

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-196003- -00007-0000

Fecha: 2014-12-17 17:01:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 32

Ref: EXPEDIENTE No. 13-196003

Solicitud de patente a nombre de

ALLERGAN, INC.

Me refiero al Oficio No. 10778 notificado en el asunto de la referencia y
al respecto los solicitantes observan lo siguiente:

Excepción a la Patentabilidad

El Oficio 10778 menciona que las reivindicaciones 11-22 no son patentables.
Por lo tanto han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado, que se
presenta en esta misma fecha con el formulario de modificación en cuanto a
las Reivindicaciones.

De la solicitud de patente

Título:

Se modifica por el siguiente: EMULSION OFTALMICA DE TESTOSTERONA

Reivindicaciones (Art 30 D486, Art 22 PCT)

En el Oficio se menciona que las reivindicaciones carecen de claridad, por lo tanto, mi representada ha modificado el capítulo reivindicatorio atendiendo dichas objeciones así:

Reiv original	Defectos	Modificaciones
1	No define el andrógeno	La nueva reivindicación 1 especifica que el ingrediente activo es testosterona
2	No tiene sustento	Ha sido eliminada
4 y 5	Términos imprecisos	Se eliminó "aproximadamente"
6	duplicada	Ha sido eliminada

Descripción

El Examinador menciona que: *"el uso de marcas registradas no está permitido"*.

Se aclara que para Captisol ® y Pemulen ® TR2, en las secciones citadas (Págs. 4-7, 10-13), se divulgan sus nombres así: Sulfobutil éter-β-ciclodextrina y copolímero de carbómero tipo A.

Con el fin de superar la objeción por claridad a la descripción se procede a presentar información sobre dichos compuestos y las páginas de la descripción corregidas, así:

Captisol ®	Sulfobutil éter-β-ciclodextrina (Página 6)
Pemulen ® TR2	Polímero cruzado C10-C30 alquil acrilato (Acrylatos/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer) (Página 5)
Purite ®	Complejos estabilizados de cloro y oxígeno (Página 7)

Unidad de invención

El Oficio 10778 menciona que “*La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención*”. Por lo tanto, se ha limitado el alcance para la emulsion de “testosterona” (Nueva reivindicación 1).

Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Se menciona que la materia reclamada carece de novedad pues D1 revelaba composiciones que contienen un andrógeno. Sin embargo, la nueva reivindicación 1 ha limitado el alcance de la presente solicitud pues se menciona que es una emulsión y que el activo es testosterona.

Por lo tanto, D1 no afecta la novedad de la materia reclamada.

Nivel inventivo (Art18 D486)

El Examinador menciona que a la luz de D1 y D2 el experto en la técnica habría llegado a la materia aquí reclamada.

Sin embargo, D1 no menciona que la composición pudiera ser una emulsión y por su parte D2 se refiere a composiciones para proporcionar vehículos para formas farmacéuticas oculares. Por lo tanto, una persona versada en la técnica no habría empelado el documento D2 en vista del problema técnico planteado.

Adicionalmente, el efecto técnico de las composiciones reclamadas es el aumento de tolerancia y disminución de la frecuencia de aparición eventos no confortables al usar composiciones oculares con/sin testosterona y excipientes:

4. One important and unexpected finding was the ocular tolerability of the claimed testosterone-containing emulsions compared to vehicle. Ocular discomfort is typically associated with a vehicle, drug, or combination of both. When it is related to a vehicle, discomfort is generally observed at comparable frequencies and severity independent of drug concentrations. When it is related to a drug, discomfort observation incidence increase and/or severity gets worse with increasing drug concentrations. It is therefore highly unexpected that discomfort is observed at decreased incidences with drug-containing formulations relative to those with the vehicle alone.
6. Surprisingly, the ocular discomfort frequency shown in the testosterone-containing emulsions is less than half that of the vehicle emulsions. Discomfort was observed at a markedly decreased frequency of 4% to 11% of rabbit eyes receiving the testosterone-containing emulsions compared to a frequency of around 50% at each checkpoint in the vehicle. This is a very unexpected result.

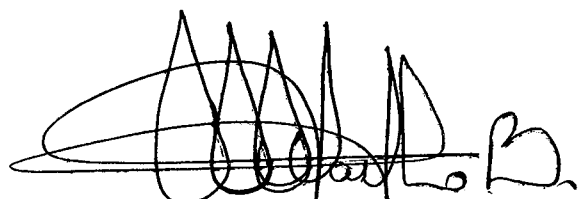
Estos resultados están ilustrados en los anexos: "exhibit B" y "exhibit C", en donde se observan los resultados inesperados y sorprendente que fueron obtenidos durante los estudios pre-clínicos.

A este escrito me permito adjuntar lo siguiente:

- Formulario de modificaciones correspondiente a las reivindicaciones
- Capítulo reivindicatorio modificado
- Páginas para reemplazar las 4-7, 10-13
- Referencia Captisol, Toxicologic Pathology 2008-01-01,
"Cyclodextrins", Valentino J Stella, Quanren He
- Referencia Pemulen TR2, Lubrizol, Product specifications
(www.lubrizol.com/personalcare)
- Referencia Purite, HERRERO VANRELL, R.. Preservatives in ophthalmic
formulations. *Arch Soc Esp Oftalmol* [online]. 2007, vol.82, n.9 [cited 2014-12-
12], pp. 531-532 . Available from:
<[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-
66912007000900002&lng=en&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007000900002&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 0365-6691.
<http://dx.doi.org/10.4321/S0365-66912007000900002>.
- Pruebas aportadas por la solicitante: Exhibit 1, A, B y C

En los términos anteriores doy respuesta al requerimiento del Oficio 10778.

Atentamente,



JERÓNIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P 104167 C.S. Judicatura

TABLA 1

Función	Ingrediente	Composición (% en peso)
Activo	Testosterona	0.01-1.0
Espesante	carbómero, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, goma xantano	0-3.0
Agente de neutralización	hidróxido sódico, bases orgánicas	0-2.0
Emulsionante	polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, POE-40-estearato, Polímero cruzado C10-C30 alquil acrilato (Pemulen ®) y otros emulsionantes poliméricos.	0-2.0
Vehículo lipofílico	aceite de ricino, escualano, isoestearato de isoestearilo, miristato de isopropilo, aceite mineral, aceite de silicona, triglicéridos caprílico/cáprico, cetil alcoholes, estearil alcoholes	0-80
Cosolventes	dietilenglicol monoetil éter, propilenglicol, dipropilenglicol éter dimetilico, dietilenglicol, dipropilenglicol	0-80
Agente tampón	citrato sódico dihidrato, ácido bórico, fosfato monosódico, monohidrato, fosfato dibásico sódico heptahidrato, fosfato de sodio monobásico monohidrato	0-2
Agente de Tonicidad	glicerina, eritritol, manitol, cloruro potásico, cloruro sódico,	0-3
Solubilizador	ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, Sulfobutil éter-β-ciclodextrina (Captisol®)	0-10
Emoliente	carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa hidroxietil celulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona, glicerina, propilenglicol, PEG 300, PEG 400	0-10
Conservante	cloruro de benzalconio , Complejos estabilizados de cloro y oxígeno (Purite®), y otros conservantes oftálmicos	0-2.0
Plastificante	Aceites de silicona, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, glicerina	0-5.0
Agente oclusivo	aceites de sílica, vaselina, ceras	0-80
Formador de película	copolímero de acrilato/octilacrilamida, poli(etil acrilato, metil metacrilato), quitosana, alcohol polivinílico. poliisobutileno, copolímero de de polivinilpirrolidona—vinil acetato, goma de silicio, polivinilpirrolidona, otras películas poliméricas de liberación sostenida	0-10
Vehículo hidrofílico	Agua	0-99

Las emulsiones de las composiciones descritas pueden estabilizarse usando uno o más polielectrolitos de la familia de los poliacrilatos reticulados, tales como carbómeros y polímeros cruzados C10-C30 alquil acrilato (pemulen® (Lubrizol)). Estos polímeros cruzados (pemulens) son copolímeros de alto peso molecular de ácido acrílico y un alquil metacrilato de cadena larga reticulado con alilo éteres de pentaeritritol. Ellos contienen no menos de aproximadamente 52% y no más de aproximadamente 62% de los grupos de ácido carboxílico. La viscosidad de una dispersión acuosa al 1.0% neutralizada está entre aproximadamente 9,500 y aproximadamente 26,500 centipoise. Los emulsionantes adicionales incluyen, pero sin limitarse a, polisorbato-80, POE-40- estearato, polisorbato-20, polisorbato 40, polisorbato-60, y una combinación de estos en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 4% o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2.0% en peso de la composición.

En algunas modalidades, la composición comprende un vehículo lipofílico tal como, por ejemplo, aceite de ricino, escualano, dietilenglicol monoetil éter, propilenglicol, isoestearato de isoestearilo, miristato de isopropilo, dipropilenglicol dimetil éter, dietilenglicol, dipropilenglicol, aceite mineral, aceite de silicona, triglicéridos caprílico/cáprico, cetil alcoholes, estearil alcoholes, y una combinación de estos. El vehículo lipofílico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 85%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, o aproximadamente 2% a aproximadamente 15% de la composición en peso.

Las composiciones descritas pueden comprender un agente de neutralización tal como hidróxido sódico y bases orgánicas en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 2.5% en peso de la composición.

En ciertas modalidades, la composición puede incluir un emoliente tal como carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietil celulosa, metilcelulosa, alcohol polivinílico, povidona, glicerina, propilenglicol, PEG 300, PEG 400, y una combinación de estos. El emoliente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 10%, o aproximadamente 2%, 5%, 7%, o 9%, en peso de la composición.

En algunas modalidades, la composición comprende un agente de tonicidad tal como cloruro sódico, glicerina, manitol, cloruro potásico, eritritol, y una combinación de estos, en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 4% o aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la composición.

En algunas modalidades, la composición puede incluir uno o más agentes amortiguadores. Los agentes amortiguadores adecuados incluyen, pero sin limitarse a, fosfatos, citratos, acetatos, boratos, y combinaciones de estos. La cantidad de componente tampón empleado es suficiente para mantener el pH de la composición en un intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, o de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.5. En ciertas modalidades, el amortiguador está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 2.0% en peso de la composición.

En ciertas modalidades, la composición incluye un espesante o agente de viscosidad. El agente de viscosidad puede seleccionarse de un grupo que consiste de carbómero, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, goma de xantano, y una combinación de estos. El agente de viscosidad puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 4% o aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3.0% en peso de la composición.

En ciertas modalidades, la composición incluye un solubilizador o agente mejorador de la viscosidad. El solubilizador o agente mejorador de la viscosidad puede seleccionarse de un grupo que consiste de ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, beta- ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, Sulfobutil éter-fi- ciclodextrina (Captisol®) y una combinación de estos. El solubilizador o agente mejorador de la viscosidad puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 10%. En algunas modalidades, el solubilizador o agente mejorador de la viscosidad puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 7.0%. En algunas modalidades, el solubilizador o agente mejorador de la viscosidad puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 4% en peso de la composición.

La composición puede administrarse en forma tópica en forma de una solución (es decir, gotas), crema, ungüento, película, o similares. La composición puede administrarse al ojo

izquierdo, al ojo derecho o ambos ojos. Cuando la composición se administra como una solución, una gota de la solución debe dispersarse rápidamente al contacto con la solución lagrimal.

Las composiciones de, o usadas en, la presente descripción puede incluir uno o más componentes diferentes en cantidades efectivas para proporcionar una o más beneficios y/o propiedades útiles. Por ejemplo, aunque las presentes composiciones pueden estar sustancialmente libres de componentes conservantes añadidos, en otras modalidades, las presentes composiciones incluyen cantidades efectivas de componentes conservantes. Los ejemplos de tales componentes conservantes incluyen, sin limitarse a, complejos estabilizados de cloro y oxígeno (purite®) (Allergan, Irvine, CA), conservantes de amonio cuaternario tal como cloruro de benzalconio ("BAC" o "BAK") y polioxámero; conservantes de biguanidabiguanida tales como polihexametileno biguanidabiguandida (PHMB); metil y etil parabenos; hexetidina; componentes de clorito, tales como dióxido de cloro estabilizado, cloritos de metal y similares; otros conservantes oftálmicamente aceptables y mezclas de estos. La concentración del componente conservante, si lo hubiera, en las presentes composiciones es una concentración efectiva para preservar la composición, y (dependiendo de la naturaleza del conservante particular usado) se usa frecuente y generalmente en un intervalo de aproximadamente 0% a aproximadamente 4.0% en volumen o aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2.0% en volumen de la composición.

En ciertas modalidades, la composición puede estar en forma de una película, tal como una película oclusiva o una película de liberación sostenida. Se contemplan además los líquidos que se secan para formar películas. Cuando se emplean películas, las películas estarán en el intervalo de al menos aproximadamente 0.5 mm x 0.5 mm, usualmente aproximadamente 3-10 mm x 5-10 mm con un espesor de aproximadamente

como gentamicina, canamicina, neomicina, y vancomicina; amfenicoles tal como cloranlenicol; cefalosporinas, tal como cefazolin HCl; penicilinas tales como ampicilina, penicilina, carbenicilina, oxicilina, meticilina; lincosamidas tal como lincomicina; antibióticos polipéptidos tal como polimixina y bacitracina; tetraciclinas tal como tetraciclina; quinolonas tal como ciproflaxino, etc.; sulfonamidas tal como cloramina T; y sulfonas tal como ácido sulfanílico como la entidad hidrofílica; así como fármacos anti-virales, por ejemplo, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, azidotimidina, dideoxünosina, y dideoxicitosina. Los agentes antimicóticos y cualquier otro antimicrobiano oftálmicamente adecuado se contemplan también en la presente descripción.

Las Tablas 2, 3, y 4 proporcionan formulaciones ilustrativas no limitantes de gotas para ojos, crema, y película, respectivamente.

TABLA 2

Ingrediente	Función	% en peso
testosterona	activo	0.03
aceite de ricino	vehículo lipofílico	2.0
Polímeros cruzados C10-C30 alquil acrilato (Pemulen TR-1)	emulsionante	0.15
polisorbato 80	emulsionante	0.1
hidróxido sódico	agente de neutralización	csp pH 7.3
Glicerina	emoliente/ agente de tonicidad	1.0
manitol	tonicidad	2.0
Complejos estabilizados de cloro y oxígeno (purite®)	conservante	0.01
Agua	vehículo hidrofílico	csp 100

TABLA 3

Ingrediente	Función	% en peso
testosterona	activo	0.05
escualano	vehículo lipofílico	12.0
dietilenglicol monoetil éter	vehículo lipofílico	3.0
Polímeros cruzados C10-C30 alquil acrilato (Pemulen TR-1)	emulsionante	0.1
Polisorbato 80	Emulsionante	0.1
Carbómero	Espesante	0.1
Hidróxido sódico	agente de neutralización	csp pH 6.5

Complejos estabilizados de cloro y oxígeno (purite®)	conservante	0.01
Agua	vehículo hidrofílico	csp 100

TABLA 4

Ingrediente	Función	% en peso
testosterona	activo	0.05
escualano	vehículo lipofílico	10
dietilenglicol monoetil éter	vehículo lipofílico	10
Polímeros cruzados C10-C30 alquil acrilato (Pemulen TR-2)	emulsionante	0,2
Glicerina	plastificante	4.0
alcohol isoestearílico	plastificante	1,0
copolímero de acrilato/octilacrilamida	formador de película	2,5
Carbómero	Espesante	0.1
Hidróxido sódico	agente de neutralización	csp pH 6.5
Complejos estabilizados de cloro y oxígeno (Purite®)	conservante	0101
Agua	vehículo hidrofílico	csp 100

Las Tablas 5 y 6 exponen formulaciones ilustrativas no-limitantes adicionales contempladas por la práctica de la invención.

Tabla 5

Ingrediente	Grado	Formulación A	Formulación B
Testosterona	USP, PhEur	0.02	0.03
Aceite de ricino	USP, PhEur	0.25	0.5
Polioxil 40 estearato	NF, PhEur	0.25	0.5
Polisorbato 80	USP, PhEur	0.25	0.5
Sulfobutil éter-fi- ciclodextrina (Captisol®)		0.25	0.3
Glicerina	USP, PhEur	1.5	1.5
Polímero cruzado C10-C30 alquil acrilato (Copolímero de carbómero tipo A (Pemulen™ TR2))	NF	0.1	0.1
Ácido bórico	NF	0.6	0.6
Hidróxido sódico	USP, PhEur	csp a pH 7.4	csp a pH 7.4
Agua purificada	USP, PhEur	csp	csp 12 *5

Tabla 6

	C	D	E	F	G
Ingrediente	% (en peso)	% (en peso)	% (en peso)	% (en peso)	% (en peso)
Testosterona	0.01	0.02	0.03	0.1	0.3
Aceite de ricino	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Polioxil 40 estearato	0.25	0.25	0.25	0.25 ,	0.25
Polisorbato 80	0.25	0.25	0.25	0.25 ;	0.25
Sulfobutil éter-B-ciclodextrina (Captisol®)	0.12	0.25	0.36	1.25	3.75
Glicerina	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0
Polímero cruzado C10-C30 alquil acrilato (Copolímero de carbómero tipo A (Pemulen™ TR2))	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Ácido bórico	0.6	0.6	0.6	0.6,	0.6
Hidróxido sódico	csp a pH 7.4	csp a pH 7.4	csp a pH 7.4	csp a pH 7.4,	csp a pH 7.4
Agua purificada	csp	csp	csp	csp	csp

EJEMPLO 1

Ejemplo de tratamiento

Un hombre de 50 años de edad se presenta con enrojecimiento bilateral, inflamación e irritación del ojo. Se le diagnostica blefaritis y se trata con la composición descrita en la Tabla 2. Después de 3 días de tratamiento los síntomas disminuyen y después de 1 semana de tratamiento, los síntomas se eliminan

EJEMPLO 2

Ejemplo de tratamiento alterno

Una mujer post-menopáusica de 55 años de edad se presenta con irritación continua, enrojecimiento y acumulación de materia en los dos ojos. Se le diagnostica blefaritis y se trata con la composición descrita en la Tabla 3. Después de 2 días ella experimenta una reducción de la irritación y enrojecimiento y en 1 semana experimenta el cese completo de los síntomas.

Colombia Home > Abstract

SIGMA-ALDRICH

Toxicologic Pathology 2008-01-01
Cyclodextrins.
Valentino J Stella, Quanren He

PMID 18337219

Abstract

beta-cyclodextrin (beta-CD) and other cyclodextrins (CDs) have utility for solubilizing and stabilizing drugs; however, some are nephrotoxic when administered parenterally. A number of workers have attempted to identify, prepare, and evaluate various CD derivatives with superior inclusion complexation and maximal in vivo safety for various biomedical uses. A systematic study led to SBE-beta-CD (Captisol), a polyanionic variably substituted sulfobutyl ether of beta-CD, as a non-nephrotoxic derivative and HP-beta-CD, a modified CD developed by Janssen. SBE-beta-CD and HP-beta-CD have undergone extensive safety studies and are currently used in six products approved by the Food and Drug Administration (four for Captisol and two for HP-beta-CD). They are also in use in numerous clinical and preclinical studies. This article will focus on the issues that led to the development of these two CDs, their safety, characterization, and applications, and especially their ability to improve drug delivery. SBE-beta-CD interacts very well with neutral drugs to facilitate solubility and chemical stability, and because of its polyanionic nature, it interacts particularly well with cationic drugs. Complexes between SBE-beta-CD and HP-beta-CD and various drugs have been shown to rapidly dissociate after parenteral drug administration, to have no tissue-irritating effects after intramuscular dosing, and to result in superior oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. The pharmacokinetics, tissue distribution, and cellular effects of some representative CDs, including SBE-beta-CD and HP-beta-CD, are reviewed. The safety profiles of CDs are discussed, with emphasis on the biological effects of some CDs on the gastrointestinal tract, kidney, and reproduction and development and the carcinogenic potential of CDs. In addition, human experience with CD derivatives, specifically SBE-beta-CD and HP-beta-CD, indicates that these two CDs are well tolerated in humans and have no adverse effects on the kidneys or other organs following either oral or intravenous administration.

Related Materials

Product #	Image	Description	Molecular Formula	Add to Cart
C0926		(2-Hydroxypropyl)-β-cyclodextrin, powder, BioReagent, suitable for cell culture		pricing
H107		(2-Hydroxypropyl)-β-cyclodextrin, powder		pricing
C4555		Methyl-β-cyclodextrin, powder, BioReagent, suitable for cell culture		pricing

14

Pemulen™ TR-2 Polymeric Emulsifier

General

Appearance: White powder
Odor: Slightly acetic
INCI Name: Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer

	% SOLUTION	MINIMUM	MAXIMUM	TEST FREQUENCY	LUBRIZOL TEST PROCEDURE NUMBER
Emulsion Stability: (All Lots must pass)	0.2	Pass		Each Lot	TP-SA-015
Emulsion Viscosity(mPa·s) (Brookfield RVT or RVF @ 20 rpm, 25°C, #4 spindle)	0.2	1,700	4,500	Each Lot	TP-SA-015
Mucilage Viscosity (mPa·s) (Brookfield RVT or RVF @ 20 rpm, 25°C, #4 spindle)	0.2	1,050	3,750	Each Lot	TP-430-I
Moisture Content, %:	--	--	2.0	Once/10 Lots	TP-SA-004
Heavy Metals, ppm: (Pb, As, Hg, Sb)	--	--	10	Once/200 Lots	TP-SA-012
Residual Solvent, %: Ethyl Acetate + Cyclohexane	--	--	0.5	Each Lot	TP-SA-009

Lubrizol Advanced Materials, Inc. / 9911 Brecksville Road, Cleveland, Ohio 44141-3247 / TEL: 800.379.5389 or 216.447.5000

The information contained herein is believed to be reliable, but no representations, guarantees or warranties of any kind are made as to its accuracy, suitability for a particular application or the results to be obtained herefrom. Lubrizol Advanced Materials, Inc. ("Lubrizol") cannot guarantee how any products associated with this information will perform in combination with other substances or in your process as the "user". Often, the information is based on laboratory work with small-scale equipment. Due to variations in

methods, conditions and equipment used commercially in processing materials, the information does not necessarily indicate end product performance or reproducibility. As such, no warranties or guarantees are made as to the suitability of the information or products referenced hereunder for any applications disclosed to Lubrizol. Full scale testing and end product performance are the responsibility of the user. Further, any formulations presented should be used only as a suggested starting point. Lubrizol shall not be liable and

the user assumes all risk and responsibility for, any use or handling of any material beyond Lubrizol's direct control. THE SELLER MAKES NO WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING, BUT NOT LIMITED TO, THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. Nothing contained herein is to be considered as a permission, recommendation, or as an inducement to practice any patented invention without permission of the patent owner.

For further information, please visit: www.lubrizol.com/personalcare



Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología
versión impresa ISSN 0365-6691

Arch Soc Esp Oftalmol v.82 n.9 Madrid sep. 2007

http://dx.doi.org/10.4321/S0365-66912007000900002

EDITORIAL

Generalidades de los conservantes en las
formulaciones oftálmicas

Preservatives in ophthalmic formulations: an
overview

Herrero Vanrell R.¹

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. 28040 Madrid.
E-mail: rociohv@farm.ucm.es

Mi SciELO

Servicios personalizados

Servicios Personalizados

Artículo

Artículo en PDF

Artículo en XML

Referencias del artículo

Como citar este artículo

Traducción automática

☒ Enviar artículo por email

Indicadores

Links relacionados

Bookmark

Otros

En determinadas patologías oculares las formulaciones oftálmicas necesitan su administración, de forma crónica, para garantizar su eficacia. Ejemplos típicos de este tipo de enfermedades son el ojo seco y el glaucoma. Sin embargo, aunque los conservantes se han empleado de forma habitual en los colirios, su uso frecuente se ha asociado con alteraciones de la película precorneal observándose, en los pacientes de ojo seco, una tendencia a agravar el problema ya existente. Por otra parte, en pacientes de glaucoma el uso prolongado de colirios con conservantes se ha asociado con cambios en la superficie ocular que van acompañadas de inflamación. De hecho, en biopsias conjuntivales de pacientes de glaucoma se ha apreciado un aumento en el número de células inmunes y fibroblastos (1,2).

Con la experiencia adquirida hasta el momento, se puede concluir que la administración sucesiva de formulaciones con conservantes genera un efecto tóxico sobre la superficie ocular y, particularmente, en aquellos pacientes cuya superficie está comprometida. Sin embargo, tal y como se recoge en la Real Farmacopea Española (RFE) el uso de conservantes es obligado en el caso de las formulaciones multidosis, ya que la contaminación bacteriana aparece con el empleo del envase durante dos semanas dos veces al día. En la RFE (3) se cita: *Las preparaciones acuosas que se presenten en envases multidosis contienen un conservante antimicrobiano apropiado y a la concentración adecuada, con el fin de evitar la contaminación de la preparación durante el tiempo de utilización, excepto cuando la preparación tenga por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas.*

Existe un gran número de conservantes empleados en la formulación de colirios dentro de los cuales se encuentran los cloruros de benzalconio, bencetonio y cetilpiridinio, bromuro de benzodocinio, EDTA, nitrato de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, timerosal, mertiolato, acetato y borato de fenil mercurio, sulfato de polimixina B, clorhexidina, metil y propilparabenes, alcohol feniletílico, cloruro amónico policuaternario, benzoato sódico, propionato sódico y ácido sórbico.

Los avances en el tratamiento del ojo seco han ido ligados a la aparición en el mercado de nuevos conservantes

basados en complejos estabilizados de cloro y oxígeno (Purite®) así como el perborato sódico (4). Estos agentes han suscitado un gran interés ya que resultan efectivos sin producir, aparentemente, el daño epitelial de los convencionales. En cualquier caso, uno de los avances más importantes en el tratamiento del ojo seco ha sido el desarrollo de lágrimas artificiales sin conservantes en envases monodosis o bien la incorporación de un filtro esterilizante en los envases multidosis (Sistema Abak®).

El mecanismo de acción de los conservantes se puede dividir en dos categorías principales: tensioactivos y oxidantes (1,2).

Los tensioactivos actúan sobre los microorganismos alterando la membrana celular y produciendo lisis del contenido del citoplasma. Las células de los mamíferos no pueden neutralizar los conservantes químicos así que el conservante se incorpora en la célula y da lugar al efecto tóxico. El ejemplo clásico de este tipo de agentes es el cloruro de benzalconio.

Los conservantes de acción oxidante son generalmente moléculas más pequeñas que interfieren con la función celular. Pueden desestabilizar las membranas aunque en menor grado que los químicos. Resultan menos tóxicos para las células de los mamíferos equipadas con enzimas capaces de catalizar la descomposición del peróxido de hidrógeno siempre y cuando el conservante se encuentre en concentraciones bajas. Los complejos de cloro y oxígeno estabilizados y el perborato sódico son ejemplos de conservantes oxidantes.

Teniendo en cuenta su acción sobre el epitelio corneal es evidente que los conservantes no pueden ser empleados cuando aparece algún trauma o en aquellos pacientes que hayan sufrido una intervención quirúrgica, en este último caso por el riesgo de producir irritación en la cámara anterior. Se debe tener en cuenta que estos agentes se destinan única y exclusivamente a evitar la posible contaminación del preparado por microorganismos durante la utilización del medicamento y no para ser incluidos en formulaciones de uso intraocular.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que el uso intermitente de formulaciones con conservantes no tiene por qué asociarse, en principio, con efectos adversos. Sin embargo, el empleo de varios colirios a la vez aumenta la exposición a los conservantes ya que la concentración a la que está expuesta la superficie ocular aumenta con el número de aplicaciones. Además, las dosis repetidas pueden tener un efecto de acumulación de conservantes.

Es evidente que el uso de conservantes en las formulaciones oftálmicas es necesario y no se puede prescindir de su empleo. Sin embargo, habría que determinar cuáles son los conservantes que inducen menos toxicidad en las células epiteliales y conjuntivales. El desarrollo de líneas celulares y los ensayos de viabilidad celular son una herramienta eficaz para llevar a cabo estos estudios.

Bibliografía

1. Noecker R. Ophthalmic preservatives: considerations for long-term use in patients with dry eye or glaucoma. *Rev Ophthalmol* 2001; 8: 73-79.
2. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001; 18: 205-215.
3. Real Farmacopea Española. III ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
4. Bartlett JD. *Ophthalmic Drug Facts*. St. Louis: Wolters Kluwer Health Inc; 2006.
5. United States Pharmacopeia Convention. USP 30. NF 25. The United States Pharmacopeial. The National Formulary. Rockville: 2007.

© 2014 Sociedad Española de Oftalmología

Travessera de Gràcia, 17-21
Tel: 932 000 711
08021 Barcelona



oftalmologia@elsevier.com

EXHIBIT 1

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. 1.132

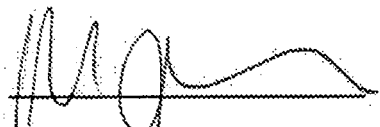
of Mayssa Attar, Ph.D.

I, Mayssa Attar, Ph.D., declare as follows:

1. I am currently a Director at Allergan, Inc. ("Allergan"), specializing in preclinical and clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. I have a Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Bachelor's and Master's degrees in Biochemistry, and more than 15 years of experience in the pharmaceutical industry. I also serve as adjunct faculty at the University of Southern California, School of Pharmacy. My *curriculum vita*, which contains a list of my publications to which I contributed, is attached to this declaration as Exhibit A.
2. I have been informed of the general nature of the rejections made by the Patent Office with respect to the previously presented claims of U.S Patent Application No. 13/357,779 and I am familiar with the references that the Patent Office has relied on in making these rejections. For example, I am aware of the "Tang-Liu" reference (U.S. Patent Application Publication No. 2008-0045486 to Tang-Liu et al.).
3. In creating and testing the claimed emulsions, unexpected benefits were discovered using the claimed compositions.
4. One important and unexpected finding was the ocular tolerability of the claimed testosterone-containing emulsions compared to vehicle. Ocular discomfort is typically associated with a vehicle, drug, or combination of both. When it is related to a vehicle, discomfort is generally observed at comparable frequencies and severity independent of drug concentrations. When it is related to a drug, discomfort observation incidence increase and/or severity gets worse with increasing drug concentrations. It is therefore highly unexpected that discomfort is observed at decreased incidences with drug-containing formulations relative to those with the vehicle alone.
5. To evaluate ocular discomfort, 3 groups of female rabbits (3/group) were treated in one eye with a topical ocular drop of the claimed testosterone emulsion formulation at a concentration of 0.03%, 0.1% or 0.3% 3 times daily for seven consecutive days. Using the same dosing regimen, a control group (3 female rabbits) was treated with the vehicle corresponding to the 0.3% testosterone formulation. Ocular discomfort was evaluated immediately following each instillation on days 1, 3, and 7. The results are attached to this declaration as Exhibit B.

6. Surprisingly, the ocular discomfort frequency shown in the testosterone-containing emulsions is less than half that of the vehicle emulsions. Discomfort was observed at a markedly decreased frequency of 4% to 11% of rabbit eyes receiving the testosterone-containing emulsions compared to a frequency of around 50% at each checkpoint in the vehicle. This is a very unexpected result.
7. This result is also unexpected compared to previous ocular tolerability testing comparing testosterone-containing ophthalmic solutions to vehicle. A summary of these results are attached to this declaration as Exhibit C. The chart in Exhibit C shows that rabbits receiving testosterone ophthalmic solution experienced ocular discomfort at a higher frequency than those rabbits receiving vehicle alone. One of skill would have expected the same pattern to occur with rabbits receiving the testosterone-containing emulsion versus the vehicle. Surprisingly, as described in detail above, the opposite occurred.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge and belief are true; and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patents issued thereon.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mayssa Attar', written over a horizontal line.

Mayssa Attar, Ph.D.

Date: 8/12/14

EXHIBIT A

M A Y S S A A T T A R , P H D

57 Shadowbrook, Irvine, CA 92604

714-381-1853 • mayssa.attar@gmail.com

Linkedin Profile: <http://www.linkedin.com/pub/mayssa-attar/13/707/b90>

PROFESSIONAL SUMMARY

Almost fifteen years of drug development experience; Preclinical and clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug metabolism expertise; Oral, ophthalmic, and dermal drug development experience; Pharmacokinetics and clinical pharmacology representative supporting the submission of global regulatory filings; Cross-functional global team leader, functional line manager and matrix leader; Adjunct assistant professor at the University of Southern California, School of Pharmacy.

PROFESSIONAL EXPERIENCE

ALLERGAN • Irvine, CA • 1/1999 – present

Director, Department of Pharmacokinetics and Drug Disposition

- Serve as Group Head: Translational Sciences; Member of PK Leadership Team
- Serve as a functional line manager to PhD level scientists and cross-functional team leader on early development through market launch teams with responsibility for budgets of >\$15 million
- Set departmental strategy and provide oversight to the design, conduct and data interpretation of in vitro and in vivo studies to characterize drug pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism from late stage discovery through clinical development; responsible for the review of regulatory submissions
- Serve as a lead representative when interacting with global regulatory agencies for both on-site compliance inspections and regulatory file review (North America, EU, Asia-Pac and other Emerging Regions), due diligence activities, legal activities and key opinion leaders
- Serve as a team member in the development and global registration of RESTASIS®, ACUVAIL®, ZYMAXID®, OZURDEX®
- Received 6 successive promotions

UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA • Los Angeles, CA • 10/2005 - present

Adjunct Assistant Professor, School of Pharmacy, Department of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences

- Lecture on the subjects of "Pharmacogenomics" and "Drug Metabolism"
- Mentor students as they consider careers in industry
- Serve as an instructor for FDA/ACCP online course "Pharmacogenomics"

LOEB RESEARCH INSTITUTE • Ottawa, ON • 6/1995 – 8/1998

Research Associate, Hormones, Growth and Development Unit

- Established protocols for isolation and purification of lipids
- Formulated liposomes as model plasma membrane systems
- FTIR-Spectroscopy, NMR

EDUCATION

PhD, Pharmaceutical Sciences, University of Southern California, Los Angeles, CA

Advisor: Vincent H L Lee, PhD, DSc

Thesis: Cytochrome P450 3A metabolism in the rabbit lacrimal gland and conjunctiva

MSc, Biochemistry, University of Ottawa, Ottawa, ON

Advisor: Nongnuj Tanphaichitr, PhD and Morris Kates, PhD

Thesis: A FTIR study of the interaction between sulfoglycolipid and phosphatidylcholine

BSc, with honors, Biochemistry, University of Ottawa, ON

AWARDS AND HONORS

- Allergan Award for Excellence, in recognition of team work to develop a pediatric investigation plan to support registration of RESTASIS® in EU (2011)
- Allergan Award for Excellence, in recognition of membership in a team charged with a departmental initiative to improve efficiencies in our Scientific Writing processes (2010)
- Allergan Award for Excellence, in recognition of collaboration with Bioanalytical Sciences to develop more efficient processes and better laboratory use of LC-MS/MS equipment to support metabolite profiling efforts (2010)
- Allergan Award for Excellence, in recognition of cost savings brought about by introducing new gene expression technology to support Toxicology assessment (2009)
- Allergan Award for Excellence, in recognition of role as Nonclinical Lead and contributing to the FDA approval and subsequent market launch of ACUVAIL™ (2009)
- Allergan Award for Excellence, in recognition of contribution to the development of an enhanced RESTASIS® formulation (2006)
- Rho Chi Honor Society (2005)
- Allergan Award for Excellence, in recognition of developing a high-throughput P450 inhibition assay (2000)
- NSERC grant to support full term of graduate studies (1996-1998)
- Travel scholarship to attend the Gordon Conference (1997)
- Loeb Summer Student Scholarship (1996)
- University Scholarships of Canada (1992-1996, awarded four consecutive years)

PROFESSIONAL AFFILIATIONS

- AAPS
- ARVO
- ISSX
- Editorial Board Member, Current Molecular Pharmacology
- Ad Hoc Reviewer Investigative Ophthalmology and Vision Science
- Ad Hoc Reviewer Journal of Pharmaceutical Sciences

OTHER SKILLS

- Computer: Watson LIMS, Phoenix/WinNonLin, Galileo LIMS, SIMCYP, Spotfire
- Languages: English, French, Arabic

PUBLICATIONS

Articles and Book Chapters

Woodward, D. F., Tang, E. S.H., Attar, M., and Wang, J. W. The biodisposition and hypertrichotic effects of bimatoprost in mouse skin. *Exp Dermatol*. 2013; 22:145–148.

Attar, M., Brassard, J.A., Kim, A.S., Matsumoto, S., Ramos, M., and Vangyi, C. Chapter 24: Safety Evaluation of Ocular Drugs in A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development. Edited by Faqi, A.S. Elsevier Inc., 2013

Waterbury, D.L., Galindo, D., Nguyen, C., Villanueva, L., Patel, M., Borbridge, L., Attar, M., Schiffman, R.M., Hollander, D.A. Ocular Penetration and Anti-inflammatory Activity of Ketorolac 0.45% and Bromfenac 0.09% Against Lipopolysaccharide-Induced Inflammation. *J. Ocul Pharmacol Ther*. 2011; 27 (2):173-8.

Chang-Lin, J., Attar, M., Acheampong, A., Robinson, M.R., Whitcup, S.M., Kuppermann, B.D., Welty, D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:80-86.

Attar, M., Schiffman, R.M., Borbridge, L., Farnes, Q., Welty, D. Ocular Pharmacokinetics of 0.45% Ketorolac Tromethamine. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 1403-1408.

Attar M. and Shen J. Chapter 20: The Emerging Significance of Drug Transporters and Metabolizing Enzymes to Ophthalmic Drug Design in Ocular Transporters in Ophthalmic Diseases and Drug Delivery. Edited by Tombran-Tink, J and Barnstable, C.J. Humana Press, 2008.

Attar, M., Ling, KHJ., Tang-Liu, DDS., Neamati, N., and Lee, V.H.L. Characterization of Cytochrome P450 3A in the Rabbit Lacrimal Gland: Glucocorticoid Modulation and the Impact on Androgen Metabolism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46(12): 4697-4706.

Attar M., Shen, J., Ling, K.H.J, and Tang-Liu, D.D.S. Ophthalmic Drug Delivery Considerations at the Cellular Level: Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Expert Opin Drug Deliv.* 2005; 2(5): 891-908.

Attar, M., Yu, D., Ni, J., Yu, Z., Ling, K.H.J and Tang-Liu, D.D.S. Disposition and biotransformation of the acetylenic retinoid tazarotene in humans. *J Pharm Sci.* 2005; 94(10): 2246-2255.

Attar, M. and Lee, V.H.L. Pharmacogenomic considerations in drug delivery. *Pharmacogenomics* 2003; 4(4): 443-461.

Tanphaichitr, N., Bou Khalil, M., Weerachatanukul, W., Kates, M., Xu, H., Carmona, E., Attar, M., Carrier D. Chapter 11: Physiological and biophysical properties of male germ cell sulfogalactosylglycerolipid in Lipid Metabolism and Male Fertility. Edited by De Vriese S. AOCS Press, 2003

Attar, M., Dong, D., Ling, K.H.J. and Tang-Liu, D.D.S. Cytochrome P450 2C8 and flavin-containing monooxygenases are involved in the metabolism of tazarotenic acid in humans. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(4):476-481.

Attar, M., Kates, M., Khalil, M.B., Carrier, D., and Tanphaichitr, N. A Fourier-transform infrared study of the interaction between germ-cell specific sulfogalactosylglycerolipid and phosphatidylcholine. *Chem Phys Lipids* 2000;106(2):101-114.

Attar, M., Wong, P.T.T., Kates, M., Carrier, D., Jacklis, P., Tanphaichitr, N. Interaction between sulfogalactosylceramide and dimyristoylphosphatidylcholine increases the orientational fluctuations of the lipid hydrocarbon chains. *Chem Phys Lipids* 1998; 94(2):227-238.

Tanphaichitr, N., White, D., Taylor, T., Attar, M., Rattanachaiyanont, M., and Kates, M. Role of male germ-cell specific sulfogalactosylglycerolipid (SGG) and its binding protein, SLIP1, in mammalian sperm-egg interaction in *The Male Gamete: From Basic Knowledge to Clinical Applications*. Edited by Gagnon, C. Cache Press, 1998

White, D., Gadella, B., Kamolvarin, N., Suwajanakorn, S., Attar, M., and Tanphaichitr, N. Role of sperm sulfogalactosylglycerolipid (SGG) on sperm-zona pellucida binding. *Biol Reprod.* 2000; 63(1):147-55.

Abstracts and Posters

Attar, M., Shen, J., Kim, M., Radojicic, Q.C. Cross-Species and Cross-Age Comparison of Esterase Mediated Metabolism in Vitreous: Human versus Rabbit, Dog and Monkey. Presented at ARVO Annual Meeting 2013.

Attar, M., Kim, M., Sachs, G., Scott, D., Struble, C.B., Welty, D. Modulation of Glucocorticoid Receptor Gene Expression: Potential Role in the Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Relationship of OZURDEX®. Presented at ARVO Annual Meeting 2011.

Attar, M., Schiffman, R.M., Borbridge, L., Farnes, Q., Welty, D. Evaluation of the Pharmacokinetics of Ketorolac Ophthalmic Solutions in Rabbit. Presented at ARVO Annual Meeting 2010.

Attar, M., Schiffman, R.M., Borbridge, L., Farnes, Q., and Welty, D. 2009 Pharmacokinetics of a Carboxymethylcellulose (CMC)-Based, Preservative-Free Formulation of 0.45% Ketorolac Tromethamine. Presented at ISOPT Annual Meeting 2009.

Wheeler, L., Robinson, M.R., Attar, M., Siemasko, K., Blanda, W., Whitcup, S.M. and Stern, M.E. 2009 Bioerodible Sustained-Release Ocular Implants in Mice Deliver Efficacious Concentrations of CsA. Presented at ARVO Annual Meeting 2009.

Yu, D., Attar, M., Parizadeh, D. and Tang-Liu, D. 2004. Pharmacokinetic Profile of Oral Tazarotene. Presented at AAD Winter 2004 meeting.

Attar, M., Lee, V.H.L., Tang-Liu, D.S. and Ling K.H.J. 2003. Characterization of Cytochrome P450 1A, 2D and 3A in the Rabbit Eye. Presented at AOPT 2003, Kona, Hawaii.

White, D., Gadella, B., Suwajanakorn, S., Kamolvarin, N., Attar, M., Abi-Khaled, L., and Tanphaichitr, N. 1997. Role of sulfogalactosylglycerolipid (SGG) in sperm-egg interaction. Presented at the Gordon Conference in Plymouth, New Hampshire.

Attar, M., Wong, P.T.T., Kates, M., Carrier, D., Tanphaichitr, N. 1997. An infrared spectroscopic study of the interaction between sulfogalactosylceramide, an analog of germ-cell specific sulfoglycolipid and phospholipid. Presented at the Gordon Conference in Plymouth, New Hampshire.

Kamolvarin, N., Suwajanakorn, S., Gadella, B., Berube, B., Attar, M., Lobsinger, D., and Tanphaichitr, N. 1996. Role of sulfogalactosylglycerolipid (SGG) on sperm-egg interaction and the zona-induced acrosome reaction (AR). Presented at the Society for the Study of Reproduction meeting in London, Ontario

Patents

Farnes, E.Q., Attar, M., Schiffman, R.M., Chang, C., Graham, R.S., Welty, D.F. Ketorolac tromethamine compositions for treating or preventing ocular pain. US Patent 7,842,714 Filed Mar 3, 2009 and Issued Dec 28, 2011.

Blanda, W.M. and Attar, M. Sustained action formulation of cyclosporin form 2. US Patent Application 13/676,551 Filed Nov 14, 2012. Patent Pending.

Morgan, A., Gore, A.V., Attar, M., Pujara, C. Cyclosporin emulsions. US Patent Application EP20110726545 Filed May 25, 2011. Patent Pending.

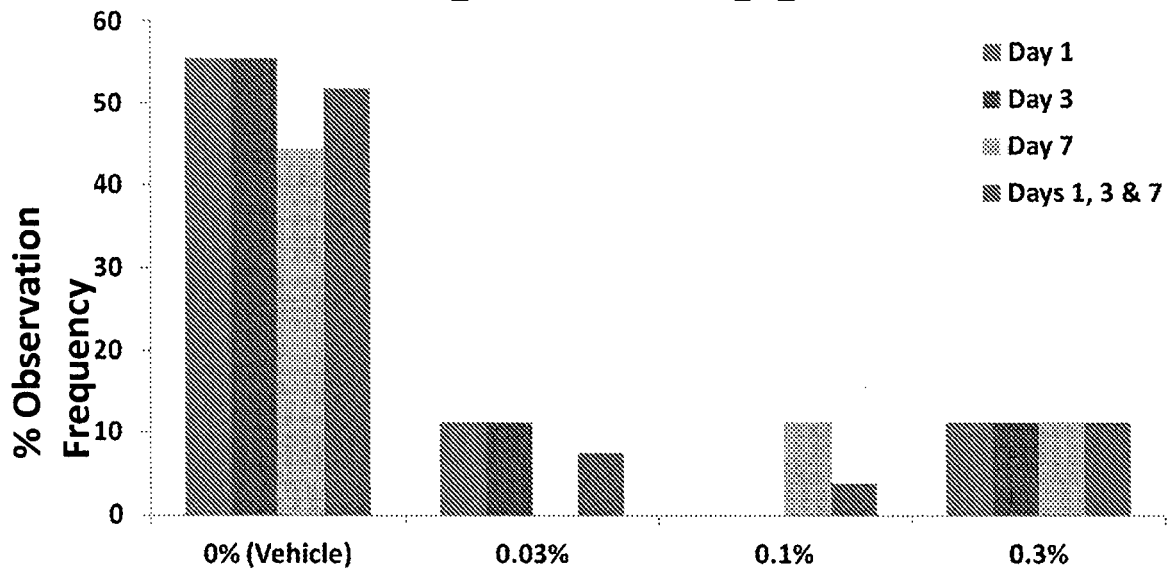
Attar, M., Graham, R.S., Morgan, A., Schiffman, R.M., Tien, W. Cyclosporin compositions. US Patent Application PCT/US2007/074079 Filed Jul 23, 2007. Patent Pending.

Graham, R.S., Hollander, D., Villanueva, L., Farnes, E.Q., Attar, M., Schiffman, R.M., Chang, C., Welty, D.F. Ketorolac compositions for corneal wound healing. US Patent Application EP20110715353 Filed Apr 6, 2011. Patent Pending.

Graham, R.S., Tien, W.L., Attar, M., Schiffman, R.M., Stern, M.E., Sears, R., Walt, J.G., Cassaro, T. Cyclosporin compositions for ocular rosacea treatment. US Patent Application 12/035,698 Filed Feb 22, 2008. Patent Pending.

EXHIBIT B

Ocular Discomfort Minimal (Severity), Seconds



AGN-195263

N: **Concentration (% w/w)**
- Per day: 9/group (3 rabbits/group x 3 post-instillation observations/rabbit)
- Days 1, 3 & 7: 27/group (3 rabbits/group x 3 post-instillation observations/rabbit/day x 3 days)

EXHIBIT C

Ocular Discomfort: Testosterone Ophthalmic Solution

Testosterone containing formulations are more likely to elicit discomfort than vehicle.

Frequency (number of occurrences/total number of observations x 100) and incidence (number of rabbits affected/total number of rabbits) of ocular discomfort are listed below:

Treatment	% Frequency of Ocular Discomfort (Incidence)	
	Males	Females
Vehicle TID	0.30% (2/15)	0.30% (3/15)
0.1% BID	0.91% (4/15)	0.40% (2/15)
0.3% BID	0.91% (3/15)	0.40% (2/15)
0.3% TID	0.61% (4/15)	3.94% (9/15)