



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-116272

54. TÍTULO

TRATAMIENTOS DE LAS ALERGIAS OCULARES.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/55

71. SOLICITANTE

VISTAKON PHARMACEUTICAL, INC.

DOMICILIO

JACKSONVILLE, FLORIDA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,



No. 08-116272- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 15:06:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 **SOLICITUD DE:**

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I (No certifica cap. II)

☒ Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **VISTAKON PHARMACEUTICAL,
INC.**

Dirección: 7500 Centurion Parkway, Suite 100,
Jacksonville, Florida 32256, Estados Unidos de
América.

Nacionalidad o Domicilio: Jacksonville,
Florida, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución : Florida, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/064911

Fecha 26 de marzo de 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/117971 A3

Fecha 18 de octubre de 2007

6 **TÍTULO (54)** TRATAMIENTOS DE LAS ALERGIAS OCULARES.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/55

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

31 de marzo de 2006

19 de marzo de 2007

(31) Número de Solicitud

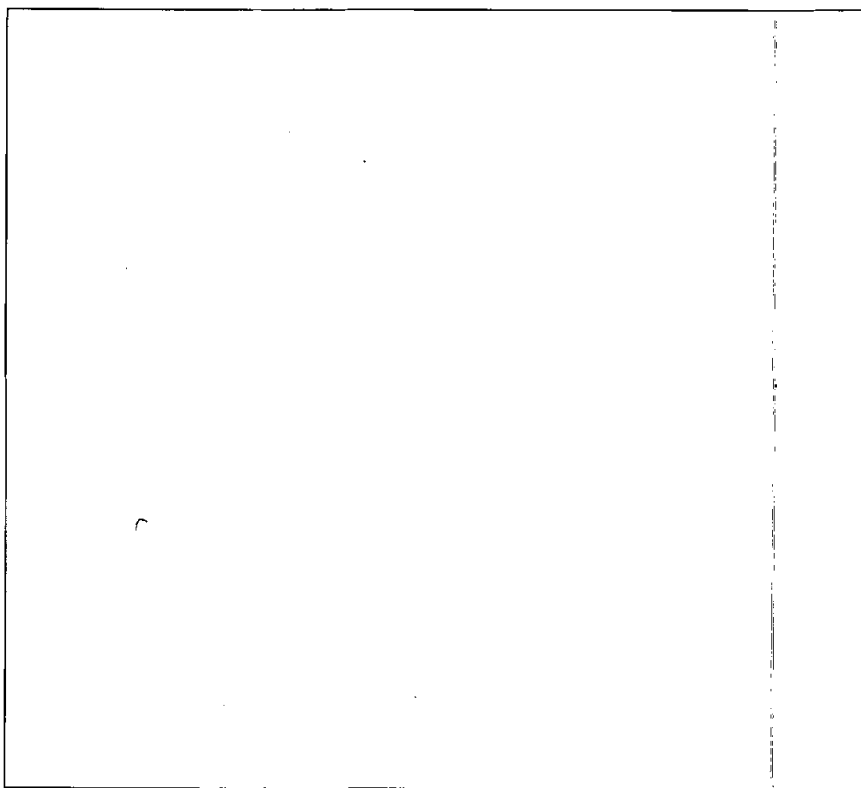
60/788.185

11/688.016

9 **Comprobante d** pago No. 08 - 83,379

F cha 22 de octubre d 2008

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 83,379
FECHA : OCTUBRE 22 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116272- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 15:06:29 Dep. 2020 NULCRACION
Tra: 11 PATENCIYII Eve: 379 FASLNACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	94343303	21/10/2008	49,440,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-1567

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **PARASRAMPURIA, Jagdish**
(1636 Tuckerstown Road, Dresher, Pennsylvania 19025, Estados Unidos de América);
- 2.) **INGERMAN, Avner**
(24 Hendrickson Drive, Bellmead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América);
- 3.) **JANSSENS, Frans**
(Tinststraat 79, B-2820 Bonheiden, Bélgica);
- 4.) **MEGENS, Anton**
(Kempenlaan 14, B-2340 Beerse, Bélgica).

RESUMEN

Composiciones, kits y métodos para el tratamiento o prevención de las alergias e inflamación oculares y los síntomas de las mismas, que comprenden alcaftadina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

TRATAMIENTOS DE LAS ALERGIAS OCULARES

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al tratamiento o prevención de los trastornos oculares. Más específicamente, la presente invención se relaciona con composiciones de alcaftadina o ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico, así como con métodos para el uso de dichas composiciones para el tratamiento o prevención de la inflamación y las alergias oculares.

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud es continuación en parte de una presentación no provisoria, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Acta No. 11/688.016, que reivindica la prioridad de una presentación provisoria, la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Acta No. 60/788185, titulada "Ocular Allergy treatments", presentada el 31 de marzo de 2006.

ANTECEDENTES

Los trastornos alérgicos de la superficie ocular incluyen una amplia variedad de trastornos patológicos entre los que se incluye la Conjuntivitis Alérgica Estacional ("CAE"), la Conjuntivitis Alérgica Perenne ("CAP"), la Queratoconjuntivitis Vernal y la Queratoconjuntivitis Atópica. Se estima que más de 20 % de la población general sufre de alguna forma de alergia ocular. De este número, aproximadamente 90 % padece CAE, CAP o ambas.

La reacción alérgica ocular es una respuesta inflamatoria de hipersensibilidad dependiente de la IgE (Tipo I) que afecta muy comúnmente a adultos de entre 20 y 40 años de edad. En los individuos susceptibles, la exposición inicial del alérgeno a la superficie ocular estimula la producción de anticuerpos inmunológicos específicos para el alérgeno (IgE). La IgE se une entonces al receptor unido a la membrana FCεR-1 de los mastocitos intactos de la mucosa ocular. El mastocito es un granulocito que contiene un número de mediadores preformados, entre los que se incluyen la histamina y los

proteoglucanos. Una vez activado el mastocito, se forman mediadores químicos recién formados, que incluyen la prostaglandina D₂, leucotrienos y el factor de agregación de plaquetas. La exposición posterior del alérgeno a los mastocitos recubiertos con IgE lleva a la liberación de los mediadores preformados, así como recién formados, contenidos dentro de los gránulos del mastocito.

Entre los síntomas clínicos de la conjuntivitis alérgica se cuentan prurito, enrojecimiento, hinchazón de los párpados, quimosis y lagrimeo. Después de la desgranulación de los mastocitos, la histamina se une a los receptores situados en la conjuntiva. La unión de la histamina a los receptores H₁ de las células nerviosas induce el prurito. La activación de los receptores H₁ y H₂ en el endotelio vascular induce la vasodilatación y aumenta la permeabilidad vascular facilitando la migración de los mediadores inflamatorios tales como IL-1 α e IL-1 β , en el vaso sanguíneo y el posterior reclutamiento de leucocitos hacia el tejido conjuntival. La activación de los receptores de histamina da lugar a la hiperemia ocular, quimosis, hinchazón de los párpados y exudación de fluidos de los vasos sanguíneos al tejido circundante, lo que a su vez causa inflamación. La quimiotaxis de los leucocitos tales como eosinófilos y neutrófilos en el tejido conjuntival lleva, a su vez, a un mayor deterioro de los tejidos.

Históricamente, los antihistamínicos han sido el pilar del tratamiento de la enfermedad alérgica ocular. Estas terapias varían en cuanto a potencia, especificidad y duración de la acción. Los antihistamínicos de primera generación tales como fenilamina y antazolina son conocidos por el rápido advenimiento de su acción. Lamentablemente, estos compuestos también causan molestias y su eficacia merma al cabo de sólo unas pocas horas. Los antagonistas de H₁ de segunda generación tales como levocabastina y emadastina presentan menos molestias oculares y tienen una duración de la acción algo más prolongada. Sin embargo, estos compuestos tienen limitados efectos antiinflamatorios y poco hacen para inhibir los componentes de la fase tardía de la respuesta inflamatoria.

En la actualidad, las terapias más eficaces para el control de la alergia ocular son los fármacos tales como olopatadina, ketotifeno y azelastina, que tienen tanto propiedades antihistamínicas como estabilizadoras de los mastocitos. En general, estas terapias son bien toleradas y sus efectos pueden durar hasta 8 o 12

horas. Si bien se indica que son superiores a los compuestos que sólo afectan a un solo componente de la respuesta alérgica estos compuestos con frecuencia no llegan a otorgar el alivio de más de un síntoma de la alergia ocular.

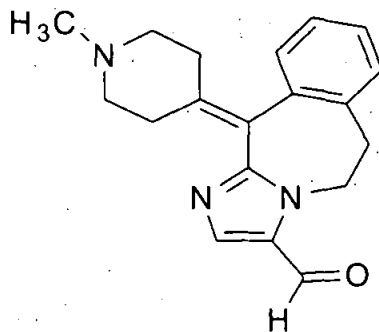
El efecto de un fármaco sobre el enrojecimiento ocular, la quimosis y la hinchazón de los párpados ofrece una mejora significativa con respecto a las terapias existentes. Más aun, dado que la mayoría de los agentes antialérgicos más recientes tienen duración de la acción limitada, se necesita su aplicación dos veces por día. Una preparación tópica con una duración de la acción más prolongada ha de resultar ventajosa, ya que puede ser instilada una vez por día. En consecuencia, se necesitan nuevas terapias que puedan ofrecer ventajas en áreas tales como la eficacia y duración de la acción, y que ofrezcan al mismo tiempo similares perfiles de seguridad. La presente invención se relaciona con estos y otros objetivos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención incluye métodos para el tratamiento o prevención de la alergia ocular mediante la administración de alcaftadina al ojo de un paciente. Las invenciones descritas en la presente se basan, por lo menos en parte, en el sorprendente hallazgo de que la alcaftadina trata o previene un número de síntomas diferentes de la alergia ocular, lo que hace que sea de especial utilidad en el tratamiento o prevención de la alergia ocular. Los métodos, composiciones oftálmicas y kits de la presente invención alivian los síntomas clínicos de la alergia ocular y la inflamación ocular con mínima absorción sistémica del fármaco activo. Esta inusual combinación de propiedades, junto con un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad en la formulación para la administración tópica al ojo, hace que el fármaco sea especialmente ventajoso para el tratamiento o prevención de la alergia ocular. Específicamente, la invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

7

La alcaftadina, también conocida por la denominación química 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo [2,1-b] [3] benzazepin-3-carboxaldehído, tiene la siguiente fórmula química:



Fórmula I.

El compuesto y los métodos para su preparación fueron descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5.468.743, que se incorpora a la presente como referencia en toda su extensión para todo fin. Los métodos y composiciones oftálmicos preferidos de la presente invención contienen el compuesto alcaftadina de la fórmula I, aunque pueden estar presentes, por otro lado, en forma de sal de alcaftadina. Las sales farmacéuticamente aceptables de alcaftadina se pueden formar con ácidos orgánicos e inorgánicos. Entre los ácidos adecuados se cuentan, aunque no a modo de limitación, los ácidos acético, ácido 4-acetamido benzoico, bencensulfónico, canforsulfónico, cítrico, 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-2-ceto-L-gulónico monohidrato, ácidos fórmico, fumárico, clorhídrico, bromhídrico, láctico, maleico, L-(-)málico, málico, malónico, mandélico, metansulfónico, naftalensulfónico, nítrico, oxálico, ftálico, fosfórico, propiónico, DL-piroglutámico, sacarina, salicílico, succínico, sulfúrico, tartárico, trifluoracético, L-(+)tartárico y toluensulfónico.

En el presente contexto, el término "alergia ocular" se refiere a un trastorno alérgico de la superficie ocular causada por alérgenos patógenos. La conjuntivitis alérgica es la alergia ocular por excelencia e incluye una amplia variedad de trastornos patológicos entre los que se incluye la Conjuntivitis Alérgica Estacional ("CAE"), la Conjuntivitis Alérgica Perenne ("CAP"), la Queratoconjuntivitis Vernal y la Queratoconjuntivitis Atópica.

Los "síntomas clínicos" de la alergia ocular incluyen, aunque no a modo de limitación, picazón ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis, lagrimeo e inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito nasal y

prurito del oído/paladar, así como estornudos. Es preferible que los métodos de la presente invención traten o prevengan por lo menos dos síntomas clínicos, más preferentemente por lo menos tres, aun más preferentemente más de cuatro. Por ejemplo, los métodos de la presente invención tratan o previenen por lo menos uno de los siguientes síntomas clínicos asociados con la conjuntivitis alérgica, prurito ocular, enrojecimiento ocular, quimosis, lagrimeo, hinchazón de los párpados, congestión nasal o rinorrea. De preferencia, los métodos de la presente invención tratan o previenen el prurito ocular y el enrojecimiento ocular, tratan o previenen el prurito ocular, el enrojecimiento ocular y la quimosis, tratan o previenen el prurito ocular, el enrojecimiento ocular, la quimosis y el lagrimeo, tratan o previenen el prurito ocular, el enrojecimiento ocular, la quimosis, el lagrimeo y la hinchazón de los párpados, tratan o previenen el prurito ocular, el enrojecimiento ocular, la quimosis, el lagrimeo, la hinchazón de los párpados y la congestión nasal, tratan o previenen el prurito ocular, el enrojecimiento ocular, la quimosis, el lagrimeo, la hinchazón de los párpados, la congestión nasal y la rinorrea, tratan o previenen la congestión nasal y la rinorrea.

El término "paciente" utilizado en este contexto se refiere a animales, incluyendo mamíferos, preferentemente humanos. La "cantidad efectiva" de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, es la cantidad de la sustancia necesaria para el tratamiento o prevención de los síntomas de la alergia ocular. La cantidad efectiva puede variar de paciente a paciente, dependiendo de la capacidad de la alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, solos o en combinación con uno o más fármacos combinatorios, para suscitar la respuesta buscada en el paciente. Otros factores que determinan la cantidad efectiva incluyen, aunque no a modo de limitación, el estado de enfermedad o la severidad del trastorno a mitigar, los niveles hormonales, edad, sexo, peso del paciente, el estado general del paciente y la gravedad del trastorno patológico en tratamiento, la medicación o dietas especiales a que está sujeto el paciente específico y otros factores que las personas normalmente capacitadas en la materia sabrán reconocer, siendo la dosis apropiada, en última instancia, la que

determine el médico interviniente. Los regímenes de dosificación pueden ser ajustados para producir la respuesta terapéutica mejorada. Una cantidad efectiva es también aquella en la cual los posibles efectos tóxicos o deletéreos de los componentes son superados por los efectos terapéuticamente ventajosos. Es preferible que, para la mayoría de los pacientes, una gota de 50 µl de una solución ocular al 0,25 % contenga 0,125 mg de alcaftadina. Suponiendo que se absorbe sistémicamente el 100 % del fármaco, una persona de 70 kg, utilizando las gotas oculares en forma bilateral, es decir en cada ojo, una vez por día, estaría expuesta a una dosis de 0,25 mg/d o 3,57 g/kg por día. Es lógico presumir que la exposición sistémica real sería menor, ya que es probable que no se absorba la cantidad total. Es preferible que la cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, sea de entre menos de aproximadamente 0,25 mg y aproximadamente 0,015 mg o más, más preferentemente entre aproximadamente 0,030 mg y aproximadamente 0,14 mg, más preferentemente entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

El término "farmacéuticamente aceptable" utilizado en este contexto se refiere a materiales que son, por lo general, no tóxicos o dañinos para un paciente cuando se los utiliza con alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, en la formulación como composiciones oftálmicas aquí definidas.

La alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, pueden ser administrados al paciente por cualquier vía de administración apta para administrar el fármaco al ojo del paciente, en cualquier forma de dosificación aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Por consiguiente, se puede administrar el fármaco al paciente en forma de composición oftálmica, de acuerdo con lo definido en la presente, o cualquier otra formulación, dispositivo o mecanismo adecuado para la administración a corto plazo o a largo plazo de una cantidad efectiva del fármaco al ojo del paciente. Se puede administrar el fármaco al paciente en un inserto oftálmico que contiene o esté revestido con alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos,

polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, incluyendo, aunque no a modo de limitación, oclusores puntales o insertos oculares. En los métodos preferidos para poner en práctica la presente invención, el fármaco se administra por vía tópica en forma de composición oftálmica seleccionada del grupo constituido por soluciones o suspensiones oftálmicas (es decir, gotas oculares), ungüentos oftálmicos o geles oftálmicos.

Más aun, la invención incluye un método para tratar o prevenir un síntoma clínico de inflamación ocular, que comprende administrar al ojo de un paciente una cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos alcaftadina, síntoma clínico, paciente, farmacéuticamente aceptable, sales farmacéuticamente aceptables y cantidad efectiva tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos. El término inflamación ocular se refiere a la inflamación de cualquier parte de la porción anterior del ojo. Dicha inflamación ocular puede ser promovida por cualquiera de los siguientes o cualquier combinación de los siguientes: ojo seco, uso de lentes de contacto, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas o infecciones virales. Las causas preferidas de inflamación ocular son las infecciones bacterianas o las infecciones virales.

Por añadidura, la presente invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico asociado con la alergia ocular o la inflamación ocular que comprende la administración al ojo de un paciente de una cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos alcaftadina, paciente, farmacéuticamente aceptable, sales farmacéuticamente aceptables, cantidad efectiva, alergia ocular e inflamación ocular tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos. Los "síntomas mecanísticos" son reacciones oculares que suscitan o suprimen los síntomas de un estado patológico tal como la alergia ocular o la inflamación ocular. Entre los síntomas mecanísticos se incluyen, aunque no a modo de limitación, las fugas vasculares, una reducción de la integridad de las estrechas uniones del epitelio conjuntival, la modulación del receptor H_4 y la

degradación de los mastocitos. Los métodos preferidos de la presente invención tratan o previenen por lo menos dos síntomas mecanísticos, más preferentemente tratan o previenen por lo menos tres síntomas mecanísticos, aun más preferentemente tratan o previenen por lo menos cuatro síntomas mecanísticos. Por ejemplo, los métodos preferidos tratan o previenen las fugas vasculares y una reducción de la estrecha integridad del epitelio conjuntival, tratan o previenen las fugas vasculares, la reducción de la estrecha integridad del epitelio conjuntival y la modulación del receptor H_4 ; tratan o previenen las fugas vasculares, una reducción de la estrecha integridad del epitelio conjuntival, la modulación del receptor H_4 y la degradación de los mastocitos.

Más aun, la invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma nasal de alergia ocular, que comprende la administración a la nariz de un paciente de una cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos alcaftadina, paciente, farmacéuticamente aceptable, sales farmacéuticamente aceptables, alergia ocular y cantidad efectiva tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos. Los "síntomas nasales" de alergia son una subserie de los síntomas clínicos definidos anteriormente e incluyen la inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos. Los síntomas nasales por excelencia son rinorrea y congestión nasal.

La alcaftadina se puede administrar a un paciente en forma de composición oftálmica, de acuerdo con lo definido en la presente, o de cualquier otra formulación, dispositivo o mecanismo adecuado para la administración a corto plazo o a largo plazo de una cantidad efectiva del fármaco a la nariz del paciente, preferentemente las fosas nasales del paciente. En los métodos preferidos de la presente invención, se administra la alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, a las fosas nasales del paciente por vía tópica en forma de composición oftálmica seleccionada del grupo constituido por soluciones o suspensiones oftálmicas (es decir, gotas y rocío), ungüentos oftálmicos o geles oftálmicos (como se define en la presente).

La presente invención incluye asimismo un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular, que comprende administrar al ojo de un paciente una composición oftálmica que contiene alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos alcaftadina, síntoma clínico, alergia ocular, paciente, farmacéuticamente aceptable y sales farmacéuticamente aceptables, tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

En el presente contexto, el término "composición oftálmica" se refiere a cualquier formulación, dispositivo de administración, mecanismo o disposición farmacéuticamente aceptable adecuada para la administración al ojo. El término "composiciones oftálmicas" incluye, aunque no a modo de limitación, soluciones, suspensiones, geles, ungüentos, lentes de contacto, implantes, rocíos, depósitos o cualquier otro tipo de formulación, dispositivo o mecanismo adecuado para la administración a corto plazo o a largo plazo de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos al ojo. A diferencia de las formulaciones orales o inyectables, las composiciones oftálmicas exhiben características técnicas específicas asociadas con su aplicación a los ojos, entre las que se incluye el uso de vehículos oftálmicos farmacéuticamente aceptables que evitan la inducción de diversas reacciones tales como, por ejemplo, la irritación de la conjuntiva y la córnea, el cierre de los párpados, la secreción de lágrimas y reacciones dolorosas. Las composiciones oftálmicas preferidas de acuerdo con la presente invención se presentan, ventajosamente, en forma de soluciones o suspensiones oftálmicas, (es decir, gotas oculares), ungüentos oftálmicos o geles oftálmicos con contenido de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Dependiendo de la forma específica elegida, las composiciones pueden contener diversos aditivos tales como agentes amortiguadores del pH, agentes de isotonicidad, solubilizantes, conservantes, agentes para aumentar la viscosidad, agentes quelantes, agentes antioxidantes y reguladores del pH.

Entre los ejemplos de conservantes adecuados se cuentan, aunque no a modo de limitación, clorobutanol, deshidroacetato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetil piridinio, alcohol fenetílico, ésteres del ácido parahidroxibenzoico y cloruro de bencetonio. Los agentes para aumentar la viscosidad pueden ser seleccionados, por ejemplo, entre metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, condroitin sulfato y las sales de los mismos. Entre los solubilizantes adecuados se incluyen, aunque no a modo de limitación, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, polietilenglicol, polisorbato 80 y monoestearato de polioxietileno. Entre los agentes quelantes se cuentan, aunque no a modo de limitación, edetato de sodio, ácido cítrico, agentes estabilizadores de acuerdo con lo definido en la Sol. de Patente de los Estados Unidos No. 60&783.557 presentada el 17 de marzo de 2006, titulada "Methods for Stabilizing Oxidatively Unstable Pharmaceutical Compositions" y su correspondiente presentación no provisoria, que se incorporan a la presente como referencia en su totalidad. Entre los estabilizadores se cuentan, aunque no a modo de limitación, por ejemplo, edetato de sodio e hidrogenosulfito de sodio.

Los reguladores ventajosos del pH son seleccionados comúnmente, por ejemplo, entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético y ácido clorhídrico. El pH de las composiciones oftálmicas puede estar en el rango de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, más preferentemente de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5. Aun más preferentemente, el pH de las composiciones oftálmicas es de aproximadamente 7,0. Entre los buffers ventajosos se cuentan, aunque no a modo de limitación, buffers de borato, buffers de fosfato, buffers de carbonato y buffers de acetato. La concentración del buffer en las composiciones oftálmicas puede variar desde aproximadamente 1 mM a aproximadamente 150 mM o más, dependiendo del buffer específico elegido. De preferencia, la concentración del buffer es inferior a 100, más preferentemente de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 25 mM, siendo más preferible una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM.

En el presente contexto, el término "vehículo" está destinado a incluir cualquier vehículo, diluyente o excipiente adecuado para uso oftálmico. "Excipiente" se refiere a un ingrediente que produce una o más de las siguientes ventajas: cuerpo, imparte características satisfactorias de procesamiento, contribuye al control de la velocidad de disolución y, por otra parte, otorga otras características convenientes a las composiciones. En este término se incluyen, entre otros, los compuestos muy conocidos por las personas normalmente capacitadas en la técnica, que han sido descritos, por ejemplo, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. y Pharmaceutical Press, London, England, 4ª ed. 2003), que se incorporan a la presente como referencia en toda su extensión. Específicamente, se seleccionan los excipientes de tal manera que la composición oftálmica no induzca una secreción de lágrimas que arrastren al ingrediente activo. Los excipientes aceptables son muy conocidos por las personas capacitadas en la técnica, que sabrán cómo elegirlos dependiendo de la formulación pretendida.

Cuando en este contexto se expresan o presentan concentraciones, cantidades, porcentajes y otros datos numéricos en formato de rango, se ha de entender que se utiliza dicho formato de rango únicamente por conveniencia y brevedad y, de esa manera, se los ha de interpretar de manera flexible y han de incluir no sólo los valores numéricos explícitamente expuestos como límites del rango, sino también para incluir cada uno de los valores numéricos individuales o subrangos abarcados dentro del rango, tal como si se hubiera mencionado específicamente cada valor numérico y subrango. A manera de ilustración, se ha de interpretar que un rango de concentraciones de "aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso" incluye no sólo la concentración expresamente indicada de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, sino también las concentraciones individuales y subrangos incluidos en el rango indicado. Por consiguiente, en este rango numérico se incluyen las concentraciones individuales tales como 2 % en peso, 5 % en peso y 8 % en peso y los subrangos tales como de 1 % en peso a 3 % en peso, de 5 % en peso a 5 % en peso y así sucesivamente. En el presente contexto, se utiliza el término "aproximadamente" para indicar más o menos alrededor de diez por ciento del

valor indicado, de tal manera que "aproximadamente 50 % en peso" indica de aproximadamente 45 % a 55 % en peso.

Típicamente, la concentración de alcaftadina en las composiciones oftálmicas de la presente invención es de aproximadamente 0,005 % en peso a aproximadamente 10,0 % en peso, prefiriéndose las concentraciones de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,4 % y prefiriéndose más especialmente las concentraciones de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,35 %. Una gota de 50 µl de una solución ocular al 0,25 % contiene 0,125 mg de alcaftadina. Suponiendo que se absorbe sistémicamente el 100 % del fármaco, una persona de 70 kg, utilizando las gotas oculares en forma bilateral, es decir en cada ojo, una vez por día, estaría expuesta a una dosis de 0,25 mg/d o 3,57 g/kg por día. Sería lógico presumir que la exposición sistémica real sería menor, ya que es probable que no se absorba la cantidad total.

Más aun, la invención incluye además un método para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de alergia ocular, que comprende administrar al ojo de un paciente una composición oftálmica con contenido de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos alcaftadina, síntoma mecanístico, paciente, farmacéuticamente aceptable y sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Por añadidura, la invención incluye asimismo un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de inflamación ocular, que comprende administrar al ojo de un paciente una composición oftálmica con contenido de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos alcaftadina, síntoma clínico, paciente, farmacéuticamente aceptable y sales farmacéuticamente aceptables, inflamación ocular y composición oftálmica tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Más aun, la invención incluye además un método para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de inflamación ocular, que comprende administrar al ojo de un paciente una composición oftálmica con contenido de

alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos alcaftadina, síntoma mecanístico, paciente, farmacéuticamente aceptable y sales farmacéuticamente aceptables, inflamación ocular, composición oftálmica tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Además, la presente invención incluye una composición oftálmica que comprende alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos composición oftálmica, alcaftadina, sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Por añadidura, la presente invención incluye el uso de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular. Los términos alcaftadina, síntoma clínico, alergia ocular, sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Por otra parte, la presente invención incluye el uso de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de inflamación ocular. Los términos alcaftadina, síntoma clínico, inflamación ocular, sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

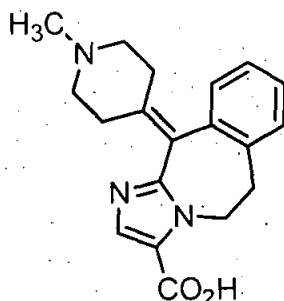
Asimismo, la presente invención incluye el uso de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de alergia ocular o inflamación ocular. Los términos alcaftadina, síntoma mecanístico, alergia ocular, inflamación ocular, sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Aun más, la invención incluye un kit que comprende una composición oftálmica que contiene alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus

N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, incluida en un envase preparado con un material de envasado farmacéuticamente aceptable. Los términos composición oftálmica, alcaftadina, sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos. Entre los materiales de envasado aptos desde el punto de vista farmacéutico se incluyen, aunque no a modo de limitación, polietileno de baja densidad ("LDPE"), polietileno de alta densidad ("HDPE"), polipropileno, poliestireno, policarbonato, poliésteres (tales como tereftalato de polietileno y naftalato de polietileno), nylon, poli(vinil cloruro), poli(vinilidín cloruro), poli(tetrafluoretileno) y otros materiales conocidos por las personas normalmente capacitadas en la técnica. Son especialmente preferidas las botellas flexibles preparadas con LDPE y HDPE. Los proveedores comerciales de dichos materiales incluyen, aunque no a modo de limitación, DuPont Serie 20, especialmente polietileno, fabricado por DuPont, Tenite 1830F Natural, fabricado por Eastman Chemical Company, Polietileno Purell 1840, fabricado por Basell. El material especialmente preferido es DUPONT™ 20-6064 (E. I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE), un material de envasado de LDPE preferido, que se utiliza habitualmente para la preparación de botellas gotero flexibles para contener composiciones oftálmicas por medio de un proceso de moldeo a inyección con soplado, y que ha sido aprobado para ese uso por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration). Los kits pueden contener múltiples dosis de composiciones oftálmicas con contenido de alcaftadina o dosis para un solo uso de alcaftadina.

Antes de cargarlas, se esterilizan las botellas, como es rutina, por irradiación con rayos gamma o con gas de óxido de etileno, por métodos ampliamente conocidos por las personas capacitadas en la técnica. Sin embargo, los solicitantes han descubierto con sorpresa que es preferible esterilizar las botellas de LDPE con gas de óxido de etileno en lugar de rayos gamma, ya que las botellas esterilizadas con rayos gamma pueden exhibir estabilidad disminuida del ingrediente activo.

El ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico ("CAS # 147083-93-0") tiene la siguiente fórmula química



Fórmula II

El compuesto de la fórmula II fue descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 5.468.743. Los métodos y composiciones oftálmicas preferidos pueden contener la fórmula II en la forma expuesta, aunque la fórmula II puede estar presente en los métodos y composiciones oftálmicas en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

Específicamente, la invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos compuesto de la fórmula II, síntoma clínico, alergia ocular, paciente, farmacéuticamente aceptable y sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

La expresión "cantidad efectiva" de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, es la cantidad de esta sustancia necesaria para el tratamiento o prevención de los síntomas de la alergia ocular. Como se describiera anteriormente con referencia a la cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, la cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos puede variar de

paciente a paciente, dependiendo de la capacidad del compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, solos o en combinación con uno o más fármacos combinatorios, para suscitar una respuesta pretendida en un paciente. Los factores que se tienen en cuenta para determinar la cantidad efectiva son conocidos por las personas normalmente capacitadas en la técnica, y algunos de dichos factores se mencionan en este documento. Es preferible que la cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II sea de menos de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 0,015 mg o más, más preferentemente entre aproximadamente 0,030 mg y aproximadamente 0,14 mg, más preferentemente entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

Por añadidura, la invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de inflamación ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos compuesto de la fórmula II, síntoma clínico, inflamación ocular, paciente, farmacéuticamente aceptable, sales farmacéuticamente aceptables y cantidad efectiva tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Más aun, la invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico asociado con la alergia ocular o la inflamación ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos compuesto de la fórmula II, paciente, farmacéuticamente aceptable, sales farmacéuticamente aceptables, cantidad efectiva, síntomas mecanísticos, alergia ocular e inflamación ocular tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Más aun, la invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma nasal de alergia ocular o la inflamación ocular, que comprende la

administración a la nariz de un paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos compuesto de la fórmula II, paciente, farmacéuticamente aceptable, sales farmacéuticamente aceptables, síntomas nasales y cantidad efectiva tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Además, la presente invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos compuesto de la fórmula II, síntoma clínico, paciente, composición oftálmica, farmacéuticamente aceptable y sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Más aun, la presente invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de alergia ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos compuesto de la fórmula II, síntoma mecanístico, paciente, farmacéuticamente aceptable y sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Aun más, la presente invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de inflamación ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos compuesto de la fórmula II, síntoma clínico, paciente, farmacéuticamente aceptable y sales farmacéuticamente aceptables, inflamación ocular y composición oftálmica tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Por otra parte, la presente invención incluye un método para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de inflamación ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos compuesto de la fórmula II, síntoma mecanístico, paciente, farmacéuticamente aceptable y sales farmacéuticamente aceptables, inflamación ocular, composición oftálmica tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Además, la presente invención incluye una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos. Los términos composición oftálmica, compuesto de la fórmula II, sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos. Es preferible que dicha composición oftálmica comprenda además un vehículo, como se define en la presente.

Asimismo, la presente invención incluye el uso de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular. Los términos compuesto de la fórmula II, síntoma clínico, alergia ocular, sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Más aun, la presente invención incluye el uso de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de inflamación ocular. Los términos compuesto de la fórmula II, síntoma clínico, inflamación ocular, sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

Por añadidura, la presente invención incluye el uso de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos,

solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de alergia ocular o inflamación ocular. Los términos compuesto de la fórmula II, síntoma mecanístico, alergia ocular, inflamación ocular, sales farmacéuticamente aceptables tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

la presente invención comprende asimismo un kit que comprende una composición oftálmica que contiene un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos contenido en un envase preparado con un material de envasado aceptable para uso farmacéutico Los términos composición oftálmica, alcaftadina, sales farmacéuticamente aceptables y material de envasado aceptable para uso farmacéutico tienen, en todos los casos, sus significados y rangos preferidos antes expuestos.

EJEMPLOS

Se demuestra la invención con más claridad en los siguientes ejemplos. Los ejemplos tienen fines ilustrativos y no tienen el propósito de limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Soluciones oftálmicas de alcaftadina

Se prepararon soluciones oftálmicas con contenido de alcaftadina de acuerdo con lo expuesto en la Tabla 1. Para garantizar la esterilidad, se hicieron pasar las soluciones a través de un filtro esterilizador de 0,22 micrones antes de cargarlas en botellas de LDPE que habían sido sometidas con anterioridad a esterilización con óxido de etileno.

TABLA 1

INGREDIENTE	Conc, mg/ml	Conc, mg/ml	Conc, mg/ml
Alcaftadina	1,0	2,5	5,0
Fosfato de sodio dibásico USP	11,1	11,1	11,1
Fosfato de potasio monobásico NF	5,1	5,3	5,6
Cloruro de sodio USP	2,4	2,3	2,1
Cloruro de benzalconio NF	0,2	0,2	0,2

Edetato disódico USP	1,1	1,1	1,1
Agua purificada USP	C.N.	C. N.	C. N.

Ejemplo 2: Actividad antialérgica

Se comparó el efecto de la alcaftadina contra las reacciones en fase aguda de la conjuntivitis alérgica (edema y eritema) con el efecto de otros antialergenos conocidos en conejillos de indias que fueron sensibilizados en forma sistémica a escamas de piel de conejo y desafiados en forma tópica 17 días más tarde con alergenos de conejo.

Se inyectó a conejillos de Indias machos albinos (Dunkin-Hartley) anestesiados, con un peso de 230 a 250 g, por vía intramuscular en el cuádriceps izquierdo, 50 µl de alergenos de conejo purificados. Los alergenos de conejo consistían en escamas de conejo adsorbidas con $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Halab, Bruselas, Bélgica), que habían sido homogeneizados y lavados para limpiarlos de conservante (0,5 % de fenol (p/p)) con salina fisiológica estéril.

Se administró alcaftadina por vía oral a cada ojo en dosis en el rango de 0,005 mg/kg a 1,0 mg/kg 24 horas y 1 hora antes del desafío. Los demás compuestos de ensayo incluían oxatomida, ketotifeno, astemizol, cetirizina, loratadina y terfenadina, administrados en dosis de 0,1 mg/kg y 1,0 mg/kg.

El día 17 después de la sensibilización se desafió el ojo izquierdo instilando 25 µl de suero normal de conejo al 100 %. Al mismo tiempo que el desafío con el alérgeno, instilaron en el ojo derecho 25 µl de 1,5 mg/ml de diclorhidrato de histamina (98 %, Sigma) disuelto en agua desionizada filtrada con Millipore.

Treinta minutos después del desafío, se evaluó el edema y eritema en la conjuntiva tarsal y bulbar de ambos ojos y un técnico capacitado lo calificó como ausente (0), tenue (1), moderado (2), severo (3) o muy severo (4). La alcaftadina alivió en forma considerable los síntomas alérgicos agudos comenzando con dosis de 0,1 mg/kg. En este ensayo, se encontró que la alcaftadina era más potente (basándose en una equivalencia de mg/kg) que la oxatomida, el ketotifeno y la terfenadina y significativamente más potente que el astemizol, la cetirizina y la loratadina.

Ejemplo 3: Actividad de la alcaftadina tópica en la conjuntivitis alérgica

Se demostró que la alcaftadina previene los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica en un modelo murino de anafilaxis activa.

Se sensibilizaron ratones machos SWR/J (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine), de 5 – 7 semanas y con un peso de 12,55 a 17,73 gramos, con una dosis de 100 µl de una suspensión de 50 µg de alérgeno de ambrosía (ragweed) corta (Greer Labs, Inc., Lenoir, NC) y 1 mg de hidróxido de aluminio (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) por inyección intraperitoneal a las dos semanas y antes del tratamiento y desafío.

El día 14, en primer lugar se realizaron los exámenes de base de los ratones para asegurarse de que no presentaran irritación de consideración antes de la administración del tratamiento y desafío. A continuación se administró a los ratones dosis en el ojo de una solución oftálmica de alcaftadina al 0,0625 %, control positivo (solución oftálmica que contenía una combinación de ketotifeno al 0,05 % y fenilamina al 0,5 %) o placebo, antes de un desafío ocular con 1,5 mg del alérgeno de ragweed corto en salina con buffer de fosfato.

Quince (15) minutos después del desafío con el alérgeno, se evaluó a los ratones para detectar signos clínicos de conjuntivitis alérgica asignando puntuación al enrojecimiento de la conjuntiva, quimosis, lagrimeo y edema palpebral. Un técnico capacitado calificó la severidad de los signos clínicos utilizando una escala normalizada de 0-2. La alcaftadina resultó más eficaz que el control positivo para prevenir la picazón, el enrojecimiento, la quimosis y el edema palpebral y más efectiva que el placebo para prevenir el lagrimeo.

Ejemplo 4: Efectos de la solución oftálmica de alcaftadina en humanos

Se evaluó el efecto antialérgico en una dosis única de cada una de las tres concentraciones de soluciones oftálmicas de alcaftadina del Ejemplo 1 en un Desafío conjuntival con alérgeno ("CAC") realizado en voluntarios adultos con historia de conjuntivitis alérgica. Se seleccionaron los sujetos tras dos visitas para confirmar la reactividad al desafío con el alérgeno. Los sujetos resultaron aceptables para el estudio si su prueba cutánea y su reacción ocular daban positivo para por lo menos uno de varios alérgenos comunes tales como pelo de

gato, polvillo de gato, polen de árboles, polen de hierbas y demás. A continuación se desafió a los sujetos con el alérgeno mediante la instilación del alérgeno reconstituido existente en el comercio en cada ojo en dos visitas separadas 16 horas y 15 minutos después de la instilación bilateral de alcaftadina, PATANOL® solución oftálmica de clorhidrato de olopatadina al 0,1 % (Alcon, Inc., Forth Worth, TX) o vehículo y se evaluó la respuesta clínica.

Prevención del prurito ocular

Los pacientes a quienes se administrara alcaftadina 16 horas antes del desafío exhibieron una inhibición relacionada con la dosis del prurito ocular. Todas las concentraciones de alcaftadina exhibieron puntajes de prurito medios más bajos, basándose en la evaluación de los sujetos mediante el uso de una escala de 5 puntos (es decir, menos prurito), que el vehículo o PATANOL 3, 5 y 7 minutos después del desafío. Cuando se realizó el desafío 15 minutos después del tratamiento, los sujetos tratados con alcaftadina exhibieron una inhibición relacionada con la dosis de prurito ocular en comparación con el placebo y el grupo de tratamiento al 0,25 % tuvo puntajes de prurito más bajos que el vehículo o PATANOL.

Prevención del Enrojecimiento de la Conjuntiva

Los pacientes a quienes se administrara alcaftadina 16 horas antes del desafío también exhibieron una inhibición relacionada con la dosis del enrojecimiento de la conjuntiva. Las evaluaciones se llevaron a cabo 7, 15 y 20 minutos después del desafío sobre la base de las evaluaciones del investigador del enrojecimiento utilizando una escala de 5 puntos. Todas las concentraciones de alcaftadina exhibieron diversos grados de reducción de los puntajes medios de enrojecimiento de la conjuntiva en la mayoría de las rondas de evaluación. Cuando se lo desafió a los 15 minutos del tratamiento, el grupo de tratamiento con 0,25 % tuvo puntajes menores que el vehículo o PATANOL.

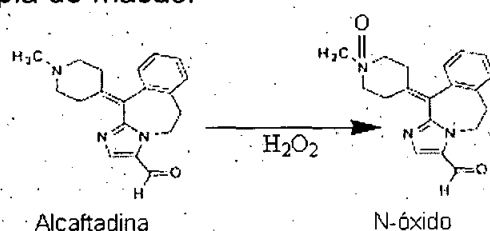
Prevención de los Síntomas Nasales

Se observaron similares resultados con respecto a la prevención de los síntomas nasales inducidos por el CAC. Los sujetos evaluaron los síntomas nasales de estornudos, rinorrea, prurito (nasal y del oído/paladar) y congestión nasal utilizando escalas normalizadas.

Todas las concentraciones de alcaftadina exhibieron algún grado de alivio de la congestión nasal y rinorrea en diversos puntos de tiempo. Estos números con frecuencia alcanzaron significación estadística contra el placebo y, en algunos casos, contra el control activo ($p \leq 0,05$). Se demostraron resultados similares con respecto a los parámetros de picazón de la nariz, paladar y oído. No se demostró en este estudio efecto sobre los estornudos; sin embargo, es probable que la línea de base de incidencia de estornudos (previa al tratamiento) fuera demasiado baja para detectar un efecto terapéutico en caso de existir. En síntesis, se observó una significativa reducción de la rinorrea, congestión nasal y prurito del paladar/oído en la mayoría de los momentos, tanto al inicio como durante las visitas.

Ejemplo 5: Efecto de la Esterilización con Irradiación Gamma

La alcaftadina es susceptible a la oxidación y se ha identificado al producto de la degradación primaria como la estructura de N-óxido expuesta a continuación. Se confirmó la existencia de estructuras de N-óxido como pico de degradación oxidativa primaria, que tenían el mismo tiempo de retención relativa por HPLC que las estructuras de N-óxidos producidas en forma sintética y también se la confirmó utilizando espectroscopia de masas.



Para investigar los efectos del proceso de irradiación gamma para esterilizar las botellas de LDPE, se estudió la estabilidad química de la alcaftadina utilizando diferentes lotes de botellas, ya sea irradiadas con rayos gamma o sin esterilizar.

Materiales y Métodos

En este estudio se utilizaron los siguientes materiales.

Solución de alcaftadina 2,5 mg/ml

Botellas de LDPE de 5 ml sin esterilizar (DUPONT 20-6064) de Bänder Glas (GMBH (Alemania))

Botellas de LDPE de 5 ml sin esterilizar (DUPONT 20-6064) de Rexam (Francia)

Botellas de LDPE de 5 ml esterilizadas (irradiadas con rayos gamma a 25 kGy) (DUPONT 20-6064) de Bunder Glas (GMBH (Alemania)

Frascos de centelleo - vidrio transparente de 20 ml con tapa recubierta con Teflón

Unidad de filtro de jeringa Millex GV

Resultados:

En la Tabla 2 se resumen los resultados de estabilidad química correspondientes a una solución de alcaftadina almacenada en botellas no esterilizadas (Rexam o Bunder Glas) o botellas irradiadas con rayos gamma (Bunder Glas). Todas las muestras fueron analizadas por HPLC al cabo de 6 y 14 días de almacenamiento a 50°C. No se controló la exposición a la luz durante el almacenamiento. Se almacenó la solución en botellas Rexam (sin esterilización), botellas Bunder Glas (esterilizadas con irradiación y o sin esterilización) y en frascos de vidrio.

Tabla 2

Descripción del envase	Proceso de esterilización	Condiciones de almacenamiento	Tiempo (días)	Alcaftadina (mg/ml)	N-Óxido (%)
Solución inicial	N/A	N/A	NA	2,47	0,02
Frascos de vidrio	N/A	5°C	6	2,52	0,008
Frascos de vidrio	N/A	50°C	6	2,57*	0,024
Rexam	Ninguno	50°C	6 14	2,46 2,48	0,015 0,033
Bunder Glas	Ninguno	50°C	6 14	2,48 2,48	0,018 0,042
Bunder Glas	Irradiación y	50°C	6 14	2,41 2,39	0,199 0,202

* La muestra exhibió significativa evaporación, coincidiendo con el valor de ensayo más elevado observado.

Conclusiones:

La alcaftadina almacenada en botellas Bunder Glas irradiadas con rayos gamma exhibió niveles considerablemente incrementados de formación de N-

óxido en comparación con los frascos de vidrio y botellas Rexam y Bunder Glas sin esterilizar. Estos datos sugieren que el proceso de esterilización con rayos gamma puede ser la causa primaria de oxidación por la inducción de cambios químicos o físicos en la botella de polietileno.

Ejemplo 6: Efecto de la Esterilización con Óxido de etileno

Se esterilizaron botellas no esterilizadas Rexam y Bunder Glas utilizando óxido de etileno. Se dio comienzo a los estudios de estabilidad y se determinó que los niveles de óxido de etileno eran < 1 ppm (en condiciones ambientales) utilizando un método de ensayo por extracción de agua ((ANSI/AAMI/ISO: 10993-7) por AppTec (Marietta, Georgia).

Materiales y Métodos:

Se utilizó en este estudio una solución de 2,5 mg/ml de alcaftadina. Se esterilizaron las botellas utilizando óxido de etileno de acuerdo con el protocolo expuesto en la Tabla 3:

TABLA 3

Fase	Parámetro	Valor de referencia
PREACONDICIONAMIENTO	Temperatura % Humedad Rel. Tiempo Tiempo de transferencia → esterilizador	40°C 60% ≥ 16 horas 45 minutos
<u>Procesamiento con ETO</u> Vacío inicial Inyección de vapor Permanencia del vapor Exposición a ETO Eliminación del gas 2 lavados con nitrógeno 1 lavado con aire	Temperatura Presión Presión Tiempo Inyección de nitrógeno Inyección de ETO Tiempo de permanencia del gas Concentración de ETO (calculada) Presión Presión Presión	45°C 70 mbarA 42 mbars 45 minutos 250 mbarA 744 mbarA 3 Horas 800 ± 50 mg/l 75 mbarA 75 → 500 → 75 mbarA 75 → 500 → 75 mbarA
<u>Aireación</u>	Temperatura Tiempo	40°C 10 días

Resultados:

Los resultados de estabilidad química correspondientes a la alcaftadina almacenada en botellas Rexam y Bunder Glas esterilizadas con óxido de etileno están resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4

Descripción del envase	Proceso de esterilización	Tiempo (días) a 50°C	Alcaftadina (mg/ml)	N-Óxido (%)
Frascos de vidrio	N/A	5	2,48	0,022
		14	2,51	0,028
Bunder Glas	Óxido de etileno	5	2,46	0,052
		14	2,48	0,074
Rexam	Óxido de etileno	5	2,50	0,018
		14	2,58	0,025

Conclusiones: Basándose en 14 días de almacenamiento a 50°C en condiciones de luz ambientes, la alcaftadina tuvo niveles de N-óxido significativamente menores en las botellas Bunder Glas esterilizadas con óxido de etileno que en las botellas irradiadas con rayos gamma. En este estudio, la cantidad de formación de N-óxido en las botellas Rexam es similar a la observada en los frascos de vidrio (0,025 % y 0,028 %, respectivamente) y ligeramente superior a las botellas Bunder Glass (0,074 %) al cabo de 14 días de almacenamiento a 50°C.

Ejemplo 7: Efecto de la alcaftadina sobre la desgranulación de los mastocitos

Se evaluó el potencial de estabilización de las células de la alcaftadina utilizando la línea celular RBL-CCR1 (Leucemia de Basofilos de Rata –Receptor de Quimioquina 1) en un esfuerzo por investigar su capacidad para efectuar la estabilización de los mastocitos. Ya está establecido el uso de líneas celulares de basófilos para evaluar fármacos antialérgicos para determinar el potencial de estabilización de las células. Desde el punto de vista fisiológico, los basófilos son

similares a los mastocitos, y contienen mediadores inflamatorios preformados que se liberan a través de un proceso de desgranulación similar que conlleva el entrecruzamiento de la IgE. Dado que estas líneas celulares se pueden obtener con facilidad, presentan eficiencias con respecto a la realización de ensayos de estabilización en líneas de mastocitos.

Se sensibilizaron células RBL-CCR1 cultivadas contra la IgE DNP. Después de la sensibilización, se trató a las células con diversas concentraciones de alcaftadina o su principal metabolito activo (0,083 %, 0,0083 % y 0,00083 %) o con vehículo oftálmico (placebo) y se las estimuló con DNP y/o MIP-1 α (Proteína 1 alfa Inflamatoria de Macrófagos, un potenciador de la desgranulación) para inducir la desgranulación. Se empleó asimismo una solución controlde placebo 10x y 100x (solución de vehículo oftálmico) en D-DEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco).

La estimulación con DNP-HSA (2,4-dinitrofenil hapteno conjugado a Seroalbúmina humana) sola y MIP-1 α sola no indujo niveles significativos de desgranulación. Sin embargo, la estimulación conjunta indujo una fuerte respuesta de desgranulación. Con los tres estímulos de desgranulación (DNP-HAS solo, MIP-1 α sola y la coestimulación), la concentración más elevada del fármaco progenirot, el metabolito y el placebo causaron una desgranulación inesperada y significativa.

En el ensayo de coestimulación, las concentraciones de alcaftadina de 0,0083 % y 0,00083 % fueron superiores en la estabilización de las células que los controles de coestimulación con control y controles negativos (10 x placebo [3,3 % de vehículo en D-MEM] y 100x placebo [3,3 % de vehículo en D-MEM] respectivamente. Esta superioridad fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$ con ambas concentraciones). El tratamiento con el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) en concentraciones de 0,0083 % y 0,00083 % también fue superior en cuanto a la estabilización de las células en comparación con el control de coestimulación y los controles negativos (placebo 10x y placebo 100x, respectivamente). Una vez más, se obtuvo significancia estadística ($p < 0,0001$ para ambas concentraciones). El tratamiento con placebo 10x solo también indicó cierta estabilización en

comparación con el control de coestimulación y el efecto fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

La adición de alcaftadina o ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) potenció el efecto de estabilización en el nivel de 10x la dosis, lo que demostró el efecto positivo de los agentes de ensayo en la estabilización de la membrana. No se observó estabilización en el nivel de dilución 100x. En general, los resultados de este estudio sugieren que la alcaftadina y el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) son eficaces agentes de estabilización de la membrana.

Ejemplo 8: Efecto de la alcaftadina sobre el receptor H_4 humano

Se investigó la actividad farmacológica de la alcaftadina o el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) sobre el receptor de histamina humano H_4 (H_4R). El H_4R es el cuarto receptor de histamina que se ha identificado y parece que se expresa fundamentalment en eosinófilos, células T, células dendríticas, basófilos y mastocitos, tipos de células que están íntimamente implicadas con el desarrollo y la perpetuación de las respuestas alérgicas. Se ha demostrado que el H_4R media en la quimiotaxis de mastocitos, eosinófilos y células dendríticas y puede afectar la producción de citoquinas de las células dendríticas y las células T. Los antagonistas del receptor son claramente antiinflamatorios in vivo y son eficaces en modelos animales de asma y colitis. Se analizó la alcaftadina y el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) utilizando células transfectadas con el receptor para la unión al H_4R y para tener una indicación de si son agonistas o antagonistas del receptor.

Se preparó alcaftadina y ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) en una concentración de 10 mM en dimetilsulfóxido al 100 % (DMSO) para los ensayos de unión y de 10 mM en buffer de fosfato de Na/K, pH 7,0 para los ensayos celulares. Se homogeneizaron pellets celulares de células SK-N-MC transfectadas con el receptor H_4 humano en Tris-HCl 20 mM ácido etilendiaminotetraacético (EDTA 0,5 mM pH 8,0 (buffer TE). Se volvieron a centrifugar los sobrenadantes recogidos

tras la centrifugación a 800 g a 30.000 g por espacio de 30 min. Se rehomogeneizaron los pellets en buffer TE. En el caso de los estudios de unión por competencia, se incubaron las membranas con [3 H]histamina 10 nM con o sin los compuestos de ensayo por espacio de 45 min a 25°C. Se definió la unión no específica con histamina fría 100 μ M. Se calcularon los valores de K_i sobre la base de un valor K_d determinado en forma experimental de 5 nM en el caso de la [3 H]histamina y una concentración del ligando de 10 nM de acuerdo con Cheng y Prusoff. Se analizaron siete concentraciones del compuesto que abarcaban de 10^{-11} a 10^{-5} M y cada concentración fue analizada por triplicado. Se promediaron los triplicados y se generó una curva de CI_{50} (la concentración inhibitoria de 50 %). Este ensayo se corrió dos veces y los resultados están consignados en términos de promedio de las dos corridas. Se generaron líneas celulares SKN-MC que expresan una construcción de gen reportero y la región codificadora completa del receptor H_4 humano. El gen reportero era β -galactosidasa bajo el control de elementos de respuesta a adenosin monofosfato cíclico (cAMP). Se cultivaron las células en placas de 96 pocillos la noche anterior al ensayo. Se agregaron antagonistas 10 min antes de la adición de histamina, que fue agregada directamente el medio celular. Se agregó forskolina (concentración final de 5 μ M) 10 min después de la adición de histamina. Se restituyeron las células a la incubadora por espacio de 6 h a 37°C. A continuación se aspiró el medio y se sometió a las células a lisis con 25 μ l de 0,1x buffer de ensayo (fosfato de sodio 10 mM, pH 8, $MgSO_4$ 0,2 mM, $MnCl_2$ 0,01 mM) y se las incubó a temperatura ambiente por espacio de 10 min. Seguidamente se incubaron las células durante 10 min con 100 μ l de 1x buffer de ensayo que contenía 0,5 % de Triton y β -mercaptoetanol 40 mM. Se reveló el color utilizando 25 μ l de una solución sustrato de 1 mg/ml (rojo clorofenol β -D-galactopiranósido; Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN). Se cuantificó el color en un lector de microplacas a una absorbancia de 570 nm. Para la determinación de los agonistas, se agregó un título de los compuestos de 10^{-11} a 10^{-4} M por duplicado en ausencia de histamina. Se promediaron los valores de los duplicados y se los utilizó para calcular la CE_{50} (concentración efectiva 50) para la inhibición de la producción de AMP cíclico por la forskolina. Este ensayo se repitió tres veces. Para la determinación de los

antagonistas se agregó un título de los compuestos de 10^{-10} a 10^{-3} M por duplicado en presencia de 1,2, 3,7, 11, 33 y 100 μM del compuesto. Se promediaron los duplicados y se utilizó la CE_{50} de histamina en cada una de las diferentes concentraciones del compuesto para un trazado de Schild a fin de derivar los valores pA_2 , que son el valor logarítmico negativo de la concentración del compuesto necesaria para desplazar la EC_{50} al doble.

Se analizó la alcaftadina y el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) para evaluar su capacidad para desplazar la unión de [^3H]-histamina a las membranas de células SKN-MC transfectadas de manera estable con el receptor de histamina H_4 . La competencia con [^3H]-histamina indica que los compuestos se pueden unir al receptor. Las curvas de unión demostraron que la alcaftadina se une al receptor. Las curvas de unión demostraron que la alcaftadina se une al receptor con un valor K_i promedio de 2,9 μM , en tanto que el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) no se une al receptor en concentraciones de hasta 10 μM .

Para analizar si la alcaftadina o el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) son agonistas del receptor H_4 , se llevaron a cabo ensayos funcionales en células SK-N-MC transfectadas con el receptor de histamina humano H_4 . Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir los aumentos de cAMP inducidos por la forskolina. Los resultados demostraron que la histamina es un agonista del receptor y causa una inhibición dependiente de la dosis de los niveles de cAMP inducidos por la forskolina. Sin embargo, ni la alcaftadina ni el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) exhibió inhibición alguna de los niveles de cAMP y, por lo tanto, ninguno de ellos es un agonista del receptor H_4 en concentraciones de hasta 100 μM .

Para analizar si la alcaftadina o el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) eran agonistas del receptor H_4 , se evaluó la capacidad de los compuestos para desplazar la EC_{50} para la inhibición de histamina de los aumentos de cAMP

inducidos por forskolina en células SK-N-MC transfectadas con el receptor de histamina humano H_4 . Los resultados demostraron que las concentraciones crecientes de alcaftadina causaban desplazamientos paralelos y hacia la derecha de las curvas de respuesta a la dosis de histamina (HA), llevando a un aumento de la EC_{50} para la modulación del receptor de histamina H_4 . Este efecto indica que la alcaftadina es un antagonista competitivo del receptor. La intersección x del trazado de Schild da un valor pA_2 de 5,6, que representa el logaritmo negativo de la concentración del antagonista necesaria para inducir un desplazamiento del doble en la CE_{50} de histamina. Teóricamente, el valor pA_2 debe ser igual a la pK_i , que se observa por cierto (5,6 contra 5,5). Ni la alcaftadina ni el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) causó desplazamiento alguno en concentraciones de hasta 100 μM , lo que coincide con su incapacidad de unirse al receptor.

Estos resultados indican que la alcaftadina se une al receptor H_4 con un valor K_i promedio de 2,9 μM . Ni la alcaftadina ni el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) es agonista del receptor H_4 en concentraciones de hasta 100 μM . Sin embargo, la alcaftadina, pero no la alcaftadina o el ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico (CAS # 147083-93-0) (hasta 100 μM) es antagonista del receptor de histamina humano H_4 con un valor K_i de 2,9 μM y un valor pA_2 de 5,6.

Ejemplo 9: Efectos de la alcaftadina sobre la integridad del epitelio conjuntival

Para investigar la capacidad de la alcaftadina para mantener la integridad del epitelio conjuntival, se evaluaron los cambios en la expresión de las proteínas de unión estrecha ZO-1 y E-cadherina (una inducción en el caso de la E-cadherina y un cambio cualitativo de focal a difuso en el caso de ZO-1) después de un desafío con un alérgeno conjuntival específico. Estos cambios están asociados con una permeabilidad incrementada de la conjuntiva y otros tejidos epiteliales. Este experimento in vivo examinó el efecto que tenía la alcaftadina (administración tópica 1 y 2 horas antes del desafío) sobre la modulación de estas proteínas.

Se sensibilizaron ratones con ambrosía corta (SRW) en hidróxido de aluminio por medio de la administración intraperitoneal (Día 0, 7 y 15) y la instilación de una gota ocular (Día 8 y 15). El día 20, se volvieron a sensibilizar los ratones con gotas oculares que contenían sólo SRW. El día 27, se trató a los ratones por vía tópica con 5 µl de alcaftadina o vehículo 1 y 2 horas antes del desafío. Se instiló SRW en forma tópica en ambos ojos. También se monitoreó la expresión de estas proteínas en ojos intactos. Se observaron cambios en la expresión de las proteínas de unión estrecha ZO-1 y E-cadherina 1 hora después del desafío con alérgeno conjuntival con SRW. Se detectaron las proteínas utilizando anticuerpos monoclonales conjugados a FITC específicos para ZO-1 y E-cadherina y se los visualizó por medio de microscopía confocal (Ziess). Los ojos intactos eran de ratones que no habían sido sensibilizados ni desafiados.

Las proteínas intactas (sin desafío ni tratamiento) ZO-1 y E-cadherina exhibieron propiedades cualitativas focales. Sin embargo, comparando a éstas con las proteínas tratadas con vehículo, las proteínas tratadas con vehículo exhibieron cambios cualitativos difusos. La transición de tinción focal a difusa está asociada a una permeabilidad incrementada del epitelio. Comparando las proteínas ZO-1 y E-cadherina intactas con proteínas tratadas con alcaftadina, los resultados exhiben una mínima diferencia de las propiedades cualitativas. Las imágenes de las proteínas ZO-1 y E-cadherina no exhibieron o exhibieron una mínima diferencia entre las intactas (control negativo) y el tratamiento con alcaftadina, en tanto que hubo una diferencia clara y precisa con el tratamiento con vehículo.

Estos resultados sugieren que la alcaftadina mantiene la integridad de las juntas estrechas del epitelio conjuntival (tipificadas por la expresión de ZO-1 focal) e inhibe la inducción de la expresión de E-cadherina observada normalmente después de un desafío conjuntival con un alérgeno específico.

Ejemplo 10: Efecto de la alcaftadina sobre las pérdidas vasculares y los infiltrados celulares.

La inflamación alérgica se puede separar en dos fases claras, la fase temprana y la fase tardía. La respuesta inflamatoria de fase temprana tiene lugar rápidamente después de la desgranulación de los mastocitos y se caracteriza por las brechas del endotelio vascular y las pérdidas (es decir hinchazón) y prurito. La

respuesta inflamatoria de la fase tardía tiene su pico aproximadamente 214 horas después de la degranulación de los mastocitos y se caracteriza por la aparición de infiltrados celulares (eosinófilos y neutrófilos). Se sabe que tanto los eosinófilos como los neutrófilos tienen un profundo efecto sobre la exponenciación de la fase tardía de la respuesta inflamatoria. Al llegar al sitio de inflamación, estas células liberan diversas peroxidasas y otros factores antimicrobianos que funcionan matando los patógenos invasores pero, en el caso de la inflamación severa o crónica, dañan los tejidos circundantes y causan la posterior liberación de mediadores proinflamatorios.

Se evaluó la solución oftálmica de alcaftadina para determinar si el tratamiento tópico podía reducir la inflamación alérgica de fase temprana y fase tardía en un modelo murino de conjuntivitis alérgica. Se utilizó la Pérdida de Tintura Azul de Evans para evaluar el impacto sobre la permeabilidad vascular durante la respuesta inflamatoria de fase temprana. Se extrajo conjuntiva a las 24 horas, se la tiñó y evaluó para determinar la presencia de infiltración de neutrófilos y eosinófilos para evaluar la actividad antiinflamatoria de fase tardía.

Se sensibilizó a todos los ratones con ambrosía corta (SRW) en hidróxido de aluminio por medio de administración intraperitoneal (Día 0, 7 y 14) y la instilación de gotas oculares (Día 8 y 15). El día 20, se volvió a sensibilizar a los ratones con gotas oculares de SRW.

El día 27, se instilaron dos aplicaciones tópicas de la dosis clínica de alcaftadina de 2,5 mg/ml o vehículo 1 y 2 horas antes del desafío. Se administró alcaftadina y vehículo por vía tópica en una dosis de saturación de 5 µl como brazos de tratamiento basándose en un código aleatorio. Los brazos de tratamiento fueron los siguientes:

1. Control Negativo. Sensibilizado. Sin desafío, ni tratamiento (control negativo) (N = 12).
2. Sensibilizado. Desafío, sin tratamiento (control positivo) (N = 12)
3. Sensibilizado, Desafío, tratamiento con alcaftadina 2,5 mg/ml (N = 10)
4. Sensibilizado. Desafío, tratamiento con vehículo (N = 12).

Se determinó la pérdida vascular por medio de la Extravasación de la Tintura Azul de Evans después del desafío con alérgeno en el caso de N= 6 animales, excepto el brazo de tratamiento con alcaftadina, en el que se sacrificaron N =4 animales y se los analizó (dos animales murieron durante el procedimiento). Se compararon los grupos de tratamiento utilizando el test T y se consideró que $p < 0,05$ era un valor estadísticamente significativo. Se realizó la disección en el resto de los animales, N =6 por brazo de tratamiento, 24 horas después del desafío con alérgeno conjuntival (CAC) para evaluar el reclutamiento de eosinófilos y neutrófilos en la región del fórnix. Se procesaron los tejidos congelados o en forma de bloques plásticos antes de seccionarlos en un microtomo. Se determinaron los números de eosinófilos y neutrófilos tanto por microscopía óptica de secciones teñidas con Giemsa o H&E como por inmunohistoquímica utilizando anticuerpos monoclonales de células específicas. Se compararon los grupos de tratamiento empleando el test T y se consideró que un valor $p < 0,05$ era estadísticamente significativo.

No hubo diferencias significativas entre el Control Negativo (grupo sin desafío – Grupo 1) y el grupo con Desafío pero sin tratamiento (Grupo 2). Sin embargo, como era de esperar, hubo una diferencia numérica con el Grupo 2 que tenía puntuaciones más altas de pérdida vascular. Hubo una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento con vehículo (Grupo 4) y los grupos de tratamiento con alcaftadina (Grupo 3) ($p < 0,05$), donde la alcaftadina previno satisfactoriamente las pérdidas en comparación con el vehículo. Tal como se esperaba, hubo una diferencia significativa entre el control negativo (grupo sin desafío – Grupo 1) y el grupo sin tratamiento pero con desafío (Grupo 2). La alcaftadina (Grupo 3) no previno el reclutamiento de eosinófilos o neutrófilos en comparación con los controles.

En lo que respecta a las pérdidas vasculares, no se observó la inducción típica de pérdida vascular en el Grupo 2 (Con desafío y sin tratamiento). Sin embargo, la alcaftadina sí inhibió de manera significativa la pérdida vascular después del CAC en comparación con los ratones tratados con vehículo solamente. Basándose en las observaciones de los estudios previos, el bajo nivel de pérdidas vasculares del Grupo 2 es atípico y muy probablemente se deba al

error experimental asociado con los experimentos in vivo. La pérdida vascular decrecida en los animales tratados con alcaftadina sirve de soporte del rol terapéutico de la alcaftadina en este modelo de desafío conjuntival con alérgeno.

En la evaluación del reclutamiento de eosinófilos o neutrófilos, la diferencia significativa entre los controles negativos y positivos sugiere que el modelo funcionó de la manera estimada. Sin embargo, en la dosis empleada, la alcaftadina no inhibe el reclutamiento de eosinófilos ni neutrófilos en la respuesta de fase tardía, en el modelo murino de conjuntivitis alérgica después de un desafío con alérgeno en ratones sensibilizados.

Los resultados de este estudio indican que la alcaftadina inhibió, por cierto, de manera significativa la pérdida vascular después del desafío con alérgeno conjuntival. Sin embargo, no parece inhibir el reclutamiento de eosinófilos ni neutrófilos en la respuesta de fase tardía, en el modelo murino de conjuntivitis alérgica después de un desafío con alérgeno en ratones sensibilizados.

Ejemplo 11: Niveles Sistémicos de Alcaftadina en los Pacientes

Se aplicaron a los pacientes dosis bilaterales de soluciones oftálmicas al 0,25 % de alcaftadina por espacio de siete días. Se evaluaron los niveles plasmáticos de esos pacientes antes de la dosis, y 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 18 horas después de la instilación de la medicación los días uno y siete. Las concentraciones plasmáticas de alcaftadina alcanzaron rápidamente la $C_{\text{máx}}$ y declinaron a menos del límite mínimo de la cuantificación (0,01 ng/ml) dentro de las 3 horas posteriores a la dosificación. Los valores medios de $C_{\text{máx}}$ (valor más elevado medido en cualquier punto de tiempo) fueron bastante bajos, una media de 0,051 ng/ml el día 1 y 0,060 ng/ml el día 7; las concentraciones máximas en plasma fueron de menos de 0,12 ng/ml en todos los sujetos.

Ejemplo 12: Niveles sistémicos de ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico en los Pacientes

Se aplicó a los pacientes dosis bilaterales de ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperdiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico por espacio de siete días. Se evaluaron los niveles plasmáticos de esos pacientes antes de la dosis, y 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 18 horas después de la instilación de la

medicación los días uno y siete. Las concentraciones plasmáticas de ácido 6,11-dihidro-11-(1-metil-4-piperidiniliden)-5H-imidazo[2,1-b][3]benazepin-3-carboxílico alcanzaron rápidamente la $C_{\text{máx}}$ y declinaron a menos del límite mínimo de la cuantificación (0,1 ng/ml) dentro de las 12 horas posteriores a la dosificación. Los valores medios de $C_{\text{máx}}$ fueron de 3,228 ng/ml el día 1 y 2,71 ng/ml el día 7; las concentraciones máximas en plasma fueron de 7,234 ng/ml.

El contenido total de cada patente, solicitud de patente y publicación citada o descripta en este documento se incorpora a la presente como referencia.

Las personas capacitadas en la técnica sabrán apreciar que se pueden efectuar numerosos cambios y modificaciones a las formas de realización preferidas de la presente invención y que dichos cambios y modificaciones se pueden efectuar sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones adjuntas cubran la totalidad de dichas variaciones equivalentes que recaigan dentro del verdadero espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma debe ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la alergia ocular es la conjuntivitis alérgica.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho síntoma clínico es seleccionado del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis, lagrimeo e inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, prurito del oído/ paladar y estornudos.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho síntoma clínico es el prurito ocular.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho síntoma clínico es el enrojecimiento ocular.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual dichos por lo menos dos síntomas clínicos son el prurito ocular y el enrojecimiento ocular.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos tres síntomas clínicos seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis y lagrimeo.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la cantidad efectiva es inferior a aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la administración de una cantidad efectiva de alcaftadina.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

13. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual el síntoma clínico es el prurito ocular.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual el síntoma clínico es el enrojecimiento ocular.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 11, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en el cual dichos por lo menos dos síntomas clínicos son el prurito ocular y el enrojecimiento ocular.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 11, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos tres síntomas clínicos seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis y lagrimeo.

19. Un método para tratar o prevenir un síntoma clínico de inflamación ocular, que comprende administrar al ojo de un paciente una cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual dicho síntoma clínico es seleccionado del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis, lagrimeo e inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito (nasal y del oído/ paladar) y estornudos.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual dicho síntoma clínico es dicho síntoma clínico es el prurito ocular.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual dicho síntoma clínico es el enrojecimiento ocular.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 19, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 19, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos tres síntomas clínicos seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis y lagrimeo.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual la cantidad efectiva es de entre menos de aproximadamente 7,1 $\mu\text{g/kg}$ por día y aproximadamente 3,5 $\mu\text{g/kg}$ por día.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual la cantidad efectiva es de entre menos de aproximadamente 0,25 mg y más de aproximadamente 0,015 mg.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende la administración de una cantidad efectiva de alcaftadina.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en el cual el síntoma clínico es dicho síntoma clínico es el prurito ocular.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en el cual el síntoma clínico es el enrojecimiento ocular.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 27, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en el cual dichos por lo menos dos síntomas clínicos son el prurito ocular y el enrojecimiento ocular.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 27, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos tres síntomas clínicos seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis y lagrimeo.

35. Un método para tratar o prevenir un síntoma mecanístico asociado a la alergia ocular o la inflamación ocular, que comprende administrar al ojo de un paciente una cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 35, en el cual dicho síntoma mecanístico es seleccionado del grupo constituido por pérdida vascular, una reducción de la integridad de las juntas estrechas del epitelio conjuntival, la modulación del receptor H_4 y la degradación de los mastocitos.

37. El método de acuerdo con la reivindicación 35 que comprende la administración de una cantidad efectiva de alcaftadina.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

40. Un método para el tratamiento o prevención de un síntoma nasal de alergia ocular, que comprende la administración a la nariz de un paciente de una cantidad efectiva de alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 40, en el cual el síntoma nasal de alergia es seleccionado del grupo constituido por inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 41, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas nasales de alergia.

43. El método de acuerdo con la reivindicación 41, que comprende la administración de una cantidad efectiva de alcaftadina.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 43, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

45. El método de acuerdo con la reivindicación 43, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

46. Un método para la prevención o tratamiento de un síntoma clínico de alergia ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una composición oftálmica que comprende alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

47. El método de acuerdo con la reivindicación 46, en el cual la alergia ocular es la conjuntivitis alérgica.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 46, que comprende la administración de una composición oftálmica que comprende alcaftadina.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 48, en el cual la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 10 % en peso de alcaftadina.

50. El método de acuerdo con la reivindicación 48, en el cual la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,35 % en peso de alcaftadina.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 48, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos de alergia ocular seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis, lagrimeo e inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, prurito del oído/paladar) y estornudos.

52. Una composición oftálmica que comprende alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

53. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 52, que además comprende un vehículo.

54. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 52, que comprende alcaftadina y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 52, donde la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 10 % en peso de alcaftadina.

56. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 52, donde la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,35 % en peso de alcaftadina.

57. Un kit que comprende una composición oftálmica que comprende alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, cargada en un envase preparado con un material de envasado aceptable para uso farmacéutico.

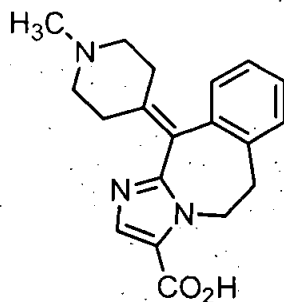
58. El kit de acuerdo con la reivindicación 57, en el cual la composición oftálmica está en forma de solución o suspensión oftálmica.

59. El kit de acuerdo con la reivindicación 57, en el cual la composición oftálmica comprende entre aproximadamente 0,1 % en peso y aproximadamente 0,4 % en peso de alcaftadina.

60. El kit de acuerdo con la reivindicación 59, en el cual el material de envasado aceptable para uso farmacéutico es polietileno de baja densidad o polietileno de alta densidad.

61. El kit de acuerdo con la reivindicación 59, en el cual dicho envase se esteriliza con óxido de etileno antes de llenarlo con dicha solución oftálmica.

62. Un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II,



Fórmula II

sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

63. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual la alergia ocular es la conjuntivitis alérgica.

64. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual dicho síntoma clínico es seleccionado del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis, lagrimeo e inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, prurito del oído/paladar y estornudos.

65. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual dicho síntoma clínico es el prurito ocular.

66. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual dicho síntoma clínico es el enrojecimiento ocular.

67. El método de acuerdo con la reivindicación 62, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos.

68. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual dichos por lo menos dos síntomas clínicos son el prurito ocular y el enrojecimiento ocular.

69. El método de acuerdo con la reivindicación 62, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos tres síntomas clínicos seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis y lagrimeo.

70. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

71. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

72. El método de acuerdo con la reivindicación 62, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II.

73. El método de acuerdo con la reivindicación 72, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

74. El método de acuerdo con la reivindicación 72, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

75. El método de acuerdo con la reivindicación 72, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos.

76. El método de acuerdo con la reivindicación 75, en el cual dichos por lo menos dos síntomas clínicos son el prurito ocular y el enrojecimiento ocular.

77. El método de acuerdo con la reivindicación 72, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos tres síntomas clínicos seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis y lagrimeo.

78. Un método para tratar o prevenir un síntoma clínico de inflamación ocular, que comprende administrar al ojo de un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

79. El método de acuerdo con la reivindicación 78, en el cual dicho síntoma clínico es seleccionado del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis, lagrimeo e inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito (nasal y del oído/ paladar) y estornudos.

80. El método de acuerdo con la reivindicación 79, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos.

81. El método de acuerdo con la reivindicación 79, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos tres síntomas clínicos seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis y lagrimeo.

82. El método de acuerdo con la reivindicación 79, en el cual la cantidad efectiva es de entre menos de aproximadamente 0,25 mg y más de aproximadamente 0,015 mg.

83. El método de acuerdo con la reivindicación 79, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II.

84. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

85. El método de acuerdo con la reivindicación 83, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

86. El método de acuerdo con la reivindicación 83, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos.

87. El método de acuerdo con la reivindicación 86, en el cual dichos por lo menos dos síntomas clínicos son el prurito ocular y el enrojecimiento ocular.

88. El método de acuerdo con la reivindicación 83, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos tres síntomas clínicos seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis y lagrimeo.

89. Un método para tratar o prevenir un síntoma mecanístico asociado a la alergia ocular o la inflamación ocular, que comprende administrar al ojo de un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

90. El método de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual dicho síntoma mecanístico es seleccionado del grupo constituido por pérdida vascular, una reducción de la integridad de las juntas estrechas del epitelio conjuntival y la degradación de los mastocitos.

91. El método de acuerdo con la reivindicación 89 que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II.

92. El método de acuerdo con la reivindicación 91, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

93. El método de acuerdo con la reivindicación 91, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

94. Un método para el tratamiento o prevención de un síntoma nasal de alergia ocular, que comprende la administración a la nariz de un paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente

aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

95. El método de acuerdo con la reivindicación 94, en el cual el síntoma nasal de alergia es seleccionado del grupo constituido por inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos.

96. El método de acuerdo con la reivindicación 94, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas nasales de alergia.

97. El método de acuerdo con la reivindicación 94, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II.

98. El método de acuerdo con la reivindicación 97, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

99. El método de acuerdo con la reivindicación 97, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

100. Un método para la prevención o tratamiento de un síntoma clínico de alergia ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

101. El método de acuerdo con la reivindicación 100, en el cual la alergia ocular es la conjuntivitis alérgica.

102. El método de acuerdo con la reivindicación 100, que comprende la administración de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II.

103. El método de acuerdo con la reivindicación 100, en el cual la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 10 % en peso de un compuesto de la fórmula II.

104. El método de acuerdo con la reivindicación 100, en el cual la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,35 % en peso de un compuesto de la fórmula II.

105. El método de acuerdo con la reivindicación 100, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos de alergia ocular seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis, lagrimeo e inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, prurito del oído/paladar) y estornudos.

106. Un método para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de alergia ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

107. El método de acuerdo con la reivindicación 106, en el cual dicho síntoma mecanístico es seleccionado del grupo constituido por pérdida vascular, una reducción de la integridad de las juntas estrechas del epitelio conjuntival y la degradación de los mastocitos.

108. El método de acuerdo con la reivindicación 106 que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula II.

109. El método de acuerdo con la reivindicación 106, en el cual la cantidad efectiva es de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg.

110. El método de acuerdo con la reivindicación 108, en el cual la cantidad efectiva es de entre aproximadamente 0,075 mg y aproximadamente 0,125 mg.

111. Un método para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de inflamación ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

112. El método de acuerdo con la reivindicación 111, en el cual la alergia ocular es la conjuntivitis alérgica.

113. El método de acuerdo con la reivindicación 110, que comprende la administración de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II.

114. El método de acuerdo con la reivindicación 110, en el cual la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 10 % en peso de un compuesto de la fórmula II.

115. El método de acuerdo con la reivindicación 110, en el cual la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,35 % en peso de un compuesto de la fórmula II.

116. El método de acuerdo con la reivindicación 110, que además comprende el tratamiento o prevención de por lo menos dos síntomas clínicos de alergia ocular seleccionados del grupo constituido por prurito ocular, enrojecimiento ocular, hinchazón de los párpados, quimosis, lagrimeo e inflamación nasal, congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, prurito del oído/paladar) y estornudos.

117. Un método para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de inflamación ocular, que comprende la administración al ojo de un paciente de una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

118. El método de acuerdo con la reivindicación 117, en el cual dicho síntoma mecanístico es seleccionado del grupo constituido por pérdida vascular, una reducción de la integridad de las juntas estrechas del epitelio conjuntival y la degradación de los mastocitos.

119. Una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos.

120. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 119, que además comprende un vehículo.

121. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 119, que comprende un compuesto de la fórmula II y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

122. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 121, donde la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 10 % en peso de un compuesto de la fórmula II.

123. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 119, donde la composición oftálmica comprende de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,35 % en peso de un compuesto de la fórmula II.

124. Un kit que comprende una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos, cargada en un envase preparado con un material de envasado aceptable para uso farmacéutico.

125. El kit de acuerdo con la reivindicación 124, en el cual la composición oftálmica está en forma de solución o suspensión oftálmica.

126. El kit de acuerdo con la reivindicación 124, en el cual la composición oftálmica comprende entre aproximadamente 0,1 % en peso y aproximadamente 0,4 % en peso de un compuesto de la fórmula II.

127. El kit de acuerdo con la reivindicación 124, en el cual el material de envasado aceptable para uso farmacéutico es polietileno de baja densidad o polietileno de alta densidad.

128. El kit de acuerdo con la reivindicación 127, en el cual dicho envase se esteriliza con óxido de etileno antes de llenarlo con dicha solución oftálmica.

129. Una composición oftálmica que comprende alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular.

130. Una composición oftálmica que comprende alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de inflamación ocular.

131. Una composición oftálmica que comprende alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos,

profármacos o mezclas de los mismos para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de conjuntivitis alérgica.

132. Una composición oftálmica que comprende alcaftadina, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de alergia ocular o inflamación ocular.

133. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 129 a 32, en la cual dicho tratamiento o prevención comprende la administración ocular o nasal de dicha composición.

134. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 133, en la cual dicho tratamiento o prevención comprende la administración de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg de alacftadina.

135. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 133, que comprende entre aproximadamente 0,1 % en peso y aproximadamente 0,4 % en peso de alcaftadina.

136. Una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de alergia ocular.

137. Una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de inflamación ocular.

138. Una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos para el tratamiento o prevención de un síntoma clínico de conjuntivitis alérgica.

139. Una composición oftálmica que comprende un compuesto de la fórmula II, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus N-óxidos, hidratos, solvatos, polimorfos, profármacos o mezclas de los mismos para el tratamiento o prevención de un síntoma mecanístico de alergia ocular o inflamación ocular.

140. Una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 136 a 39, en la cual dicho tratamiento o prevención comprende la administración ocular o nasal de dicha composición.

141. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 140, en la cual dicho tratamiento o prevención comprende la administración de menos de aproximadamente 0,25 mg a más de aproximadamente 0,015 mg de un compuesto de la fórmula II.

142. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 140, que comprende entre aproximadamente 0,1 % en peso y aproximadamente 0,4 % en peso de un compuesto de la fórmula II.

p.p. de: VISTAKON PHARMACEUTICALS LLC.

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.015.190 MT/FOP 20061001/0.20.5.7
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	VPH-5001PCT
I	Title of Invention	OCULAR ALLERGY TREATMENTS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	VISTAKON PHARMACEUTICAL LLC
II-5	Address	7500 Centurion Parkway, Suite 100 Jacksonville, FL 32256 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	732-524-1024
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	rhopec@corus.jnj.com
II-11	Applicant's registration No. with the Office	34,350

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	PARASRAMPURIA, Jagdish
III-1-5	Address	1636 Tuckerstown Road Dresher, PA 19025 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	INGERMAN, Avner
III-2-5	Address	24 Hendrickson Drive Bellmead, NJ 08502 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	JANSSENS, Frans
III-3-5	Address	Tinstraat 79 B-2820 Bonheiden Belgium
III-3-6	State of nationality	BE
III-3-7	State of residence	BE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MEGENS, Anton
III-4-5	Address	Kempenlaan 14 B-2340 Beerse Belgium
III-4-6	State of nationality	BE
III-4-7	State of residence	BE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-1024
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	rhopec@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,2000
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HOPE, Ruby T. (34,350)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	31 March 2006 (31.03.2006)
VI-1-2	Number	60/788,185
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	19 March 2007 (19.03.2007)
VI-2-2	Number	11/688,016
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUESTOriginal (for **SUBMISSION**)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	34	-
IX-3	Claims	16	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	56	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Ruby T. Hope/	
X-1-1	Name	VISTAKON PHARMACEUTICAL LLC	
X-1-2	Name of signatory	HOPE, Ruby T.	
X-1-3	Capacity	Assistant Secretary	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 October 2007 (18.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/117971 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/55 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/064911

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 26 March 2007 (26.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/788,185 31 March 2006 (31.03.2006) US
11/688,016 19 March 2007 (19.03.2007) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): VIS-TAKON PHARMACEUTICAL LLC [US/US]; 7500 Centurion Parkway, Suite 100, Jacksonville, FL 32256 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PARASRAM-PURIA, Jagdish [US/US]; 1636 Tuckerstown Road, Dresher, PA 19025 (US). INGERMAN, Avner [US/US]; 24 Hendrickson Drive, Bellmead, NJ 08502 (US). JANSSENS, Frans [BE/BE]; Tinstraat 79, B-2820 Bonheiden (BE). MEGENS, Anton [BE/BE]; Kempenlaan 14, B-2340 Boerse (BE).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: OCULAR ALLERGY TREATMENTS

(57) Abstract: Compositions, kits and methods for the treatment or prevention of ocular allergies and inflammation and the symptoms thereof comprising alcaftadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 2007/117971 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 October 2007 (18.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/117971 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/55 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/064911

(22) International Filing Date: 26 March 2007 (26.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/788,185 31 March 2006 (31.03.2006) US
11/688,016 19 March 2007 (19.03.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): VIS-
TAKON PHARMACEUTICAL LLC [US/US]; 7500
Centurion Parkway, Suite 100, Jacksonville, FL 32256
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PARASRAM-
PURIA, Jagdish [US/US]; 1636 Tuckerstown Road,
Dresher, PA 19025 (US). INGERMAN, Avner [US/US];
24 Hendrickson Drive, Bellmead, NJ 08502 (US).
JANSSENS, Frans [BE/BE]; Tinststraat 79, B-2820 Bon-
heiden (BE). MEGENS, Anton [BE/BE]; Kempenlaan
14, B-2340 Beerse (BE).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip, S. et al.; Johnson & Johnson,
One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jer-
sey 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
27 December 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2007/117971 A3

(54) Title: OCULAR ALLERGY TREATMENTS

(57) Abstract: Compositions, kits and methods for the treatment or prevention of ocular allergies and inflammation and the symp-
toms thereof comprising alcaftadine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/064911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/55 A61P27/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Safety Study of Ophthalmic Solution in Healthy, Normal Volunteers"[Online] 20 September 2005 (2005-09-20), XP002451215 Retrieved from the Internet: URL:HTTP://WWW.CLINICALTRIALS.GOV/CT/SHOW/ NCT00223951?ORDER=1> [retrieved on 2007-09-13]	52-56, 129-135
Y	the whole document ----- -/--	1-142

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 October 2007

Date of mailing of the international search report

06/11/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

HOUYVET, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/064911

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Evaluation of Efficacy of Ophthalmic Solution in Induced Acute Allergic Conjunctivitis"[Online] 14 October 2005 (2005-10-14), XP002451216 Retrieved from the Internet: URL:HTTP://WWW.CLINICALTRIALS.GOV/CT/SHOW/NCT00241319?ORDER=3> [retrieved on 2007-09-13]	52-56, 129-135
Y	the whole document	1-142
X	"Evaluation of Efficacy of Ophthalmic Solution in Induced Allergic Conjunctivitis"[Online] 25 October 2005 (2005-10-25), XP002451217 Retrieved from the Internet: URL:HTTP://WWW.CLINICALTRIALS.GOV/CT/SHOW/NCT00244543?ORDER=4> [retrieved on 2007-09-13]	52-56, 129-135
Y	the whole document	1-142
Y	EP 0 518 435 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 16 December 1992 (1992-12-16) cited in the application page 3, lines 11-13 page 26, lines 12,17-21,38-43,48,49 pages 50-51; table 4; compounds 4.16, 4.23	1-142
A	CHARGAVA A ET AL: "OCULAR ALLERGIC DISEASE" DRUGS OF TODAY / MEDICAMENTOS DE ACTUALIDAD, J.R. PROUS SS.A. INTERNATIONAL PUBLISHERS, ES, vol. 34, no. 11, November 1998 (1998-11), pages 957-971, XP000990315 ISSN: 0025-7656 page 957 - page 958, column 1 page 958, column 2, paragraph 4 page 964, column 2	1-142
A	EP 0 073 506 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]) 9 March 1983 (1983-03-09) page 2, line 6 - page 9, line 23	1-142
A	WO 92/06981 A (SCHERING CORP [US]) 30 April 1992 (1992-04-30) page 1, line 14 - page 4, line 14	1-142
E	EP 1 774 961 A (JOHNSON AND JOHNSON VISION CAR [US]) 18 April 2007 (2007-04-18) page 2, lines 50-54 page 3, paragraph 15	52-54, 57,58, 129-133

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/064911

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-142 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/064911

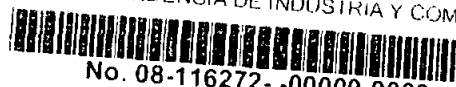
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0518435	A	16-12-1992	AT 250061 T 15-10-2003
			AU 652840 B2 08-09-1994
			AU 1900192 A 12-01-1993
			CA 2103242 A1 14-12-1992
			CN 1068118 A 20-01-1993
			CN 1070368 C 05-09-2001
			DE 69233205 D1 23-10-2003
			DE 69233205 T2 24-06-2004
			DK 588858 T3 26-01-2004
			DZ 1582 A1 17-02-2002
			WO 9222551 A1 23-12-1992
			EP 0588858 A1 30-03-1994
			ES 2207632 T3 01-06-2004
			FI 935556 A 10-12-1993
			HR 920155 A2 31-08-1994
			HU 70529 A2 30-10-1995
			HU 9500164 A3 28-07-1995
			IE 921918 A1 16-12-1992
			IL 101850 A 31-01-1996
			JP 2845407 B2 13-01-1999
			JP 6507889 T 08-09-1994
			KR 184017 B1 01-05-1999
			MA 22553 A1 31-12-1992
			MX 9202856 A1 01-12-1992
			NO 934492 A 04-01-1994
			NZ 242774 A 24-02-1995
			PT 588858 T 27-02-2004
			SG 47823 A1 17-04-1998
			SI 9200105 A 31-12-1992
			US 5468743 A 21-11-1995
EP 0073506	A1	09-03-1983	AU 550340 B2 20-03-1986
			AU 8792682 A 08-03-1984
			CA 1169858 A1 26-06-1984
			CS 236680 B2 15-05-1985
			DD 204255 A5 23-11-1983
			DE 3134672 A1 17-03-1983
			DK 391182 A 03-03-1983
			ES 8308330 A1 16-11-1983
			ES 8405017 A1 01-09-1984
			ES 8405018 A1 01-09-1984
			FI 823001 A 03-03-1983
			GB 2108112 A 11-05-1983
			GR 77274 A1 11-09-1984
			HU 185110 B 28-12-1984
			IE 54261 B1 02-08-1989
			JP 1712719 C 27-11-1992
			JP 3080795 B 26-12-1991
			JP 58046089 A 17-03-1983
			NO 822948 A 03-03-1983
			NZ 201780 A 24-01-1986
			PH 19377 A 02-04-1986
			PL 238090 A1 02-01-1984
			PT 75494 A 01-10-1982
			SU 1155158 A3 07-05-1985
			US 4503060 A 05-03-1985
			YU 196082 A1 31-12-1984
			ZA 8206380 A 30-05-1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/US2007/064911

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9206981	A	30-04-1992	AT 124045 T	15-07-1995
			AU 8902591 A	20-05-1992
			CA 2093797 A1	11-04-1992
			DE 69110685 D1	27-07-1995
			DE 69110685 T2	09-11-1995
			EP 0552292 A1	28-07-1993
			HK 186696 A	11-10-1996
			JP 8009616 B	31-01-1996
			JP 5508661 T	02-12-1993
			US 5393753 A	28-02-1995
EP 1774961	A	18-04-2007	AU 2006225171 A1	19-04-2007
			BR PI0605508 A	04-09-2007
			CA 2561694 A1	30-03-2007
			CN 1939277 A	04-04-2007
			JP 2007099769 A	19-04-2007
			KR 20070037402 A	04-04-2007
			US 2007077302 A1	05-04-2007



No. 08-116272- -00000-0000

Fecha: 2008-10-30 15:08:29 Dep: 2020 NUECREACION
 Tra: 11 PATENTE IYII Lve: 379 FASE NACIONAL II
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 67

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Sandra Borrero
 Firma Responsable

Fecha OCT 30-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA

REFERENCIA	Radicación No.	8 116272
	Solicitud internacional	PCT/US2007/064911
	Fecha inicio fase nacional	31/10/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	014873

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.
3. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
4. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 116272

En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 21 NOV. 2008
adpall