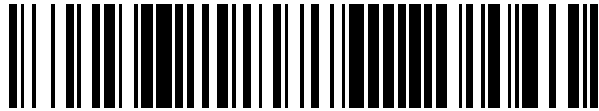


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 077**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2006 E 06781092 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1901708**

54 Título: **Preparado oftálmico de absorción percutánea que comprende olopatadina**

30 Prioridad:

08.07.2005 US 697368 P

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

08.01.2014

73 Titular/es:

**SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-8, HIRANOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0046, JP**

72 Inventor/es:

**ISOWAKI, AKIHARU;
NAKAJIMA, TOMOKO y
OHTORI, AKIRA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 437 077 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparado oftálmico de absorción percutánea que comprende olopatadina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un preparado de absorción percutánea para la prevención o tratamiento de la oftalmopatía alérgica, que comprende olopatadina o una de sus sales como principio activo. Además, la presente descripción se refiere a un procedimiento para la administración por vía percutánea de una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales a un segmento ocular anterior, así como a un procedimiento para la prevención o tratamiento de la oftalmopatía alérgica. Concretamente, estos procedimientos comprenden la aplicación de un preparado de absorción percutánea que comprende olopatadina o de una de sus sales a la superficie de la piel incluyendo la superficie de la piel de un párpado, provocando de este modo la transferencia de una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales a partir del preparado a un segmento ocular anterior.

Antecedentes de la técnica

15 La patente de EE.UU. nº 5.116.863 describe la olopatadina (ácido Z-11-[3-(dimetilamino)propiliden]-6,11-dihidrobencen [b,e]oxepin-2-acético) como un compuesto con actividad anti-alérgica.

Para uso oftálmico, la patente de EE.UU. nº 5.641.805 describe formulaciones oftálmicas tópicas para el tratamiento de la oftalmopatía alérgica que comprenden olopatadina como principio activo. Esta patente describe que una formulación preferida para la administración oftálmica tópica es una solución, y la solución se administra en forma de colirio.

20 Convencionalmente, la forma farmacéutica más frecuente de formulaciones oftálmicas tópicas es el colirio. De hecho, el hidrocloreto de olopatadina se utiliza en la forma de colirio para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica. Sin embargo, los colirios presentan una baja biodisponibilidad local debido a la renovación del líquido lacrimal en la superficie del ojo, y por lo tanto los colirios deben administrarse con frecuencia a fin de mantener un efecto farmacológico en el ojo. Por ejemplo, los colirios disponibles en el mercado que comprende hidrocloreto de olopatadina deben administrarse cada 6 a 8 horas (es decir, dos veces o más al día). Además, muchos colirios contienen un conservante. Como resultado de la utilización de dichos colirios durante un período prolongado, el conservante podría producir efectos secundarios adversos tales como irritación.

30 A la luz de lo anterior, se ha deseado el desarrollo de un preparado oftálmico para el tratamiento de la oftalmopatía alérgica tal como la conjuntivitis alérgica, que puede administrar persistentemente una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco a un segmento ocular anterior, tal como la conjuntiva, ejerce un efecto farmacológico sobre el segmento durante un período prolongado, y que puede disminuir el riesgo de efectos secundarios adversos, en comparación con los preparados convencionales tales como los colirios.

35 Uno de dichos preparados oftálmicos se describe en el documento WO 2004/064817. El documento WO 2004/064817 describe un preparado de absorción percutánea que se compone de un soporte y una capa de emplastro que contiene un agente terapéutico para enfermedades oftálmicas formado sobre el soporte, y se aplica a la superficie de la piel incluyendo la superficie anterior de un párpado a fin de transferir el agente terapéutico contenido en la capa de emplastro a los tejidos locales del ojo a través de la piel en lugar de la circulación sanguínea general. Este preparado puede transferir el agente terapéutico a los tejidos externos del ojo, tales como la conjuntiva, el tejido lacrimal y la córnea a través de la piel en un tiempo relativamente corto, y ejercer un efecto farmacológico prolongado en los tejidos. En cuanto a un agente terapéutico para enfermedades oculares, el documento WO 2004/064817 describe fumarato de cetotifeno.

Sin embargo, el documento WO 2004/064817 no describe el uso de olopatadina para los preparados de absorción percutánea. Además, la patente de EE.UU. nº 5.641.805 no describe el preparado de absorción percutánea como una forma farmacéutica de olopatadina.

45 El documento WO 03/002093 describe una composición oftálmica que comprende olopatadina para el tratamiento de trastornos alérgicos o inflamatorios de los ojos. La composición se destina a la administración en forma de colirios.

Descripción de la invención

50 Por lo tanto un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un preparado para la prevención o el tratamiento de una oftalmopatía alérgica, que puede administrar persistentemente una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales a un segmento ocular anterior, tal como la conjuntiva a través de la piel del párpado en lugar de la circulación sanguínea general, ejerce un efecto farmacológico sobre el segmento durante un período prolongado, y que puede disminuir el riesgo de efectos secundarios adversos, en comparación con los preparados convencionales tales como colirios.

55 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos y han descubierto que una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales puede ser mantenido persistentemente en un segmento ocular anterior mediante el control del contenido y/o la permeabilidad en la piel de olopatadina o de una de sus sales, y/o el período de aplicación a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado. Los presentes inventores han completado la presente invención basándose en estos descubrimientos. En consecuencia, la presente invención

proporciona lo siguiente:

- [1] Un preparado de absorción percutánea que comprende olopatadina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización en la prevención o el tratamiento de una oftalmopatía alérgica en un segmento ocular anterior del ojo de un mamífero aplicando dicho preparado que comprende olopatadina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a una superficie de la piel anterior de los párpados superior e inferior de la superficie de la piel adyacente a los mismos.
- [2] El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de [1], en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables se mantiene en el segmento ocular anterior del sujeto durante al menos 16 horas.
- [3] El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de [1], en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se mantiene en el segmento ocular anterior del sujeto durante al menos 8 horas después de la retirada del preparado de la piel.
- [4] El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de cualquiera de [1] a [3], en el que el preparado de absorción percutánea es un preparado adhesivo.
- [5] El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de [4], que se aplica a la superficie de la piel durante 0,5 a 24 horas.
- [6] El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de cualquiera de los apartados [1] a [5] que se selecciona entre un preparado adhesivo, un preparado de gel y un preparado de crema.

Mejor modo de realizar la invención

- Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado" se refiere a una superficie anterior de la piel de los párpados superior e inferior y a la superficie de la piel adyacentes a los mismos.
- Como se usa en la presente memoria, la expresión "segmento ocular anterior" se refiere a los párpados, la conjuntiva, la córnea, el iris, el cuerpo ciliar, el tejido lacrimonal y similares.
- Ejemplos de la oftalmopatía alérgica incluyen la conjuntivitis alérgica, la conjuntivitis primaveral, la conjuntivitis papilar gigante, queratoconjuntivitis atópica y blefaritis atópica asociada a la dermatitis atópica.
- La olopatadina y una de sus sales se pueden preparar por un procedimiento convencional (por ejemplo, los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. nº 5.116.863).
- La sal de olopatadina puede ser una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, sulfato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato y tartrato; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio; sales de adición de aminas orgánicas tales como de morfolina y piperidina; y sales de adición de aminoácidos tales como de lisina, glicina y fenilalanina. En la presente invención se utiliza preferiblemente el hidrocloreto de olopatadina.
- El presente preparado de absorción percutánea está en una forma farmacéutica que permite la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales mediante la aplicación de la misma a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado. Ejemplos de dicha forma farmacéutica incluyen preparados externos para la piel tales como el preparado adhesivo, el preparado de ungüento, el preparado de gel y el preparado de crema, y el preparado adhesivo, el preparado de ungüento y el preparado de gel son las formas de dosificación preferidas para su uso en la presente invención.
- Como utiliza en la presente memoria descriptiva, la expresión "preparado adhesivo" se refiere a un preparado para ser aplicado directamente a la superficie de la piel, tales como cataplasma, parche, cinta y emplasto.
- Cualquier componente utilizado generalmente para la preparación de medicinas se puede añadir al presente preparado de absorción percutánea, si se desea. Ejemplos de dichos componentes incluyen, matriz base para preparado adhesivo, bases de pomada, bases de gel, disolventes, aceites, agentes de reticulación, tensioactivos, gomas, resinas, agentes ajustadores del pH, estabilizantes, antioxidantes, conservantes, absorbente ultravioleta y humectantes. Además, a fin de controlar la permeabilidad de la piel de la olopatadina o de una de sus sales, que se administra a un segmento ocular anterior a través de la piel, si se desea se puede añadir un potenciador de la absorción percutánea.
- Ejemplos de matriz de base para el preparado adhesivo incluyen adhesivo acrílico sensible a la presión, adhesivo de silicona sensible a la presión y adhesivo de caucho sensible a la presión, y cualquiera de ellos es apropiado para su utilización. La matriz puede ser retenida sobre una superficie de un soporte utilizado generalmente en un preparado para ser aplicado a la superficie de la piel tal como una cinta, parche, cataplasma y emplasto, o sobre una superficie de un soporte compuesto por cualquier material que no tenga ningún efecto adverso sobre la presente invención.
- Ejemplos de adhesivo acrílico sensible a la presión incluyen copolímero de ácido acrílico-acrilato de octilo, copolímero de acrilato-acetato de vinilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexil-vinilpirrolidona y copolímero de ácido

metacrílico- acrilato de butilo.

Ejemplos de adhesivo de silicona sensible a la presión incluyen copolímero de polimetilfenilsiloxano y copolímero de ácido acrílico-dimetilsiloxano.

- 5 Ejemplos de adhesivo de caucho sensible a la presión incluyen copolímero de estireno-isopreno-estireno, caucho natural, poliisobutileno, polibuteno y copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), a los que, si se desea, pueden añadirse resina adhesiva, suavizante y similares.

- 10 Ejemplos de base de pomada incluyen bases de grasa y de aceite tales como Vaselina™, parafina, plastibase, siliconas, aceites vegetales, manteca de cerdo, ceras y ungüento simple; y bases en emulsión tales como pomada hidrófila (crema de día), Vaselina™ hidrófila, pomada absorbente, lanolina hidratada, lanolina purificada y plastibase hidrófila (crema fría).

- 15 Los ejemplos de base de gel incluyen polímeros espesantes tales como polímero de carboxivinilo, ácido poliacrílico, poliacrilato sódico, metilcelulosa, alcohol polivinílico, polividona, óxido de polietileno, poliacrilamida, gelatina, goma arábica, tragacanto, goma guar, goma xantana, agar-agar, quitosano y carragenina; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y oleato de propilenglicol; ácidos grasos tales como ácido láctico, ácido láurico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linoléico; alcoholes alifáticos tales como alcohol laurílico y alcohol oleílico; e hidrocarburos tales como escualeno y escualano.

Los ejemplos de disolventes incluyen agua purificada, metanol, etanol, 1-propanol, alcohol inferior, acetato de etilo, éter dietílico, éter terc-butilmetílico, pirrolidona, ácido acético, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, cloroformo, tolueno y xileno.

- 20 Los ejemplos de aceites incluyen aceite volátil o no volátil, disolvente y resina. El aceite se usa generalmente en un preparado externo para la piel y puede estar en forma líquida, en pasta o sólido a temperatura ambiente. Específicamente, pueden mencionarse por ejemplo, alcoholes superiores tales como alcohol cetílico y alcohol isoestearílico; ácidos grasos tales como ácido isoesteárico y ácido oleico; polialcoholes tales como glicerol, sorbitol, etilenglicol o propilenglicol y polietilenglicol; y ésteres tales como miristato de miristilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, miristato de isopropilo y monoestearato de glicerilo.

Ejemplos de agentes de reticulación incluyen poliisocianato, peróxido orgánico, sal organometálica, alcóxido y quelato metálico.

Ejemplos de poliisocianatos incluyen diisocianato de m-fenileno, diisocianato de 2,6-tolileno, diisocianato de p-xilileno, diisocianato de 4,4'-difenilmetano, diisocianato de hexametileno y diisocianato de isoforona.

- 30 Ejemplos de peróxidos orgánicos incluyen peróxido de benzoilo, peróxido de succinilo, peróxido de carbonato, peróxido de hidrógeno, peróxido de dialquilo (p. ej., peróxido de di(terc-butilo)) y peróxido de diacilo.

Ejemplos de sales organometálicas incluyen salicilato de plomo, salicilato de cobre, salicilato de níquel, acetato de zinc, carbonato de zinc, benzoato de manganeso, citrato de magnesio, acetato de hierro, estearato de cinc, lactato ferroso, amonio, salicilato de plomo, carbonato de amonio y zinc y benzoato de amonio y zinc.

- 35 Ejemplos de alcóxidos incluyen metóxido de litio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de litio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido sódico y terc-butóxido de potasio.

Ejemplos de quelatos metálicos incluyen ácido 1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfónico, edetato disódico, edetato tetrasódico deshidratado y sal de sodio o potasio de ácido cítrico, ácido polifosfórico, ácido metafosfórico, ácido glucónico, ácido fosfórico, ácido ascórbico y ácido succínico.

- 40 Ejemplos de tensioactivos incluyen tensioactivo aniónico, tensioactivo catiónico, tensioactivo no iónico y tensioactivo anfótero.

Ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sal de ácido graso, sulfato de alquilo, sulfato de alquil polioxietileno, sulfocarboxilato de alquilo y éter carboxilato de alquilo.

Ejemplos de tensioactivos catiónicos incluyen sal de amina y la sal de amonio cuaternario.

- 45 Ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno, éster de ácido graso y polioxietileno, éter alquílico de polioxietileno y éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitán.

Ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen alquil-betaína, dimetilalquilglicina y lecitina.

- 50 Ejemplos de gomas y resinas incluyen poliacrilato sódico, éter de celulosa, alginato cálcico, polímero de carboxivinilo, copolímero de etileno-ácido acrílico, polímero de de vinilpirrolidona, copolímero de alcohol vinílico-vinilpirrolidona, polímero de acrilamida sustituida con nitrógeno, poliacrilamida, polímero catiónico tal como guar catiónica goma, polímero dimetilacrílico de amonio, copolímero de ácido acrílico-ácido metacrílico, copolímero de polioxietileno-polipropileno, alcohol polivinílico, pululano, agar-agar, gelatina, quitosano, polisacárido de semilla de tamarindo, goma xantana, carragenina, pectina alta en metoxilo, pectina baja en metoxilo, goma guar, goma arábica, celulosa microcristalina, arabinogalactano, goma de karaya, goma de tragacanto, alginato, albúmina, caseína, curdlan, goma gellan, dextrano, celulosa, polietilenimina, polietilenglicol muy polimerizado, polímero de silicona

catiónica, látex sintético, silicona acrílica, trimetilsiloxisilicato y resina de silicona fluorada.

Ejemplos de ajustadores de pH incluyen solución acuosa de amoníaco, ácido clorhídrico, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido acético, acetato de sodio, acetato de amonio, ácido succínico, ácido tartárico, L-tartrato de sodio, hidrato de sodio, hidrato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido láctico, lactato de calcio, lactato de sodio, fumarato de sodio, propionato de sodio, ácido bórico, borato de amonio, ácido maleico, ácido fosfórico, fosfato de sodio, ácido *D*-lático, ácido adípico, trietanolamina, diisopropanolamina, meglumina, monoetanolamina, ácido sulfúrico y sulfato de aluminio y potasio.

Ejemplos de estabilizantes incluyen bisulfito de sodio, sulfito de sodio, pirosulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido eritórbito, L-cisteína, tioglicerol, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, palmitato de ascorbilo, *D*- α -tocoferol, ácido nordihidroguayarático, ácido 1-hidroxietilideno-1,1-difosfónico, edetato disódico, edetato tetrasódico deshidratado, citrato de sodio, polifosfato de sodio, metafosfato de sodio, glucónico ácido, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido ascórbico y ácido succínico.

Ejemplos de agentes humectantes incluyen glicerol, polietilenglicol, sorbitol, maltitol, propilenglicol, 1,3-butanodiol y jarabe de maltosa hidrogenada.

Ejemplos de antioxidantes incluyen bisulfito de sodio, sulfito de sodio, pirosulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido L-ascórbico, ácido eritórbito, L-cisteína, tioglicerol, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, palmitato de ascorbilo, ácido *D*- α -tocoferol y nordihidroguayarático.

Ejemplos de conservantes incluyen metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenilético, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, timerosal, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Ejemplos de absorbentes de ultravioleta incluyen metoxicinamato de octilo, monooctanoato de glicerilo di-para-metoxi cinamato, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido para-aminobenzoico, éster de glicerol y ácido para-aminobenzoico, éster etílico del ácido N,N-dipropoxi-para-aminobenzoico, éster etílico del ácido N,N-dietoxi-para-aminobenzoico, éster etílico del ácido N,N-dimetil-para-aminobenzoico, éster butílico del ácido N,N-dimetil-para-aminobenzoico, N-acetil-antranilato de homomentilo, salicilato de amilo, salicilato de mentilo, salicilato de homomentilo, salicilato de octilo, salicilato de fenilo, salicilato de bencilo y p-isopropil fenil salicilato.

Ejemplos de potenciadores de la absorción percutánea incluyen alcohol alifático, ácido graso y de una de sus sales, éster de ácido graso, éter alquílico de polialcohol, éter alquílico de polioxietileno, glicérido, éster de ácido graso de cadena media y polialcohol, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, éster de lactato de alquilo, terpenos y amina orgánica. A fin de controlar la permeabilidad de olopatadina o de una de sus sales en la piel, estos potenciadores de la absorción percutánea se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más clases de los mismos.

Ejemplos de alcoholes alifáticos incluyen etanol, glicerol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y alcoholes alifáticos superiores (alcohol alifático superior saturado o insaturado que tiene de 12 a 22 átomos de carbono, tales como alcohol oleico, alcohol laurílico y alcohol estearílico).

Ejemplos de ácidos grasos y de una de sus sales incluyen ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico, y de una de sus sales (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de calcio y sal de aluminio).

Ejemplos de ésteres de ácidos grasos incluyen un éster de un ácido graso tal como ácido mirístico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido píválico, ácido caproico, ácido heptanoico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido crotónico, ácido sórbico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido sebáico con un alcohol alifático inferior tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol, heptanol y octanol. Ejemplos específicos de éster de ácido graso incluyen miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de diisopropilo y sebacato de dietilo.

Ejemplos de éter alquílico de polialcohol incluyen un éter de un polialcohol tal como glicerol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, diglicerol, poliglicerol, dietilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, sorbitán, sorbitol, metil glucósido, oligosacárido y oligosacárido reducido con alcohol alquílico. El resto de alquilo en el éter alquílico de polialcohol tiene preferiblemente de 6 a 20 átomos de carbono.

El éter alquílico de polioxietileno preferido tiene un resto alquilo que tiene de 6 a 20 átomos de carbono y una cadena de polioxietileno que tiene 1 a 9 unidades repetidas (-O-CH₂CH₂-). Los ejemplos de éter alquílico de polioxietileno incluyen éter laurílico de polioxietileno, éter cetílico de polioxietileno, éter estearílico de polioxietileno y éter oleílico de polioxietileno.

El glicérido preferido es el glicerol éster de ácido graso que tiene de 6 a 18 átomos de carbono (p. ej., monoglicérido, diglicérido, triglicérido y una mezcla de los mismos). Ejemplos de glicéridos incluyen monolaurato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, dimiristato de glicerilo, diestearato de glicerilo, trilaurato de glicerilo, trimiristato de glicerilo y triestearato de glicerilo.

Ejemplos de éster de ácido graso de cadena media y polialcohol incluyen monocaprilato de etilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monocaprilato de glicerina, etilhexanoato de mono 2-etilenglicol, etilhexanoato de

mono 2-propilenglicol, etilhexanoato de di(2-propilen)glicol y dicaprilato de propilenglicol.

Ejemplos de éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitán incluyen monolaurato de polioxietilen-sorbitán, monoestearato de polioxietilen-sorbitán y monooleato de polioxietilen-sorbitán.

5 Ejemplos de éster de lactato de alquilo incluyen lactato de metilo, lactato de etilo, 2-metoxi propionato de metilo y 2-metoxipropionato de etilo.

Ejemplos de terpenos incluyen *l*-mentol y *d*-limoneno.

Ejemplos de aminas orgánicas incluyen monoetanolamina, trietanolamina, creatinina y meglumina.

10 De los potenciadores de la absorción percutánea mencionados anteriormente, son preferible los ésteres de ácidos grasos y los éteres alquílicos de polioxietileno, y el miristato de isopropilo y el éter oleílico de polioxietileno son particularmente preferibles.

El presente preparado de absorción percutánea que comprende olopatadina o de una de sus sales puede prepararse por un procedimiento convencional.

15 El preparado adhesivo (por ejemplo, cataplasma, parche, cinta y emplasto) se puede preparar mezclando completamente olopatadina o de una de sus sales con la la matriz de base y/o goma y opcionalmente el disolvente, aceite, agente tensioactivo, resina, potenciador de absorción percutánea y/o agente humectante mencionados anteriormente, extendiendo la pomada obtenida sobre un soporte compuesto de tela no tejida, tejido textil, película de plástico (incluyendo hoja) o película múltiple de la misma y extendiendo un protector antiadherente sobre el soporte, o extendiendo la pomada obtenida sobre un protector antiadherente y uniendo por presión el protector antiadherente al soporte. El soporte tiene preferiblemente suficiente flexibilidad para aplicar a la superficie de la piel
20 incluyendo la superficie de un párpado. El espesor del soporte se puede ajustar apropiadamente de acuerdo con la forma farmacéutica. El soporte preferido tiene un espesor que varía desde aproximadamente 10 µm hasta 6000 µm.

El preparado de pomada se puede preparar mezclando completamente la olopatadina o una de sus sales con una base de pomada y, opcionalmente, el disolvente, aceite, tensioactivo, goma, resina, potenciador de la absorción percutánea y/o agente humectante mencionados anteriormente.

25 El preparado de gel puede prepararse añadiendo disolvente a base de gel, neutralizando la mezcla con el ajustador de pH, mezclando opcionalmente el disolvente, aceite, agente tensioactivo, goma, resina, potenciador de la absorción percutánea y/o agente humectante mencionados anteriormente en la base de gel, y mezclando completamente olopatadina o de una de sus sales en la base de gel.

30 El preparado de crema se puede preparar mezclando la fase oleosa con la fase acuosa que comprende olopatadina o de una de sus sales para dar la mezcla preemulsionada, emulsionando la mezcla utilizando un homogeneizador, y sometiendo la emulsión obtenida a desgasificación, filtración y enfriamiento. La fase acuosa se puede preparar mezclando olopatadina o de una de sus sales y agente de retención de humedad en agua purificada a aproximadamente 70°C. Ejemplos de agente de retención de la humedad incluyen propilenglicol, ácido hialurónico, hialuronato de sodio, urea, ácido láctico, ácido glicólico, glicerina y carboxilato de pirrolidona. La fase oleosa se
35 puede preparar mezclando el tensioactivo, el conservante y el antioxidante mencionados anteriormente en contenido de aceite a alrededor de 70°C. Los ejemplos de contenido de aceite incluyen vaselina blanca, ácido esteárico, alcohol estearílico y alcohol cetílico.

40 El presente preparado de absorción percutánea puede contener uno o otros ingredientes más tales como el ajustador de pH, estabilizante, antioxidante, conservante, agente de reticulación y absorbente de ultravioleta mencionados anteriormente, siempre y cuando no ejerzan una influencia adversa en la presente invención.

Además, el presente preparado de absorción percutánea puede contener uno o más agentes terapéuticos aparte de la olopatadina o una de sus sales, tales como agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, agentes antibióticos, sulfamidas, agentes terapéuticos para el glaucoma, vasopresores, agentes terapéuticos para cataratas, agentes mióticos, agente midriáticos y vitaminas, siempre y
45 cuando no ejerzan una influencia adversa en la presente invención.

Aunque el contenido de la olopatadina o de una de sus sales en el presente preparado se fija apropiadamente para mantener una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales para prevenir o tratar una oftalmopatía alérgica en un segmento ocular anterior, ocasionando de este modo la transferencia de la olopatadina o de una de sus sales a un segmento ocular anterior a través de la piel, es generalmente de 0,1 a 40% en peso,
50 preferiblemente de 1 a 30% en peso, más preferiblemente de 5 a 30% en peso.

Aunque el contenido de potenciador de la absorción percutánea en el presente preparado varía dependiendo de la clase de agente, y se fija apropiadamente para mantener una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales para prevenir o tratar una oftalmopatía alérgica en un segmento ocular anterior controlando la permeabilidad de la olopatadina o de una de sus sales en la piel, es generalmente de 1 a 60% en peso,
55 preferiblemente de 5 a 50% en peso, más preferiblemente 10 a 40% en peso.

La proporción del mejorador de la absorción percutánea para la olopatadina o de una de sus sales es generalmente de 1 a 20 partes en peso de mejorador de absorción percutánea a 1 parte en peso de olopatadina o una de sus

sales, preferiblemente de 1 a 10 partes en peso de potenciador de absorción percutánea a 1 parte en peso de olopatadina o de una de sus sales, y más preferiblemente de 1 a 5 partes en peso de mejorador de absorción percutánea a 1 parte en peso de olopatadina o una de sus sales.

5 El presente preparado puede aplicarse a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado de un mamífero (por ejemplo, ser humano, rata, ratón, cobaya, conejo, oveja, cerdo, ganado bovino, caballo, gato, perro, mono y similares).

10 La cantidad de olopatadina o de una de sus sales en un segmento ocular anterior del mamífero varía según el mamífero al que se aplique, en el caso de una persona adulta, es generalmente de aproximadamente 0,3 ng/g de tejido a aproximadamente 100 µg/g de tejido, preferiblemente alrededor de 3 ng/g de tejido a aproximadamente 20 µg/g de tejido.

15 Por otra parte, el período de aplicación a la superficie de la piel es generalmente alrededor de 0,5 a 24 horas, preferiblemente alrededor de 2 a 12 horas, más preferiblemente alrededor de 4 a 8 horas. En el caso del preparado adhesivo, el período de aplicación a la superficie de la piel es generalmente de aproximadamente 0,5 a 24 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 a 12 horas, más preferiblemente de aproximadamente 4 a 8 horas.

20 El presente preparado de absorción percutánea puede prevenir o tratar persistentemente la oftalmopatía alérgica mediante la aplicación del mismo a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado, ocasionando de este modo la transferencia de una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables desde el preparado a un segmento ocular anterior a través de la piel del párpado en lugar de la circulación sanguínea general. Además, el presente preparado de absorción percutánea puede mantener y/o regular la cantidad de olopatadina o de una de sus sales en un segmento ocular anterior controlando el contenido de olopatadina o de una de sus sales y/o la permeabilidad en la piel, y/o el período de aplicación a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado.

25 Por lo tanto, el presente preparado puede ejercer un efecto farmacológico durante un período prolongado por una sola aplicación, en comparación con los preparados convencionales tales como los colirios. Por ejemplo, en cuanto al presente preparado de absorción percutánea tales como el preparado adhesivo, el preparado de ungüento, el preparado de gel y el preparado de crema, una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales para la prevención o tratamiento de la oftalmopatía alérgica puede mantenerse en un segmento ocular anterior durante al menos 8 horas, preferiblemente al menos 16 horas, después de la aplicación del preparado a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado. En particular, cuando el presente preparado de absorción percutánea se aplica a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado durante aproximadamente 8 horas, una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales para la prevención o tratamiento de la oftalmopatía alérgica puede mantenerse en un segmento ocular anterior durante un tiempo prolongado (p. ej., 8 horas o más) después de la retirada del preparado de la piel. Por otra parte, incluso cuando el presente preparado de absorción percutánea se aplica a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado durante un tiempo corto (p. ej., de 4 a 8 horas), una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales para prevenir o tratar la oftalmopatía alérgica puede mantenerse en un segmento ocular anterior durante un tiempo prolongado (por ejemplo, 8 a 12 horas o más) tras la eliminación del preparado de la piel.

40 Cuando el preparado adhesivo de la presente invención se aplica a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado durante alrededor de 8 horas, una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales para la prevención o tratamiento de la oftalmopatía alérgica se puede mantener en un segmento ocular anterior durante un tiempo prolongado (p. ej., 8 horas o más) tras la eliminación del preparado de la piel.

45 La dosis y el período de administración del presente preparado de absorción percutánea varían dependiendo de la enfermedad objetivo, los síntomas, el motivo de la administración, la vía de administración y similares. Por ejemplo, un preparado adhesivo que contiene olopatadina o de una de sus sales en una proporción de aproximadamente 0,1 a 40% en peso se adhiere 1 a 5 veces al día durante 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 3 veces al día durante 2 a 12 horas, más preferiblemente una vez al día durante 4 a 8 horas.

La dosis de olopatadina o de una de sus sales en el presente preparado de absorción percutánea es generalmente 0,05 mg a 5 g/día, preferiblemente de 0,1 mg a 1 g/día, más preferiblemente 1 mg a 0,2 g/día, para un adulto.

50 El período de administración del presente preparado de absorción percutánea es deseable de 1 día a aproximadamente 3 meses y es deseable la administración repetida durante dicho período.

La presente invención se describirá con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

(Ejemplo de ensayo 1: Ensayo farmacológico utilizando un modelo de cobaya para la quimiosis de la conjuntiva provocada por histamina)

1. Preparación de preparados de ensayo

5 (Ejemplo 1: Preparado adhesivo que contiene olopatadina)

| | |
|--|--------------------------------------|
| hidrocloruro de olopatadina | 0,3 g |
| miristato de isopropilo | 1,2 g |
| adhesivo acrílico sensible a la presión (PE-300) | 1,485 g (como contenido de sólidos) |
| agente de reticulación (CK401) | 0,0015 g (como contenido de sólidos) |

10 acetato de etilo cantidad adecuada

 cantidad total 3 g

15 1500 comprimidos (aproximadamente 203 g) de Allelock™ Tablets 5 (incluyendo 5 mg de hidrocloruro de olopatadina por cada tableta; KYOWA HAKKO Co., Ltd.) se pulverizaron con el molino (Oster, mini Blender). El polvo pulverizado se puso en suspensión en etanol (500 ml), y se agitó durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente. Se recogió por filtración cualquier materia insoluble, y la materia insoluble recogida se sometió al mismo proceso dos veces. El filtrado (aproximadamente 1.500 ml) se concentró para dar un sólido blanco (10,85 g). El sólido blanco obtenido se puso en suspensión en 2-propanol (100 ml) y se sometió a filtración. Tras la filtración, el sólido se puso en suspensión en agua purificada (aproximadamente 1500 ml) (pH 5 a 6), y la materia insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se adsorbió a DIAION HP-20 (500 ml), se lavó con agua (aproximadamente 1200 ml) purificado, y se sometió a desalado. La materia adsorbida se eluyó con etanol (1500 ml), y las fracciones que presentaban un solo punto (alrededor de 300 ml) se concentraron para dar un sólido blanco. El sólido obtenido se sometió a recristalización utilizando solución 2-propanol:agua purificada (3:1) (100 ml). Después de la recristalización, los cristales obtenidos se disolvieron en solución 2-propanol:agua purificada (3:1) (50 ml). Se añadió solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano (3,04 ml) a la de cristales disueltos. La solución se concentró, y el residuo resultante se sometió a recristalización utilizando la solución acetona:agua purificada (2:1) (aproximadamente 100 ml). El cristal obtenido se secó al aire a temperatura ambiente, y se secó a presión reducida durante 10 horas a temperatura ambiente para dar hidrocloruro de olopatadina (2,6 g). La estructura química, las propiedades físicas y la pureza del clorhidrato de olopatadina obtenido se confirmaron por el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN de ¹H), determinación del punto de fusión, determinación del contenido de humedad y cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

20 El hidrocloruro de olopatadina obtenido se mezcló con aproximadamente 2 ml de acetato de etilo. La mezcla se sometió a ultrasonidos en un vaso desechable durante aproximadamente 30 segundos a fin de disolver o dispersar el hidrocloruro de olopatadina, y se mezcló completamente con miristato de isopropilo. Se añadieron sucesivamente a la mezcla 3,7125 g de adhesivo acrílico sensible a la presión (PE-300); copolímero de acrilato; contenido en sólidos de 40% en peso (disolvente mixto acetato de etilo/tolueno): 1,485 g; Nippon Carbide Industries Co., Ltd.) y 0,015 g de agente de reticulación (CK401; quelato metálico; contenido en sólidos de aproximadamente 10% en peso (disolvente tolueno): 0,0015 g; Nippon Carbide Industries Co., Ltd.). La mezcla se mezcló completamente y se desgasificó. La mezcla se extendió sobre protector antiadherente utilizando una cuchilla dosificadora o el aplicador Baker, y se puso en pie hasta que el disolvente orgánico se evaporó completamente. Posteriormente, el soporte se colocó sobre el protector antiadherente y se comprimió usando un rodillo, y se sometió a reticulación en un baño a temperatura controlada durante 8 a 12 horas a aproximadamente 40°C para dar el preparado adhesivo que comprende hidrocloruro de olopatadina.

(Ejemplo 2: preparado de ungüento)

| | |
|--------------------------------|-------|
| 45 hidrocloruro de olopatadina | 0,3 g |
| miristato de isopropilo | 1,2 g |
| Vaselina blanca | 1,5 g |
| cantidad total | 3 g |

50

(Ejemplo 3: preparado de gel)

| | | |
|---|--|-------|
| | hidrocloruro de olopatadina | 0,3 g |
| | miristato de isopropilo | 1,2 g |
| | gel de polímero de carboxivinilo al 2% | 1,5 g |
| 5 | cantidad total | 3 g. |

(Ejemplo 4: preparado de crema)

| | | |
|----|-----------------------------|--------------------|
| | hidrocloruro de olopatadina | 1,0 g |
| | ácido esteárico | 0,2 g |
| 10 | alcohol cetílico | 0,3 g |
| | vaselina blanca | 1,0 g |
| | miristato de isopropilo | 4,0 g |
| | propilenglicol | 0,5 g |
| | polisorbato 80 | 0,5 g |
| 15 | metilparabeno | 0,02 g |
| | propilparabeno | 0,002 g |
| | ácido ascórbico | 0,1 g |
| | hidrato de potasio | cantidad apropiada |
| | agua purificada | cantidad adecuada |
| 20 | cantidad total | 10 g |

(Ejemplo comparativo 1: colirio que contiene olopatadina)

Para el ejemplo comparativo 1 se utilizó colirio que contiene 0,1% de hidrocloruro de olopatadina disponible en el mercado (colirio PatanolTM, Alcon).

25 2. Método de ensayo

2-1. Animal.

Cobayas Slc:Hartley macho de 4 semanas se adquirieron de Japan SLC. Cada uno de los cobayas se mantuvo en una sala de cría dentro del área convencional con la condición de temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y una humedad de $55 \pm 10\%$.

30 2-2. Grupos de ensayo

La tabla 1 muestra la constitución de los grupos de ensayo.

Tabla 1

| Grupo | Número de animales (n) |
|--|------------------------|
| Al que se administra solución salina que contiene colirio (referencia) | 7 |
| Al que se administra colirio del ejemplo comparativo 1 | 7 |
| Al que se aplica preparado adhesivo del ejemplo 1 (Tratamiento A) | 8 |
| Al que se aplica preparado adhesivo del ejemplo 1 (Tratamiento B) | 7 |

2-3. Preparación de la solución de histamina

Para preparar la solución de histamina al 2%, se disolvió dihidrocloruro de histamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en solución salina fisiológica, y cualquier impureza se eliminó a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,22 µm (MILLEX™-GV).

5 2-4. Preparación de solución de tinte (azul de Evans)

Para preparar la solución de tinte al 2%, se disolvió azul de Evans (Merck) en solución salina fisiológica, y cualquier impureza se eliminó a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,22 µm (MILLEX™-GV).

2-5. Producción de quimiosis de la conjuntiva con histamina

10 Para anestesiarse al cobaya de ensayo, 0,5 ml/kg de mezcla equivalente de 50 mg/ml de solución inyectable que contiene ketamina (Ketalar™ 50 para animales; SANKYO) y 20 mg/ml de solución inyectable de xilazina (solución inyectable al 2% de Selactar™, Bayer) se administró por vía intramuscular al cobaya en el músculo del muslo de la pata trasera utilizando una jeringa de 1 ml con una aguja 25G. 3 a 4 minutos después de la administración intramuscular, 1,0 ml/kg (20 mg/kg) de solución de azul de Evans al 2% se inyectaron por vía intravenosa a un oído del cobaya anestesiado utilizando una jeringa de 1 ml con una aguja 30G. 5 minutos después de la administración intramuscular, 50 µl de solución acuosa de histamina (0,2%) se inyectaron a la conjuntiva que cubre el párpado inferior del ojo izquierdo y, a continuación a la del ojo derecho utilizando una jeringa de 100 µl con una aguja de 30G para producir conjuntivitis en la prueba del cobaya. 30 minutos después de la producción de la conjuntivitis, se sacrificó el cobaya. La cabeza del cobaya se afeitó con maquinilla eléctrica, y se escindió la región del párpado y la conjuntiva, que se habían teñido de azul debido al aumento de permeabilidad vascular asociada a la conjuntiva del párpado.

2-6. Administración de preparados de ensayo

La administración de preparados de ensayo se describe de la manera siguiente.

Solución salina fisiológica:

25 0,5 horas antes de la producción de la conjuntivitis, se administraron 10 µl de colirio que contiene solución salina fisiológica a un ojo de el cobaya usando micropipeta.

Colirio del ejemplo comparativo 1:

8 horas antes de la producción de la conjuntivitis, se administraron 10 µl de colirio del ejemplo comparativo 1 a un ojo del cobaya usando micropipeta.

Preparado adhesivo del ejemplo 1:

30 (Tratamiento A) 8 horas antes de la producción de conjuntivitis, 0,5 cm² (0,5 cm x 1 cm) de preparado adhesivo del ejemplo 1 se aplicó a la piel del párpado inferior izquierdo (rasurado) del cobaya.

(Tratamiento B) 16 horas antes de la producción de la conjuntivitis, 0,5 cm² (0,5 cm x 1 cm) del preparado adhesivo del ejemplo 1 se aplicó a la piel del párpado inferior izquierdo (rasurado) del cobaya, y 8 horas antes de la producción de la conjuntivitis, el preparado adhesivo del ejemplo 1 aplicado se retiró.

35 2-7. Escisión de un tejido que padece quimiosis de la conjuntiva y la determinación cuantitativa de colorante extraído desde el tejido extirpado

40 Después de la escisión de un tejido que padece quimiosis de la conjuntiva, el tejido se sumergió en 0,8 ml de solución 0,1 N de hidróxido de potasio, y se incubó durante la noche a 37°C (incubadora de CO₂ MCO-345; SANYO) para lisar el tejido. El lisado obtenido se neutralizó y se extrajo el colorante mezclando 7,2 ml de mezcla 5:13 (V:V) de ácido fosfórico 0,6 N y acetona en el lisado. La mezcla obtenida se sometió a centrifugación (3.000 rpm durante 15 min). Se midieron 620 nm de absorción del sobrenadante utilizando un espectrofotómetro (U-3010; Hitachi). Por otra parte, se midió la absorción de solución patrón azul de Evans, y se determinó la cantidad de colorante extraído de cada uno de los tejidos de muestra a partir de estas absorciones.

2-8. Método de evaluación

45 El efecto inhibitorio sobre la quimiosis de la conjuntiva se evaluó por la tasa de inhibición calculada a partir de la cantidad de colorante extraído en cada grupo y la siguiente fórmula.

$$\text{tasa de inhibición (\%)} = \{1 - (X/N)\} \times 100$$

X: cantidad media de colorante extraído en el grupo de prueba

N: cantidad media de colorante extraído en solución salina fisiológica

50 (Referencia) grupo de administración

3. Resultados

La Tabla 2 muestra los resultados evaluados del efecto farmacológico en modelo de cobaya de la quimiosis de conjuntiva provocada por histamina

Tabla 2

| Grupo | Tasa de inhibición (%) | |
|---|------------------------|------------------------------|
| | Ojo tratado (un ojo) | Ojo sin tratar (ojo opuesto) |
| Al que se administra colirio del ejemplo comparativo 1 | 39,0 ± 8,8 | 31,7 ± 9,3 |
| Al que se aplica preparado adhesivo del ejemplo 1 (Tratamiento A) | 64,1 ± 2,7 | 35,7 ± 4,8 |
| Al que se aplica preparado adhesivo del ejemplo 1 (Tratamiento B) | 43,1 ± 6,0 | 9,3 ± 7,8 |

5 Cada valor representa la media ± error típico.

Como se muestra en la Tabla 2, ambos grupos a los que se aplicó el preparado adhesivo del ejemplo 1 (tratamientos A y B) mostraron un efecto inhibitor mayor sobre la quimiosis de la conjuntiva provocada por histamina que el grupo al que se administró colirio del ejemplo comparativo 1. Particularmente, el grupo al que se aplicó el preparado adhesivo del ejemplo 1 (tratamiento B) mostró un efecto farmacológico incluso a 8 horas después de la retirada del preparado de la piel.

10

Además, el ojo al que se aplicó el preparado adhesivo del ejemplo 1 mostró un efecto inhibitor mayor sobre quimiosis de la conjuntiva provocada por histamina que el ojo opuesto sin aplicación del preparado.

Los resultados demuestran que el hidrocloreuro de olopatadina se administró a un segmento ocular anterior a través de la piel del párpado en lugar de por la circulación sanguínea general.

15

Por lo tanto, el presente preparado de absorción percutánea puede ejercer un efecto farmacológico persistente (efecto antialérgico) durante mucho tiempo. Además, el presente preparado puede ejercer localmente un efecto farmacológico por la aplicación a la superficie de la piel incluyendo la superficie de un párpado del ojo que va a tratarse.

(Ejemplo de ensayo 2: Evaluación de la administración de fármacos al tejido ocular)

20

El presente preparado de absorción percutánea se aplica sobre la piel de los párpados superior y/o inferior en el ojo.

La cantidad de hidrocloreuro de olopatadina en el tejido ocular (lagrimal y conjuntiva) se determina utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

Aplicación industrial

25

El preparado de la presente invención puede administrar persistentemente una cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales a un segmento ocular anterior a través de la piel del párpado en lugar de por la circulación sanguínea general, ejercer un efecto farmacológico en el segmento durante un período prolongado, y puede disminuir el riesgo de efectos secundarios adversos, y por lo tanto, puede utilizarse como un agente para prevenir o tratar una oftalmopatía alérgica.

REIVINDICACIONES

1. Un preparado de absorción percutánea que comprende olopatadina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización en la prevención o el tratamiento de una oftalmopatía alérgica en un segmento ocular anterior del ojo de un mamífero aplicando dicho preparado que comprende olopatadina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a una superficie anterior de la piel de los párpados superior e inferior de la superficie de la piel adyacente a los mismos.
2. El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables se mantiene en el segmento ocular anterior del sujeto durante al menos 16 horas.
3. El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de olopatadina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se mantiene en el segmento ocular anterior del sujeto durante al menos 8 horas tras la retirada del preparado de la piel.
4. El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el preparado de absorción percutánea es un preparado adhesivo.
5. El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de la reivindicación 4, que se aplica a la superficie de la piel durante 0,5 a 24 horas.
6. El preparado para su utilización en la prevención o tratamiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que se selecciona entre un preparado adhesivo, un preparado de gel y un preparado de crema.