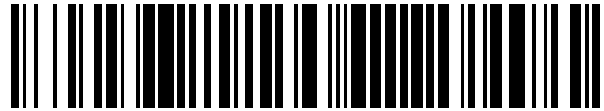


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 627**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2008 E 08824894 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2296748**

54 Título: **Sistemas de administración transdérmica de fármaco de ketotifeno y métodos para tratar enfermedades oftálmicas**

30 Prioridad:

30.05.2008 US 57748 P
23.09.2008 US 236392

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.05.2014

73 Titular/es:

SENJU USA, INC. (100.0%)
21700 Oxnard Street, Suite 940
Woodland Hills, CA 91367, US

72 Inventor/es:

PONGPEERAPAT, ADCHARA y
YAMAJI, MASAHIRO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 458 627 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

Sistemas de administración transdérmica de fármaco de ketotifeno y métodos para tratar enfermedades oftálmicas

Introducción

5 Los sistemas de administración transdérmica de fármacos, también conocidos como parches transdérmicos o parches cutáneos, son parches adhesivos medicinales que se colocan sobre la piel para administrar medicación a través de la piel. Los parches transdérmicos administran medicación por absorción percutánea, que es la absorción de sustancias a través de la piel sana. Después de que se aplica un parche transdérmico a la piel, la medicación contenida en el parche pasa a través de, o impregna, la piel y puede alcanzar su lugar de acción mediante un flujo sanguíneo sistémico. De forma alternativa, el parche transdérmico puede colocarse sobre el lugar de tratamiento deseado, de tal manera que el medicamento contenido en el parche se administra por vía tópica.

10 El ketotifeno (4,9-dihidro-4-(1-metil-4-piperidiniliden)-10H-benzociclohepta[1,2-b]tiofeno-10-uno) es un antihistamínico y estabilizador de los mastocitos que se utiliza para tratar la conjuntivitis alérgica, o los ojos rojos con comezón causados por las alergias. Típicamente, el ketotifeno se proporciona como una solución de fumarato de ketotifeno (las soluciones de marca incluyen el Zaditor de Novartis y el Alaway de Bausch and Lomb). Las personas utilizan formulaciones de solución de fumarato de ketotifeno como gotas para los ojos, para tratar los síntomas de la alergia.

15 El documento US-A1-2002/0012695 describe un parche que comprende fumarato de ketotifeno y un adhesivo que consiste en un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de metilo y acetato de vinilo.

Compendio

20 Se proporciona un sistema de administración transdérmico de fármaco de ketotifeno. En ciertas realizaciones, el sistema incluye una capa de soporte y una capa de emplastro proporcionada sobre el soporte, en el que la capa de emplastro contiene pasta base de ketotifeno. También se proporcionan métodos de uso de los sistemas de administración transdérmica de fármacos, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades oftálmicas. También se proporcionan kits que contienen el sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en los métodos presentes.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un gráfico de la cantidad de permeación ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) frente al tiempo (horas) para ensayos de permeación in vitro de ratas que utilizan las formulaciones de los Ejemplos 1 y 2.

30 La Figura 2 muestra un gráfico de la cantidad de permeación ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) frente al tiempo (horas) para ensayos de permeación in vitro de ratas de la formulación del Ejemplo 1 de una realización de la invención y una formulación comparativa del ejemplo 3.

Definiciones

Los términos "emplastro" y "capa de emplastro" significan una preparación sólida o semi-sólida extendida sobre la superficie de un soporte, tal como tela, plástico u otro material, y se aplican a una superficie de piel de un sujeto.

35 Los términos "adhesivo sensible a la presión", "auto-adhesivo", y "adhesivo auto-adherente" significan un adhesivo que forma una unión cuando se aplica presión para adherir el adhesivo con una superficie. Por lo general, no se necesita ningún disolvente, agua o calor para activar el adhesivo. Para adhesivo sensible a la presión, el grado de resistencia de la unión es proporcional a la cantidad de presión que se utiliza para aplicar el adhesivo a la superficie.

40 Los términos "superficie cutánea" y "superficie de la piel" significan la superficie externa de la piel, que incluye las superficies cutáneas de la superficie frontal del párpado, tales como, pero no limitadas a, las superficies cutáneas de las superficies frontales de los párpados superiores e inferiores, y las superficies cutáneas de las superficies frontales de los párpados superiores e inferiores y las proximidades de los mismos. La superficie frontal del párpado se cubre con la piel, mientras que la superficie posterior del mismo se cubre con la conjuntiva.

Descripción detallada

45 Se proporciona un sistema de administración transdérmica de fármaco de ketotifeno. En ciertas realizaciones, el sistema incluye una capa de soporte y una capa de emplastro proporcionada sobre el soporte, en el que la capa de emplastro contiene pasta base de ketotifeno. También se proporcionan métodos de utilización de los sistemas de administración transdérmicos de fármacos, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades oftálmicas. También se proporcionan kits que contienen el sistema de administración transdérmico de fármacos para su uso en los métodos presentes.

50 Antes de que la presente invención se describa con mayor detalle, se debe entender que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, como tal, puede, por supuesto, variar. También se debe entender que la

terminología utilizada en el presente documento es con el propósito de describir únicamente las realizaciones particulares, y no pretende ser limitativa, ya que el alcance de la presente invención se limitará únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

5 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor expresado o intermedio en ese intervalo expresado, se engloba dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños y también englobarse dentro de la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo expresado. Cuando el intervalo expresado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos también se incluyen en la invención.

10 Ciertos intervalos se presentan en la presente memoria con los valores numéricos precedidos por el término "aproximadamente". El término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para ofrecer apoyo literal para el número exacto que precede, así como para un número que está cercano a o es aproximadamente el número que precede al término. Para determinar si un número está cercano a o es aproximadamente un número específicamente recitado, el número no recitado cercano o aproximado puede ser un número que, en el contexto en el que se presenta, proporciona el equivalente sustancial del número recitado específicamente.

15 A no ser que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto habitual en la técnica a la que esta invención pertenece. Aunque también se puede utilizar cualquier procedimiento y material similar o equivalente a aquellos descritos en la presente memoria en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen ahora métodos y materiales ilustrativos representativos.

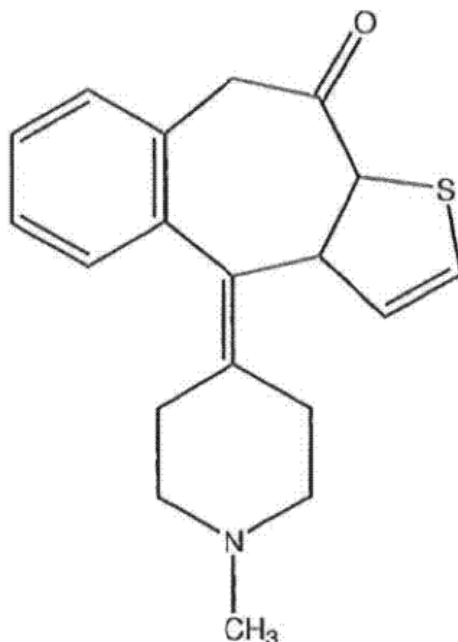
20 Se observa que, como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno", y "el" incluyen referentes plurales a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Por lo tanto, esta afirmación tiene la intención de servir como base antecedente de uso de una terminología tan exclusiva como "solamente", "solo" y similares, en relación con la lectura de los elementos reivindicados, o el uso de una limitación "negativa".

25 Como será evidente para los expertos en la técnica tras la lectura de esta descripción, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en la presente memoria tiene componentes discretos y características que pueden separarse fácilmente a partir de o en combinación con las características de cualquiera de las otras varias realizaciones sin apartarse del alcance o el espíritu de la presente invención. Cualquier método recitado puede llevarse a cabo en el orden o los eventos recitados o en cualquier otro orden que se lógicamente posible.

30 Además de describir diferentes realizaciones de la invención, se revisan primero con mayor detalle aspectos de los sistemas de administración transdérmica de fármacos, seguidos por una descripción detallada de las realizaciones que utilizan los sistemas de administración transdérmicos y una revisión de los kits que incluyen los sistemas de administración transdérmicos.

Sistemas de administración transdérmica de fármacos de ketotifeno

35 Como se resumió anteriormente, se proporcionan sistemas de administración transdérmica de fármacos de Ketotifeno. Los sistemas de administración transdérmica de la invención son formulaciones o compuestos que se configuran para administrar un agente activo, específicamente Ketotifeno, a un sujeto, cuando se aplican por vía tópica a una superficie de la piel de un sujeto. Los Sistemas de administración transdérmica de fármacos de la invención pueden tener una o más capas. En ciertas realizaciones, Los sistemas de administración transdérmica de fármacos pueden tener una capa de soporte y una capa de emplasto, en los que la capa de emplasto se presenta sobre la capa de soporte. La capa de emplasto puede tener un agente activo para enfermedades oftálmicas. En algunas realizaciones, el agente activo para las enfermedades oftálmicas incluye, pero no se limita a la pasta base de ketotifeno. La pasta base de ketotifeno tiene la fórmula $C_{19}H_{19}NOS$ y el nombre de la IUPAC 4,9-dihidro-4-(1-metil-4-piperidiniliden)-10H-benzociclohepta[1,2-b]tiofeno-10-uno. El ketotifeno se describe por la fórmula:



Un aspecto de los sistemas de administración objeto es que son estables en el almacenamiento. Por estables en el almacenamiento se entiende que las composiciones pueden almacenarse por periodos de tiempo extensos sin degradación significativa y/o reducción significativa de la actividad del agente activo ketotifeno. En ciertas realizaciones, las composiciones objeto son estables durante 3 años o más, etc., cuando se mantienen a 25°C.

En algunos casos, la relación entre la cantidad inicial de pasta base de ketotifeno en el sistema respecto a la cantidad de pasta base de ketotifeno después de almacenar a aproximadamente 60°C durante al menos un mes es del 92% o más, del 93% o más, así como del 94% o más, incluyendo el 95% o más, o mayor. En algunas realizaciones, la relación entre la cantidad inicial de pasta base de ketotifeno en el sistema respecto a la cantidad de pasta base de ketotifeno es del 92% o mayor después de almacenar a aproximadamente 60°C durante al menos un mes según se determina utilizando el protocolo de ensayo que se informa en la sección experimental, más adelante.

Un aspecto de los sistemas de administración objeto es que proporcionan la administración transdérmica eficaz de ketotifeno. Mediante la frase "la administración transdérmica eficaz de ketotifeno" se entiende que la aplicación del sistema de administración transdérmico de fármacos a la superficie de la piel resulta en la transferencia de una cantidad suficiente de ketotifeno a través de la piel para producir la efectividad deseada. En ciertas realizaciones, la cantidad de permeación de pasta base de ketotifeno después de 12 horas es de 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o mayor, 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o mayor, tal como 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o mayor, incluyendo 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o mayor, por ejemplo, 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o mayor, por ejemplo, 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, etc. En algunos casos la cantidad de permeación de pasta base de ketotifeno es de 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o mayor después de 12 horas, como se determina utilizando el protocolo de ensayo que se informa en las sección experimental, más adelante.

En ciertas realizaciones, el sistema de administración transdérmico de fármacos puede proporcionar en forma de una cinta adhesiva o un parche adhesivo. En estas realizaciones, el sistema de administración transdérmica de fármacos puede aplicarse a una superficie cutánea de tal manera que el adhesivo sensible a la presión se aplica a una superficie cutánea, que incluye un párpado, por la adhesión a la superficie cutánea del adhesivo sensible a la presión.

Capa de soporte

El sistema de administración transdérmico de fármacos que se emplea en la presente memoria puede tener una capa de soporte. La capa de soporte puede ser flexible en una medida en que puede ponerse en contacto cercano con una superficie de la piel que incluye una superficie frontal de un párpado. El soporte es tal que no absorbe el agente activo, y no permite que el agente activo se libere desde el lado del soporte. El soporte puede incluir, pero no se limita a, telas no tejidas, telas tejidas, películas (incluyendo láminas), cuerpos porosos, cuerpos espumados, papel, materiales compuestos obtenidos mediante la laminación de una película en un tejido o en una tela no tejida, y combinaciones de los mismos.

La tela no tejida puede incluir, pero no se limita a, lo siguiente: resinas de poliolefina tales como polietileno y polipropileno; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; y además de rayón, poliamida, poli(éter éster), poliuretano, resinas poliacrílicas, alcohol de polivinilo,

copolímeros de estireno-isopreno-estireno, y copolímeros de estireno-etileno-propileno-estireno; y combinaciones de los mismos. La tela tejida puede incluir, pero no se limita a algodón, rayón, resinas poliacrílicas, resinas de poliéster, alcohol de polivinilo, y combinaciones de los mismos.

5 La película puede incluir, pero no se limita a, lo siguiente: resinas de poliolefina tales como polietileno y polipropileno; resinas poliacrílicas tales como metacrilato de metilo y metacrilato de polietileno; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; y además de celofán, alcohol polivinílico, copolímeros de alcohol de etileno-vinilo, cloruro de polivinilo, poliestireno, poliuretano, poliacrilonitrilo, resinas fluoradas, copolímeros de estireno-isopreno-estireno, caucho de estireno-butadieno, polibutadieno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamida, y polisulfona; y combinaciones de los mismos.

10 El papel puede incluir, pero no se limita a, papel impregnado, papel recubierto, papel libre de madera, papel Kraft, papel japonés, papel cristal, papel sintético, y combinaciones de los mismos. Los materiales compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, materiales compuestos obtenidos mediante la laminación de la película anteriormente descrita sobre la tela o la tela no tejida descrita anteriormente.

Capa de emplasto

15 El sistema de administración transdérmica de fármacos que se emplea en la presente memoria puede tener una capa de emplasto proporcionada sobre la capa de soporte. La capa de emplasto incluye pasta base de ketotifeno, como se describe con más detalle a continuación.

20 En algunas realizaciones, la capa de emplasto es una capa de adhesivo acrílico sensible a la presión que incluye pasta base de ketotifeno. En ciertas realizaciones, el adhesivo acrílico sensible a la presión es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y al menos otro monómero, por ejemplo, acetato de vinilo, acrilato de butilo, t-octil acrilamida y metacrilato de metilo.

25 En algunas realizaciones, el adhesivo acrílico sensible a la presión es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo. En estas formas de realización, el adhesivo puede tener una composición que es sustancialmente la misma que la composición de Duro Tak[®] 87-4098 (National Adhesives, Bridgewater, NJ). El término "sustancialmente la misma" como se usa en la presente memoria se refiere a una composición que es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo y proporciona la funcionalidad de estabilidad de almacenamiento, como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, el adhesivo acrílico sensible a la presión es Duro Tak[®] 87-4098. El Duro Tak[®] 87-4098 es un copolímero aleatorio de adhesivo sensible a la presión de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo.

30 En algunas realizaciones, el adhesivo acrílico sensible a la presión es un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, t-octil acrilamida y metacrilato de metilo. En estas realizaciones, el adhesivo puede tener una composición que es sustancialmente la misma que la composición de Duro Tak[®] 87-900A (National Adhesives, Bridgewater, NJ). El término "sustancialmente la misma" como se usa en la presente memoria se refiere a una composición que es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, t-octil acrilamida y metacrilato de metilo y proporciona la funcionalidad de estabilidad de almacenamiento, como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, el adhesivo acrílico sensible a la presión es Duro Tak[®] 87-900A. El Duro Tak[®] 87-900A es un copolímero aleatorio de adhesivo sensible a la presión de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, acrilamida de t-octyl y metacrilato de metilo.

40 En algunos casos, la capa de emplasto puede incluir además un agente plastificante. En estos casos el agente plastificante puede incluir, pero no se limita a, parafina líquida. La capa de adhesivo de un sistema de administración transdérmica objeto incluirá, además de los componentes discutidos anteriormente, uno o más componentes adicionales. Los componentes adicionales de interés incluyen, pero no se limitan a, un potenciador de la absorción transdérmica, un conservante (por ejemplo, parabeno), un antioxidante, un agente estabilizante, un agente de relleno que contiene un polímero hidrófilo; y un agente reticulante.

45 En ciertas realizaciones, la capa de emplasto consiste en cualquiera de Duro Tak[®] 87-4098 o de Duro Tak[®] 87-900A, como el adhesivo acrílico sensible a la presión y pasta base de ketotifeno como el agente activo. En ciertas realizaciones, la capa de emplasto consiste en cualquiera de Duro Tak[®] 87-4098 o de Duro Tak[®] 87-900A, como el adhesivo acrílico sensible a la presión, parafina líquida como un plastificante y pasta base de ketotifeno como el agente activo. En estas realizaciones, la cantidad de cualquiera de Duro Tak[®] 87-4098 o de Duro Tak[®] 87-900A en la capa de emplasto puede variar del 60% al 99% (en peso), así como del 70% al 98% (en peso), e incluir del 80% a 97% (en peso). Además, la cantidad de parafina líquida en la capa de emplasto puede variar desde 0,1% a 20% (en peso), así como desde el 1% al 8% (en peso), e incluir del 2% al 6% (en peso). Además, la cantidad de pasta base de ketotifeno en la capa de emplasto puede variar desde el 0,5% al 20% (en peso), así como desde el 1% al 10% (en peso), e incluir del 2% al 6% (en peso). En algunos casos, la capa de emplasto puede tener la siguiente composición: Duro Tak[®] 87-4098 en una cantidad del 91% (en peso); parafina líquida en una cantidad del 5% (en peso); y pasta base de ketotifeno en una cantidad del 4% (en peso). En algunos casos, la capa de emplasto puede tener la siguiente composición: Duro Tak[®] 87-900A en una cantidad del 94% (en peso); y pasta base de ketotifeno en una cantidad del 4% (en peso).

Agente activo para enfermedades oftálmicas

5 Como se revisó anteriormente, el agente activo de las composiciones objeto es pasta base de ketotifeno. En ciertas realizaciones, el porcentaje en peso de pasta base de ketotifeno contenido en la capa de emplasto puede estar en una cantidad que varía desde el 0,5% al 20% (en peso), así como en una cantidad que varía desde el 1% al 10% (en peso), e incluir una cantidad que varía desde el 2% al 6% (en peso). En algunos casos, el porcentaje en peso de pasta base de ketotifeno contenido en la capa de emplasto es del 4% (en peso).

10 Como se describió anteriormente, en ciertas realizaciones, la pasta base de ketotifeno es estable durante el almacenamiento y no se descompone significativamente. En algunos casos, la relación entre la cantidad de pasta base de ketotifeno en el sistema de administración transdérmica de fármacos respecto a la cantidad inicial de pasta base de ketotifeno en el sistema es mayor del 93% después de almacenar a aproximadamente 60°C durante al menos un mes. Como también se describió anteriormente, en ciertas realizaciones, la pasta base de ketotifeno para enfermedades oftálmicas impregna la piel de tal manera que se administra una cantidad eficaz de pasta base de ketotifeno. En algunos casos, la cantidad impregnada de pasta base de ketotifeno es de al menos 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ después de aproximadamente 12 horas.

15 En ciertas realizaciones, el sistema de administración transdérmica de fármacos se prepara como un parche adhesivo o como una preparación de cinta adhesiva. En estas realizaciones, el sistema de administración transdérmica de fármacos incluye una capa de emplasto, tal como una capa adhesiva sensible a la presión, que contiene el agente activo para la enfermedad oftálmica. La capa de emplasto se proporciona sobre una capa de soporte. En algunas realizaciones, se proporciona un revestimiento desprendible sobre la capa de emplasto. El revestimiento desprendible facilita la protección de la capa de emplasto. Antes de la aplicación sobre una superficie cutánea, el revestimiento desprendible se puede retirar, exponiendo así la capa de emplasto. El revestimiento desprendible se puede preparar al tratar un lado del papel libre de madera recubierto de polietileno, el papel cristal recubierto de poliolefina, una película de tereftalato de polietileno (poliéster), una película de polipropileno, o similares, con un tratamiento de silicona.

20

25 En ciertos casos, el sistema de administración transdérmica de fármacos es una preparación de parche adhesivo que incluye un adhesivo sensible a la presión. En estos casos, el sistema de administración transdérmica de fármacos se puede preparar según el método de recubrimiento del disolvente, o similar. En ciertas realizaciones, el sistema de administración transdérmica de fármacos se puede preparar utilizando una preparación del tipo de cinta adhesiva sensible a la presión haciendo uso de un adhesivo acrílico sensible a la presión. Típicamente, el espesor de la capa de emplasto es de aproximadamente de 20 a 300 μm para la preparación del tipo de adhesivo sensible a la presión.

30

Utilidad

35 El sistema de administración transdérmica de fármacos encuentran uso en cualquier aplicación en la que un sujeto se beneficiaría de administrarle ketotifeno. En ciertas realizaciones, los sistemas se emplean en el tratamiento de una afección. Por tratamiento se entiende que se logra al menos una mejora de los síntomas asociados con la afección que padece el sujeto, donde se utiliza la mejora en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma, asociado con la afección que se trata. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones en las que la afección patológica, o al menos los síntomas asociados con la misma, se inhiben completamente, por ejemplo, se impide que ocurran, o se detienen, por ejemplo, se terminan, de manera que el sujeto ya no sufre más la afección, o al menos los síntomas que caracterizan la enfermedad.

40

45 En general, la administración de ketotifeno según los métodos objeto se puede utilizar para tratar enfermedades o afecciones que incluyen, pero no se limitan a, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, conjuntivitis crónica, polinosis, y similares. La conjuntivitis (comúnmente llamado "ojo rojo") es una inflamación de la conjuntiva (es decir, la capa más externa del ojo y la superficie interior de los párpados), comúnmente debida a una reacción alérgica o a una infección (por lo general bacteriana, o viral). La polinosis (también conocido como "rinitis alérgica" y comúnmente llamada "fiebre del heno") es una reacción alérgica al polen u otras sustancias microscópicas tales como los ácaros del polvo, el moho, la caspa de animales, plumas, y similares.

50 El sistema de administración transdérmica de fármacos puede utilizarse para administrar ketotifeno a un sujeto. En estos casos, el método incluye aplicar un sistema de administración transdérmica de fármacos, como se describe en la presente memoria, a una superficie cutánea de un sujeto. Los sujetos pueden incluir seres humanos o animales, tales como, pero no limitados a, ratones, ratas, perros, conejos, y similares.

55 También se proporciona un método para administrar un agente activo para enfermedades oftálmicas a un tejido tópico oftálmico de un sujeto. En algunos casos, el método incluye la aplicación de un sistema de administración transdérmica de fármacos, como se describe en la presente memoria, a una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado para administrar la pasta base de ketotifeno en la capa de emplasto a un tejido tópico oftálmico por permeación percutánea.

El sistema de administración transdérmica de fármacos se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades oftálmicas al aplicar el sistema de administración transdérmica de fármacos a una superficie cutánea, que incluye

una superficie frontal de un párpado para transferir un agente activo para enfermedades oftálmicas en una capa de emplasto a un tejido tópico oftálmico por permeación percutánea. La capa de adhesivo sensible a la presión del sistema de administración transdérmica de fármacos se puede aplicar directamente a una superficie cutánea, que incluye un párpado, mediante la adhesión de la capa de adhesivo sensible a la presión a la superficie cutánea.

5 También se proporciona un método para transferir un agente activo para enfermedades oftálmicas a un tejido tópico oftálmico al aplicar el sistema de administración transdérmica de fármacos a una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado para transferir el agente activo para enfermedades oftálmicas en una capa de emplasto por permeación percutánea al tejido tópico oftálmico.

10 En ciertas realizaciones, el sistema de administración transdérmica de fármacos se proporciona como un parche adhesivo y se aplica a la superficie cutánea que incluye la superficie frontal de un párpado, por lo cual el agente activo en la capa de emplasto se puede administrar mediante permeación percutánea al tejido tópico oftálmico. Cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos se aplica a la superficie cutánea, el agente activo permea la piel en contacto con el parche para alcanzar un tejido oftálmico externo tal como, pero no limitado a, la conjuntiva, el tejido lagrimal o la córnea.

15 En algunas realizaciones, el agente activo en la capa de emplasto se administra mediante permeación percutánea al tejido tópico oftálmico sin ser administrado substancialmente a través de un flujo sanguíneo sistémico. En estos casos, el agente activo se administra de tal manera que se transfiere principalmente por permeación percutánea al tejido oftálmico externo tal como, pero no limitado a, la conjuntiva, el tejido lagrimal o la córnea desde la superficie cutánea, sobre la que se ha pegado el sistema de administración transdérmica de fármacos. La efectividad del sistema de administración transdérmica de fármacos se desarrolla a través de la aplicación tópica del agente activo, antes de que una parte del agente activo alcance el tejido tópico oftálmico a través del flujo sanguíneo sistémico. Por consiguiente, esto no tiene intención de excluir el hecho de que una parte del agente activo para enfermedades oftálmicas se pueda administrar al tejido tópico oftálmico a través del flujo sanguíneo sistémico.

Kits

25 También se proporcionan kits para su uso en la práctica de ciertos métodos descritos en la presente memoria. En ciertas realizaciones, los kits incluyen un sistema de administración transdérmica de fármacos que incluye una capa de soporte y una capa de emplasto proporcionada sobre la capa de soporte, en el que la capa de emplasto contiene pasta base de ketotifeno, como se describió anteriormente.

30 En ciertas realizaciones, los kits además incluirán instrucciones para la práctica de los métodos objeto o medios para obtener lo mismo (por ejemplo, una URL del sitio web que dirige al usuario a una página web que proporciona las instrucciones), en los que estas instrucciones se pueden imprimir sobre un sustrato, donde el sustrato puede ser uno o más de: un prospecto, el embalaje, contenedores de reactivos y similares. En los kits objeto, uno o más de los componentes se presentan en el mismo o en diferentes contenedores, según sea conveniente o deseable.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación.

35 **Ejemplos**

I. Procedimiento analítico utilizado para el estudio de la estabilidad de la pasta base de ketotifeno en la formulación

Se prepararon varias formulaciones de parches de Ketotifeno según se describe en la Tabla 1 a continuación. Para cada formulación, se cortó un parche de Ketotifeno de 2 cm x 2 cm de tamaño. El parche se retiró del revestimiento desprendible, luego se colocó en un matraz aforado de 50 ml. El adhesivo de poliacrilato se disolvió mediante la adición de 5 ml de tetrahidrofurano (THF) y se trató con ultrasonidos durante 30 minutos. Entonces, se añadió metanol y se diluyó a volumen. La solución obtenida se despejó del adhesivo precipitado. Una parte alícuota de la solución se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm, a continuación, se cargó en un vial de HPLC. La concentración de ketotifeno en el filtrado se determinó mediante el uso del HPLC. La fase móvil consistió en el tampón de fosfato 0,01M (KH₂PO₄) ajustado a pH 8,0 con trietilamina:metanol:acetonitrilo (30:15:55, en volumen). La fase móvil se administró a un caudal de 1,0 ml/min a través de una columna C-18 (4,6 mm I.D.x15 cm, 5 µm) a 40 °C y la longitud de onda de detección fue de 300 nm.

Tabla 1: Estabilidad del Ketotifeno

Formulación	Afección	Contenido (±S.D.)
Ejemplo 1 96% de Duro Tak 87-900A y 4% de pasta base de ketotifeno	R.T./1M	100,9±0,1
	60 °C/1M	94,3±1,0
Ejemplo 2 96% de Duro Tak 87-4098 y 4% de pasta base de ketotifeno	R.T./1M	101,3±0,7
	60 °C/1M	97,2±2,3

Formulación	Afección	Contenido (\pm S.D.)
Ejemplo 3 94% de Duro Tak 87-4098 y 6% de pasta base de ketotifeno	R.T./1M	100,8 \pm 0,9
	60 °C/1M	96,3 \pm 0,5
Ejemplo 4 91% de Duro Tak 87-4098 y 4% de pasta base de ketotifeno y 5% de parafina líquida	R.T./1M	100,2 \pm 0,4
	60 °C/1M	97,0 \pm 0,5

Tabla 2. Ejemplos comparativos

Formulación	Afección	Contenido (\pm S.D.)
Ejemplo Comparativo 1 96% de Duro Tak 87-9301 y 4% de pasta base de ketotifeno	R.T./1M	101,9 \pm 0,5
	60 °C/1M	90,4 \pm 0,4
Ejemplo Comparativo 2 96% de Duro Tak 87-9088 y 4% de pasta base de ketotifeno	R.T./1M	100,3 \pm 1,1
	60 °C/1M	83,0 \pm 0,5
Ejemplo Comparativo 3 96% de Duro Tak 87-2052 y 4% de pasta base de ketotifeno	R.T./1M	102,1 \pm 0,85
	60 °C/1M	100,3 \pm 0,9
Ejemplo Comparativo 4 96% de Duro Tak 87-4287 y 4% de pasta base de ketotifeno	R.T./1M	99,1 \pm 0,7
	60 °C/1M	85,9 \pm 2,9
Ejemplo Comparativo 5 25% SIS 20% Éster de Glicerol de resina hidrogenado 10% Resina de hidrocarburo saturado alicíclico 41% Aceite mineral 4% Pasta base de Ketotifeno	R.T./1M	90,0 \pm 4,9
	60 °C/1M	73,54 \pm 3,0

II. Ensayos de permeación in vitro con ratas

Se utilizaron celdas de difusión de Franz verticales, con un área de superficie de difusión de 1,77 cm², para estudiar la permeabilidad de varias formulaciones de parches de ketotifeno. Específicamente, se compararon las Formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 (Ver FIG. 1), así como la Formulación del Ejemplo 1 y la Formulación del Ejemplo de la Comparativa 3 (Ver FIG. 2). Se obtuvieron muestras de piel de ratas Wistar macho de 4 a 6 semanas de edad. Después de que se afeitó el pelo utilizando una cortadora de pelo mecánica, sin dañar la piel, fue extirpado un parche de piel de la región dorsal de cada rata sacrificada. Las pieles de ratas extirpadas se utilizaron como se recibieron. Se colocaron entre los compartimentos donante y receptor de las celdas, con la cara dérmica en contacto directo con el medio receptor. Se colocaron aproximadamente 10 ml de tampón de fosfato (pH 7,4) con etanol al 20% en el compartimento receptor. El exterior del compartimento receptor se mantuvo a 37 °C mediante la camisa de agua conectada al baño de agua termostático. El medio se agitó a 600 rpm durante todo el experimento. El compartimento donante contenía 11 mg de la muestra, es decir, las formulaciones de la cinta de las Formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 informadas anteriormente y como se indica en la FIG. 1; o las formulaciones de la cinta de las Formulaciones de los Ejemplos 1 y la Formulación del Ejemplo de la Comparativa 3 como se informó anteriormente y se indica en la FIG. 2. Se retiraron alícuotas (0,3 ml) a intervalos de tiempo predeterminados y a continuación se añadió la misma cantidad de tampón fresco al compartimento receptor para reemplazar lo que había sido eliminado. La concentración de fármaco fue analizada utilizando HPLC. Los resultados se muestran en las FIGS. 1 y 2. Los resultados mostrados en estas figuras ilustran que las Formulaciones de los Ejemplos 1 y 2 presentaron buenos perfiles de permeación mientras que la Formulación del Ejemplo de la Comparativa 3 no lo hizo.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración transdérmica de fármaco de ketotifeno estable en el almacenamiento, que comprende:
- una capa de soporte; y
- 5 una capa de emplasto proporcionada sobre la mencionada capa de soporte que comprende pasta base de ketotifeno en un adhesivo acrílico sensible a la presión que comprende un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo y al menos un monómero adicional seleccionado de entre acetato de vinilo, acrilato de butilo, t-octil acrilamida y metacrilato de metilo.
- 10 2. El sistema de administración transdérmica de fármacos según la Reivindicación 1, en el que el mencionado adhesivo acrílico sensible a la presión comprende un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo.
3. El sistema de administración transdérmica de fármacos según la Reivindicación 1, en el que el mencionado adhesivo acrílico sensible a la presión comprende un copolímero aleatorio de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, t-octil acrilamida y metacrilato de metilo.
- 15 4. El sistema de administración transdérmica de fármacos según la Reivindicación 1, en el que la mencionada capa de emplasto además comprende un agente suavizante.
5. El sistema de administración transdérmica de fármacos según la Reivindicación 4, en el que el mencionado agente suavizante es parafina líquida.
- 20 6. El sistema de administración transdérmica de fármacos según la Reivindicación 1, en el que la mencionada capa de emplasto comprende:
- adhesivo sensible a la presión Duro Tak[®] 87-4098 en una cantidad del 91% (en peso);
- parafina líquida en una cantidad del 5% (en peso); y
- pasta base de ketotifeno en una cantidad del 4% (en peso).
- 25 7. El sistema de administración transdérmica de fármacos según la Reivindicación 1, en el que la mencionada capa de emplasto comprende:
- adhesivo sensible a la presión Duro Tak[®] 87-900A en una cantidad del 96% (en peso); y
- pasta base de ketotifeno en una cantidad del 4% (en peso).
8. Un kit que comprende el sistema de administración transdérmica de fármacos como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

30

Fig.1 Ensayo de Permeación in vitro en ratas

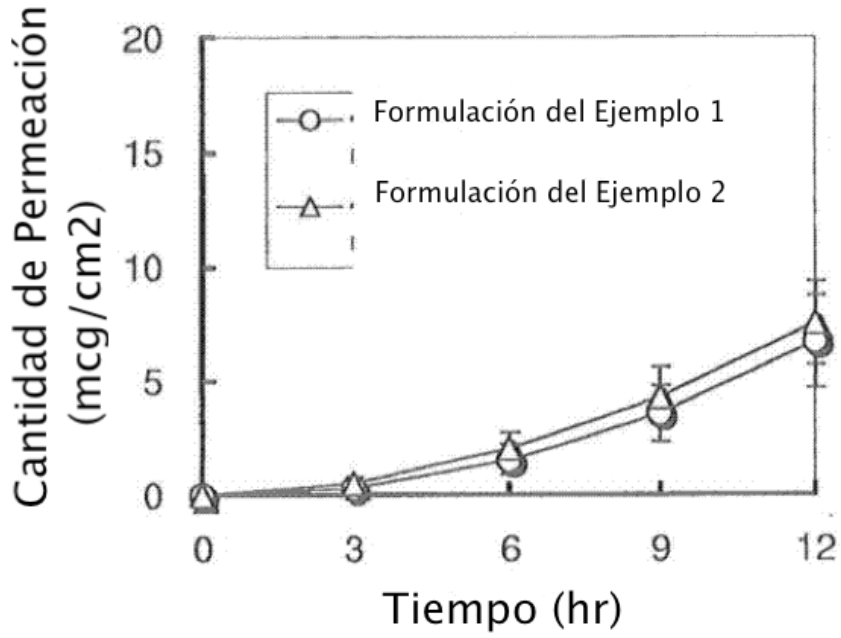


Fig.2 Ensayo de Permeación in vitro en ratas

