

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 514**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2012 PCT/US2012/043126**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12177626**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2012 E 12802854 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2720748**

54 Título: **Sistema de suministro de fármacos transdérmico y método de utilización del mismo**

30 Prioridad:

20.06.2011 US 201113164037

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

28.07.2017

73 Titular/es:

**SENJU USA, INC. (100.0%)
21700 Oxnard Street, Suite 1070
Woodland Hills, CA 91367, US**

72 Inventor/es:

**OGAWA, TAKAHIRO y
ISOWAKI, AKIHARU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 627 514 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

Sistema de suministro de fármacos transdérmico y método de utilización del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos transdérmico y un método para tratar las enfermedades del párpado aplicando el sistema de suministro de fármacos transdérmico en el párpado de un paciente que lo necesite.

10

Antecedentes de la invención

Los sistemas de suministro de fármacos transdérmicos también se conocen como parches transdérmicos o cutáneos, que son parches adhesivos medicinales que se colocan sobre la piel para suministrar la medicación a través de la piel mediante absorción percutánea, que es el proceso de absorción a través de la piel a partir de la aplicación tópica. El sistema de suministro de fármacos transdérmico puede suministrar la medicación de manera sistémica, es decir, a través del torrente sanguíneo, o puede suministrar la medicación de manera tópica mediante su colocación sobre el sitio deseado.

15

20

Las enfermedades de los párpados, tales como chalación, blefaritis, disfunción de la glándula de Meibomio, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis primaveral y queratoconjuntivitis atópica, se reconocen generalmente como resultado de la inflamación. No existe medicaciones aprobadas por la FDA para el tratamiento del chalación, la blefaritis y la disfunción de la glándula de Meibomio, a pesar de que pueden utilizarse esteroides para su tratamiento. El tratamiento con esteroides se proporciona en forma de pomada de esteroides oftalmológica como fármaco antiinflamatorio.

25

Un chalación es una inflamación crónica, estéril y lipogranulomatosa debido a la retención de la secreción de la glándula de Meibomio. La lesión normalmente se desarrolla a lo largo de varias semanas, y es más común en el párpado superior, presentándose como una masa rígida, inmóvil e indolora. El chalación que no responde al abordaje conservador, es decir, a la administración tópica de gotas oftalmológicas antibióticas y de esteroides, puede tratarse con una inyección intralesional de esteroides, donde se inyectan 0,1 a 0,2 ml de acetónido de triamcinolona en el centro de la lesión. El chalación normalmente se resuelve en dos semanas tras una única inyección de esteroides, pero las lesiones más grandes (>6 mm de diámetro) requieren una segunda inyección. El índice de éxito general es de 77 % a 93 % tras una o dos inyecciones. Si el chalación persiste tras la segunda inyección, es necesario realizar una escisión quirúrgica y raspado.

30

35

Sin embargo, existen complicaciones tras la inyección de esteroides, tales como molestias en el sitio de la inyección, la formación de depósitos blancos subcutáneos (esteroides) en el área tratada, despigmentación del párpado en el sitio de la inyección y atrofia cutánea. En escasas ocasiones, puede producirse la oclusión vascular retiniana y coroidea tras la inyección de esteroides. Si después de uno o dos meses de terapia conservadora, o de dos a cuatro semanas de inyecciones de esteroides intralesionales, aún no se ha resuelto el chalación, puede recomendarse la resección quirúrgica.

40

La blefaritis es una inflamación habitual y persistente de los párpados. Entre los síntomas se incluyen la irritación, el picor y, en ocasiones, la rojez de ojos. La blefaritis suele producirse en personas que tienen la piel grasa, caspa u ojos secos. Las bacterias están en la superficie de la piel de todo el mundo, pero prosperan en la piel en la base de las pestañas en ciertos individuos. La irritación resultante, que normalmente se asocia a la hiperactividad de las glándulas sebáceas cercanas, provoca que se formen escamas y partículas similares a la caspa junto a las pestañas y los márgenes de los párpados. Para algunas personas, las escamas o bacterias asociadas a la blefaritis producen solo una pequeña irritación y picor, pero en otros casos puede provocar rojez, escozor o quemazón. Algunas personas pueden desarrollar una alergia a las escamas o a las bacterias que las rodean. Esto puede derivar en complicaciones más graves, inflamándose otros tejidos oculares, particularmente la córnea.

45

50

Existen varias medicaciones y tratamientos disponibles para la blefaritis, incluyendo las preparaciones antibióticas y de esteroides en forma de gotas o pomadas. Aunque las medicaciones de esteroides suelen acelerar el alivio de los síntomas, su uso a largo plazo puede provocar efectos secundarios dañinos. Una vez se ha superado la fase aguda de la blefaritis (tras varias semanas), pueden ser útiles otras medicaciones más leves, o puede no ser necesario utilizar otras medicaciones para controlar la inflamación de los párpados.

55

La disfunción de la glándula de Meibomio (DGM), también conocida como blefaritis posterior, es uno de los hallazgos físicos más habituales entre los pacientes en la atención primaria del cuidado ocular. Es importante tratar la DGM por varias razones. En primer lugar, aunque la DGM no tiene por qué afectar a la vista, debilita la calidad de vida del paciente. En segundo lugar, los lípidos anormales producidos por los pacientes de DGM tienen un efecto negativo en la calidad de la película lacrimal, lo que produce molestias y problemas de agudeza visual. En tercer lugar, la DGM puede derivar en chalación, lo que puede ser doloroso y desagradable para el paciente. La DGM también está muy asociada a las infecciones de los márgenes del párpado, por lo que puede contribuir al crecimiento

60

65

bacteriano en los párpados, lo que puede aumentar el riesgo de infección seguido de cualquier cirugía ocular. Por último, para muchos pacientes, la DGM hace que llevar lentillas de contacto sea muy difícil.

5 La higiene tópica de los párpados comprende una terapia de primera línea. Si se necesita terapia adicional, puede añadirse tetraciclina oral (minociclina o doxiciclina). Si se necesita un efecto antiinflamatorio adicional, puede añadirse ciclosporina tópica (Restasis®; Allergan) y/o corticoesteroides tópicos.

10 Sin embargo, se ha informado de que las pomadas de esteroides oftalmológicas pueden asociarse con efectos secundarios graves. Las pomadas de esteroides se prescriben a largo plazo para las enfermedades crónicas ya que la penetración (permeación) es deficiente. Por consiguiente, es probable que el uso a largo plazo de una pomada de esteroides oftalmológica induzca efectos secundarios graves, tales como un aumento de la presión intraocular (PIO), lo que puede resultar en hipertensión ocular o glaucoma, o puede inducir pérdida de visión; catarata subcapsular posterior; retraso de la curación epitelial de la córnea; uveítis corticoesteroide; midriasis y ptosis; infección; y otros efectos secundarios tales como la incomodidad ocular pasajera y los depósitos de calcio inducidos por los esteroides.
15 Por favor, consúltese Barlett, Jimmy, *et al.*, Clinical Ocular Pharmacology, quinta edición, 2008, páginas 229-233, cuyos contenidos se incorporan al presente documento por referencia.

20 Algunos pacientes reaccionan a los esteroides, por lo que experimentan una PIO postoperatoria mayor como resultado de su medicación. La eliminación de los esteroides resulta normalmente en la vuelta de la PIO a sus valores iniciales en unas dos a cuatro semanas. En el caso de una PIO elevada, también puede prescribirse medicación para el glaucoma convencional para poder abordarla.

25 El uso de esteroides tópicos puede inducir la formación de cataratas, una inhibición de la curación epitelial o estromal de la córnea, la formación de manchas puntiformes y un empeoramiento de la infección y el herpes. Además, el uso de esteroides tópicos a largo plazo puede derivar en una infección secundaria por hongos o bacterias.

30 La conjuntivitis alérgica es una inflamación del tejido que reviste los párpados, es decir, la conjuntiva, debido a una alergia. Cuando el ojo está expuesto a algo a lo que un paciente es alérgico, se libera histamina y los vasos sanguíneos de la conjuntiva se hinchan, produciendo el enrojecimiento del ojo (principalmente debido a la vasodilatación de los vasos sanguíneos periféricos pequeños), edema de la conjuntiva, picor y mayor lagrimación (producción de lágrimas).

35 En general, el tratamiento de la conjuntivitis alérgica se utiliza para evitar los alérgenos. Entre los tratamientos adicionales se incluye la administración de antihistamínicos tópicos (en forma de colirio) o antihistamínicos sistémicos (en forma de comprimido), colirio antiinflamatorio, preparaciones de esteroides suaves aplicadas directamente sobre la superficie del ojo para reacciones graves, o colirio que estabilice los mastocitos (prevenga que las células liberen histamina). En los casos serios de conjuntivitis, es necesario utilizar esteroides fuertes que traten la conjuntivitis tan rápido como sea posible. Sin embargo, tal y como se ha comentado anteriormente, las pomadas de esteroides, así como los colirios de esteroides, pueden resultar en efectos secundarios graves, tales como un aumento de la presión de la PIO y las cataratas, si se emplea a largo plazo.

45 La queratoconjuntivitis es una inflamación de la córnea y la conjuntiva. La queratoconjuntivitis atópica es una manifestación de la atopia, o una alergia hipersensible. La queratoconjuntivitis primaveral se refiere a la queratoconjuntivitis que se produce en la estación primaveral, y normalmente se produce como resultado de alérgenos.

50 En vista de lo anterior, es muy deseable disponer de tratamientos eficaces y seguros para las enfermedades de los párpados, tales como el chalación, blefaritis, disfunción de la glándula de Meibomio, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis primaveral y queratoconjuntivitis atópica.

55 La publicación de patente estadounidense con número 2010/150992 y la publicación de patente estadounidense con número 2006/036220 divulga un sistema de suministro de fármacos transdérmicos para el tratamiento de enfermedades oftalmológicas. Sin embargo, estos documentos no mencionan un método para tratar las enfermedades de los párpados, tales como el chalación, la blefaritis o la disfunción de la glándula de Meibomio, mediante la administración de esteroides a un paciente que lo necesite.

60 La publicación de patente estadounidense con número 2009/209632, divulga una preparación que se absorbe por vía percutánea para prevenir o tratar enfermedades oculares alérgicas, que comprende olopatadina o una sal de la misma como principio activo, y la publicación de patente estadounidense con número 2009/143359 divulga una preparación que se absorbe por vía percutánea para prevenir o tratar las enfermedades oculares alérgicas, que comprende epinastina o una sal de la misma como principio activo. Sin embargo, estos documentos especifican particularmente el uso de la olopatadina o epinastina como principio activo.

65 La publicación de patente estadounidense con número 2007/053964 divulga una preparación oftalmológica de tipo absorbente por vía percutánea que comprende un agonista receptor muscarínico. Sin embargo, el presente

documento especifica el uso de un agonista receptor muscarínico como principio activo.

La publicación de patente estadounidense con número 2009/318422 divulga una preparación de tipo absorbente por vía percutánea que comprende una combinación de fármaco oftalmológico y un vasoconstrictor. Sin embargo, este documento especifica una combinación de un fármaco oftalmológico y un vasoconstrictor.

La publicación de patente estadounidense con número 2009/082381 divulga una preparación oftalmológica que se absorbe por vía percutánea que comprende un compuesto espiro heterocíclico o una sal del mismo, que ha de administrarse a la superficie dérmica del párpado para promover la lagrimación. Sin embargo, este documento especifica un compuesto espiro heterocíclico o una sal como principio activo.

La patente estadounidense con número 7.052.714 divulga una preparación de adhesivo oftalmológico para la absorción percutánea que ha de utilizarse para tratar enfermedades en las partes posteriores del ojo. Sin embargo, este documento especifica el tratamiento de las enfermedades en la parte posterior del ojo.

La publicación de patente estadounidense con número 2010/227842 divulga un método para tratar la blefaritis, incluyendo la administración de un glucocorticoide en un vehículo oftalmológicamente aceptable. Sin embargo, este documento especifica una solución oftalmológica en lugar de un parche.

Los contenidos de la publicación de patente estadounidense con número 2010/227842, la publicación de patente estadounidense con número 2009/143359, la publicación de patente estadounidense con número 2009/209632, la publicación de patente estadounidense con número 2007/053964, la publicación de patente estadounidense con número 2010/150992, la publicación de patente estadounidense con número 2006/036220, la patente estadounidense con número 7.052.714, la publicación de patente estadounidense con número 2009/318422 y la publicación de patente estadounidense con número 2009/082381 se incorporan en el presente documento por referencia.

Objeto de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar un sistema de suministro de fármacos transdérmico y un método para tratar las enfermedades del párpado de manera tópica aplicando el sistema de suministro de fármacos transdérmico en el párpado de un paciente que lo necesite. El método resulta en la mayor penetración del principio activo en el párpado con el sistema de suministro de fármacos transdérmicos, proporcionando así un tratamiento más eficaz y seguro que en los métodos de la técnica anterior.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han estudiado los sistemas de suministro de fármacos transdérmicos para determinar la eficacia y seguridad de los mismos. Los presentes inventores han descubierto que los parches de esteroides que comprenden esteroides, tales como la amcinonida, el loteprednol, la betametasona y el clobetasol demostraron una eficacia y seguridad mejores que las pomadas oftalmológicas. La presente invención describe la formulación de tales parches de esteroides y un método de tratamiento de las enfermedades oculares.

Por consiguiente, la presente invención proporciona:

(1) Un sistema de suministro de fármacos transdérmico para el tratamiento de una enfermedad de los párpados que comprende una capa adhesiva sensible a la presión proporcionada sobre un soporte, donde la capa adhesiva sensible a la presión comprende un esteroide, y donde el sistema se aplica de manera tópica a una superficie cutánea de un párpado de un paciente que necesita el tratamiento.

(2) El sistema de suministro de fármacos transdérmico según lo anterior (1), donde la capa adhesiva sensible a la presión se selecciona del grupo que consiste en una capa adhesiva sensible a la presión acrílica, una capa adhesiva sensible a la presión basada en caucho y una capa adhesiva sensible a la presión basada en silicona.

(3) El sistema de suministro de fármacos transdérmico según lo anterior (2), donde la capa adhesiva sensible a la presión es una capa adhesiva sensible a la presión acrílica.

(4) El sistema de suministro de fármacos transdérmico según lo anterior (1), donde el esteroide se selecciona del grupo que consiste en propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, dipropionato de betametasona, amcinonida y etabonato de loteprednol.

(5) El sistema de suministro de fármacos transdérmico según lo anterior (4), donde el esteroide se selecciona del grupo que consiste en propionato de clobetasol y butirato de clobetasol.

(6) El sistema de suministro de fármacos transdérmico según lo anterior (4), donde la concentración del esteroide es de 0,005 a 5 p/p % del peso total del sistema de suministro de fármacos transdérmico.

(7) El sistema de suministro de fármacos transdérmico según lo anterior (1), donde la enfermedad de los párpados es al menos una seleccionada del grupo que consiste en chalación, blefaritis y disfunción de la glándula de Meibomio.

5 (8) El sistema de suministro de fármacos transdérmico según lo anterior (1), donde el área del sistema de suministro de fármacos transdérmico no es de más de 10 cm².

10 (9) Un sistema de suministro de fármacos transdérmico para el tratamiento de al menos una enfermedad de los párpados seleccionada del grupo que consiste en chalación, blefaritis y disfunción de la glándula de Meibomio que comprende un adhesivo sensible a la presión acrílico proporcionado sobre un soporte, donde el adhesivo sensible a la presión acrílico comprende propionato de clobetasol, y donde el sistema se aplica de manera tópica a una superficie cutánea de un párpado de un paciente que necesita el tratamiento.

15 (10) Un método para el tratamiento de una enfermedad de los párpados, que comprende la administración tópica de un sistema de suministro de fármacos transdérmico a una superficie cutánea de un párpado de un paciente que lo necesita, donde el sistema de suministro de fármacos transdérmico comprende una capa adhesiva sensible a la presión sobre un soporte, y donde la capa adhesiva sensible a la presión comprende un esteroide.

20 (11) El método para el tratamiento de una enfermedad de los párpados según lo anterior (10), donde la capa adhesiva sensible a la presión se selecciona del grupo que consiste en una capa adhesiva sensible a la presión acrílica, una capa adhesiva sensible a la presión basada en caucho y una capa adhesiva sensible a la presión basada en silicona.

25 (12) El método para el tratamiento de una enfermedad de los párpados según lo anterior (11), donde la capa adhesiva sensible a la presión es una capa adhesiva sensible a la presión acrílica.

30 (13) El método para el tratamiento de una enfermedad de los párpados según lo anterior (10), donde el esteroide se selecciona del grupo que consiste en propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, dipropionato de betametasona, amcinonida y etabonato de loteprednol.

(14) El método para el tratamiento de una enfermedad de los párpados según lo anterior (13), donde el esteroide se selecciona del grupo que consiste en propionato de clobetasol y butirato de clobetasol.

35 (15) El método para el tratamiento de una enfermedad de los párpados según lo anterior (13), donde la concentración del esteroide es de 0,005 a 5 p/p % del peso total del sistema de suministro de fármacos transdérmico.

40 (16) El método para el tratamiento de una enfermedad de los párpados según lo anterior (10), donde la enfermedad de los párpados es al menos una seleccionada del grupo que consiste en chalación, blefaritis y disfunción de la glándula de Meibomio.

(17) El método para el tratamiento de una enfermedad de los párpados según lo anterior (10), donde el área del sistema de suministro de fármacos transdérmico no es de más de 10 cm².

45 (18) Un método para el tratamiento de al menos una enfermedad de los párpados seleccionada del grupo que consiste en chalación, blefaritis y disfunción de la glándula de Meibomio que comprende la administración tópica de un sistema de suministro de fármacos transdérmico a una superficie cutánea de un párpado de un paciente que lo necesita, donde el sistema de suministro de fármacos transdérmico comprende un adhesivo sensible a la presión proporcionado sobre un soporte, y donde el adhesivo sensible a la presión comprende propionato de clobetasol.

50

Breve descripción de los dibujos

55 La figura 1 muestra el aparato experimental para el experimento de permeación *in vitro*, tal y como se describe en el ejemplo experimental 1.

Descripción detallada de la invención

60 Los sistemas de suministro de fármacos transdérmicos de la presente invención, también denominados como preparaciones "de parche", pueden administrarse de manera tópica para el tratamiento de enfermedades de los párpados, tales como chalación, blefaritis, disfunción de la glándula de Meibomio, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis primaveral y queratoconjuntivitis atópica.

65 A continuación se proporciona una descripción detallada de la invención.

El sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención es una preparación absorbente que

posibilita el suministro de una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo mediante la aplicación del mismo a la superficie cutánea, incluyendo la superficie de un párpado. Una superficie cutánea que incluye la superficie de un párpado que incluye una superficie delantera de un párpado superior, un párpado inferior o ambos párpados, o superficies cutáneas de estos párpados y superficies cutáneas en torno a ellos.

Por lo tanto, el sistema de suministro de fármacos transdérmico según la presente invención tiene preferentemente una forma capaz de aplicarse a lo largo de una superficie cutánea del párpado superior, del párpado inferior o de ambos párpados. Entre los ejemplos específicos de tal forma se incluyen las formas tales como un rectángulo, una elipse, una media luna, un círculo, una herradura y un anillo a lo largo de la forma de la(s) superficie(s) delantera(s) del/los párpado(s).

El sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención tiene un tamaño capaz de aplicarse a lo largo de una superficie cutánea del párpado superior, del párpado inferior o de ambos párpados. El sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención tiene un área de no más de 10 cm^2 , preferentemente de $1\text{ a }10\text{ cm}^2$, más preferentemente de $1\text{ a }5\text{ cm}^2$, más preferentemente de $1\text{ a }3\text{ cm}^2$, y más preferentemente 1 cm^2 .

El sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención comprende un esteroide como principio activo.

El esteroide según la presente invención puede ser cualquier esteroide que sea farmacéuticamente aceptable, en particular, clobetasol, betametasona, amcinonida, loteprednol, o cualquier éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. Sin embargo, el esteroide según la presente invención no es prednisolona o dexametasona. El éster farmacéuticamente aceptable según la presente invención puede incluir, aunque no está limitado a, compuestos que tienen una cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 8 átomos de carbono, tales como en la posición 17 y/o en la posición 21 del clobetasol y la betametasona, por ejemplo, lactato, butirato, isobutirato, acetato, formato y valerato, o propionato, dipropionato o etabonato. El esteroide es preferentemente propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, dipropionato de betametasona, etabonato de loteprednol o amcinonida, más preferentemente propionato de clobetasol. Se espera que el butirato de clobetasol y el propionato de clobetasol se comporten de manera similar.

El clobetasol, la betametasona, la amcinonida, el loteprednol y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante métodos convencionales, tales como los descritos en los documentos US 3.721.687, US 4.158.055, GB 1047519, WO 89/03390 y P. Druzgala, *et al.*, Soft Drugs-10. Blanching Activity and Receptor Binding Affinity of a New Type of Glucocorticoid: Loteprednol Etabonate, J. Steroid Biochem., Vol. 38, No. 2, pp. 149-154, 1991, cuyos contenidos se incorporan al presente documento por referencia.

Aunque la vía de administración y la dosis pueden variar dependiendo de un síntoma, edad y peso corporal de un sujeto, la concentración del principio activo en el sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención es de aproximadamente 0,00005 a 20 p/p %, preferentemente 0,0005 a 10 p/p %, más preferentemente 0,005 a 5 p/p % del peso total del sistema de suministro de fármacos transdérmico, y se administra durante 2 horas hasta 2 días, preferentemente al menos 2 horas al día. La cantidad de esteroides en el sistema de suministro de fármacos transdérmico es de 0,00005 a 35 partes en peso, preferentemente de 0,0005 a 15 partes en peso, más preferentemente de 0,005 a 7 partes en peso por 100 partes en peso del adhesivo sensible a la presión.

El sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención puede comprender una capa adhesiva sensible a la presión que contiene el principio activo, donde la capa adhesiva sensible a la presión se proporciona sobre un soporte. Véase la publicación de patente estadounidense con número 2010/0150992, cuyos contenidos se incorporan al presente documento por referencia.

Entre los ejemplos del adhesivo sensible a la presión utilizado en el sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención se incluyen adhesivos sensibles a la presión acrílicos, adhesivos sensibles a la presión basados en caucho y adhesivos sensibles a la presión basados en silicona. Entre los ejemplos de adhesivos sensibles a la presión basados en caucho se incluyen aquellos que comprenden una sustancia elástica gomosa, tal como caucho natural, un copolímero en bloque estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, polibutileno o poliisopreno como base adhesiva.

El adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una composición obtenida mediante la adición de un pegamento, tal como, por ejemplo, una resina de colofonia, resina terpénica, resina de coumarona-indeno o resina de petróleo, a la sustancia elástica gomosa que es la base adhesiva. Tal y como se requiera, a la base adhesiva se le pueden añadir varios tipos de aditivos, por ejemplo, un agente suavizante tal como un líquido de polibuteno, líquido de poliisobutileno o aceite mineral; un agente de relleno, tal como óxido de titanio u óxido de zinc; un antioxidante (estabilizador), tal como butilhidroxitolueno o propil galato; y similares. El pegamento se utiliza en una proporción de generalmente 10 a 400 partes en peso, preferentemente 50 a 300 partes en peso, más preferentemente 70 a 200 partes en peso por 100 partes en peso de la sustancia elástica gomosa.

El sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención puede estar hecho empleando un

método de revestimiento de una solución del adhesivo sensible a la presión, o un método de fusión en caliente, o un método de calandrado, o similares. En el método de revestimiento de la solución adhesiva sensible a la presión, la preparación del parche se prepara mediante un proceso en el que una solución, que contiene el principio activo y los componentes adhesivos sensibles a la presión en un disolvente orgánico, se reviste y se seca sobre un recubrimiento o soporte desprendible. Entre los ejemplos del disolvente orgánico se incluyen el tolueno, el etil acetato y el hexano.

En el método de fusión en caliente, la preparación del parche se prepara mediante, por ejemplo, el siguiente proceso. Después de que los componentes adhesivos sensibles a la presión diferentes al principio activo se calienten y se agiten al purgarlos con nitrógeno para fundirlos, la temperatura de la fundición resultante desciende, y el principio activo se añade entonces para mezclar de manera uniforme los respectivos componentes. La composición adhesiva sensible a la presión que contiene el principio activo se esparce entonces sobre un recubrimiento desprendible mediante un aplicador de fusión en caliente, y un soporte se lamina sobre el mismo.

En el método de calandrado, la preparación del parche se prepara mediante, por ejemplo, el siguiente proceso. Después de amasar la sustancia elástica gomosa, desciende la temperatura de la misma y se añade el pegamento para llevar a cabo el amasado. Después de que la temperatura del producto vuelva a descender, el agente suavizante se añade para llevar a cabo el amasado, y por último, se añade el principio activo para llevar a cabo el amasado, preparando de este modo una composición adhesiva sensible a la presión. Esta composición adhesiva sensible a la presión se esparce sobre un recubrimiento desprendible, y un soporte se lamina sobre el mismo. Las condiciones de temperatura, el tiempo de amasado y similares pueden cambiarse de forma adecuada según el tipo de sustancia elástica gomosa, la formulación de la composición adhesiva sensible a la presión, y similares. Por lo general, la composición adhesiva sensible a la presión está revestida sobre el recubrimiento desprendible. Sin embargo, la composición puede estar revistiendo el soporte, y el recubrimiento desprendible puede estar laminado como un material de revestimiento tal y como se requiera.

Entre los adhesivos sensibles a la presión basados en caucho, se prefieren aquellos que se obtienen utilizando un copolímero en bloque estireno-isopreno-estireno (de aquí en adelante, se podrá abreviar como "SIS" en ciertos casos) como base adhesiva principal y, tal y como se requiera, mezclando otras sustancias elásticas gomosas o similares entre sí con el pegamento desde el punto de vista de la estabilidad, absorción percutánea y permeabilidad percutánea del principio activo, adhesividad, y similares.

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

El número de átomos de carbono de la fracción del grupo alquilo en el alquil (met)acrilato se encuentra preferentemente en el intervalo de 4 a 10. Entre los ejemplos de tales alquil (met)acrilatos se incluyen el acrilato de butilo, acrilato de octilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de nonilo y acrilato de isononilo. Entre los ejemplos de monómeros funcionales se incluyen los ácidos (met)acrílicos que tienen un grupo funcional. Entre los ejemplos específicos de los mismos se incluyen el ácido acrílico, el ácido metacrílico y el ácido 2-hidroxietilacrílico. Entre los ejemplos del monómero de éster de vinilo se incluyen acetato de vinilo y laurato de vinilo.

El adhesivo sensible a la presión acrílico se sintetiza generalmente mediante polimerización en solución, polimerización en suspensión y polimerización en emulsión. Una preparación de parche puede prepararse dispersando o disolviendo el principio activo en una solución o emulsión del adhesivo sensible a la presión acrílico, aplicando la solución o dispersión resultante sobre un recubrimiento desprendible o soporte y secándolo. Este adhesivo sensible a la presión acrílico está preferentemente reticulado mediante la adición de una pequeña cantidad de un agente de reticulación.

Entre los ejemplos de adhesivos sensibles a la presión basados en silicona se incluyen aquellos que comprenden polisiloxano bifuncional o trifuncional o similares como principal componente. Una preparación de parche puede prepararse dispersando o disolviendo el principio activo en el adhesivo sensible a la presión basado en silicona o en una solución del mismo, aplicando o esparciendo la solución resultante o la dispersión sobre un recubrimiento desprendible o soporte.

El soporte tiene preferentemente flexibilidad hasta un grado que puede ponerse en contacto cercano con una superficie cutánea, incluyendo una superficie delantera de un párpado plegado. El soporte es preferentemente tal que no absorbe el principio activo, y el principio activo no se libera desde el lado del soporte. Como ejemplos específicos del soporte pueden mencionarse los tejidos no tejidos, tejidos, películas (incluyendo láminas), cuerpos porosos, cuerpos espumosos, papel y materiales compuestos obtenidos mediante la laminación de una película sobre un tejido no tejido o tejido. Sin embargo, el soporte no está limitado a los mismos.

Entre los ejemplos de un material para el tejido no tejido utilizado como el soporte se incluyen las resinas de poliolefina, tales como el polietileno y el polipropileno; resinas de poliéster, tales como el tereftalato de polietileno, el tereftalato de polibutileno y el naftalato de polietileno; además de rayón, poliamida, poli(éster éter), poliuretano, resinas poliacrílicas, alcohol de polivinilo, copolímeros de estireno-isopreno-estireno, y copolímeros de estireno-etileno-propileno-estireno. Como ejemplos de material para el tejido, pueden mencionarse el algodón, el rayón, las resinas poliacrílicas, las resinas de poliéster y el alcohol de polivinilo. Sin embargo, los materiales no están limitados a los mismos.

Entre los ejemplos de materiales para la película utilizada como el soporte se incluyen las resinas de poliolefina, tales como el polietileno y el polipropileno; las resinas poliacrílicas, tales como el metacrilato de polimetilo y el metacrilato de polietilo; resinas de poliéster, tales como el tereftalato de polietileno, el tereftalato de polibutileno y el naftalato de polietileno; y además celofán, alcohol de polivinilo, copolímeros de alcohol etileno-vinilo, cloruro de polivinilo, poliestireno, poliuretano, poliacrilonitrilo, fluororesinas, copolímeros estireno-isopreno-estireno, caucho estireno-butadieno, polibutadieno, copolímeros de acetato etileno-vinilo, poliamida y polisulfona. Sin embargo, los materiales no están limitados a los mismos.

Entre los ejemplos para el papel se incluyen papel impregnado, papel recubierto, papel sin madera, papel Kraft, papel japonés, papel pergamino y papel sintético. Como ejemplos de los materiales compuestos se pueden mencionar los materiales compuestos obtenidos mediante la laminación de la película anteriormente descrita sobre el tejido no tejido anteriormente descrito o sobre el tejido.

El principio activo se utiliza en una proporción de generalmente 0,00005 a 35 partes en peso, preferentemente de 0,0005 a 15 partes en peso, más preferentemente de 0,05 a 7 partes en peso por 100 partes en peso del adhesivo sensible a la presión. Si la proporción del ingrediente activo es demasiado baja, es difícil conseguir una suficiente eficacia del fármaco de manera sostenida. Si la proporción es demasiado alta, pueden depositarse cristales que rebajen la adhesión en ciertos casos.

El sistema de suministro de fármacos transdérmico para el tratamiento de las enfermedades oftalmológicas según la presente invención puede prepararse de conformidad con los métodos convencionales conocidos en la técnica, tales como los procesos descritos anteriormente y aquellos descritos en la publicación de patente estadounidense con número 2010/0150992, cuyos contenidos se habían incorporado previamente al presente documento por referencia.

A no ser que el fin previsto de uso se vea afectado de manera adversa, los sistemas de suministro de fármacos transdérmicos de la presente invención pueden contener o pueden utilizarse junto con otras sustancias apropiadas farmacológicamente eficaces.

Una realización específica de la presente invención es un sistema de suministro de fármacos transdérmico que comprende 0,00005 a 20 p/p %, preferentemente 0,0005 a 10 p/p %, más preferentemente 0,005 a 5 p/p % de un esteroide y 99,99995 a 80 p/p %, 99,995 a 90 p/p %, más preferentemente 99,995 a 95 p/p % de un adhesivo sensible a la presión.

Tales composiciones preferentemente comprenden aproximadamente 0,5 p/p % de propionato de clobetasol y aproximadamente 99,5 p/p % de adhesivo sensible a la presión acrílico, y han de administrarse durante 8 horas al día en cada ojo afectado.

El sistema de suministro de fármacos transdérmico según la presente invención puede comprender un transportador, excipiente o diluyente farmacológicamente aceptable que se conoce de por sí en el campo de los sistemas de suministro de fármacos transdérmicos, incluyendo, pero no limitándose a un fijador, un plastificante, un antioxidante, un agente de relleno, un agente de reticulación, un agente solubilizante, un potenciador de la absorción percutánea, un conservante y un absorbente ultravioleta.

El sistema de suministro de fármacos transdérmico de la presente invención puede administrarse a un mamífero que está o puede estar padeciendo una enfermedad en los párpados (por ejemplo, un humano, un conejo, un perro, un gato, ganado bovino, un caballo o un mono).

La presente invención se ilustra además con detalle mediante los siguientes ejemplos de formulación y ejemplos experimentales. Los ejemplos de formulación y ejemplos experimentales se proporcionan únicamente a modo ilustrativo y no están destinados a limitar el alcance de la presente invención.

60 Ejemplo de formulación 1

Se obtuvo un adhesivo sensible a la presión basado en SIS (estireno-isopreno-estireno) mezclando 100 partes en peso de una resina de éster de rosina hidrogenada (nombre comercial: "Pinocrystal KE311") como fijador, con 100 partes en peso de un copolímero en bloque estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: "Quintac 3520"). Se disolvieron 99,0 p/p % del adhesivo sensible a la presión basado en SIS (la relación del Pinocrystal KE311/Quintac 3520 es 50 %/50 % (p/p)) y 1,0 p/p % de propionato de clobetasol en tolueno para obtener un fluido de revestimiento

que tenía un contenido sólido del 50 % en peso. Este fluido de revestimiento se revistió sobre papel desprendible para proporcionar un grosor de revestimiento seco de 40 µm. Después de secarlo, se laminó un soporte (película de poliéster que tenía un grosor de 12 µm) para proporcionar una preparación de parche.

5 **Ejemplo de formulación 2**

Se añadieron 0,005 g de un agente de reticulación (agente de reticulación de tipo quelado; nombre comercial: "NISSETSU CK-401") y 0,05 g de clobetasol a 12,363 g (sólidos: 4,945 g) de un adhesivo sensible a la presión acrílico [nombre comercial: "NISSETSU PE-300"; copolímero de alquil (met)acrilato-acetato de vinilo; solución de adhesivo sensible a la presión que tenía un contenido sólido del 40 % en peso (disolvente mezclado de acetato de etilo/tolueno)] para preparar un fluido de revestimiento que tenía una concentración de 57,3 % en peso. Este fluido de revestimiento se revistió sobre papel desprendible para proporcionar un grosor de revestimiento seco de 80 µm. Después de secarlo, se laminó un soporte (película de poliéster que tenía un grosor de 12 µm) para proporcionar una preparación de parche.

15 **Ejemplo de formulación 3**

Se obtuvo una solución de adhesivo sensible a la presión (fluido de revestimiento) que tenía un contenido sólido del 40 % en peso disolviendo 40,5 g de un copolímero en bloque estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: "SIS5000") como sustancia elástica gomosa, 40,5 g de una resina terpénica (nombre comercial: "YS Resin 1150N") como fijador y 10 g de propionato de clobetasol en 150 g de tolueno. Este fluido de revestimiento se revistió sobre papel desprendible para proporcionar un grosor de revestimiento seco de 40 µm. Después de secarlo, se laminó un soporte (película de poliéster que tenía un grosor de 12 µm) para proporcionar una preparación de parche.

25 **Ejemplo de formulación 4**

Cuatrocientos gramos de un copolímero en bloque estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: "Cariflex TR-1107") como sustancia elástica gomosa, 400 g de una resina terpénica (YS Resin 1150N) como fijador, 125 g de parafina líquida como agente suavizante y 5 g de propionato de clobetasol se mezclaron uniformemente mediante amasado utilizando un amasador calentador. Tras el amasado, la mezcla se esparció sobre una superficie de silicona de un recubrimiento desprendible, sobre una superficie que había sido sometida a un tratamiento con silicona, mediante una calandria, para proporcionarle un grosor de 200 µm. Después se laminó en la misma un soporte (película de poliéster que tenía un grosor de 12 µm) para proporcionar una preparación de parche.

35 **Ejemplo experimental 1**

Estudio de permeación *in vitro* a través de la piel de ratón sin pelo para investigar la permeabilidad cutánea del propionato de clobetasol, la amcinonida, el dipropionato de betametasona, el etabonato de toleprednol, la dexametasona, el acetato de prednisolona y su metabolito (prednisolona).

40 **Materiales y métodos**

Los parches de esteroides se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento. El esteroide se pesó (propionato de clobetasol, amcinonida, dipropionato de betametasona, etabonato de toleprednol, dexametasona o acetato de prednisolona) en una cubeta de polipropileno clara. Se añadieron 2 ml de acetato de etilo y se dispersaron mediante ondas ultrasónicas utilizando un ultrasonificador. Se añadió cuidadosamente DURO-TAK® 87-4098 en la cubeta de polipropileno clara. Los componentes se mezclaron utilizando una espátula y después se cerró la tapa de la cubeta para impedir la evaporación. Una barra de revestimiento se ajustó a aproximadamente 370 µm para controlar el grosor. El material producto se dispuso cuidadosamente sobre el recubrimiento desprendible cerca de la barra de revestimiento. El proceso de revestimiento comenzó moviendo la barra de revestimiento con la mano. La lámina revestida se trasladó al horno y se calentó a 80°C durante 10 ± 1 minutos. Se retiró del horno la lámina seca y se laminó con la película de tereftalato de polietileno. Se comprobó el grosor del parche.

La tabla 1 muestra los componentes de los parches de esteroides (propionato de clobetasol, dexametasona o acetato de prednisolona).

Tabla 1: Componentes de los parches de esteroides

Componentes	Función	Cantida d (% p/p)	Peso sólido (g)
Esteroides: propionato de clobetasol, amcinonida, dipropionato de betametasona, etabonato de toleprednol, dexametasona o acetato de prednisolona	Activo	5,0	0,15
DURO-TAK® 87-4098 *1	Adhesivo	95,0	2,85
Peso total =		100	3,0
*1 Duro-Tak 87-4098 es un adhesivo sensible a la presión de acrilato-vinilacetato			

Se utilizó la piel abdominal de 6 ratones hembra sin pelo de 8 semanas de vida para realizar el experimento de permeación cutánea *in vitro*. La piel se colocó sobre un aparato experimental de permeación cutánea *in vitro*, tal y como se muestra en la figura 1. (Celda horizontal, volumen eficaz: 5 ml, área eficaz: 0,64 cm²). El parche de propionato de clobetasol al 5 %, el parche de amcinonida al 5 %, el parche de dipropionato de betametasona al 5 %, el parche de etabonato de loteprednol al 5 %, el parche de dexametasona al 5 %, o el parche de acetato de prednisolona al 5 % se aplicó a la superficie de la capa córnea y se añadieron 5 ml de solución 400 de glicol de polietileno al 40 % a la celda receptora para mantener la condición de descenso. La temperatura experimental se controló a 37°C, y se muestrearon 400 µL de solución receptora en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 22, 28, 34 y 48 horas. Después, se añadió la misma cantidad de la solución 400 de glicol de polietileno al 40 % a la celda receptora. La concentración de cada esteroide en la solución receptora muestreada se analizó con UPLC (cromatografía de líquidos de ultrarendimiento).

Resultados y comentarios

La tabla 2 resume el índice de penetración de estado constante y el tiempo transcurrido de los esteroides por la piel de ratón sin pelo.

Tabla 2. Índice de penetración de estado constante y tiempo transcurrido de los esteroides por la piel de ratón sin pelo.

		dQ/dt [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ /h]	t_d [h]
Parche de amcinonida al 5 %	Amcinonida	0,159	3,5
Parche de propionato de clobetasol al 5 %	Propionato de clobetasol	0,108	2,7
Parche de etabonato de loteprednol al 5 %	Etabonato de loteprednol	0,095	3,7
Parche de dipropionato de betametasona al 5 %	Dipropionato de betametasona	0,048	4,7
Parche de dexametasona al 5 %	Dexametasona	0,014	15,1
Parche de acetato de prednisolona al 5 %	Parche de prednisolona	0,007	17,7
	Prednisolona	0,008	18,4
*Media (n=2), dQ/dt : índice de penetración de estado constante, t_d : Tiempo transcurrido			

El índice de penetración de estado constante de la amcinonida, el clobetasol, el loteprednol y la betametasona fue 20 y 10, 14 y 8, 12 y 7, 6 y 3 veces mayor que el de la prednisolona y dexametasona, respectivamente, que se utilizan como pomadas oftalmológicas. El tiempo transcurrido de la amcinonida, el clobetasol, el loteprednol y la betametasona fue de 5 y 4, 7 y 6, 5 y 4, 4 y 3 veces menor que el de la prednisolona y dexametasona, respectivamente. Se espera que el butirato de clobetasol se comporte de manera similar al propionato de clobetasol. La razón de la diferencia en la permeación cutánea entre los seis esteroides puede depender de las características químicas, tales como la estructura química de los compuestos de esteroides.

Antes de la presente invención, se desconocía si los distintos esteroides tenían diferentes índices de permeación en un parche transdérmico cuando se aplicaban en los ojos. Los presentes inventores han descubierto que la amcinonida, el clobetasol, el loteprednol y la betametasona penetran sorprendentemente bien en la piel, en comparación con los esteroides oftalmológicos tales como el acetato de prednisolona y la dexametasona.

Ejemplo experimental 2

Estudio farmacológico *in vivo* para comparar la eficacia de los parches de esteroides sobre la inflamación de los párpados inducida por carragenina con una pomada oftalmológica comercialmente disponible que comprende acetato de prednisolona.

Materiales y métodos

Se hicieron un parche de propionato de clobetasol al 5 %, un parche de amcinonida al 5 %, un parche de etabonato de loteprednol al 5 % y un parche de dipropionato de betametasona al 5 % de conformidad con la descripción del ejemplo experimental 1 y la tabla 1.

La pomada oftalmológica comercialmente disponible es una pomada de prednisolona al 0,25 %.

Además, se empleó un parche placebo como control, que incluía los mismos ingredientes sin el principio activo (esteroide).

Los sujetos del experimento eran ratas macho Wistar (n=47) de 8 semanas de vida, que pesaban aproximadamente 180 g.

Administración de los artículos de la prueba

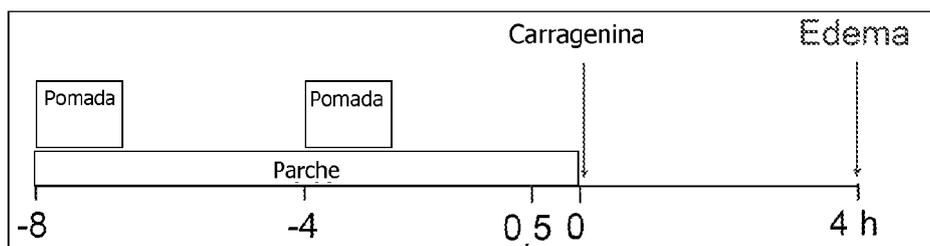
5 Los animales que estaban en los grupos del parche y la pomada se anestesiaron mediante inhalación de isoflurano. Ya anestesiados, se procedió a cortar el pelaje de la piel en torno al párpado inferior derecho con una cortadora de pelo eléctrica y una maquinilla eléctrica hasta que la piel quedó suave. Al día siguiente, se aplicó un parche de esteroides con un área de 0,4 cm² (0,8 cm de largo x 0,5 cm de ancho, 172,8 µg/0,4 cm²) en el párpado derecho inferior, y después se aplicó una cinta de recubrimiento sobre el parche para impedir que se desprendiera de la piel. El parche se retiró 8 horas después de la aplicación.

Preparación de la solución de carragenina e inducción del edema conjuntivo debido a la carragenina y escisión del edema conjuntivo

15 La carragenina se disolvió en solución salina fisiológica a 40°C en un baño caliente para convertir la concentración al 1 % y la solución se mantuvo en el baño caliente a 40°C durante la inyección de la carragenina. La solución de carragenina se preparó antes de su uso todos los días del estudio.

20 Los animales se anestesiaron mediante la inhalación de isoflurano. Después de retirar el parche, se inyectaron 50 µl de carragenina al 1 % en el párpado inferior derecho. Cuatro horas después, la rata se sacrificó mediante la inhalación de anhídrido carbónico y una parte del edema se extirpó con tijeras y se pesó con escala eléctrica.

25 Para el fármaco de referencia, se aplicaron 20 mg de pomada (50 µg de prednisolona) en el párpado derecho 8 y 4 horas antes de la inyección de carragenina, tal y como se muestra más abajo.



Resultados y comentarios

30 El peso del edema de los párpados en el grupo del parche placebo fue 67,0 ± 3,9 (mg, ± S.E. (error estándar) n=8). El peso del edema de párpados en los grupos de los parches de clobetasol, amcinonida, loteprednol y betametasona al 5 % fueron 34,0 ± 3,0 (n=9), 44,4 ± 1,6 (n=8), 40,9 ± 4,8 (n=8) y 41,6 ± 2,4 (n=8), respectivamente, e inhibieron la formación del edema de manera significativa al 49,3 % (p < 0,0001), 33,7 % (p < 0,05), 39,0 % (p < 0,01) y 37,9 % (p < 0,01), respectivamente. Se espera que el butirato de clobetasol se comporte de manera similar al propionato de clobetasol. El peso del edema del párpado en el grupo de la pomada de prednisolona fue de 62,8 ± 5,4 (n=6) y la prednisolona no inhibió de manera significativa el edema (p<0,38) (tabla 3).

40 Por lo tanto, se indica que los parches de esteroides son más terapéuticamente eficaces en el tratamiento de las enfermedades de los párpados que las pomadas oftalmológicas.

Tabla 3. Efecto de los parches de esteroides y pomada de prednisolona sobre el edema de párpados inducido por carragenina

Grupos	Peso del edema [mg]	Inhibición [%]
Parche placebo	67,0 ± 3,9	-
Parche de amcinonida al 5 %	44,4 ± 1,6	33,7
Parche de propionato de clobetasol al 5 %	34,0 ± 3,0	49,3
Parche de etabonato de loteprednol al 5 %	40,9 ± 4,8	39,0
Parche de dipropionato de betametasona al 5 %	41,6 ± 2,4	37,9
Pomada oftalmológica de prednisolona al 0,25 %	62,8 ± 5,4	6,3

Media ± S.E. (n=6 - 9) *; p<0,05, **, p<0,01, ***, p<0,001

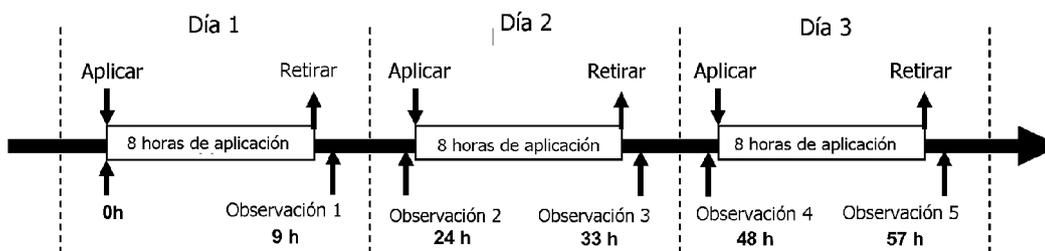
Ejemplo experimental 3

Evaluación de la irritación cutánea principal de los parches de esteroides cuando se administran de manera tópica en conejos blancos de Nueva Zelanda.

5 Materiales y métodos

Se hicieron un parche de propionato de clobetasol al 5 %, un parche de amcinonida al 5 %, un parche de etabonato de loteprednol al 5 % y un parche de dipropionato de betametasona al 5 % de conformidad con la descripción del ejemplo experimental 1 y la tabla 1.

15 Un día antes de la aplicación del parche, los conejos blancos de Nueva Zelanda (n=4) se anestesiaron mediante inhalación de isoflurano utilizando un vaporizador. Ya anestesiados, se procedió a cortar el pelaje en torno al lomo con una cortadora de pelo eléctrica y una maquinilla eléctrica hasta que la piel quedó expuesta. Justo antes de evaluar la aplicación del parche, cada conejo recibió "#" abrasiones epidérmicas en patrón con una aguja estéril en un sitio de prueba mientras que la piel del sitio opuesto quedaba intacta. Día 1: Se aplicó cada parche de esteroides con un área de 4 cm² (2 cm de largo x 2 cm de ancho) en el lomo, y después se aplicó una cinta de recubrimiento sobre el parche para que no se desprendiera. El parche se retiró 8 horas después de la aplicación. Los sitios de aplicación se observaron 1 hora y 16 horas después de la retirada del parche el día 1 y se continuó con el mismo procedimiento de manera periódica hasta los 3 días, tal y como se muestra más abajo.



25 Se evaluó la reacción cutánea en cada sitio de aplicación del parche para determinar la gravedad del eritema y edema (tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de las reacciones cutáneas en función de las directrices Test Guideline 404. OECD Guidelines for Testing of Chemicals (2002)

Eritema y formación de costras	Grado
Sin eritema	0
Eritema muy leve (casi imperceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema moderado a grave	3
De eritema grave (rojo carne) a formación de costras que impiden la clasificación del eritema	4
Formación de edema	Grado
Sin edema	0
Edema muy leve (casi imperceptible)	1
Edema leve (los bordes del área están bien definidos por una elevación definida)	2
Edema moderado (elevado a aproximadamente 1 mm)	3
Edema grave (elevado más de 1 mm y extendiéndose más allá del área de exposición)	4

30 El índice de irritación acumulativo de los parches de la prueba se calculó dividiendo la suma del total de la puntuación de la irritación entre el número de observaciones. Las categorías del índice de irritación dérmico principal de los parches de la prueba se categorizó en función del índice de la tabla 5.

35 **Tabla 5. Categorías de la respuesta a la irritación en los conejos en función de la prueba para las irritaciones cutáneas principales recomendada por la Food Drug Administration, Registro Federal estadounidense 37 [244]: 27035, 1972.**

Categoría de respuesta	I.I.C. (índice de irritación cutánea)
Insignificante	de 0 a 0,4
Leve	de 0,5 a 1,9
Moderada	de 2 a 4,9
Grave	de 5 a 8

Resultados y comentarios

El I.I.C. de la cinta quirúrgica como control positivo tuvo una puntuación de 1,6 y se evaluó como "irritación leve". Se calculó que el I.I.C. del parche de loteprednol era de "0" y se evaluó como "sin irritación". Se calculó que el I.I.C. de los parches de amcinonida, betametasona, clobetasol y placebo era de "0,1 a 0,3" y se evaluó como "irritación insignificante". No hubo diferencias en la puntuación de irritación de los 4 parches de esteroides en comparación con los parches placebo. No hubo diferencia tampoco en la irritación cutánea entre la piel intacta y la piel rasgada (tabla 6).

10 **Tabla 6. I.I.C. de los parches de esteroides al 3er día de aplicación sobre la piel de conejo**

Tratamientos	I.I.C.	Categoría de respuesta
Parche de amcinonida al 5 %	0,2	Irritación insignificante
Parche de dipropionato de betametasona al 5 %	0,1	Irritación insignificante
Parche de propionato de clobetasol al 5 %	0,1	Irritación insignificante
Parche de etabonato de loteprednol al 5 %	0,0	Sin irritación
Parche placebo	0,3	Irritación insignificante
Cinta quirúrgica (3M Transpore™)	1,6	Irritación leve

El I.I.C. de los cuatro parches de esteroides, tal y como se calculó, fue menos del 0,3, lo que indicaba una irritación cutánea insignificante de la piel del conejo. Se espera que el butirato de clobetasol se comporte de manera similar al propionato de clobetasol.

15 **Ejemplo experimental 4**

Estudio del efecto de la dosis-respuesta del parche de propionato de clobetasol en la inflamación del párpado de rata inducida por carragenina.

20 **Materiales y métodos**

Se hicieron parches de propionato de clobetasol de conformidad con la descripción del ejemplo experimental 1 y con las tablas 7-9 de más abajo.

25 **Tabla 7: Componentes del parche de propionato de clobetasol al 0,5 %**

Componentes	Función	Cantidad (% p/p)	Peso sólido (g)
Propionato de clobetasol	Activo	0,5	0,025
DURO-TAK® 87-4098 *1	Adhesivo	99,5	4,975
Peso total =		100	5,0

*1 Duro-Tak 87-4098 es un adhesivo sensible a la presión de acrilato-vinilacetato

Tabla 8: Componentes del parche de propionato de clobetasol al 0,05 %

Componentes	Función	Cantidad (% p/p)	Peso sólido (g)
Propionato de clobetasol	Activo	0,05	0,0025
DURO-TAK® 87-4098 *1	Adhesivo	99,95	4,9975
Peso total =		100	5,0

*1 Duro-Tak 87-4098 es un adhesivo sensible a la presión de acrilato-vinilacetato con tenido en acetato de etilo.

30 **Tabla 9: Componentes del parche de propionato de clobetasol al 0,005 %**

Componentes	Función	Cantidad (% p/p)	Peso sólido (g)
Propionato de clobetasol	Activo	0,005	0,00025
DURO-TAK® 87-4098 *1	Adhesivo	99,995	4,99975
Peso total =		100	5,0

*1 Duro-Tak 87-4098 es un adhesivo sensible a la presión de acrilato-vinilacetato con tenido en acetato de etilo.

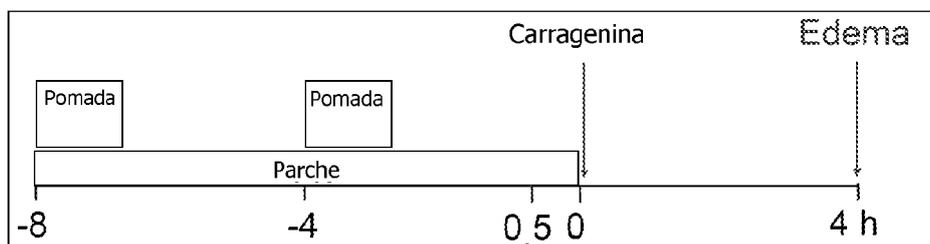
Los animales (ratas macho Wistar de 8 semanas de vida) que estaban en los grupos del parche y la pomada se anestesiaron mediante inhalación de isoflurano. Ya anestesiados, se procedió a cortar el pelaje de la piel en torno al párpado inferior derecho con una cortadora de pelo eléctrica y una maquinilla eléctrica hasta que la piel quedó suave. Al día siguiente, se aplicó un parche de clobetasol al 0,005 %, 0,05 % o 0,5 % con un área de 0,4 cm²

(0,8 cm de largo x 0,5 cm de ancho, 17,28; 1,728; 0,1728 µg/0,4 cm²) en el párpado inferior derecho y después se aplico una cinta de recubrimiento sobre el parche para impedir que se desprendiera de la piel. El parche se retiró 8 horas después de la aplicación.

5 La carragenina se disolvió en solución salina fisiológica a 40°C en un baño caliente para convertir la concentración al 1 % y la solución se mantuvo en el baño caliente a 40°C durante la inyección de la carragenina. La solución de carragenina se preparó antes de su uso todos los días del estudio.

10 Los animales se anestesiaron mediante la inhalación de isoflurano. Después de retirar el parche, se inyectaron 50 µL de carragenina al 1 % en el párpado inferior derecho. Cuatro horas después, la rata se sacrificó mediante la inhalación de anhídrido carbónico y una parte del edema se extirpó con tijeras y se pesó con escala eléctrica.

15 Para el fármaco de referencia, se aplicaron 5 mg de pomada (2,5 µg/5 mg, 0,5 mg de clobetasol en 1 g de pomada en el párpado derecho 8 y 4 horas antes de la inyección de carragenina, tal y como se muestra más abajo.



Resultados y comentarios

20 El peso del edema de los párpados en el grupo del parche placebo fue de 59,7 ± 4,0 mg (media ± S.E., n=8). El peso del edema de párpados en los grupos de los parches en clobetasol al 0,005 %, 0,05 % y 0,5 % fueron 35,1 ± 2,3 (n=8), 31,8 ± 3,2 (n=8) y 24,8 ± 2,5 mg (n=8), respectivamente. El clobetasol en todas las concentraciones inhibió significativamente el edema en comparación con el placebo (p<0,001) y sus inhibiciones fueron de 41,2 %, 46,7 % y 58,5 %, respectivamente. Por favor, véase la tabla 10. Se espera que el butirato de clobetasol se comporte de manera similar al propionato de clobetasol.

25 El peso del edema del párpado en el grupo de la pomada de clobetasol al 0,05 % fue de 35,7 ± 2,8 (n=7) y la pomada al 0,05 % lo inhibió de manera significativa en 40,2 % (p< 0,001). El parche de clobetasol al 0,5 % fue significativamente superior a la pomada al 0,05 % (p<0,05 %).

30 Se indica que un parche de clobetasol tiene el mismo o mayor potencial que la pomada al 0,05 % en las enfermedades de párpados.

35 **Tabla 10. Efecto del parche de clobetasol y de la pomada de clobetasol sobre el edema de párpados inducido por carragenina**

Grupos	Peso del edema [mg]	Inhibición [%]
Parche placebo	59,7 ± 4,0	-
Parche de propionato de clobetasol al 0,005 %	35,1 ± 2,3	41,2
Parche de propionato de clobetasol al 0,05 %	31,8 ± 3,2	46,7
Parche de propionato de clobetasol al 0,5 %	24,8 ± 2,5	58,5
Pomada de propionato de clobetasol al 0,05 %	35,7 ± 2,8	40,2
Media ± S.E. (n=7 - 8) *; p<0,001 vs. placebo, #; p<0,05 % vs. pomada 0,05		

Ejemplo experimental 5

40 Estudio de la toxicidad dosis-respuesta del parche de propionato de clobetasol en una aplicación repetida de 14 días en ratas.

Materiales y métodos

45 Se hicieron parches de propionato de clobetasol al 0,5 %, 0,05 % y 0,005 % de conformidad con la descripción del ejemplo experimental 4 y con las tablas 7-9.

Se hizo un parche placebo de conformidad con la tabla 11 de a continuación.

Tabla 11: Componentes del parche placebo

Componentes	Función	Cantidad (% , p/p)	Peso sólido (g)
DURO-TAK® 87-4098 *1	Adhesivo	100	5,0
Peso total =		100	5,0

*1 Duro-Tak 87-4098 es un adhesivo sensible a la presión de acrilato-vinilacetato con tenido en acetato de etilo.

5 Las ratas (ratas macho de 9 semanas de vida) se anestesiaron mediante inhalación de isoflurano. Ya anestesiadas, se procedió a cortar el pelaje en torno al lomo con una cortadora de pelo eléctrica y una maquinilla eléctrica hasta que la piel quedó expuesta. Se aplicó el parche de propionato de clobetasol al 0,5 %, 0,05 % o 0,005 % a un área definida (20 cm², 4 x 5 cm; 860, 86 u 8,6 µg de propionato de clobetasol/parche, respectivamente) sobre la piel del lomo diariamente durante 14 días. El parche se protegió con una cinta de vendaje. El parche se retiró 8 horas
10 después de la aplicación. Se aplicó la pomada de propionato de clobetasol al 0,05 % en un área definida (20 cm², 4 x 5 cm; 127 µg de propionato de clobetasol/253 mg de pomada) sobre la piel del lomo a una dosis de 47 mg/100 g de peso corporal durante 14 días.

1) Signos toxicológicos de la piel (diariamente)

15 Se llevó a cabo la observación de signos toxicológicos de la piel diariamente antes y después de la aplicación.

- Signos
crecimiento del pelo, atrofia cutánea de la epidermis y la dermis, eritema y edema

20 - Grado de puntuación
0; ninguno, 1; muy leve, 2; leve, 3; moderado, 4; grave

2) Peso corporal (diario)

25 Las mediciones del peso corporal se llevaron a cabo diariamente antes de la aplicación.

3) Espesor del pliegue cutáneo (días 1, 3, 7, 10 y 14)

30 Para la medición del espesor del pliegue cutáneo, se colocó una pinza eléctrica con 10 mm de ancho sobre la piel en el centro del sitio de aplicación y el grosor cutáneo se midió deslizando el cuerpo de medición.

Resultados y comentarios

Signos toxicológicos cutáneos

35 La tabla 12 muestra la diferencia en la puntuación toxicológica total de la piel entre los días 1 y 14. La pomada de clobetasol al 0,05 % indujo la atrofia cutánea y la inhibición del crecimiento del pelo, la puntuación toxicológica total aumentó desde el día 8 y su puntuación aumentó en 2,0 en el día 14. Todos los grupos de parches (0,005 %, 0,05 %
40 y 0,5 %) no presentaron ni irritación, ni atrofia y presentaron un crecimiento del pelo normal.

Tabla 12. Diferencia en la puntuación toxicológica total de la piel entre los días 1 y 14.

	Parche placebo	Parche de PC al 0,005 %	Parche de PC al 0,05 %	Parche de PC al 0,5 %	Pomada de PC al 0,05 % [Taro]
Día 1	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Día 14	0,3 ± 0,4	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	2,0 ± 0,0
Media ± S.D. (desviación estándar) (n=4)					

Peso corporal

45 La tabla 13 muestra la diferencia en el peso corporal entre los días 1 y 14. El peso corporal en los grupos de parches al 0,005 %, 0,05 % y 0,5 % aumentaron en 8,5; 12,0 y 4,7 g en el día 14, respectivamente. Por otra parte, el peso corporal en el grupo de pomada al 0,05 % descendió en 40,1 g en el día 14.

Tabla 13. Diferencia en el peso corporal entre los días 1 y 14.

	Parche placebo	Parche de PC al 0,005 %	Parche de PC al 0,05 %	Parche de PC al 0,5 %	Pomada de PC al 0,05 % [Taro]
Día 1	287,5 ± 9,0 g	283,1 ± 10,3 g	291,2 ± 9,1 g	297,0 ± 7,1 g	294,8 ± 7,3 g
Día 14	295,9 ± 13,2 g	291,6 ± 12,0 g	303,2 ± 13,1 g	301,7 ± 5,3 g	254,9 ± 9,1 g
Día 14 - Día 1	+ 8,4 g	+ 8,5 g	+ 12,0 g	+ 4,7 g	- 40,1 g
Media ± S.D. (n=4)					

Espesor del pliegue cutáneo

La tabla 14 muestra la diferencia en el espesor del pliegue cutáneo entre los días 1 y 14. Los grosores cutáneos en los grupos de parches al 0,005 %, 0,05 % y 0,5 % descendieron dependiendo de la dosis en 0,13; 0,22 y 0,66 mm en el día 14, respectivamente. El espesor cutáneo en el grupo de pomada al 0,05 % descendió en 1,05 mm en el día 14.

Tabla 14. Diferencia en el espesor cutáneo entre los días 1 y 14

	Parche placebo	Parche de PC al 0,005 %	Parche de PC al 0,05 %	Parche de PC al 0,5 %	Pomada de PC al 0,05 % [Taro]
Día 1	2,73 ± 0,13 mm	2,83 ± 0,21 mm	2,80 ± 0,21 mm	2,87 ± 0,16 mm	2,85 ± 0,10 mm
Día 14	2,83 ± 0,40 mm	2,70 ± 0,33 mm	2,58 ± 0,15 mm	2,27 ± 0,20 mm	1,80 ± 0,10 mm
Día 14 - Día 1	+ 0,10 mm	- 0,13 mm	- 0,22 mm	- 0,60 mm	- 1,05 mm
Media ± S.D. (n=4).					

10 Aplicabilidad industrial

Antes de la presente invención, se desconocía si el índice de permeación de los sistemas de suministro de fármacos transdérmicos contenía un esteroide como principio activo variaba en función del principio activo. Gracias al estudio de permeación *in vitro* realizado por los presentes inventores, los esteroides propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, amcinonida y etabonato de loteprednol demuestran una penetración sorprendentemente superior en comparación con los esteroides oftalmológicos conocidos (acetato de prednisolona y dexametasona). Adicionalmente, En vista del estudio farmacológico en ratas realizado por los inventores, se descubrió que un sistema de suministro de fármacos transdérmico que contenía uno de los esteroides anteriormente mencionados como principio activo inhibía significativamente el edema inflamatorio de los párpados, mientras que una pomada oftalmológica de acetato de prednisolona no lo hacía. Por consiguiente, los presentes inventores descubrieron que los esteroides anteriormente mencionados, en particular, el propionato de clobetasol, penetraban de manera significativa en los tejidos desde el sitio de aplicación del párpado, y así, mostraron una eficacia superior que la pomada oftalmológica de acetato de prednisolona, que presentaba una penetración más deficiente.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro de fármacos transdérmico para el tratamiento de una enfermedad de los párpados que comprende una capa adhesiva sensible a la presión proporcionada sobre un soporte,
5 donde la capa adhesiva sensible a la presión comprende un esteroide,
donde el sistema se aplica de manera tópica a una superficie cutánea de un párpado de un paciente que necesita el tratamiento, y
donde el esteroide se selecciona del grupo que consiste en propionato de clobetasol, butirato de clobetasol,
10 dipropionato de betametasona, amcinonida y etabonato de loteprednol.
2. El sistema de suministro de fármacos transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la capa adhesiva sensible a la presión se selecciona del grupo que consiste en una capa adhesiva sensible a la presión acrílica, una capa adhesiva sensible a la presión basada en caucho y una capa adhesiva sensible a la presión basada en silicona.
- 15 3. El sistema de suministro de fármacos transdérmico de acuerdo con la reivindicación 2, donde la capa adhesiva sensible a la presión es una capa adhesiva sensible a la presión acrílica.
4. El sistema de suministro de fármacos transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el esteroide se selecciona del grupo que consiste en propionato de clobetasol y butirato de clobetasol.
- 20 5. El sistema de suministro de fármacos transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la concentración del esteroide es de 0,005 a 5 p/p % del peso total del sistema de suministro de fármacos transdérmico.
6. El sistema de suministro de fármacos transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la enfermedad de los párpados es al menos una seleccionada del grupo que consiste en chalación, blefaritis y disfunción de la glándula de Meibomio.
- 25 7. El sistema de suministro de fármacos transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el área del sistema de suministro de fármacos transdérmico no es de más de 10 cm².
- 30 8. Un sistema de suministro de fármacos transdérmico para el tratamiento de al menos una enfermedad de los párpados seleccionada del grupo que consiste en chalación, blefaritis y disfunción de la glándula de Meibomio que comprende un adhesivo sensible a la presión acrílico proporcionado sobre un soporte, donde el adhesivo sensible a la presión acrílico comprende propionato de clobetasol, y donde el sistema se aplica de manera tópica a una superficie cutánea de un párpado de un paciente que necesita el tratamiento.
- 35

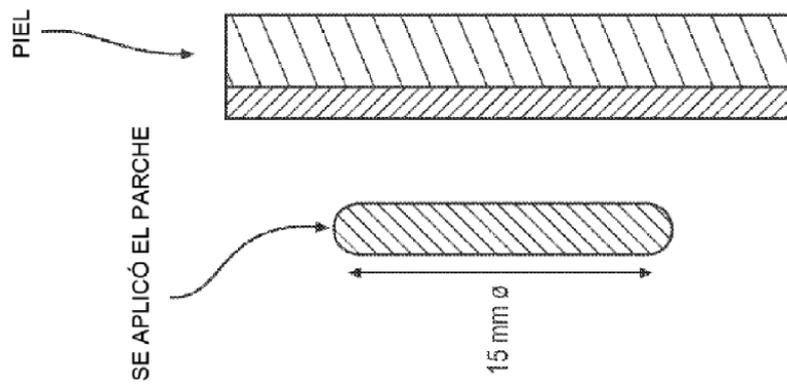
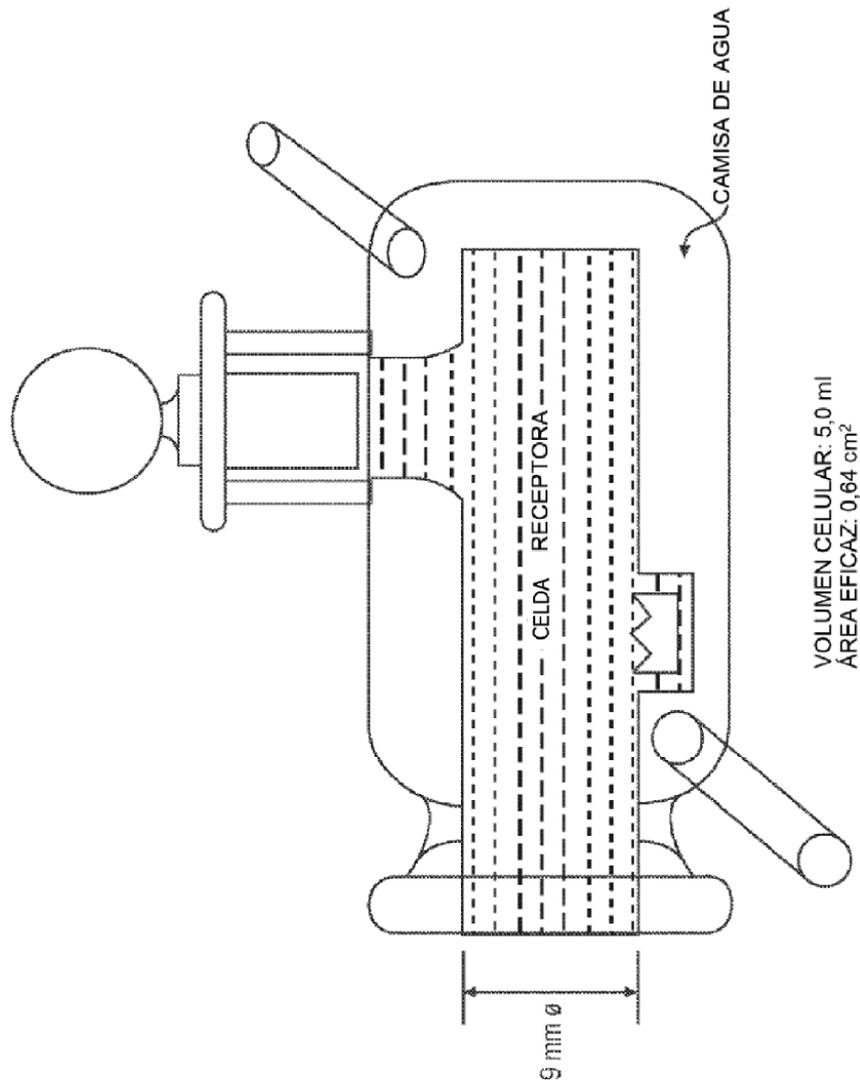


FIG. 1