

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 904**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2004** **E 04704362 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015** **EP 1591110**

54 Título: **Preparación de absorción percutánea para el tratamiento de enfermedad oftálmica, uso del mismo y método para la migración del remedio oftálmico en el tejido tópico en los ojos**

30 Prioridad:

22.01.2003 JP 2003013339

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

30.04.2015

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:

**KAWAHARA, KOHJI;
ARAMOMI, YASUHIKO;
OHTORI, AKIRA y
ISOWAKI, AKIHARU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 534 904 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

Preparación de absorción percutánea para el tratamiento de enfermedad oftálmica, uso del mismo y método para la migración del remedio oftálmico en el tejido tópico en los ojos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, y particularmente a un sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas con una estructura en la que se proporciona una capa de emplasto que contiene un remedio para enfermedades oftálmicas sobre un soporte. La presente invención también se refiere al uso del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas.
- 10 La presente invención también se refiere a un método para la transferencia percutánea de un remedio para enfermedades oftálmicas a un tejido tópico oftálmico mediante el uso del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas.

- 15 El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención es tal que puede ser aplicado sobre una superficie cutánea, incluyendo la superficie frontal de un párpado, para transferir percutáneamente el remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplasto a un tejido tópico oftálmico, no provoca unos efectos secundarios tales como los observados con los remedios sistémicos a través de un flujo sanguíneo sistémico, y puede desarrollar su eficacia de forma sostenida.

Antecedentes de la técnica

- 20 Como preparaciones para el tratamiento de enfermedades oftálmicas se conocen, por ejemplo, una solución oftálmica, un ungüento oftálmico y una preparación oral. La solución oftálmica que contiene un remedio para enfermedades oftálmicas es excelente en una eficacia rápida, pero es susceptible de ser eliminada por las lágrimas y mala en la sostenibilidad de su eficacia. Generalmente se añade un conservante a la solución oftálmica para su conservación. Sin embargo, este conservante tiende a formar la causa del estímulo. El ungüento oftálmico es mejor en la sostenibilidad de la eficacia del fármaco que la solución oftálmica, pero es difícil de controlar la dosis exacta del remedio para enfermedades oftálmicas en este ungüento. Además, el ungüento oftálmico puede provocar una reducción en la agudeza visual tras su aplicación en algunos casos. La preparación oral es excelente en la sostenibilidad de su eficacia, pero tiende a provocar efectos secundarios en otras partes diferentes a la parte enferma mediante un efecto sistémico.
- 25

- 30 El tratamiento de una enfermedad oftálmica requiere un sistema para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, mediante el cual pueda administrarse de forma sostenida un remedio para enfermedades oftálmicas (administrado tópicamente) en una cantidad eficaz para el tratamiento de un tejido tópico oftálmico tal como la conjuntiva o la córnea, para mejorar el efecto terapéutico, y que no exista riesgo de provocar efectos secundarios. Por ejemplo, en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica y de enfermedades infecciosas, y en la prevención de una complicación después de la operación quirúrgica de una catarata, se desea sostener la eficacia de un remedio usado durante un periodo relativamente largo de tiempo. Sin embargo, no se ha propuesto hasta ahora ninguna preparación para el tratamiento de enfermedades oftálmicas que pueda cumplir suficientemente dicho requisito.
- 35

- Por otro lado, se han conocido sistemas de administración transdérmica de fármacos con una estructura que proporciona una capa de adhesivo sensible a la presión que contiene el fármaco sobre un soporte, tal como fármacos antiinflamatorios analgésicos (por ejemplo, la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público N° 2000-256214). Dicho sistema de administración transdérmica de fármacos está generalmente en una preparación sistémica para la administración sistémica de un fármaco, o se usa mediante su aplicación en la superficie de la piel de un codo, una rodilla, una cintura, un hombro o similares.
- 40

- Hasta ahora también se han propuesto sistemas de administración transdérmica de fármacos en el ámbito técnico de las preparaciones para el tratamiento de enfermedades oftálmicas. Por ejemplo, un sistema terapéutico percutáneo con una capa de soporte, una capa de almacenamiento de un adhesivo sensible a la presión y una capa protectora desprendible, en los que la capa de almacenamiento comprende un material polimérico y una base de pilocarpina o una sal de la misma (Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público N° 8-509716 a través de vía PCT). En este sistema terapéutico percutáneo, el fármaco no se aplica tópicamente, sino que la pilocarpina, que es una sustancia activa, es liberada sistémicamente desde una superficie cutánea para reducir la presión intraocular.
- 45
- 50

- También se ha propuesto un parche oftálmico de absorción percutánea que comprende una capa que contiene el fármaco obtenida mediante la introducción del fármaco que se va a administrar en cualquier parte del segmento posterior del ojo, incluyendo la lente, el cuerpo vítreo, la coroides y la retina, y un potenciador de la absorción percutánea, en una matriz de base (documento WO 01/26648). Este parche de absorción percutánea oftálmico se usa para la administración del fármaco en una parte enferma tópica del segmento posterior del ojo, y es un tipo de preparación sistémica.
- 55

Se ha propuesto una terapia en la que se administra un remedio para el ojo seco en la forma de preparación de un parche o almohadilla percutáneos, además de una terapia en la que el remedio se administra tópicamente en forma de una solución oftálmica o de un ungüento oftálmico (Patente de EE.UU. N° 6.277.855). Este parche o almohadilla percutánea se usa para poner el remedio para el ojo seco en contacto con un tejido lacrimal mediante una absorción sistémica y circulando el remedio, y es un tipo de preparación sistémica.

Cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos es una preparación sistémica, el fármaco permea a través de la superficie de una piel con el parche y es absorbido en los capilares sanguíneos intraepiteliales, y su eficacia se desarrolla a través de un flujo sanguíneo sistémico desde los capilares sanguíneos. En otras palabras, el fármaco es liberado sistémicamente a través del flujo sanguíneo sistémico de una forma percutánea, y una parte del mismo es administrado a una parte enferma. Dicho sistema de administración transdérmica de fármacos para administración sistémica no siempre es eficaz para el tratamiento de una enfermedad oftálmica que es una enfermedad de un tejido tópico oftálmico como se describe a continuación.

En primer lugar, dado que los sistemas convencionales de administración transdérmica de fármacos para administración sistémica liberan sistémicamente el remedio para enfermedades oftálmicas a través del flujo sanguíneo sistémico en la forma percutánea, tardan mucho tiempo en administrar el remedio al tejido tópico oftálmico, y es difícil administrar el remedio en una cantidad eficaz para el tratamiento del tejido tópico oftálmico.

En segundo lugar, cuando los sistemas convencionales de administración transdérmica de fármacos para administración sistémica liberan sistémicamente una gran cantidad del remedio con el fin de administrar el remedio en una cantidad eficaz para el tratamiento del tejido tópico oftálmico, existe una gran posibilidad de que puedan aparecer efectos secundarios en otras partes distintas a la parte enferma.

En tercer lugar, los sistemas convencionales de administración transdérmica de fármacos para administración sistémica son difíciles para administrar selectivamente el remedio en una cantidad eficaz para el tratamiento de, por ejemplo, un tejido oftálmico externo tal como la conjuntiva, el tejido lacrimal o la córnea, localizado en una superficie posterior del párpado. En otras palabras, los sistemas de administración transdérmica de fármacos para administración sistémica no son adecuados para ser administrados selectivamente en el tejido oftálmico externo como una solución oftálmica para desarrollar la eficacia.

Por otro lado, cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos es una preparación tópica, generalmente se usa mediante su aplicación sobre una superficie cutánea o una parte enferma de un codo, una rodilla, una cintura, un hombro o similares del cuerpo humano, con el fin de antiinflamación, analgesia, etc. y no está previsto para el tratamiento de enfermedades oftálmicas.

Divulgación de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva preparación para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, mediante el cual puede administrarse de forma sostenida un remedio para enfermedades oftálmicas en una cantidad eficaz para el tratamiento, a un tejido tópico oftálmico, y su eficacia puede desarrollarse de forma sostenida sin provocar efectos secundarios.

Más específicamente, el objeto de la presente invención es proporcionar un sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, mediante el cual puede transferirse percutáneamente un remedio para enfermedades oftálmicas en una cantidad eficaz para el tratamiento, a un tejido oftálmico externo tal como la conjuntiva, el tejido lacrimal o la córnea, en una superficie posterior de un párpado en un periodo de tiempo relativamente corto, y la eficacia del mismo puede desarrollarse de forma sostenida.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar el uso del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas para la aplicación del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas en una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado para transferir un remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplasto hacia un tejido oftálmico externo mediante permeación subcutánea sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para la transferencia de un remedio para enfermedades oftálmicas a un tejido oftálmico externo mediante la aplicación del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas a una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado para transferir el remedio para enfermedades oftálmicas en una capa de emplasto mediante permeación subcutánea hacia el tejido oftálmico externo sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico.

Los presentes inventores han llevado a cabo una amplia investigación con vistas a la consecución de los objetivos anteriores. Como resultado los inventores han concebido un sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas con una estructura en la que se proporciona una capa de emplasto que contiene un remedio para enfermedades oftálmicas y un adhesivo sensible a la presión sobre un soporte, y está provisto de una forma que puede ser aplicada sobre una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un

párpado. La invención es según se define en la reivindicación 1.

El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención se aplica en la superficie cutánea que incluye la superficie frontal del párpado, mediante lo cual el remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplasto puede ser administrado mediante permeación subcutánea hacia el tejido oftálmico externo sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico. Más específicamente, cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención se aplica en una superficie cutánea, el remedio para enfermedades oftálmicas permea el parche de la piel hasta alcanzar un tejido oftálmico externo tal como la conjuntiva, el tejido lacrimal o la córnea, y puede desarrollarse la eficacia del mismo. El adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en caucho, un adhesivo sensible a la presión acrílico o un adhesivo sensible a la presión basado en silicona.

En la presente invención, el hecho de que el remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplasto sea administrado mediante permeación subcutánea hacia el tejido oftálmico externo sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico significa que el remedio para enfermedades oftálmicas es administrado de una forma tal que es transferido principalmente mediante permeación subcutánea hacia el tejido oftálmico externo tal como la conjuntiva, el tejido lacrimal o la córnea desde la superficie cutánea sobre la cual se ha depositado el parche del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, y puede desarrollarse la eficacia del mismo antes de que parte del remedio para enfermedades oftálmicas alcance el tejido oftálmico externo a través del flujo sanguíneo sistémico. Consecuentemente, no pretende excluir el hecho de que una parte del remedio para enfermedades oftálmicas sea suministrada hacia el tejido oftálmico externo a través del flujo sanguíneo sistémico.

En la presente invención, la superficie cutánea que incluye la superficie frontal del párpado significa una superficie cutánea de las superficies frontales de los párpados superior e inferior, y las superficies cutáneas de las superficies frontales de los párpados superior e inferior, y las proximidades de los mismos. La superficie frontal del párpado está cubierta con piel, mientras que la superficie posterior del mismo está cubierta con la conjuntiva.

De acuerdo con el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de la presente invención, se ajustan el tipo, la cantidad y la absortividad percutánea y similares del remedio para enfermedades oftálmicas contenido en la capa de emplasto, mediante lo cual el remedio para enfermedades oftálmicas puede ser transformado en una cantidad eficaz para el tratamiento del tejido oftálmico externo en un periodo de tiempo relativamente corto, y puede desarrollarse la eficacia del mismo de forma sostenida. En el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención, puede controlarse la dosis del remedio para enfermedades oftálmicas por unidad de tiempo.

De acuerdo con el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de la presente invención, el remedio puede ser administrado en una cantidad suficiente para desarrollar la eficacia del mismo proporcionando la preparación en forma de una preparación tópica que es administrada desde la superficie cutánea que incluye la superficie frontal del párpado, incluso cuando el remedio tiene una baja permeabilidad percutánea. Incluso cuando el remedio tiene una fuerte estimulabilidad, la eficacia del fármaco puede ser conciliada con la supresión de la estimulabilidad de la piel mediante el ajuste de la absortividad percutánea del remedio que penetra en la piel.

En el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención, no siempre es necesario el uso de un conservante cuando se usa un adhesivo sensible a la presión como base del emplasto. El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención puede ser administrado durante el sueño. La presente invención se ha completado sobre la base de estos hallazgos.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas con una estructura en la que se proporciona una capa de emplasto que contiene un remedio para enfermedades oftálmicas y un adhesivo sensible a la presión sobre un soporte, en el que la preparación se aplica en una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado para la administración del remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplasto en un tejido oftálmico externo que incluye una conjuntiva, un tejido lacrimal y una córnea mediante permeación subcutánea, sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico, en el que el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en caucho, un adhesivo sensible a la presión acrílico o un adhesivo sensible a la presión basado en silicona.

De acuerdo con la presente invención, también se proporciona el uso de un sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas con una estructura en la que se proporciona una capa de emplasto que contiene un remedio para enfermedades oftálmicas sobre un soporte, que comprende la aplicación del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas en una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado para transferir el remedio para enfermedades

oftálmicas de una capa de emplasto a un tejido oftálmico externo mediante permeación subcutánea sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona adicionalmente un método para la transferencia de un remedio para enfermedades oftálmicas a un tejido oftálmico externo, que comprende la aplicación de un sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas con una estructura en la que se proporciona una capa de emplasto que contiene el remedio para enfermedades oftálmicas sobre un soporte en una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado para transferir el remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplasto hacia el tejido oftálmico externo mediante permeación subcutánea, sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

No se impone ninguna limitación en particular sobre la constitución específica del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención siempre que tenga una estructura en la que esté provista una capa de emplasto que contenga un remedio para enfermedades oftálmicas sobre un soporte. Algunos ejemplos típicos del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención incluyen cataplasmas y preparaciones de cinta adhesiva sensible a la presión.

1. Cataplasma:

El cataplasma es una preparación que comprende agua, un polímero soluble en agua, un agente humectante (humectante) y similares como componentes de base para un emplasto. La cantidad de agua contenida en una base es del orden de generalmente entre el 20 y el 70 % en peso, preferiblemente de entre el 30 y el 60 % en peso.

Algunos ejemplos de polímero soluble en agua incluyen alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, poliacrilato de sodio, gelatina, goma de agar, ácido alginico, manano, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, metil celulosa de sodio, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil celulosa de sodio. Estos polímeros solubles en agua pueden usarse tanto individualmente como en cualquier combinación de los mismos. La cantidad del polímero soluble en agua contenida en la base es del orden de, generalmente, entre el 0,1 y el 30 % en peso, preferiblemente de entre el 0,5 y el 15 % en peso.

Algunos ejemplos del agente humectante incluyen alcoholes polihídricos tales como polietilenglicol, glicerol, sorbitol, maltitol, propilenglicol, 1,3-butanodiol y jarabe de maltosa reductora. La cantidad de agente humectante contenida en la base es del orden de, generalmente, entre el 10 y el 60 % en peso, preferiblemente de entre el 20 y el 50 % en peso.

A la base del cataplasma puede añadirse, según sea necesario, un tensioactivo, un agente de reticulación, un relleno, un conservante, un ajustador del pH, un antioxidante, un absorbente ultravioleta, un potenciador de la absorción, un estabilizante, etc. en los límites que permitan la formulación de la preparación.

Con objeto de formular el cataplasma se aplica un emplasto hidratado con un remedio contenido en la base sobre un soporte o un revestimiento desprendible. Más específicamente, el sistema de administración transdérmica de fármacos de tipo cataplasma puede ser preparado mediante un proceso en el que el emplasto hidratado se prepara para dispersar o disolver uniformemente el remedio para enfermedades oftálmicas en la base, y este emplasto hidratado se extiende sobre el soporte o el revestimiento desprendible para unir y transferir el emplasto al presionar el soporte. La superficie de la capa del emplasto está recubierta con un revestimiento desprendible.

2. Preparación de cinta adhesiva sensible a la presión:

La preparación de cinta adhesiva sensible a la presión es un sistema de administración transdérmica de fármacos con una estructura en la que se proporciona una capa del adhesivo sensible a la presión que contiene un remedio para enfermedades oftálmicas sobre un soporte. Dado que la preparación de cinta adhesiva sensible a la presión puede ser aplicada directamente en una superficie cutánea que incluye un párpado mediante la adhesión de la capa de adhesivo sensible a la presión, es más fácil de manipular y de aplicar que el cataplasma.

Algunos ejemplos del adhesivo sensible a la presión usado en la presente invención incluyen adhesivos sensibles a la presión acrílicos, adhesivos sensibles a la presión basados en caucho y adhesivos sensibles a la presión basados en silicona. De entre estos se prefieren los adhesivos sensibles a la presión acrílicos y los adhesivos sensibles a la presión basados en caucho. Los adhesivos sensibles a la presión basados en caucho son preferidos porque pueden controlarse libremente los tipos de fijador y otros aditivos.

Como ejemplos de adhesivos sensibles a la presión basados en caucho pueden mencionarse aquellos que comprenden una sustancia gomosa elástica tal como el caucho natural, un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, polibuteno o poliisopreno como base adhesiva.

El adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una composición obtenida mediante la adición de un fijador tal como, por ejemplo, una resina de colofonia, una resina terpénica, una resina de cumarona-indeno o una resina de petróleo, a la sustancia gomosa elástica que es la base adhesiva. A la base adhesiva pueden añadirse, según sea necesario, diversos tipos de aditivos, por ejemplo, un agente de reblandecimiento tal como polibuteno líquido, polioisobutileno líquido o aceite mineral; un relleno tal como óxido de titanio u óxido de cinc; un antioxidante (estabilizante) tal como butilhidroxitolueno o galato de propilo; y similares.

El fijador se usa en una proporción generalmente de entre 10 y 400 partes en peso, preferiblemente de entre 50 y 300 partes en peso, más preferiblemente de entre 70 y 200 partes en peso por 100 partes en peso de la sustancia gomosa elástica.

En la formulación de la preparación de cinta adhesiva sensible a la presión (también denominada "preparación de parche") que hace uso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho, generalmente se usa un método de recubrimiento de una solución del adhesivo sensible a la presión, un método de fundido en caliente, un método de calandrado o similares. En el método de recubrimiento de la solución adhesiva sensible a la presión, la preparación de parche se prepara mediante un proceso en el que con una solución que contiene los componentes del remedio para enfermedades oftálmicas y el adhesivo sensible a la presión en un disolvente orgánico, se recubre un revestimiento desprendible o un soporte, y se seca. Algunos ejemplos del disolvente orgánico incluyen tolueno, acetato de etilo y hexano.

En el método de fundido en caliente, la preparación de parche se prepara, por ejemplo, mediante el siguiente proceso. Después de calentar los componentes del adhesivo sensible a la presión distintos al remedio para enfermedades oftálmicas y de agitarlos bajo una purga de nitrógeno para fundirlos, la temperatura del fundido resultante se disminuye, y entonces se añade el componente del remedio para mezclar uniformemente los respectivos componentes. La composición del adhesivo sensible a la presión que contiene el componente del remedio se extiende entonces sobre un revestimiento desprendible mediante un método de fundido en caliente, y se lamina un soporte con ella.

En el método de calandrado, la preparación de parche se prepara, por ejemplo, mediante el siguiente proceso. Después de masticar la sustancia gomosa elástica, se disminuye la temperatura de la misma y entonces se añade el fijador para realizar el amasado. Después de disminuir después adicionalmente la temperatura del producto amasado, se añade el agente de reblandecimiento para realizar el amasado, y finalmente se añade el componente del remedio para realizar el amasado, preparando así una composición adhesiva sensible a la presión. Esta composición adhesiva sensible a la presión se extiende sobre un revestimiento desprendible, y se lamina un soporte con ella. Las condiciones de temperatura, tiempo de amasado y similares pueden modificarse adecuadamente de acuerdo con el tipo de sustancia gomosa elástica, la formulación de la composición del adhesivo sensible a la presión, y similares. En general, la composición del adhesivo sensible a la presión es recubierta con el revestimiento desprendible. Sin embargo, la composición puede ser recubierta sobre el soporte, y puede laminarse el revestimiento desprendible como material de recubrimiento según sea necesario.

De entre los adhesivos sensibles a la presión basados en caucho se prefieren aquellos obtenidos mediante el uso de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (en lo sucesivo puede abreviarse como "SIS" en algunos casos) como adhesivo principal, y según sea necesario, mezclar otras sustancias gomosas elásticas o similares junto con el fijador desde los puntos de vista de la estabilidad, de la absortividad percutánea y de la permeabilidad percutánea del remedio, de la adhesividad, y similares.

Los adhesivos sensibles a la presión acrílicos incluyen (co)polímeros de al menos un (met)acrilato de alquilo y copolímeros de un (met)acrilato de alquilo y un monómero funcional y/o un monómero de éster de vinilo copolimerizable con este éster. El (met)acrilato de alquilo se usa en una proporción generalmente de entre el 50 y el 100 % en peso, preferiblemente de entre el 60 y el 97 % en peso. El monómero funcional se usa en una proporción generalmente de entre el 0 y el 30 % en peso, preferiblemente de entre el 2 y el 10 % en peso. El monómero de éster de vinilo se usa en una proporción generalmente de entre el 0 y el 40 % en peso, preferiblemente de entre el 5 y el 30 % en peso.

El número de átomos de carbono de la fracción del grupo alquilo en el (met)acrilato de alquilo está preferiblemente en un intervalo de entre 4 y 10. Algunos ejemplos de dichos (met)acrilatos de alquilo incluyen acrilato de butilo, acrilato de octilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de nonilo y acrilato de isononilo. Algunos ejemplos del monómero funcional incluyen ácidos (met)acrílicos con un grupo funcional. Algunos ejemplos específicos de los mismos incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico y ácido 2-hidroxietilacrílico. Algunos ejemplos del monómero de éster de vinilo incluyen acetato de vinilo y laurato de vinilo.

El adhesivo sensible a la presión acrílico se sintetiza generalmente mediante una polimerización en disolución, una polimerización en suspensión y una polimerización en emulsión. Una preparación de parche puede prepararse dispersando o disolviendo el remedio para enfermedades oftálmicas en una solución o en una emulsión del adhesivo sensible a la presión acrílico, aplicando la solución o la dispersión resultante en un revestimiento desprendible o en un soporte, y secándola. Este adhesivo sensible a la presión acrílico preferiblemente se reticula mediante la adición de una pequeña cantidad de un agente de reticulación.

Algunos ejemplos del adhesivos sensibles a la presión basados en silicona incluyen aquellos que comprenden polisiloxano bifuncional o trifuncional, o similares, como componente principal. Una preparación de parche puede prepararse dispersando o disolviendo el remedio para enfermedades oftálmicas en el adhesivo sensible a la presión basado en silicona o en una solución del mismo, aplicando o extendiendo la solución o la dispersión resultante en un revestimiento desprendible o en un soporte.

3. Soporte:

El soporte tiene preferiblemente una flexibilidad hasta un grado en el que pueda ponerse en contacto estrecho con una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado en movimiento. El soporte es preferiblemente tal que no absorbe el remedio, y el remedio no es liberado desde el lado del soporte. Como algunos ejemplos específicos del soporte pueden mencionarse tejidos no tejidos, películas (incluyendo láminas), cuerpos porosos, cuerpos espumados, papel y materiales de composite obtenidos laminando una película sobre un tejido no tejido o un tejido. Sin embargo, el soporte no está limitado a los mismos.

Algunos ejemplos de material para el tejido no tejido usado como soporte incluyen resinas poliolefínicas tales como polietileno y polipropileno; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; y además rayón, poliamida, éter de poliéster, poliuretano, resinas poliacrílicas, alcohol polivinílico, copolímeros de estireno-isopreno-estireno y copolímeros de estireno-etileno-propileno-estireno. Como ejemplos de material para el tejido pueden mencionarse algodón, rayón, resinas poliacrílicas, resinas de poliéster y alcohol polivinílico. Sin embargo, los materiales no están limitados a los mismos.

Algunos ejemplos de un material para la película usada como soporte incluyen resinas poliolefínicas tales como polietileno y polipropileno; resinas poliacrílicas tales como metacrilato de polimetilo y metacrilato de polietilo; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; y además celofán, alcohol polivinílico, copolímeros de etileno-alcohol vinílico, cloruro de polivinilo, poliestireno, poliuretano, poliacrilonitrilo, fluororresinas, copolímeros de estireno-isopreno-estireno, caucho de estireno-butadieno, polibutadieno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliamida y polisulfona. Sin embargo, los materiales no están limitados a los mismos.

Algunos ejemplos de papel incluyen papel impregnado, papel recubierto, papel exento de madera, papel kraft, papel japonés, papel cristal y papel sintético. Como ejemplos de los materiales de composite pueden mencionarse los materiales de composite obtenidos mediante el laminado de la película descrita anteriormente sobre el anteriormente descrito tejido no tejido o tejido.

4. Remedio para enfermedades oftálmicas:

En la presente invención, los remedios para enfermedades oftálmicas se usan en forma de fármacos. Como remedios para enfermedades oftálmicas pueden usarse diversos tipos de fármacos usados en las soluciones oftálmicas, en los ungüentos oftálmicos y similares. Se indican algunos ejemplos específicos (clasificaciones según la eficacia del fármaco) de dichos remedios para enfermedades oftálmicas junto con algunos ejemplos de enfermedades para las que son eficaces según sea necesario, e incluyen agentes antiviricos (queratitis causada por el herpes simplex), agentes antibacterianos (enfermedades infecciosas: conjuntivitis, blefaritis, tumor corneal y dacriocistitis), agentes antimicóticos, agentes antialérgicos (conjuntivitis alérgica, polinosis y conjuntivitis primaveral), agentes antiinflamatorios (conjuntivitis, queratitis superficial, blefaritis marginal y escleritis), agentes antiinflamatorios no esteroideos (conjuntivitis alérgica), agentes antiinflamatorios analgésicos, agentes antiinflamatorios enzimáticos (conjuntivitis crónica), antibióticos (enfermedades infecciosas: tracoma, conjuntivitis, blefaritis, blefaritis marginal, queratitis, orzuelo, úlcera corneal, tarsadenitis y dacriocistitis), agentes sulfa (tracoma, conjuntivitis, blefaritis, blefaritis marginal, úlcera corneal y queratitis), penicilina sintética (enfermedades infecciosas), remedios para el glaucoma, remedios para la catarata, mióticos, midriáticos, astringentes tópicos, vasopresores, antihipertensivos oculares, remedios para la hipertensión ocular, anestésicos superficiales, α 1-bloqueantes (glaucoma e hipertensión ocular), β -bloqueantes (glaucoma e hipertensión ocular), β 1-bloqueantes (glaucoma e hipertensión ocular), inhibidores de la anhidrasa carbónica, bloqueantes H1 selectivos tópicos (conjuntivitis alérgica), hormona corticosuprarrenal (método nosotrópico para las enfermedades inflamatorias de los segmentos oculares externo y anterior), vitamina B12 (astenopía), coenzima de tipo vitamina B2 (queratitis y blefaritis), agentes anticolinesterasa (glaucoma, esotropía acomodativa y miastenia gravis) y preparaciones de yodo orgánico (retinitis central y similares).

De entre estos remedios para enfermedades oftálmicas se prefieren particularmente los agentes antibacterianos, los agentes antialérgicos y los agentes antiinflamatorios no esteroideos (antipiréticos). Como enfermedades objetivo se prefieren la infección ocular, la conjuntivitis alérgica, la polinosis y la conjuntivitis primaveral. El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención también puede usarse preferiblemente en la prevención y el tratamiento de la inflamación posoperatoria y de la infección posoperatoria.

Como ejemplos de nombres específicos de los fármacos usados en las soluciones oftálmicas, en los ungüentos oftálmicos, etc., pueden mencionarse aciclovir, hidrato de acitazanolast, azuleno, ácido antranílico, ácido ascórbico,

amlexanox, isopropil unoprostone, idoxuridina, ibudilast, indometacina, epinefrina, eritromicina, cloruro de lisozima, clorhidrato de apraclonidina, clorhidrato de oxibuprocaina, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de ciclopentolato, clorhidrato de dipivefrina, clorhidrato de cefmenoxima, clorhidrato de dorzolamida, clorhidrato de pilocarpina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de bunazosina, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de befunolol, clorhidrato de levocabastina, clorhidrato de levobunolol, clorhidrato de lomefloxacin, ofloxacin, carbacol, glicirritinato de dipotasio, glutatión, cromoglicato de sodio, cloranfenicol, acetato de hidrocortisona, acetato de prednisolona, cianocobalamina, diclofenaco de sodio, bromuro de distigmina, bromhidrato de homatropina, nitrato de plata, nitrato de nafazolina, diyodoestearato de calcio, sulfisoxazol, sulbenicilina de sodio, dexametasona, tobramicina, tranilast, tropicamida, nipradilol, norfloxacin, pimaricino, pirenoxina, fumarato de ketotifeno, pranoprofeno, dinucleótido de flavina-adenina, fluorometolona, prednisolona, bromofenaco de sodio hidratado, pemirolast de potasio, helenien, maleato de timolol, miopina, m-sulfobenzoato de dexametasona de sodio, yoduro de ecotiopato, latanoprost, clorhidrato de lidocaína, sulfato de atropina, sulfato de gentamicina, sulfato de sisomicina, sulfato de dibekacina, sulfato de micronomicina, fosfato de dexametasona de sodio, fosfato de betametasona de disodio y levofloxacin.

De entre estos remedios para enfermedades oftálmicas, se prefiere que cada fármaco esté compuesto por un compuesto con un peso molecular de como mucho 1.000 desde los puntos de vista de la absorción percutánea y de la permeabilidad percutánea. De entre estos remedios para enfermedades oftálmicas son más preferidos los agentes antibacterianos, los agentes antialérgicos y los agentes antiinflamatorios no esteroideos con un peso molecular de como mucho 1.000. Los pesos moleculares de estos remedios para enfermedades oftálmicas son más preferiblemente como mucho de 800, particularmente preferiblemente como mucho de 600 o de 500.

De entre los anteriormente descritos remedios para enfermedades oftálmicas, son particularmente preferidos el fumarato de ketotifeno (agente antialérgico, antihistamínico; peso molecular: 425,5) y el diclofenaco de sodio (agente antiinflamatorio no esteroideo; peso molecular: 318,13) desde los puntos de vista de la absorción percutánea, de la permeabilidad percutánea, de la eficacia farmacológica y similares.

5. Agente solubilizante:

Cuando se necesita facilitar la disolución del remedio para enfermedades oftálmicas en el adhesivo sensible a la presión o en la base del cataplasma en la presente invención, puede usarse un agente solubilizante durante la preparación de un fluido de recubrimiento o de una composición de recubrimiento que contiene los respectivos componentes. Algunos ejemplos del agente solubilizante incluyen crotamiton, etanol, urea, aminas orgánicas solubles en agua, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, 1-mentol y aceite de menta. Los agentes solubilizantes pueden usarse individualmente o en cualquier combinación de los mismos.

6. Potenciador de la absorción percutánea (potenciador de la permeación subcutánea):

En la presente invención, puede usarse un potenciador de la absorción percutánea para acelerar la absorción percutánea del remedio para enfermedades oftálmicas. En la presente invención, el potenciador de la absorción percutánea también puede denominarse potenciador de la permeación subcutánea debido a que no sólo acelera la absorción percutánea del remedio sino también la permeación subcutánea del remedio.

Algunos ejemplos del potenciador de la absorción percutánea incluyen alcoholes alifáticos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, aminoalcoholes, alquil éteres de alcoholes polihídricos, polioxietilén alquil éteres, glicéridos (es decir, ésteres de ácidos grasos de glicerol), ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihídricos de cadena intermedia, ésteres de alquilo del ácido láctico, ésteres de alquilo de un ácido dibásico, aminoácidos acilados y pirrolidona, y derivados de los mismos. Sin embargo, los potenciadores no están limitados a los mismos. Estos potenciadores de la absorción percutánea pueden usarse individualmente o en cualquier combinación de los mismos.

Como alcoholes alifáticos se prefieren, por ejemplo, alcoholes superiores saturados o insaturados con entre 12 y 22 átomos de carbono, tales como alcohol oleílico y alcohol laurílico. Algunos ejemplos de ácidos grasos incluyen ácido linólico, ácido oleico, ácido linoléico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido palmítico.

Algunos ejemplos de aminoalcoholes incluyen trietanolamina, clorhidrato de trietanolamina y diisopropanolamina.

Algunos ejemplos de ésteres de ácidos grasos incluyen miristato de isopropilo, adipato de diisopropilo y palmitato de isopropilo.

Algunos ejemplos de alquil éteres de alcoholes polihídricos incluyen alquil éteres de alcoholes polihídricos tales como glicerol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, diglicerol, poliglicerol, dietilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, sorbitano, sorbitol, isosorbida, metil glucósido, oligosacáridos y oligosacáridos reductores. El número de átomos de carbono de la fracción del grupo alquilo del alquil éter del alcohol polihídrico es preferiblemente de entre 6 y 20.

Los polioxietilén alquil éteres son preferiblemente polioxietilén alquil éteres en los que el número de átomos de carbono de la fracción del grupo alquilo es de entre 6 y 20, y el número de unidades repetitivas (-O-CH₂CH₂-) de la cadena de polioxietileno es de entre 1 y 9. Algunos ejemplos específicos de dichos polioxietilén alquil éteres incluyen polioxietilén lauril éter, polioxietilén cetil éter, polioxietilén estearil éter y polioxietilén oleil éter.

Como glicéridos se prefieren ésteres de glicerol de ácidos grasos con entre 6 y 18 átomos de carbono. Los glicéridos se dividen en monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos según el número de ácidos grasos unidos. Sin embargo, en la presente invención pueden usarse todos los glicéridos. También pueden ser mezclas (por ejemplo, mezclas de mono y diglicéridos) de los mismos. Algunos ejemplos de los componentes de ácido graso preferibles que forman los glicéridos incluyen ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido tetradecanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico (es decir, ácido esteárico) y ácido oleico.

Además, pueden usarse adecuadamente diversos tipos de potenciadores de la absorción percutánea tales como ácido láctico, ácido tartárico, 1,2,6-hexanotriol, alcohol bencílico, lanolina, hidróxido de potasio (KOH) y tris(hidroximetil)aminometano.

De entre estos potenciadores de la absorción percutánea (potenciadores de la permeación subcutánea), se prefieren los alcoholes alifáticos superiores tales como alcohol laurílico; ácidos grasos tales como ácido isoesteárico; aminoalcoholes tales como diisopropanolamina; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo; polioxietilén alquil éteres tales como polioxietilén oleíl éter; otros compuestos tales como KOH y tris(hidroximetil)aminometano; y mezclas de dos o más compuestos de los mismos.

7. Proporciones usadas de los respectivos componentes:

El remedio para enfermedades oftálmicas se usa en una proporción generalmente de entre 0,1 y 60 partes en peso, preferiblemente de entre 0,3 y 20 partes en peso por 100 partes en peso del emplasto de base tal como el adhesivo sensible a la presión. Si la proporción del remedio para enfermedades oftálmicas contenido es demasiado baja, es difícil conseguir una eficacia sostenidamente suficiente del fármaco. Si la proporción es demasiado alta, en algunos casos pueden depositarse cristales para disminuir la adhesión.

El agente solubilizante se usa en una proporción generalmente de entre 0 y 60 partes en peso, preferiblemente de entre 0 y 20 partes en peso por 100 partes en peso del adhesivo sensible a la presión. El potenciador de la absorción percutánea (potenciador de la permeación subcutánea) se usa en una proporción generalmente de entre 1 y 50 partes en peso, preferiblemente de entre 2 y 40 partes en peso por 100 partes en peso del emplasto de base tal como el adhesivo sensible a la presión. En la capa de emplasto tal como una capa de adhesivo sensible a la presión, según sea necesario, pueden estar contenidos diversos tipos de aditivos conocidos en este ámbito técnico siempre que impida la eficacia del remedio para enfermedades oftálmicas y la adhesividad del adhesivo sensible a la presión.

8. Proceso de preparación del sistema de administración transdérmica de fármacos:

El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención puede ser preparado de acuerdo con el proceso ya descrito. Sin embargo, en este documento se describirá más específicamente un ejemplo de preparación del mismo más preferible. El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención tiene una estructura en la que se proporciona una capa de emplasto que contiene el remedio para enfermedades oftálmicas sobre el soporte. Generalmente se proporciona un revestimiento desprendible en la capa del emplasto, tal como la capa adhesiva sensible a la presión. El revestimiento desprendible se usa con el fin de proteger la capa de emplasto. Algunos ejemplos de los mismos incluyen aquellos obtenidos sometiendo un papel exento de madera recubierto con polietileno, un papel cristal recubierto con poliolefina, una película de tereftalato de polietileno (poliéster), una película de polipropileno, o similares, a un tratamiento con silicona.

Cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención es un cataplasma, puede prepararse mediante la aplicación de un emplasto hidratado que contiene un fármaco en una base sobre un soporte o un revestimiento desprendible. Cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención es una preparación de parche (preparación de cinta adhesiva sensible a la presión), puede prepararse de acuerdo con el método de recubrimiento con disolvente, el método de fundido en caliente, el método de calandrado o similares, que es un método de preparación general para la preparación del parche.

El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención es preferiblemente una preparación de cinta adhesiva sensible a la presión que hace uso de un adhesivo sensible a la presión basado en caucho. De acuerdo con el método de recubrimiento con disolvente, se coloca un disolvente orgánico tal como n-hexano, tolueno o acetato de etilo en un hervidor metálico revestido de vidrio, se añaden diversas sustancias gomosas elásticas, un fijador, un antioxidante, etc. a este hervidor, y el contenido se agita durante entre 2 y 10 horas, preferiblemente entre 3 y 7 horas hasta que se disuelva uniformemente. A esta solución del adhesivo sensible a la presión se añade una cantidad prescrita del remedio para enfermedades oftálmicas, y opcionalmente el agente solubilizante, el potenciador de la absorción percutánea, etc., y la mezcla resultante se agita de forma continua durante entre 10 y 120 minutos. Se recubre un soporte con una cantidad prescrita de un líquido de recubrimiento obtenido de dicha forma mediante un aplicador tal como un aplicador de cuchillo, un aplicador de coma o un aplicador inverso. Después de recubrir, el soporte recubierto se coloca durante aproximadamente entre 1 y 10 minutos en una atmósfera controlada a una temperatura fija de entre

40 y 120 °C para eliminar por evaporación el disolvente orgánico. Las condiciones de secado se establecen adecuadamente según el tipo de disolvente orgánico y el espesor de la capa de recubrimiento. Se lamina un revestimiento desprendible, tal como una película de poliéster o un papel exento de madera recubierto de polietileno sometido a un tratamiento con silicona, en la superficie de la capa de adhesivo sensible a la presión así formada, y el laminado así obtenido se corta con el tamaño adecuado para proporcionar una preparación de parche. Después de que el fluido de recubrimiento haya recubierto un lado del revestimiento desprendible y se haya secado, el soporte también puede ser laminado sobre la cara de la capa del adhesivo sensible a la presión así formada.

Cuando el adhesivo sensible a la presión es susceptible de un recubrimiento en fundido caliente, el adhesivo puede ser sometido a un recubrimiento de fundido en caliente. En el método de fundido en caliente, después de calentar los componentes adhesivos sensibles a la presión distintos al remedio y de agitar a una temperatura de entre 100 y 150 °C bajo una purga de nitrógeno para fundirlos, la temperatura del fundido resultante se disminuye hasta una temperatura de entre 100 y 120 °C, y entonces se añade el componente del remedio para mezclar uniformemente los respectivos componentes. La composición adhesiva sensible a la presión que contiene el componente del remedio se extiende entonces sobre un revestimiento desprendible mediante un aplicador de fundido en caliente, y se lamina un soporte sobre el mismo, preparando así una preparación de parche. Las condiciones de temperatura y similares se establecen preferiblemente en unos intervalos óptimos de acuerdo con el tipo de adhesivo sensible a la presión de base, y similares.

En el caso del método de calandrado, por ejemplo, después de que la sustancia gomosa elástica es masticada a 130 °C durante aproximadamente entre 5 y 20 minutos, la temperatura de la misma se disminuye hasta aproximadamente entre 100 y 120 °C, y se añade el fijador para realizar el amasado durante aproximadamente entre 5 y 10 minutos. Después de disminuir entonces la temperatura del producto amasado hasta aproximadamente entre 70 y 90 °C, se añade el agente de reblandecimiento para realizar el amasado durante aproximadamente entre 5 y 10 minutos, y finalmente se añaden el remedio para enfermedades oftálmicas, el agente solubilizante, el potenciador de la absorción percutánea y similares para realizar el amasado durante aproximadamente entre 5 y 10 minutos, obteniendo así un emplasto que contiene un fármaco. Este emplasto se extiende en un espesor de 0,1 mm sobre una película de poliéster sometida al tratamiento con silicona, y después el soporte se lamina sobre la capa de adhesivo sensible a la presión así formada, mediante lo cual puede prepararse una preparación de parche. La temperatura, el tiempo de amasado y similares pueden establecerse adecuadamente en unos intervalos preferibles de acuerdo con el tipo de base de adhesivo sensible a la presión usada, y similares.

El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención también es preferiblemente una preparación de tipo cinta adhesiva sensible a la presión que hace uso de un adhesivo sensible a la presión acrílico. Según se ha descrito anteriormente, una preparación de parche puede ser preparada dispersando o disolviendo el remedio para enfermedades oftálmicas en una solución o en una emulsión del adhesivo sensible a la presión acrílico, aplicando la solución o la dispersión resultante en un revestimiento desprendible o en un soporte, y secándolo.

El espesor de la capa de emplasto es generalmente de entre 0,3 y 2,0 mm para el cataplasma, y generalmente de entre 10 y 300 µm para la preparación de tipo adhesivo sensible a la presión.

9. Sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas:

El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención se usa para su aplicación en una superficie cutánea que contiene una superficie frontal de un párpado para administrar percutáneamente el remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplasto en un tejido tópico oftálmico. La superficie cutánea que incluye la superficie frontal del párpado significa una superficie frontal (superficie cutánea) de un párpado superior, de un párpado inferior o de ambos párpados, o las superficies cutáneas de estos párpados y las superficies cutáneas que los rodean.

Por lo tanto, el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención está preferiblemente en una forma susceptible de ser aplicada a lo largo de una superficie cutánea del párpado superior, del párpado inferior o de ambos párpados. Algunos ejemplos específicos de dicha forma incluyen formas tales como un rectángulo, una elipse, una semiluna, un círculo, una herradura y un anillo a lo largo de la forma de la(s) superficie(s) frontal(es) del (los) párpado(s).

Como forma de realización preferida de "la capa de emplasto que contiene el remedio para enfermedades oftálmicas" que forma el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención, puede mencionarse una capa adhesiva sensible a la presión que contiene los siguientes componentes.

(1) Capa adhesiva sensible a la presión basada en caucho:

- i) SIS: 100 partes en peso,
- ii) Fijador: entre 10 y 400 partes en peso,

- iii) Potenciador de la absorción percutánea: entre 1 y 50 partes en peso,
- iv) Remedio para enfermedades oftálmicas: entre 0,1 y 60 partes en peso.

(2) Capa adhesiva sensible a la presión acrílica:

- i) (Co)polímero acrílico: 100 partes en peso,
- 5 ii) Potenciador de la absorción percutánea: entre 1 y 50 partes en peso,
- iii) Remedio para enfermedades oftálmicas: entre 0,1 y 60 partes en peso.

Como remedios para enfermedades oftálmicas contenidos en estas capas adhesivas sensibles a la presión se prefieren los fármacos descritos anteriormente formados por un compuesto con un peso molecular de como mucho 1.000, siendo más preferidos los agentes antibacterianos, los agentes antialérgicos y los agentes antiinflamatorios no esteroideos con un peso molecular de como mucho 1.000. De entre estos remedios para enfermedades oftálmicas, se prefieren particularmente el fumarato de ketotifeno y el diclofenaco de sodio desde los puntos de vista de la absorción percutánea, de la permeabilidad percutánea, de la eficacia farmacológica, y similares.

Como ejemplos del potenciador de la absorción percutánea se prefieren los alcoholes alifáticos superiores descritos anteriormente tales como el alcohol laurílico; los ácidos grasos tales como el ácido isoesteárico; los aminoalcoholes tales como la diisopropanolamina; los ésteres de ácidos grasos tales como el miristato de isopropilo y el palmitato de isopropilo; los polioxietilén alquil éteres tales como el polioxietilén oleil éter; otros compuestos tales como KOH y tris (hidroximetil) aminometano; y mezclas de dos o más compuestos de los mismos.

De acuerdo con el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención, el remedio para enfermedades oftálmicas en una capa de emplastro puede ser administrado mediante permeación subcutánea a un tejido tópico oftálmico sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico mediante la aplicación de la preparación en una superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado.

Según se ha descrito anteriormente, el hecho de que el remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplastro en el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención sea administrado mediante permeación subcutánea en el tejido tópico oftálmico sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico significa que el remedio para enfermedades oftálmicas es administrado de una forma tal que es transferido principalmente mediante permeación subcutánea hacia un tejido oftálmico externo tal como la conjuntiva, el tejido lacrimal o la córnea desde una superficie cutánea sobre la que se ha ubicado el parche del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, y la eficacia del mismo se desarrolla antes de que una parte del remedio para enfermedades oftálmicas alcance el tejido tópico oftálmico a través del flujo sanguíneo sistémico.

Más específicamente, cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención se aplica en la superficie cutánea que incluye la superficie frontal del párpado, la cantidad (unidad: $\mu\text{g/g}\cdot\text{tejido}$) del remedio transferida a un tejido oftálmico externo después de la aplicación en el mismo en las 8 horas posteriores a la aplicación supone generalmente al menos dos veces, preferiblemente al menos 5 veces, más preferiblemente al menos 7 veces, particularmente preferiblemente al menos 8 veces tanta cantidad del remedio como la transferida hacia el tejido oftálmico externo a través del flujo sanguíneo sistémico.

Cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención se aplica en la superficie cutánea que incluye la superficie frontal del párpado, la cantidad (unidad: $\mu\text{g/g}\cdot\text{tejido}$) del remedio transferida a un tejido oftálmico externo después de la aplicación en el mismo en las 8 horas posteriores a la aplicación supone al menos 50 veces, adicionalmente al menos 100 veces, tanta cantidad del remedio como la transferida hacia el tejido oftálmico externo a través del flujo sanguíneo sistémico en comparación con el caso en el que el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas se aplica en una superficie cutánea de una parte distante de la superficie cutánea que rodea al ojo, tal como la espalda.

Cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención se aplica en la superficie cutánea que incluye una superficie frontal de un párpado de un ojo, la cantidad (unidad: $\mu\text{g/g}\cdot\text{tejido}$) del remedio transferida a un tejido oftálmico externo después de la aplicación en el mismo en las 8 horas posteriores a la aplicación supone al menos 10 veces tanta cantidad del remedio como la transferida a un tejido oftálmico externo tal como la conjuntiva del otro ojo.

El método de medición y los resultados de estas cantidades transferidas del remedio para enfermedades oftálmicas se describirán con detalle en los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación más específicamente mediante los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos.

[Ejemplo 1]

- 5 Se obtuvo una solución de adhesivo sensible a la presión (líquido de recubrimiento) con un contenido sólido del 40 % en peso disolviendo 40,5 g de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (producto de JSR Corporation, nombre comercial "SIS5000") como sustancia gomosa elástica, 40,5 g de una resina terpénica (producto de YASUHARA CHEMICAL CO., LTD., nombre comercial "YS Resin 1150N") como fijador, 1 g de butilhidroxitolueno como antioxidante, 10 g de fumarato de ketotifeno, que es un agente antialérgico para el
10 tratamiento de enfermedades oftálmicas, y 3 g de alcohol laurílico y 5 g de diisopropanolamina como potenciadores de la absorción, en 150 g de tolueno. Este líquido de recubrimiento se aplicó sobre papel desprendible para dar un espesor de recubrimiento seco de 40 μm . Después de secar, se laminó un soporte (película de poliéster con un espesor de 12 μm) para proporcionar una preparación de parche.

[Ejemplo 2]

- 15 Se mezclaron uniformemente cuatrocientos gramos de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (producto de JSR Corporation, nombre comercial "Cariflex TR-1107") como sustancia gomosa elástica, 400 g de una resina terpénica (YS Resin 1150N) como fijador, 125 g de parafina líquida como agente de reblandecimiento, 5 g de diclofenaco de sodio, que es un agente antiinflamatorio no esteroideo para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, y 60 g de ácido isoesteárico como potenciador de la absorción, amasando mediante el uso de un
20 amasador calentador. Después del amasado, la mezcla se extendió sobre la superficie de silicona de un revestimiento desprendible, en una superficie que había sido sometida a un tratamiento de silicona, mediante una calandria, para dar un espesor de 200 μm , y después se laminó un soporte (película de poliéster con un espesor de 12 μm) en la misma para proporcionar una preparación de parche.

[Ejemplo Comparativo 1]

- 25 Se usó una solución oftálmica disponible comercialmente (solución oftálmica Zaditen al 0,05 %, producto de Sankyo-Novartis Co., Ltd.) que contiene un 0,05 % de fumarato de ketotifeno.

[Ejemplo Comparativo 2]

Se usó una solución oftálmica disponible comercialmente (solución oftálmica Diclod al 0,1 %, producto de WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) que contiene un 0,1 % de diclofenaco de sodio.

- 30 <Ensayo de transferabilidad a la conjuntiva>

Se aplicó una preparación de ensayo cortada en un rectángulo de 1 x 4 cm sobre una porción afeitada del párpado inferior de un conejo. La preparación de ensayo se retiró después de 1 hora y de 12 horas, y la piel de la porción del párpado se preparó bajo anestesia para extraer la conjuntiva. La cantidad de fármaco contenida en la conjuntiva se determinó mediante una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Con respecto a la solución oftálmica, se
35 llevó a cabo la misma operación después de aplicar una gota de la solución oftálmica en el ojo de un conejo. Los resultados del ensayo de transferabilidad a la conjuntiva se muestran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1

Resultados del ensayo de transferabilidad a la conjuntiva

Nº		Ejemplo 1	Ejemplo Comparativo 1
Forma de la preparación		Tipo de absorción percutánea	Solución oftálmica
Fármaco		Fumarato de ketotifeno	Fumarato de ketotifeno
Cantidad transferida a la conjuntiva ($\mu\text{g/g}$)	1 h	0,06 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,01
	12 h	0,10 $\pm$ 0,02	0,02 $\pm$ 0,01

n = 5, medio $\pm$ error estándar

Tabla 2

Resultados del ensayo de transferibilidad a la conjuntiva

Nº		Ejemplo 2	Ejemplo Comparativo 2
Forma de la preparación		Tipo de absorción percutánea	Solución oftálmica
Fármaco		Diclofenaco de sodio	Diclofenaco de sodio
Cantidad transferida a la conjuntiva (µg/g)	1 h	0,10 ± 0,03	0,06 ± 0,01
	12 h	0,05 ± 0,01	N. D.

n = 5, medio ± error estándar

- 5 Según se muestra en la Tabla 1, se reconoció que el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 1) tiene una alta transferibilidad del fumarato de ketotifeno a la conjuntiva durante un largo periodo de tiempo. Por otro lado, se demostró que la solución oftálmica (Ejemplo Comparativo 1) es rápidamente eliminada por las lágrimas, y sólo queda una pequeña cantidad después de 1 hora desde la administración, por lo que no puede esperarse potencia durante un largo periodo de tiempo.

Según se muestra en la Tabla 2, se entiende que el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 2) es reconocido por tener una elevada transferibilidad del diclofenaco de sodio a la conjuntiva y desarrolla potencia frente a varias enfermedades oftálmicas inflamatorias.

- 15 A partir de lo anterior se entiende que incluso un sistema de administración transdérmica de fármacos con una permeabilidad percutánea del fármaco generalmente baja, puede administrar percutáneamente el fármaco en una cantidad eficaz para el tratamiento mediante su aplicación en la superficie cutánea de un párpado y puede mantener su eficacia durante un largo período de tiempo.

- 20 Consecuentemente, los sistemas de administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la presente invención pueden aplicarse para el tratamiento de enfermedades oftálmicas. El remedio para enfermedades oftálmicas se administra en forma de un sistema de administración transdérmica de fármacos, mediante lo cual puede proporcionarse una elevada sostenibilidad de la eficacia farmacológica que no se encuentra en ninguna solución oftálmica, y un nuevo modo de administración tal como la aplicación durante el sueño, que no puede ser realizada con las preparaciones convencionales.

- 25 [Ejemplo 3]

- De acuerdo con la formulación mostrada en la siguiente Tabla se añadieron 3, 0,0015 g de un agente de reticulación (producto de NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC., nombre comercial "NISSETSU CK-401"; un agente quelante de metales), 0,3 g de fumarato de ketotifeno, y 0,6 g de polioxietilén oleil éter y 0,6 g de miristato de isopropilo como potenciadores de la absorción percutánea, a 3,713 g (sólidos: 1,485 g) de un adhesivo sensible a la presión acrílico [producto de NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC., nombre comercial "NISSETSU PE-300"; un copolímero de (met)acrilato de alquilo-acetato de vinilo; una solución de adhesivo sensible a la presión con un contenido sólido del 40 % en peso (disolvente mixto de acetato de etilo / tolueno)] para preparar un líquido de recubrimiento con una concentración del 57,3 % en peso. Este líquido de recubrimiento se aplicó sobre un papel desprendible para dar un espesor de recubrimiento seco de 80 µm. Después de secar, se laminó un soporte (película de poliéster con un espesor de 12 µm) para proporcionar una preparación de parche.

Tabla 3

Composición	
Fumarato de ketotifeno	0,3 g (10 % en peso)
Polioxietilén oleil éter	0,6 g (20 % en peso)
Miristato de isopropilo	0,6 g (20 % en peso)
Adhesivo sensible a la presión acrílico; "NISSETSU PE-300", producto de NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC,	1,485 g (sólidos)

Composición	
Agente de reticulación; "NISSETSU CK-401", producto de NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC.	0,0015 g

La preparación de parche (sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas) obtenida anteriormente se usó para ensayar la transferabilidad del fumarato de ketotifeno, que es un fármaco para la conjuntiva, de acuerdo con el siguiente método.

5 <Ensayo de transferabilidad a la conjuntiva>

1. Método de ensayo:

1) Animal

10 Como animales se adquirieron conejos blancos japoneses machos con un peso de aproximadamente 2 kg en Fukuzaki Rabbit Rearing Association y se criaron respectivamente en unas condiciones de temperatura de 23 ± 3 °C y con una humedad del 55 ± 10 % en una sala de cría en una zona convencional.

2) Pretratamiento del animal

15 Los conejos previamente afeitados se usaron para la aplicación de un sistema de administración transdérmica de fármacos en los mismos. El afeitado se llevó a cabo en las porciones periféricas de los ojos de cada conejo y en la espalda de los mismos bajo una anestesia mixta de ketamina y xilazina mediante un cortapelo y una afeitadora evitando cuidadosamente lesionar la piel.

3) Administración

El sistema de la preparación de ketotifeno se aplicó en la piel de los párpados superior e inferior y en la piel de la espalda de cada conejo en 4 cm^2 .

20 En el caso de la piel de los párpados superior e inferior, se aplicaron respectivamente secciones del sistema de administración transdérmica de fármacos cortadas en un tamaño de $1 \text{ cm} \times 2 \text{ cm} = 2 \text{ cm}^2$ en los párpados superior e inferior en 2 cm^2 .

En el caso de la piel de la espalda se aplicó una sección del sistema de administración transdérmica de fármacos cortada en el tamaño de $2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm} = 4 \text{ cm}^2$ en la piel de la espalda.

4) Recolección de los tejidos oftálmicos

25 Después de recoger el líquido lacrimal con un capilar en los siguientes puntos temporales predeterminados, los conejos fueron sacrificados con una cantidad en exceso de una solución de pentobarbital de sodio. Después de lavar los segmentos oculares anteriores con solución salina fisiológica, los ojos se enuclearon en un estado con la conjuntiva unida, y después se recogieron las conjuntivas.

Momentos de recolección: 4, 8 y 24 horas.

30 5) Pretratamiento de la muestra de tejido oftálmico

Conjuntiva: se añadió un mililitro de un tampón de dihidrogenofosfato de sodio para cortar finamente la conjuntiva. Después de añadir 4 ml de acetonitrilo para realizar una agitación durante 10 minutos a 300 rpm, se realizó una centrifugación durante 10 minutos a 3.000 rpm. Después de tomar 4 ml de sobrenadante en otro tubo de ensayo y secar los sólidos a presión reducida, se redisolvió en una fase móvil de HPLC.

35 La solución se filtró a través de un filtro de membrana ($0,22 \mu\text{m}$), y el filtrado se usó como muestra para una medición mediante HPLC.

Líquido lacrimal: después de añadir 150 μl de una fase móvil de HPLC para agitar la mezcla resultante, la mezcla se usó como muestra para una medición mediante HPLC.

6) Medición de la concentración

40 Se usó una cromatografía líquida de alta resolución para determinar la concentración de fumarato de ketotifeno en las siguientes condiciones de HPLC.

Detector: absorptímetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 300 nm)

Columna: Capcell pack C18MGS 5 μm , de 4,5 x 250 mm, fabricada por Shiseido Co., Ltd.; columna de guarda

(TOSOH, 80 Ts)

Temperatura de la columna: temperatura fija a aproximadamente 40 °C

Fase móvil: tampón de tris(hidroximetil)aminometano 0,1 M (pH 9):acetonitrilo = 30:70

Caudal: 1,0 ml/min

5 Volumen de inyección: 50 µm

Los resultados del ensayo de transferabilidad del fumarato de ketotifeno a la conjuntiva que hacen uso del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas preparado en el Ejemplo 3 se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

10 Resultados del ensayo de transferabilidad a la conjuntiva

Tiempo	Aplicación en las partes del párpado superior e inferior		Aplicación en la espalda
	Conjuntivas del ojo tratado	Conjuntivas del otro ojo	Conjuntivas de ambos ojos
4	4,44	0,39	0,01
8	2,95	0,03	0,02
24	0,13	0,01	0,01

Unidad: [µg/g·tejido]

15 Como puede apreciarse a partir de los resultados mostrados en la Tabla 4, se entiende que cuando se aplica el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención en la piel de la espalda del animal sujeto, la cantidad de fármaco (fumarato de ketotifeno) que penetra en la superficie cutánea tratada se absorbe en los capilares sanguíneos intraepiteliales y alcanza la conjuntiva de ambos ojos a través del flujo sanguíneo sistémico desde los capilares sanguíneos a un nivel de aproximadamente entre 0,01 y 0,02 µg/g incluso cuando han transcurrido 4 horas, 8 horas y 24 horas desde la aplicación, a saber, la cantidad de fármaco transferido a los tejidos tópicos oftálmicos (las conjuntivas de los tejidos oftálmicos externos) a través del flujo sanguíneo sistémico es extremadamente pequeña.

20 Por el contrario, se entiende que cuando el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención se aplica en las superficies cutáneas de los párpados superior e inferior, el fármaco es transferido a las conjuntivas tratadas a una concentración tan alta como de 4,44 µg/g después de 4 horas desde la aplicación, y la cantidad transferida conserva unos elevados niveles de 2,95 µg/g después de 8 horas y de 0,13 µg/g después de 24 horas.

25 Por otro lado, la cantidad de fármaco transferido a las conjuntivas del ojo (el otro ojo), en el que no se ha aplicado el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención, indica un nivel relativamente alto de 0,39 µg/g después de 4 horas, pero sólo es un nivel del grado de aproximadamente un 10 % en peso de la cantidad transferida a las conjuntivas tratadas, es decir, de 4,44 µg/g. También se entiende que la cantidad de fármaco transferido se reduce notablemente hasta 0,03 µg/g después de 8 horas y hasta 0,01 µg/g después de 24 horas, por lo que la sostenibilidad de la eficacia del fármaco es baja.

35 Los resultados experimentales descritos anteriormente indican claramente que el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención es tal que el remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplasto puede ser administrado mediante permeación subcutánea a los tejidos tópicos oftálmicos sustancialmente sin ser administrado a través del flujo sanguíneo sistémico. Más específicamente, los resultados experimentales descritos anteriormente indican que existe una notable diferencia en la concentración de fármaco en las conjuntivas entre el caso en el que el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención se aplica en los párpados y el que se aplica en la espalda, y los resultados experimentales también indican que la preparación de acuerdo con la presente invención se aplica en los párpados, con lo que el fármaco se transfiere de forma sostenida a una concentración alta.

45 Adicionalmente es apreciable que la concentración de fármaco en las conjuntivas del otro ojo distinto al ojo sobre cuyos párpados se ha aplicado la preparación es claramente inferior que en el ojo con el parche, y que dado que la concentración del fármaco en el plasma era inferior al valor del límite de detección (< 0,005 µg/ml), el fármaco es transferido percutáneamente a las conjuntivas desde las partes de los párpados en los que se aplica la preparación, en lugar de transferirse a las conjuntivas a través del flujo sanguíneo sistémico cuando se aplica la preparación en

las partes de los párpados.

[Ejemplo 4]

Se usó un adhesivo sensible a la presión basado en SIS obtenido mediante la mezcla de 100 partes en peso de una resina de colofonia (producto de Arakawa Chemical Industries, Ltd., nombre comercial "Pinecrystal KE3II") como fijador con 100 partes en peso de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS; producto de Zeon Corporation, nombre comercial "Quintac 3520") como adhesivo sensible a la presión, y el adhesivo sensible a la presión basado en SIS, fumarato de ketotifeno, KOH y palmitato de isopropilo como potenciadores de la absorción percutánea (potenciadores permeación subcutánea), y butilhidroxitolueno como antioxidante, se disolvieron en tolueno de acuerdo con la formulación mostrada en la Tabla 5 para obtener un líquido de recubrimiento con un contenido sólido del 50 % en peso. Este líquido de recubrimiento se aplicó sobre un papel desprendible para dar un espesor de recubrimiento seco de 40 μm . Después de secar, se laminó un soporte (película de poliéster con un espesor de 12 μm) para proporcionar una preparación de parche.

Tabla 5

Componente		[% en peso]
Fumarato de ketotifeno	Fármaco	10,0
Adhesivo sensible a la presión basado en SIS	Adhesivo sensible a la presión	76,7
KOH	Potenciador de la absorción percutánea	2,5
Palmitato de isopropilo	Potenciador de la absorción percutánea	10,0
Butilhidroxitolueno	Antioxidante	0,8

El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas obtenido anteriormente se cortó en un tamaño de 1 cm x 2 cm = 2 cm² y se aplicó en un párpado inferior de un ojo de cada sujeto animal. Las cantidades de fármaco (fumarato de ketotifeno) transferidas a la conjuntiva y al líquido lacrimal se determinaron de acuerdo con el método de ensayo de transferabilidad descrito en el Ejemplo 3. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Resultados del ensayo de transferabilidad a la conjuntiva y al líquido lacrimal

Tiempo	Aplicación en la parte del párpado inferior			
	Conjuntiva [$\mu\text{g/g} \cdot \text{tejido}$]		Líquido lacrimal [$\mu\text{g/ml}$]	
	Conjuntiva del ojo con el parche	Conjuntiva del otro ojo	Líquido lacrimal del ojo con el parche	Líquido lacrimal del otro ojo
4	0,046 $\pm$ 0,013	N. D.	0,054 $\pm$ 0,052	N. D.
8	0,078 $\pm$ 0,046	0,011 $\pm$ 0,020	0,193 $\pm$ 0,139	N. D.

*Media $\pm$ D. T. (n = 3), conjuntiva: N. D. < 0,005 $\mu\text{g/g}$, líquido lacrimal: N. D. < 0,05 $\mu\text{g/ml}$.

Como se aprecia a partir de los resultados comparativos entre las cantidades de fármaco transferido a la conjuntiva y al líquido lacrimal del ojo tratado, y las cantidades de fármaco transferido la conjuntiva y al líquido lacrimal del otro ojo, en el que no se aplicó la preparación, según se muestra en la Tabla 6, se entiende que cuando se aplica el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención en la superficie cutánea del párpado, el fármaco es transferido a la conjuntiva y al líquido lacrimal de forma sostenida y a una elevada concentración. Se aprecia que dado que la concentración de fármaco en el plasma era inferior al valor del límite de detección (< 0,005 $\mu\text{g/ml}$) después de haber transcurrido 4 horas en el otro ojo, el fármaco es transferido percutáneamente y de forma sostenida a la conjuntiva y al líquido lacrimal del ojo en el que se aplicó la preparación, mediante la aplicación de la preparación de acuerdo con la presente invención en la superficie cutánea del párpado.

Incluso a partir de los resultados experimentales mostrados en la Tabla 6, se aprecia que la transferencia de fármaco al segmento ocular anterior (conjuntiva, lacrimal tejido, etc.) desde el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención se realiza mediante una transferencia percutánea desde el sitio en el que se aplica, en lugar de mediante una transferencia a través del flujo sanguíneo sistémico.

[Ejemplo 5]

El sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas que contiene fumarato de ketotifeno obtenido en el Ejemplo 4 se usó para realizar una evaluación de la eficacia haciendo uso de un modelo de cobaya con quemosis inducida por histamina de acuerdo con el siguiente método de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

<Ensayo de evaluación mediante un modelo de cobaya con quemosis inducida por histamina>

1. Método de ensayo:

1) Animal

Como animales se adquirieron cobayas Hartley macho de 4 semanas de edad en Japan SLC y se criaron respectivamente en unas condiciones de temperatura de 23 ± 2 °C y una humedad del 55 ± 10 % en una sala de cría SPF.

2) División de los grupos y programa de administración (cada grupo: n = 5 - 6)

- grupo con solución salina fisiológica (grupo de control)
- grupo con una instilación a las 2 h de Zaditen(R)
- grupo con una instilación a las 4 h de Zaditen(R)
- grupo con una instilación a las 8 h de Zaditen(R)
- grupo de aplicación de la preparación del Ejemplo 4 a las 0,5 h
- grupo de aplicación de la preparación del Ejemplo 4 a las 4 h
- grupo de aplicación de la preparación del Ejemplo 4 a las 8 h
- grupo de aplicación de la preparación del Ejemplo 4 a las 10 h (retirada en 2 h)

3) Preparación de la solución de histamina

Se preparó una solución de histamina disolviendo diclorhidrato de histamina (Lote N° TCN1070, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en solución salina fisiológica para dar una concentración del 0,2 % en peso. La solución de histamina así preparada se filtró a través de un filtro [MILLEX(R)-GV] con un tamaño de poro de 0,22 µm para eliminar las impurezas.

4) Preparación de la solución de colorante (azul de Evans)

Se preparó una solución de colorante mediante la disolución de azul de Evans (Lote N° K25612469, Merk) en solución salina fisiológica para dar una concentración del 2 % en peso. La solución de colorante así preparada se filtró a través de un filtro [MILLEX(R)-GV] con un tamaño de poro de 0,22 µm para eliminar las impurezas.

5) Inducción de la quemosis por histamina y administración de la sustancia de ensayo

Se administró una mezcla de cantidades iguales de una inyección de ketamina de 50 mg/ml [Ketalar(R) 50 para animales, producto de Sankyo Pharmaceutical Co., Ltd.] y una inyección de xilazina de 20 mg/ml [inyección de Celactal(R) al 2 %, producto de Bayer Ltd.] (jeringa de 1 ml, aguja de 25-G) en una cantidad de 0,5 ml/cuerpo en el músculo femoral de una extremidad posterior de una cobaya para anestesarla. Bajo anestesia se inyectó 1 ml/kg (20 mg/kg) de la solución de azul de Evans al 2 % en peso (jeringa de 1 ml, aguja de 30-G) desde una vena de la oreja de la cobaya. Justo después de la inyección se inyectaron 50 µl de la solución acuosa de histamina al 0,2 % en peso (jeringa de vidrio equipada con una aguja hipodérmica de 1/5) en las conjuntivas de los párpados inferiores de ambos ojos por orden de izquierda a derecha para inducir una conjuntivitis. Después de 30 minutos desde la inducción de la conjuntivitis, se sacrificó la cobaya mediante un método con guillotina. Después se rasuró el pelo de la cabeza con un cortapelo eléctrico para enuclea los sitios del párpado y de la conjuntiva teñidos de azul mediante la fuerza de la permeabilidad vascular según la blefaroconjuntivitis.

La administración de las sustancias de ensayo se describirá a continuación.

- solución salina fisiológica: administrada en una cantidad de 10 µl, 0,5 horas antes de la inducción de la conjuntivitis.
- solución oftálmica Zaditen: administrada por instilación en una cantidad de 10 µl, 0,5, 4 y 8 horas antes de la inducción de la conjuntivitis.
- preparación de parche del Ejemplo 4: aplicado en un área de 0,5 cm² (0,5 cm x 1 cm) de la piel (cuyo pelo había sido eliminado) de un párpado inferior de un ojo izquierdo de la cobaya, 0,5, 4 y 8 horas y 10 horas (retirado en 2 horas) antes de la inducción de la conjuntivitis.

6) Enucleación del sitio de la quemosis y determinación de la cantidad de colorante filtrado

Después de la enucleación del sitio de la quemosis, se sumergió en 0,8 ml de una solución de hidróxido de potasio 1 N (mol/l) y se incubó (estufa de incubación de CO₂ MCO-345, SANYO) durante una noche a 37 °C para disolver el tejido de la conjuntiva. A esta solución se añadieron 7,2 ml de una mezcla 5:13 (V:V) de ácido fosfórico 0,6 N y acetona, y la mezcla resultante se agitó, realizando así la neutralización y la extracción del colorante. Después de centrifugar el extracto (3.000 rpm, 15 min), se midió una absorbancia a 620 nm del sobrenadante mediante un espectrofotómetro [Instrumento GLP N° 93: U-3000, Hitachi Ltd.]. Al mismo tiempo se midió una observancia de la solución estándar de azul de Evans, y la cantidad de colorante filtrado en cada muestra se convirtió sobre la base de este valor.

7) Método de evaluación

El efecto de inhibición de la quemosis fue evaluado por la cantidad de colorante filtrado en cada grupo y se calculó una tasa de inhibición mediante la siguiente ecuación.

Tasa de inhibición (%) = {1 - (X / N)} x 100 X: valor promedio de las cantidades de colorante filtrado en cada grupo

N: valor promedio de las cantidades de colorante filtrado en el grupo con solución salina fisiológica (de control)

Tabla 7

Resultados de la evaluación en el modelo de cobaya con quemosis inducida por histamina (resultados referidos al ojo con el parche)

Grupo	Tasa de inhibición [%]	Número de casos
Instilación de Zaditen a las 0,5 h	80,7 ± 1,6	5
Instilación de Zaditen a las 4 h	46,3 ± 4,8	6
Instilación de Zaditen a las 8 h	32,8 ± 15,0	6
Aplicación de la preparación del Ejemplo 4 a las 0,5 h	42,4 ± 3,2	6
Aplicación de la preparación del Ejemplo 4 a las 4 h	79,5 ± 3,5	5
Aplicación de la preparación del Ejemplo 4 a las 8 h	83,4 ± 1,0	6
Aplicación de la preparación del Ejemplo 4 a las 2 h (8 h después de retirarla)	75,4 ± 1,9	6

Media ± error estándar

Tasa de inhibición = tasa de inhibición de la cantidad de colorante filtrado en la conjuntiva según el grupo con la blefarconjuntivitis y con la solución salina fisiológica

Como se aprecia a partir de los resultados mostrados en la Tabla 7, se entiende que el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención mantiene su eficacia durante un largo periodo de tiempo en comparación con la instilación de la solución oftálmica. Además, el sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la presente invención mantiene su eficacia incluso cuando se retiró 2 horas después de ser aplicado en la superficie cutánea del párpado, y después de haber transcurrido 8 horas después de retirarlo. Por lo tanto se aprecia que la eficacia se sostiene durante un largo periodo de tiempo incluso después de haber retirado la preparación.

Aplicabilidad industrial

5 De acuerdo con la presente invención, hay una nueva preparación para el tratamiento de enfermedades oftálmicas, mediante la cual puede administrarse un remedio para enfermedades oftálmicas de forma sostenida en una cantidad eficaz para el tratamiento en un tejido tópico oftálmico, y su eficacia puede desarrollarse de forma sostenida sin provocar efectos secundarios tales como los observados en una preparación sistémica administrada a través de un flujo sanguíneo sistémico.

10 De acuerdo con la presente invención, también se proporciona el uso del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas. De acuerdo con la presente invención, se proporciona adicionalmente un método para la transferencia percutánea de un remedio para enfermedades oftálmicas a un tejido tópico oftálmico mediante el uso del sistema de administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas con una estructura que es una capa de emplasto que contiene un remedio para enfermedades oftálmicas y un adhesivo sensible a la presión provisto sobre un soporte, y en el que el sistema se aplica en una superficie cutánea frontal de un párpado para transferir el remedio para enfermedades oftálmicas de una capa de emplasto a un tejido oftálmico externo que incluye una conjuntiva, un tejido lacrimal y una cornea mediante permeación subcutánea sustancialmente sin ser administrado a través de un flujo sanguíneo sistémico, y en el que el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en caucho, un adhesivo sensible a la presión acrílico o un adhesivo sensible a la presión basado en silicona.
2. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el remedio para enfermedades oftálmicas es un agente antivírico, un agente antibacteriano, un agente antimicótico, un agente antialérgico, un agente antiinflamatorio, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antiinflamatorio analgésico, un agente enzimático antiinflamatorio, un antibiótico, un agente sulfa, una penicilina sintética, un remedio para el glaucoma, un remedio para la catarata, un miótico, un midriático, un astringente tópico, un vasopresor, un antihipertensivo ocular, un remedio para la hipertensión ocular, un anestésico superficial, un α 1-bloqueante, un β -bloqueante, un β 1-bloqueante, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un bloqueante H1 selectivo tópico, una hormona corticosuprarrenal, una vitamina B12, una coenzima de tipo vitamina B2, un agente anticolinesterasa o una preparación de yodo orgánico.
3. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el remedio para enfermedades oftálmicas es un agente antibacteriano, un agente antialérgico o un agente antiinflamatorio no esteroideo.
4. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el remedio para enfermedades oftálmicas es un compuesto con un peso molecular de como mucho 1.000.
5. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el remedio para enfermedades oftálmicas es un agente antibacteriano, un agente antialérgico o un agente antiinflamatorio no esteroideo con un peso molecular de como mucho 1.000.
6. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el remedio para enfermedades oftálmicas es fumarato de ketotifeno o diclofenaco de sodio.
7. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho comprende un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno como adhesivo sensible a la presión de base.
8. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el adhesivo sensible a la presión acrílico es un (co)polímero de al menos un (met)acrilato de alquilo, o un copolímero de un (met)acrilato de alquilo y un monómero funcional o un monómero de éster de vinilo copolimerizable con este éster, o ambos monómeros.
9. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa del emplasto contiene un potenciador de la absorción percutánea.
10. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el potenciador de la absorción percutánea es un alcohol alifático, un ácido graso, un éster de un ácido graso, un aminoalcohol, un alquil éter de un alcohol polihídrico, un polioxietilén alquil éter, un glicérido, un éster de un ácido graso de cadena intermedia de un alcohol polihídrico, un alquil éster del ácido láctico, un alquil éster de un ácido dibásico, un aminoácido acilado, pirrolidona o su derivado, ácido láctico, ácido tartárico, 1,2,6-hexanotriol, alcohol bencílico, lanolina, hidróxido de potasio (KOH), tris(hidroximetil)aminometano, o una mezcla de 2 o más compuestos de los mismos.
11. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el potenciador de la absorción percutánea es un alcohol alifático superior, un ácido graso, un aminoalcohol, un éster de un ácido graso, un polioxietilén alquil éter, KOH, tris(hidroximetil)aminometano, o una mezcla de dos o más compuestos de los mismos.
12. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la capa de adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en caucho que contiene 100 partes en peso del copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, entre 10 y 400 partes en peso de un fijador, entre 1 y 50 partes en peso del potenciador de la absorción percutánea y entre 0,1 y 60 partes en peso del remedio para enfermedades oftálmicas.

13. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión acrílico que contiene 100 partes en peso del (co)polímero acrílico, entre 1 y 50 partes en peso del potenciador de la absorción percutánea y entre 0,1 y 60 partes en peso del remedio para enfermedades oftálmicas.
- 5 14. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una forma susceptible de ser aplicada a lo largo de la superficie cutánea frontal de un párpado superior, de un párpado inferior o de ambos párpados.
- 10 15. El sistema de administración transdérmica de fármacos para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cuando el sistema se aplica en la superficie cutánea frontal del párpado, la cantidad (unidad: $\mu\text{g/g}\cdot\text{tejido}$) del remedio transferida a un tejido oftálmico externo en tratamiento durante las 8 horas posteriores a la aplicación supone al menos dos veces la cantidad del remedio transferida hacia el tejido oftálmico externo a través de un flujo sanguíneo sistémico.