróxido de hidrogênio.

Descrição Detalhada da Invenção

[004] A presente invenção está dirigida a composições oftálmicas estáveis que compreendem um sal de cetotifeno, uma fonte de peróxido de hidrogênio que fornece peróxido de hidrogênio em uma quantidade traço de desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 0,1% (peso/volume), um ou mais estabilizadores de peróxido de hidrogênio ocularmente compatíveis, HPMC e CMC. As composições são formuladas a um pH suficiente para estabilizar o sal cetotifeno contra oxidação pelo peróxido de hidrogênio, por exemplo, a um pH de desde aproximadamente 3,5 até aproximadamente 6,0. Desse modo, a forma ácida de cetotifeno é mais estável do que a forma neutra de cetotifeno. A inclusão de CMC a composições de cetotifeno que contenham HPMC formuladas a um pH que estabiliza o cetotifeno contra a oxidação por peróxido de hidrogênio melhora o conforto das composições estabilizadas por aplicação aos olhos. As composições estabilizadas de cetotifeno que contêm tanto HPMC como CMC também possuem um coeficiente de distribuição que é aproximadamente três vezes superior às composições de cetotifeno/peróxido de hidrogênio que contêm glicerol (vide os Exemplos 1 e 3), indicando que a adição de HPMC e CMC a estas composições também pode melhorar a penetração do fármaco e aumentar a biodisponibilidade do fármaco. O fato de que a inclusão de HPMC e CMC às composições estabilizadas de cetotifeno pode melhorar a penetração do fármaco e aumentar a biodisponibilidade do fármaco é confirmada também por resultados de estudos clínicos aqui descritos que demonstram que estas composições são eficazes no tratamento e na prevenção da conjuntivite alérgica e possuem uma longa duração de ação com uma redução clinicamente

significativa da coceira persistindo até 16 horas depois da dosagem (Vide Exemplo 4). Em vista de sua eficiência química durante pelo menos 16 horas, as composições oftálmicas da presente invenção podem ser administradas uma vez ao dia.

[005] O sal de cetotifeno é, por exemplo, cloridrato de cetotifeno, bromidrato de cetotifeno, pamoato de cetotifeno, maleato de cetotifeno, sulfato de cetotifeno e fumarato de cetotifeno. Um sal de cetotifeno é o fumarato de cetotifeno. A concentração do sal de cetotifeno como cetotifeno é tipicamente de desde aproximadamente 0,01 até aproximadamente 0,1% (peso/volume, w/v) e é de preferência de desde aproximadamente 0,02 até aproximadamente 0,06% (peso/volume).

[006] As quantidades em traços de compostos peróxi estabilizados com um estabilizador para peróxido de hidrogênio, especialmente ácido dietileno triamina penta (metileno fosfônico) ou ácido 1-hidroxietilideno-1,1-difosfônico podem ser utilizadas como um conservante para as composições oftálmicas da invenção. Uma fonte de peróxido de hidrogênio é qualquer composto peróxi que é hidrolisado em água para produzir o peróxido de hidrogênio. Exemplos de fontes de peróxido de hidrogênio que forneceram uma quantidade resultante eficaz de peróxido de hidrogênio, incluem perborato de sódio, tetrahidratado, peróxido de sódio e peróxido de uréia. Foi descoberto que o ácido peracético, um composto peróxi orgânico, não pode ser estabilizado utilizando o presente sistema.

[007] A fonte de peróxido de hidrogênio está presente em uma quantidade suficiente para resultar em desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 0,1% (peso/volume) de peróxido de hidrogênio e preferivelmente de desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 0,01% (peso/volume). Como um exemplo, a fonte de peróxido de hidrogênio, perborato de sódio tetrahidratado, pode estar presente em uma quantidade de desde aproximadamente 0,005 até aproxima-

damente 0,5% (peso/volume).

[008] Um "estabilizador para peróxido de hidrogênio", como usado neste caso, significa qualquer um dos estabilizadores conhecidos de compostos peróxi que incluam fosfonatos, fosfatos, estanatos etc. Podem ser usados sais de ácidos fosfônicos fisiologicamente compatíveis, tais como o ácido dietileno triamina penta (metileno-fosfônico) e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos e o ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfônico e sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos. Outros estabilizadores de compostos peróxi úteis na prática da presente invenção são descritos na patente '887, entre outros, na coluna 5, linha 55 até coluna 6, linha 34.

[009] Os estabilizadores acima podem ser usados em quase todas as indicações mencionadas anteriormente às quais pode ser aplicada a invenção. No entanto, quando a solução for entrar em contato com uma lente de contato mole de hidrogel, devem ser evitados estabilizadores de estanato pois eles tendem a tornar "turva" a lente de contato mole. Quando o estabilizador peróxi for o ácido dietileno triamina penta (metileno-fosfônico), ele pode estar presente nas composições oftálmicas em uma quantidade de desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 0,02% (peso/volume) ou em uma quantidade entre aproximadamente 0,002 e aproximadamente 0,012% (peso/volume).

[0010] Quando o estabilizador peróxi for o ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfônico ele pode estar presente nas composições oftálmicas em uma quantidade entre aproximadamente 0,002 e aproximadamente 0,2% (peso/volume) da composição.

[0011] Os estabilizadores sem ser o ácido dietileno triamina penta (metileno-fosfônico) (comercializado pela Monsanto Company, St. Louis, Mo., sob a marca comercial DEQUEST 2060) e sais fisiologicamente compatíveis do mesmo e o ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfônico

e sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos são empregados em quantidades fisiologicamente toleráveis.

[0012] Os sais de metal alcalino-terroso solúveis podem ser usados nas composições em quantidades entre aproximadamente 0,002 e 0,2% (peso/volume) da composição ou entre aproximadamente 0,01% e 0,1% em peso da composição. Os sais solúveis em água de magnésio e de cálcio são os tais sais de metal alcalino-terroso. A adição de tais sais de metal alcalino-terroso solúveis aumenta a eficiência do conservante antifúngico em composições oftálmicas conservadas com baixas quantidades de peróxido de hidrogênio.

[0013] O pH da composição oftálmica estabilizada da presente invenção é ajustada até um valor de pH suficiente para estabilizar o sal de cetotifeno contra a oxidação pelo peróxido de hidrogênio, por exemplo, um pH de desde aproximadamente 3,5 até aproximadamente 6,0. Preferivelmente, o pH da composição oftálmica é de desde aproximadamente 3,8 até aproximadamente 5,5 e mais preferivelmente desde aproximadamente 4,0 até aproximadamente 5,3. Como um exemplo, o pH da composição oftálmica é de desde 3,5 até 6,0, de preferência de desde 3,8 até 5,5 e mais preferivelmente desde 4,0 até 5,3. O pH pode ser ajustado como desejado por incorporação de quantidades adequadas de ácido ou de base de uma natureza fisiologicamente tolerável nas quantidades empregadas, por exemplo, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

[0014] Podem estar presentes nas composições oftálmicas de acordo com a presente invenção um ou mais agentes melhoradores de tonicidade convencionais, substancialmente inertes, fisiologicamente aceitáveis. Tais agentes adequados incluem, por exemplo, manitol, sorbitol, glicerol, halogenetos de metal alcali, fosfatos, bifosfato e boratos. Preferidos são cloreto de sódio, fosfato monobásico de sódio e fosfato dibásico de sódio. A função de tais agentes melhoradores de

tonicidade é garantir a tonicidade fisiológica aproximada à composição que é instilada nos olhos ou para ajudar a garantir tal tonicidade por diluição se for necessária diluição antes do contato com os olhos em consequência do teor de peróxido como indicado acima.

[0015] De preferência suficientes agentes melhoradores de tonicidade estão presentes na solução de modo que esta seja substancialmente isotônica ou, tal que, por decomposição ou diluição do peróxido de hidrogênio ali, a composição resultante é substancialmente isotônica, por exemplo, substancialmente equivalente em tonicidade para uma solução aquosa de cloreto de sódio a 0,9% em peso. Preferivelmente, a quantidade de agente melhorador de tonicidade presente na composição oftálmica é de desde aproximadamente 0,01 até aproximadamente 1% (peso/volume).

[0016] As composições oftálmicas da presente invenção também compreendem ambos os agentes melhoradores de viscosidade, HPMC e CMC. Os graus adequados de HPMC são os produtos da marca Methocel A, E, F, J e K da Dow Chemical e os graus adequados de CMC são Akucell AF 2781, Aqualon 7H3SXF PH, 7L, 7M da Akzo Nobel, Aqualon. A concentração de HPMC nas composições da invenção é de desde aproximadamente 0,005 até aproximadamente 1% (peso/volume) e é de preferência de desde aproximadamente 0,1 até aproximadamente 0,5% (peso/volume). Em uma modalidade, a concentração de HPMC é de desde 0,1 até 0,5% (peso/volume). A concentração de CMC nas composições da invenção é de desde aproximadamente 0,005 até aproximadamente 0,5% (peso/volume) e é de preferência desde aproximadamente 0,05 até aproximadamente 0,4% (peso/volume). Em uma modalidade útil, a concentração de CMC é de desde 0,05 até 0,4% (peso/volume). Em uma modalidade particularmente útil, as concentrações de HPMC e de CMC na composição da presente invenção são de 0,3% e 0,10%, respectivamente.

[0017] Em uma modalidade, a composição oftálmica da presente invenção compreende: (a)

- (a) aproximadamente 0,0138 até aproximadamente 0,138% (peso/volume) de fumarato de cetotifeno;
- (b) aproximadamente 0,005 até aproximadamente 0,5% (peso/volume) de perborato de sódio,
- (c) aproximadamente 0,001 até aproximadamente 0,02% (peso/volume) de ácido dietileno triamina penta (metileno-fosfônico) e sais fisiológicos dos mesmos ou de aproximadamente 0,002 até aproximadamente 0,2% (peso/volume) de ácido 1-hidroxietileno-1,1-difosfônico e sais fisiológicos dos mesmos;
- (d) aproximadamente 0,005 até aproximadamente 1% (peso/volume) de HPMC e
- (e) aproximadamente 0,005 até aproximadamente 0,5% (peso/volume) de CMC, em que a composição está a um pH de desde aproximadamente 3,5 to até aproximadamente 6,0.

[0018] Em uma modalidade particularmente útil, a composição oftálmica da presente invenção compreende:

- (a) 0,069% (peso/volume) de fumarato de cetotifeno;
- (b) 0,028% (peso/volume) de perborato de sódio tetrahidratado;
- (c) 0,006% (peso/volume) de ácido dietileno triamina penta (metileno-fosfônico);
- (d) 0,30% (peso/volume) de HPMC;
- (e) 0,10% (peso/volume) de CMC e
- (f) 0,64% (peso/volume) de NaCl, em que o pH da composição é de desde 4,0 até 5,3. É adicionada água purificada para perfazer o total até 100% .

[0019] As composições oftálmicas da presente invenção também são caracterizadas por sua estabilidade extraordinária, até mesmo sob condições aceleradas, por exemplo, por aquecimento das soluções até

100 °C durante 24 horas. Assim, o prazo de validade destas composições é melhorado. Além disso, as presentes composições são caracterizadas por tolerabilidade fisiológica subsequente à decomposição de peróxido de hidrogênio.

[0020] Uma outra vantagem na utilizações do peróxido de hidrogênio em composições oftálmicas é que a quantidade em traços de peróxido de hidrogênio, especialmente menores do que 100 ppm, é destruída logo que entra em contato com os olhos. Por exemplo, a catalase existente no tecido do olho irá provocar a ruptura do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio. Como resultado, a composição, depois da aplicação, torna-se isenta de conservante e minimiza bastante as reações adversas. Os problemas associados com outros conservantes, tal como a incapacidade de romper compostos inócuos, são eliminados.

[0021] As composições da invenção podem ser obtidas de qualquer maneira convencional. Por exemplo, todos os componentes sem ser o peróxido de hidrogênio e a água podem ser colocados em um recipiente e peróxido de hidrogênio novo, de preferência concentrado, adicionado ao mesmo com misturação. Alternativamente, os componentes secos podem ser esfregados com uma pequena porção de estabilizador líquido, então o restante do adicionado, seguido pelo peróxido de hidrogênio e a maior parte da água. Outros componentes, por exemplo, agentes de ajuste de tonicidade podem então ser adicionados ou a composição formada pode ser adicionada a tais agentes.

[0022] Em uma modalidade de preparação da composição, a HPMC é adicionada a um recipiente que contém água, aquecida e misturada a uma temperatura de 80 a 90°C até dispersa seguida pela adição de CMC e misturada até ser dissolvida. A solução que contém os dois polímeros é então esterilizada a uma temperatura de pelo menos 121°C. A solução final estéril é resfriada até a temperatura ambi-

ente e misturada até ser dissolvida. O fumarato de cetotifeno e o cloreto de sódio são adicionados a um recipiente separado e misturados até serem dissolvidos. A solução de fumarato de cetotifeno e cloreto de sódio é então filtrado de maneira estéril para o recipiente que contém a solução de HPMC/CMC e misturada até ser dissolvida. A mistura é então completada até o volume final com água filtrada estéril e o pH é ajustado pela adição de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio. Um versado na técnica estará ciente das numerosas variações na maneira de formular as composições da invenção.

[0023] Um outro aspecto da presente invenção está dirigido a um método para o tratamento e a prevenção de conjuntivite alérgica. O método compreende administrar a um sujeito que sofre de, ou que é suscetível a, conjuntivite alérgica uma quantidade da composição oftálmica mencionada antes.

[0024] Em uma modalidade deste método, a composição oftálmica pode ser aplicada diretamente aos olhos, de preferência na forma de colírio para o tratamento e a redução da coceira nos olhos devida à conjuntivite alérgica e para o tratamento e a redução de sinais ou de quaisquer sintomas de conjuntivite alérgica sazonal. A dosagem da composição oftálmica vai depender da gravidade da conjuntivite alérgica e da concentração do sal de cetotifeno na composição e pode ser facilmente determinada por um versado na técnica. Tipicamente, entre uma e dez, ou entre uma e cinco, ou entre uma e três gotas são administradas de uma só vez quando se empregam as composições da presente invenção. Como um exemplo, a altas concentrações de um sal de cetotifeno tal como 0,069% (peso/volume) de fumarato de cetotifeno, pode ser aplicada uma gota topicamente uma vez ao dia.

[0025] Em uma outra modalidade ainda deste método, as composições oftálmicas também podem ser formuladas para uso em soluções para cuidado de lentes de contato, por exemplo, soluções para

hidratar, armazenar, lubrificar, limpar, desinfetar lentes de contato e soluções cosmética para cuidar de lentes de contato.

[0026] As composições oftálmicas da presente invenção podem ser embaladas em qualquer embalagem farmacêuticamente aceitável, porém é desejável embalar-las em recipientes de plástico para multidose, que possam ser espremidos, tais como frascos para gotejamento. Tais frascos podem ser feitos, por exemplo, de polietileno ou de polipropileno ou de misturas dos mesmos. Um frasco para gotejamento irá fornecer tipicamente entre aproximadamente 25 mL e aproximadamente 50 mL por gota. Quando for desejável "neutralizar" a atividade do peróxido, será suficiente qualquer meio conhecido, tal como enxágue, contato da solução com platina, catalase ou com qualquer outra substância que se sabe decompõe o peróxido de hidrogênio. Os agentes neutralizadores de peróxido fisiológicos adicionais compatíveis incluem agente redutor, tal como ácido pirúvico e sais adequados do mesmo, tal como o sal de sódio.

[0027] Os exemplos a seguir são apresentados para fins ilustrativos e não são pretendidos para limitar o âmbito desta invenção, porém para demonstrar a estabilidade das composições oftálmicas como estabilizadas de acordo com a presente invenção. Todas as partes estão em% (peso/volume) a não ser se for indicado de outra maneira.

EXEMPLO 1

[0028] As formulações 1-7 (Tabelas 1-7) são preparadas contendo os ingredientes indicados. Cada formulação é colocada em um frasco para gotejamento com etiqueta camuflada e as duas formulações são fornecidas a 6 a 7 pacientes por instilação de uma gota de cada formulação em cada olho. O nível de conforto da Formulação 1 (que contém HPMC e CMC) e da Formulação 7 (que contém apenas HPMC) é avaliado após a instilação em um olho humano e classificado desde ardência grave, ardência fraca, desconforto, conforto razoável até conforto. O coeficiente de distribuição do n-octanol versus a solução

aquosa para as Formulações 2-7 é medido pipetando-se uma igual quantidade de octanol e solução aquosa em um frasco de vidro com tampa. O frasco com a solução é então agitado vigorosamente durante 30 minutos e então deixado em repouso até que haja uma separação completa das duas camadas. A camada aquosa é então pipetada e a concentração de cetotifeno (A) é medida para ser comparada com a concentração de cetotifeno antes da agitação do frasco (B). O coeficiente de distribuição (D) é calculado como a seguir: $D = (B-A)/A$.

Tabela 1-Formulação 1

Fumarato de cetotifeno	0,069% (peso/volume)
HPMC	0,3% (peso/volume)
Dequest 2060	0,006% (peso/volume)
Perborato de Sódio	0,028% (peso/volume)
CMC (carboximetilcelulose de sódio)	0,1% (peso/volume)
Água Purificada <i>Adicionada até o volume</i>	
pH <i>ajustado</i>	4,147
Tonicidade	225 mOsm/kg

Tabela 2-Formulação 2

Fumarato de cetotifeno	0,069%
Glicerol	2%
Dequest 2060	60 ppm
Perborato de Sódio	0,028% (peso/volume)
pH	4,100
Tonicidade	186 mOsm/kg
Coeficiente de distribuição	0,235

Tabela 3-Formulação 3

Fumarato de cetotifeno	0,069% (peso/volume)
HPMC	0,2% (peso/volume)
Dequest 2060	0,006% (peso/volume)
Perborato de Sódio	0,028% (peso/volume)
Cloreto de sódio	0,5% (peso/volume)
pH	4,100

Tonicidade	214 mOsm/kg
Coeficiente de distribuição	1,044

Tabela 4-Formulação 4

Fumarato de cetotifeno	0,069% (peso/volume)
HPMC	0,2% (peso/volume)
CMC	0,1% (peso/volume)
Dequest 2060	0,006% (peso/volume)
Perborato de Sódio	0,028% (peso/volume)
Cloreto de sódio	0,62% (peso/volume)
pH	4,042
Tonicidade	223 mOsm/kg
Coeficiente de distribuição	1,019

Tabela 5-Formulação 5

Fumarato de Cetotifeno	0,069% (peso/volume)
CMC	0,1% (peso/volume)
Dequest 2060	0,006% (peso/volume)
Perborato de Sódio	0,028% (peso/volume)
Cloreto de sódio	0,6% (peso/volume)
pH	4,034
Tonicidade	207 mOsm/kg
Coeficiente de distribuição	1,053

Tabela 6-Formulação 6

Fumarato de cetotifeno	0,069% (peso/volume)
CMC	0,1% (peso/volume)
Cloreto de Cálcio Desidratado	0,05% (peso/volume)
Cloreto de Magnésio Hexahidratado	0,05% (peso/volume)
Dequest 2060	0,006% (peso/volume)
Perborato de Sódio	0,028% (peso/volume)
Cloreto de sódio	0,5% (peso/volume)
pH	4,027 (peso/volume)
Tonicidade	193 mOsm/kg
Coeficiente de distribuição	1,014

Tabela 7-Formulação 7

Fumarato de cetotifeno	0,069% (peso/volume)
HPMC	0,3% (peso/volume)
Ácido Bórico	0,5% (peso/volume)
Cloreto de Potássio	0,12% (peso/volume)
Dequest 2060	0,006% (peso/volume)
Perborato de Sódio	0,028% (peso/volume)
Cloreto de sódio	0,31% (peso/volume)
pH	4,058
Tonicidade	212 mOsm/kg

EXEMPLO 2

[0029] Os resultados do estudo no Exemplo 1 que avaliam o nível de conforto das Formulações 1 e 7 são apresentados a seguir na Tabela 8.

Tabela 8-Resultados de Estudo de Conforto

Formulação	Sensação nos Olhos
7	Forte ardência e desconforto
1	Conforto Razoável

[0030] Os resultados na Tabela 8 demonstram que a Formulação 1 que contém tanto HPMC como CMC possui um nível de conforto mais alto do que a Formulação 7 que contém apenas HPMC depois da instilação nos olhos.

EXEMPLO 3

[0031] Os resultados do estudo no Exemplo 1 que avaliam o coeficiente de distribuição das Formulações 2-6 estão resumidos na Tabela 9 a seguir.

Tabela 9-Resultados do Estudo do Coeficiente de distribuição

Formulação	Coeficiente de distribuição de <i>n</i> -Octanol vs. da Solução
	Aquosa
2	0,235
3	1,044

4	1,019
5	1,053
6	1,014

[0032] Os resultados na Tabela 9 demonstram que o coeficiente de distribuição é significativamente melhorado nas formulações que contêm tanto CMC como HPMC.

EXEMPLO 4

Avaliação Aleatória, Duplamente Mascarada, Placebo-Controlada do Início e da Duração da Ação de Zaditor Reformulado (Fumarato de cetotifeno a 0,05%) Comparado com Veículo no Modelo de Desafio com Alérgeno Conjuntival (CAC)

[0033] Este estudo compara a eficiência de uma única dose de solução oftálmica de fumarato de cetotifeno a 0,05% [Fórmula: 0,069% (peso/volume) de fumarato de cetotifeno, a 0,30% (peso/volume) de HPMC, 0,10% (peso/volume) de CMC, 0,028% (peso/volume) de Perborato de Sódio tetrahidratado, 0,006% (peso/volume) de ácido fosfônico-Dequest 2060S, 0,64% (peso/volume) cloreto de sódio e água; pH de dede 4,0 até 5,0] versus combinação de veículo-placebo [Fórmula: 0,30% (peso/volume) de HPMC, 0,10% (peso/volume) de CMC, 0,028% (peso/volume) de Perborato de Sódio tetrahidratado, 0,006% (peso/volume) de ácido fosfônico-Dequest 2060S, 0,64% (peso/volume) cloreto de sódio e água, pH de desde 4,0 até 5,0) em sujeitos com um histórico de conjuntivite alérgica a pêlo de gato, caspa de gato, ambrósia americana e/ou árvores 15 minutos e 16 horas depois da instilação usando-se o modelo CAC. O objetivo é determinar se o fumarato de cetotifeno a 0,069% (peso/volume) (equivalente a 0,05% de base livre) tem um início de ação após 15 minutos e uma duração de ação de 16 horas.

A. Metodologia

[0034] Este é um estudo de desafio com alérgeno de um grupo paralelo, randomizado, duplamente mascarado, controlado com place-

bo, que envolve 4 Visitas de estudo: Visita 1 [Dia 0, Teste de Seleção de Provocação da Conjuntiva (CPT)], Visitaa2 (Dia 7 $\pm$ 2, CAC), Visita 3 (Dia 21 $\pm$ 3, randomização, desafio com alérgeno 16 horas pós-dose) e Visita 4 (Dia 35 $\pm$ 3, desafio 15 minutos pós-dose, saída do estudo). Na Visita 1, é conduzido um CPT para estabelecer a resposta do sujeito a 1 ou mais alérgenos oculares. Depois que se descobriu uma concentração de alérgeno que produz uma resposta bem-sucedida, a reprodutibilidade da resposta é validada por um teste de desafio de confirmação com alérgeno na Visita 2. Naquela ocasião, os sujeitos que tinham sido escolhidos são atribuídos aleatoriamente (razão de 1 : 2 : 2 : 1) a 1 de 4 grupos de tratamento: fumarato de cetotifeno a 0,05% OU; fumarato de cetotifeno a 0,05% OD, placebo OS; fumarato de cetotifeno a 0,05% OS, placebo OD ou placebo OU. Cada um dos grupos recebe uma dose de 1 gota de uma solução oftálmica em cada olho nas Visitas 3 e 4. Ambas as Visitas 3 e 4 são agendadas depois de um período de eliminação de 2 semanas. Um desafio com alérgeno é conduzido 16 horas depois da dose na Visita 3 e 15 minutos depois da dose na Visita 4.

[0035] Planeja-se selecionar aproximadamente 100 para fornecer 60 sujeitos completos sem grandes violações de protocolo. Um total de 54 sujeitos são escolhidos aleatoriamente e recebem fármaco de estudo nas Visitas 3 e 4 (9, cetotifeno OU; 9, placebo OU; 36, cetotifeno/placebo). Todos os sujeitos são avaliados para eficiência e segurança.

B. Critérios para Avaliação

[0036] A variável de eficiência principal é coceira ocular (escala de 0-4), que é avaliada a 3, 5 e 7 minutos depois dos desafios com alérgeno 16 horas e 15 minutos depois da dose nas Visitas 3 e 4, respectivamente. As variáveis de eficiência secundária incluem hiperemia compósita ocular (conjuntival, ciliar e episcleral) (mesma escala de 0-

4, cada leito de recipiente); quemose (escala de 0-4); descarga de muco (ausente ou presente); lacrimejamento (ausente ou presente); inchação da pálpebra (escala de 0-3) e um escore de sintoma nasal compósito. As variáveis oculares secundárias são avaliadas a 5, 7 e 15 minutos depois dos desafios com alérgeno de 16 horas e de 15 minutos. Os sintomas nasais são avaliados a 10, 20 e 30 minutos pós-desafio. Com cada escala, os escores inferiores são indicadoras de melhor status (intensidade mais fraca).

C. Métodos Estatísticos

[0037] As análises eficiência são conduzidas na população "que pretende tratar" (ITT), definida como todos os sujeitos escolhidos aleatoriamente que recebem pelo menos 1 dose de medicação do estudo e apresentam dados de eficiência pós-linha base. Nenhum método é usado para imputar atribuir os dados que estão faltando. As análises de segurança incluem todos os dados provenientes de sujeitos que recebem pelo menos 1 dose da medicação do estudo e apresentam dados de segurança pós-linha base. Nenhuma análise provisória é planejada ou conduzida. Todos os testes estatísticos têm 2 lados e os testes com um valor de correspondente de $P \leq 0,050$ são estatisticamente significativos.

[0038] Na análise primária de coceira ocular, a solução oftálmica de fumarato de cetotifeno 0,05% é comparada para superioridade em relação ao placebo. São usadas estatísticas descritivas para resumir media e variações médias da linha base (definidas como os escores pós-linha base na Visita 2) em escores de coceira ocular. Os olhos tanto dos grupos bilateralmente como contra lateralmente tratados estão incluídos na análise de acordo com o tratamento. São calculadas as medias mínimas quadradas e analisadas usando-se uma análise do modelo de variância (ANOVA) que contém um fator para tratamento. As diferenças médias entre os tratamentos e seus intervalos de confi-

ança associados de 95% dos dois lados (CIs) são relatadas. As diferenças entre tratamentos clinicamente significativas são definidas como diferenças de pelo menos 1 unidade. As percentagens de sujeitos que relatam um escore de coceira igual a zero (análise de resposta) são comparadas entre os tratamentos que usam o teste exato de Fisher. Todas as análises são completadas para cada tempo pós-dose e pós-desafio. Os métodos análogos àqueles utilizados para a variável primária de eficiência são aplicados a todas as outras variáveis de eficiência. Para variáveis binárias, tais como lacrimejamento e descarga de muco, são relatadas apenas as percentagens e os resultados exatos do teste de Fisher. Os pontos finais nasais são tratados como provenientes de 3 níveis de tratamento – tratamento ativo em ambos os olhos, tratamento ativo em um único olho e placebo em ambos os olhos. Como uma análise secundária, as diferenças em coceira ocular, hiperemia, inchaço das pálpebras e quemose são analisadas usando testes-t emparelhados na parte dos sujeitos que recebem fumarato de cetotifeno 0,05% em 1 olho e placebo no outro olho.

D. Eficiência dos Resultados

[0039] Em cada avaliação e ponto do tempo, os olhos tratados com cetotifeno a 0,05% exibem significativamente ($P < 0,001$) menor coceira depois do teste de desafio com o alérgeno comparados com os olhos tratados com placebo (Tabela 10). 16 Horas depois da dose (Visita 3), a diferença média entre os tratamentos no escore de coceira ocular é clinicamente significativo (definido como uma diferença de > 1 unidade) na avaliação 5-minutos depois de CAC ($- 1,05$ unidade) e aborda o significado clínico no ponto do tempo de 7 minutos ($- 0,96$ unidade). Para o teste de desafio com alérgeno conduzido a 15 minutos depois da dose (Visita 4), são observadas diferenças clinicamente significativas entre os tratamentos a 3, 5 e 7 minutos depois do teste de desafio ($-1,52$, $-1,65$ e $-1,51$ unidades, respectivamente).

Tabela 10. Eficiência Primária – Coceira Ocular Depois da Dosagem (ITT)

		Diferença entre Tratamento e 95%		
Tempo de Avaliação		Escore	CI (Ativo – Place-	Valor
Depois do Desafio	Tratamento	Médio	bo) ¹	de P ²
15 minutos pós-dose				
3 minutos	Cetotifeno	0,40	-1,52 (-1,87, -1,17)	<0,001
	0,05%			
	Placebo	1,93		
5 minutos	Cetotifeno	0,40	-1,65 (-1,98, -1,33)	<0,001
	0,05%			
	Placebo	2,06		
7 minutos	Cetotifeno	0,46	-1,51 (-1,83, -1,19)	<0,001
	0,05%			
	Placebo	1,97		
16 horas pós-dose				
3 minutos	Cetotifeno	0,94	-0,87 (-1,25, -0,49)	<0,001
	0,05%			
	Placebo	1,81		
5 minutos	Cetotifeno	0,96	-1,05 (-1,41, -0,69)	<0,001
	0,05%			
	Placebo	2,01		
7 minutos	Cetotifeno	0,98	-0,96 (-1,29, -0,64)	<0,001
	0,05%			
	Placebo	1,94		

¹Uma diferença negativa indica que a formulação ativa tem um efeito melhor do que o placebo.

²Com base em ANOVA.

[0040] Tendências similares são observadas para a análise olho adelfo de coceira ocular (Tabela 11). Os olhos tratados com cetotifeno 0,05% exibe significativamente ($P < 0,001$) menos coceira depois do

teste com alérgeno comparada com olhos tratados com placebo. São observadas diferenças clinicamente significativas (em favor de cetotifeno a 0,05%) em cada ponto de tempo.

Tabela 11. Eficiência Primária (Análise do Olho adelfo) – Coceira Ocular Depois da Dosagem (ITT)

Tempo de Avaliação Depois do Teste	Tratamento	Escore		Valor de P ¹
		Dentro do Tratamento	Média Entre Diferença de Tratamento (Ativo-Placebo)	
15 minutos pós-dose				
3 minutos	Cetotifeno 0,05%	0,47	-1,14	<0,001
	Placebo	1,61		
5 minutos	Cetotifeno 0,05%	0,42	-1,38	<0,001
	Placebo	1,79		
7 minutos	Cetotifeno 0,05%	0,49	-1,28	<0,001
	Placebo	1,76		
16 horas pós-dose				
3 minutos	Cetotifeno 0,05%	0,72	-1,04	<0,001
	Placebo	1,76		
5 minutos	Cetotifeno 0,05%	0,78	-1,17	<0,001
	Placebo	1,94		
7 minutos	Cetotifeno 0,05%	0,79	-1,03	<0,001
	Placebo	1,82		

¹Com base em testes-t emparelhados.

[0041] Em cada avaliação e ponto do tempo, os olhos tratados com

cetotifeno 0,05% têm taxas de resposta significativamente ($P < 0,001$) mais altas (definidas como olhos com um escore de coceira 0 pós-CAC) comparadas com olhos tratados com placebo (Tabela 12). Aproximadamente 35-40% dos olhos tratados com cetotifeno não apresentam coceira depois de conduzido o teste de desafio com alérgeno conduzido 16 horas pós-dose (Visita 3) versus 4-7% de olhos tratados com placebo. Esta diferença é mais acentuada depois do teste de desafio com alérgeno conduzido 15 minutos depois da dosagem na Visita 4.

Tabela 12. Análise da Resposta – Sem Coceira Ocular Depois da Dosagem (ITT)

Tempo de Avaliação Pós-Teste		% de sujeitos que responderam			
		15 minutos pós-dose		16 horas pós-dose	
		Sem Coceira ¹	Valor de P ²	Sem Coceira	Valor de P
Tratamento					
3 minutos	Cetotifeno 0,05%	63,5%	<0,001	40,7%	<0,001
	Placebo	7,4%		7,4%	
5 minutos	Cetotifeno 0,05%	65,4%	<0,001	38,9%	<0,001
	Placebo	3,7%		5,6%	
7 minutos	Cetotifeno 0,05%	63,5%	<0,001	35,2%	<0,001
	Placebo	3,7%		3,7%	

¹Definido como escore de coceira igual a 0 unidade.

²Valor de P com base no teste exato de Fisher.

[0042] Com base nos escores de hiperemia ocular compósita, os olhos tratados com cetotifeno 0,05% exibem menos vermelhidão do que os olhos tratados com placebo em cada avaliação e ponto do tempo (Tabela 13). São observadas diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos 16 horas pós-dose a 5 e 7 minutos pós-CAC e a 15 minutos pós-dose a 5, 7 e 15 minutos pós-CAC. Não são observadas diferenças clinicamente significativas entre tratamentos (definida como uma diferença de ≥ 3 unidades). Foram observadas tendências similares para cada um dos escores de vermelhidão que

contribuem para o escore compósito (conjuntival, ciliar e episcleral). Os resultados das análises do olho adelfo de hiperemia ocular são comparáveis àqueles apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Eficiência Secundária – Hiperemia Ocular Compósita Depois da Dosagem (ITT)

Tempo de Avaliação		Diferença entre		
Pós-Teste		Escore	tratamento e 95%	
	Tratamento	Médio	CI (Ativo – Placebo) ¹	Valor de P ²
15 minutos pós-dose				
5 minutos	Cetotifeno 0,05%	2,14	-1,78 (-2,70, -0,86)	<0,001
	Placebo	3,93		
7 minutos	Cetotifeno 0,05%	2,81	-1,68 (-2,62, -0,75)	<0,001
	Placebo	4,49		
15 minutos	Cetotifeno 0,05%	3,94	-1,12 (-2,11, -0,13)	0,027
	Placebo	5,06		
16 horas pós-dose				
5 minutos	Cetotifeno 0,05%	2,70	-0,78 (-1,55, -0,01)	0,047
	Placebo	3,48		
7 minutos	Cetotifeno 0,05%	3,42	-0,78 (-1,50, -0,05)	0,036
	Placebo	4,19		
15 minutos	Cetotifeno 0,05%	4,15	-0,60 (-1,35, 0,14)	0,112
	Placebo	4,75		

¹Uma diferença negativa indica que a formulação ativa tem um efeito melhor do que o placebo.

²Com base em ANOVA.

[0043] Em cada avaliação e ponto do tempo, os olhos tratados com cetotifeno a 0,05% exibiram menor inchaço das pálpebras e quemose depois do teste de desafio com alérgeno comparado com os olhos tratados com placebo (Tabela 14). Para inchaço das pálpebras, estas diferenças não são estatisticamente significativas na Visita 3 (16-hora no teste pós-dose) porém são significativas em cada ponto do tempo pós-CAC na Visita 4 (15-minutos pós-teste de dose). Para quemose, as diferenças são estatisticamente significativas na Visita 3 a 5 minutos pós-CAC e na Visita 4 a 5, 7 e 15 minutos pós-CAC. Para ambos os parâmetros, não são observadas diferenças clinicamente significativas entre os tratamentos (definidas como uma diferença de ≥ 1 unidade). Os resultados das análises do olho adelfo de inchaço da pálpebra e de quemose são comparáveis àquelas apresentadas na Tabela 14, embora com a análise do olho adelfo, são observadas estatisticamente significativas (em favor de cetotifeno a 0,05%) para ambos os parâmetros em cada ponto do tempo.

Tabela 14. Eficiência Secundária – Inchaço da Pálpebra e Quemose Depois da Dosagem (ITT)

		Diferença Entre Tratamento e 95% CI (Ativo – Place- bo) ¹			Valor de P ²
Tempo de Avaliação Pós-Teste	Tratamento	Escore Médio			
Inchaço da Pálpebra					
15 minutos pós-dose					
5 minutos	Cetotifeno	0,10	-0,33 (-0,54, -0,12)	0,002	
	0,05%				
	Placebo	0,43			
7 minutos	Cetotifeno	0,13	-0,44 (-0,67, -0,21)	<0,001	
	0,05%				
	Placebo	0,57			

15 minutos	Cetotifeno	0,13	-0,38 (-0,61, -0,16)	0,00
	0,05%			1
	Placebo	0,52		
16 horas pós-dose				
5 minutos	Cetotifeno	0,13	-0,19 (-0,38, 0,01)	0,06
	0,05%			3
	Placebo	0,31		
7 minutos	Cetotifeno	0,22	-0,19 (-0,40, 0,03)	0,08
	0,05%			5
	Placebo	0,41		
15 minutos	Cetotifeno	0,37	-0,11 (-0,36, 0,14)	0,38
	0,05%			3
	Placebo	0,48		
Quemose				
15 minutos pós-dose				
5 minutos	Cetotifeno	0,23	-0,18 (-0,33, -0,03)	0,02
	0,05%			1
	Placebo	0,41		
7 minutos	Cetotifeno	0,32	-0,23 (-0,38, -0,08)	0,00
	0,05%			3
	Placebo	0,55		
15 minutos	Cetotifeno	0,41	-0,18 (-0,35, -0,01)	0,03
	0,05%			7
	Placebo	0,59		
16 horas pós-dose				
5 minutos	Cetotifeno	0,15	-0,12 (-0,23, -0,01)	0,03
	0,05%			1
	Placebo	0,27		
7 minutos	Cetotifeno	0,31	-0,07 (-0,19, 0,04)	0,18
	0,05%			9
	Placebo	0,39		
15 minutos	Cetotifeno	0,43	-0,11 (-0,28, 0,05)	0,18
	0,05%			3

Placebo 0,54

¹Uma diferença negativa indica que a formulação ativa tem um efeito melhor do que o placebo.

²Com base em ANOVA.

[0044] Em cada avaliação e ponto do tempo, a percentagem de sujeitos que exibiu lacrimejamento depois de teste com alérgeno é maior nos olhos tratados com placebo comparados com olhos tratados com cetotifeno (Tabela 15). Estas diferenças não são estatisticamente significativas em qualquer ponto do tempo pós-CAC na Visita 3 (desafio 16 horas pós-dose) porém são significativos em cada ponto do tempo na Visita 4 (desafio 15 minutos pós-dose). Nenhum dos sujeitos apresenta descarga de muco em qualquer tempo depois do teste nas Visitas 3 e 4.

Tabela 15. Análise Secundária – Lacrimejamento Após Dosagem (ITT)

Tempo de Avaliação Pós-Teste		% de Sujeitos			
		15 minutos pós-dose		16 horas pós-dose	
		Lacrim- jamento ¹	Valor de P ²	Lacrim- jamento	Valor de P
5 minutos	Cetotifeno 0,05%	11,5%	0,006	18,5%	0,362
	Placebo	35,2%		27,8%	
7 minutos	Cetotifeno 0,05%	9,6%	0,001	20,4%	0,132
	Placebo	37,8%		35,2%	
15 minutos	Cetotifeno 0,05%	7,7%	0,033	16,7%	0,628
	Placebo	24, %		22, %	

¹Definido como a presença de lacrimejamento.

²Valor de P com base no teste exato de Fisher.

[0045] Em cada avaliação e ponto do tempo, sujeitos no grupo bilateral cetotifeno 0,05% têm um escore médio inferior de sintoma com-
pósito nasal depois do teste com alérgeno comparado com sujeitos

que recebem placebo OU. No entanto, em virtude do pequeno número de sujeitos em cada um destes grupos (N=9), devia ser tomado cuidado na interpretação dos resultados.

E. Conclusões

[0046] De uma perspectiva tanto estatística como clínica, os resultados deste estudo de teste com alérgeno demonstram que o fumarato de cetotifeno solução oftálmica a 0,05% é significativamente melhor do que o placebo para reduzir a gravidade da coceira ocular em sujeitos suscetíveis depois de exposição a alérgeno. Cetotifeno 0,05% demonstra um rápido início de efeito (15 minutos) e longa duração de ação, com redução de coceira clinicamente significativa que persiste até 16 horas depois da dosagem. Cetotifeno 0,05% também reduz outros sinais e sintomas associados com exposição a alérgeno, a saber hiperemia ocular, inchaço da pálpebra, quemose e lacrimejamento .

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oftálmica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) um sal de cetotifeno;

(b) uma fonte de peróxido de hidrogênio, que fornece peróxido de hidrogênio em uma quantidade traço de 0,001 a 0,1% (peso/volume);

(c) um ou mais estabilizadores de peróxido de hidrogênio ocularmente compatíveis selecionado do grupo que consiste em ácido dietileno triamina penta (metileno fosfônico), ácido 1-hidroxiethylideno-1,1-difosfônico, e sais fisiologicamente compatíveis dos mesmos;

(d) hidroxipropil metilcelulose, e

(e) carboximetilcelulose de sódio,

sendo que a composição está em um pH suficiente para estabilizar o sal de cetotifeno contra a oxidação pelo peróxido de hidrogênio, e

sendo que o pH da composição é de 3,5 a 6,0.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pH da composição é de 4,0 a 5,3.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sal de cetotifeno é o fumarato de cetotifeno a uma concentração de 0,01 a 0,1% (peso/volume).

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a fonte de peróxido de hidrogênio é selecionada do grupo que consiste em perborato de sódio, perborato de sódio tetrahidratado, peróxido de sódio e peróxido de uréia.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a fonte de peróxido de hidrogênio é de 0,001 a 0,01% (peso/volume).

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracteri-

zada pelo fato de que a composição compreende de 0,001 a 0,02% (peso/volume) de ácido dietileno triamina penta (metileno fosfônico) ou de um sal fisiologicamente compatível do mesmo.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende de 0,002 a 0,2% (peso/volume) de ácido 1-hidroxietilideno-1,1-difosfônico ou um sal fisiologicamente compatível do mesmo.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente melhorador de tonicidade.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a concentração de hidroxipropil metilcelulose é de 0,005 a 1% (peso/volume), e sendo que a concentração de carboximetilcelulose de sódio é de 0,005 a 0,5% (peso/volume).

10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a concentração de hidroxipropil metilcelulose é de 0,1 a 0,5% (peso/volume), e sendo que a concentração de carboximetilcelulose de sódio é de 0,04 a 0,4% (peso/volume).

11. Composição oftálmica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 0,069% (peso/volume) de fumarato de cetotifeno;

(b) 0,028% (peso/volume) de perborato de sódio tetrahidratado;

(c) 0,006% (peso/volume) de ácido dietileno triamina penta (metileno fosfônico).

(d) 0,3% (peso/volume) de HPMC e

(e) 0,1% (peso/volume) de CMC,

sendo que a composição está em um pH de 4,0 a 5,3.