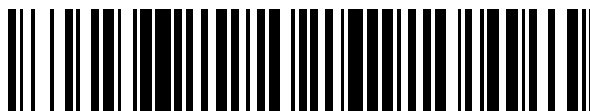


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 008**

51 Int. Cl.:

A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2010 PCT/US2010/054736**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11053792**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10827530 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2493474**

54 Título: **Métodos y composiciones para la liberación sostenida de fármacos**

30 Prioridad:

30.10.2009 US 256614 P
23.12.2009 US 289471 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2020

73 Titular/es:

INTRATUS, INC. (100.0%)
5330 Carroll Canyon Road, Suite 220
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

NANDURI, PADMA y
DYER, T. AARON

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 752 008 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

Métodos y composiciones para la liberación sostenida de fármacos

La presente invención se refiere generalmente a composiciones para el uso en el aporte tópico controlado de fármacos. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones para el uso en el aporte de uno o más fármacos al ojo, una zona específica del ojo o sistémicamente a un objetivo remoto mediante aplicación tópica a al menos un párpado inferior. Más específicamente, estos usos comprenden aplicar una preparación que contiene el fármaco o la combinación de fármacos deseados a la superficie de al menos un párpado superior y opcionalmente al menos un párpado inferior, provocando de ese modo la transferencia del fármaco o los fármacos desde el párpado al ojo o la circulación sistémica a través de la red vascular dentro del párpado.

El tratamiento de la enfermedad humana se puede efectuar al administrar fármacos al cuerpo humano a través de diversas vías, p. ej., oral, sublingual, rectal, parenteral, tópica, inhalación, etc. La principal ventaja del aporte tópico de fármacos es la comodidad, con los beneficios añadidos de que esta vía evita el metabolismo de puenteo, los riesgos y las incomodidades de la terapia intravenosa y las velocidades de absorción y/o los tiempos de vaciado gástrico variados. El aporte tópico se define generalmente como la aplicación de una formulación que contiene fármaco a la piel para tratar directamente trastornos cutáneos, p. ej., acné o las manifestaciones cutáneas de una enfermedad general, p. ej., psoriasis, con el propósito de contener el efecto farmacológico u otro del fármaco a la superficie de la piel o dentro de la piel. Las formulaciones semisólidas en toda su diversidad dominan el sistema para el aporte tópico, pero se usan espumas, aerosol, polvos medicinales, solución e incluso sistemas adhesivos medicinales.

El aporte tópico incluye dos tipos básicos de producto: (1) productos tópicos externos que se extienden, se pulverizan o se distribuyen de otro modo sobre tejidos cutáneos para cubrir la zona afectada y (2) productos tópicos internos que se aplican a la membrana mucosa oralmente, vaginalmente o sobre tejidos anorrectales para una actividad local. En su mayor parte, las preparaciones tópicas se usan para los efectos localizados en el lugar de su aplicación en virtud de la penetración pasiva de fármaco en las capas subyacentes de la piel o las membranas mucosas. Aunque se puede producir algo de absorción de fármaco involuntaria, es en cantidades subterapéuticas y generalmente poco preocupantes.

Bajo ciertas circunstancias, es deseable el aporte sistémico de fármacos a través de la aplicación tópica a la piel de composiciones que contienen fármaco. Sin embargo, la infiltración a través de la piel implica en primer lugar el reparto del fármaco en el estrato córneo, una capa de la epidermis que es muy impermeable, particularmente a moléculas hidrófilas como péptidos y proteínas. Por ejemplo, se sabe que péptidos pequeños tales como hormona liberadora de tirotropina (362 daltons) y vasopresina (356-358 daltons) tienen dificultad para penetrar en la barrera cutánea. Se cree que la mayoría de las sustancias de difunden a través del estrato córneo a través de una vía lipóide intercelular, que es un camino tortuoso de volumen de fricción limitado y superficie fraccional productiva aún más limitada en el plano de difusión. Una vez a través del estrato córneo, los fármacos aplicados tópicamente deben pasar a través de la región dérmica a través de un sistema de canales interconectados, a través de los cuales la difusión es fácil y sin selectividad. Así, el aporte sistémico transdérmico de fármacos está limitado por la escasa permeabilidad de algunos fármacos a través de la piel y limitaciones de tamaño de fármacos que se pueden difundir a través de la barrera cutánea, es decir, menos de 500 daltons. Por otra parte, debido a que solo cantidades limitadas de fármacos penetran realmente en las capas de la piel aunque se apliquen potenciadores de la penetración, esta vía de administración solo se puede usar para fármacos que requieran una concentración plasmática muy pequeña para ser eficaces. Por ejemplo, la mayor dosis diaria de fármaco en forma de parche transdérmico es la de la nicotina, en una dosis de solo veintitún miligramos.

La administración tópica de fármacos al ojo para el aporte local se ha usado satisfactoriamente durante años, p. ej., gotas oculares para la aplicación directamente al ojo o composiciones de absorción percutánea para la difusión pasiva a través de la piel o el párpado superior y/o inferior, sin embargo, el aporte tópico de fármacos para el tratamiento de los segmentos posteriores del ojo plantea varios problemas. Los segmentos posteriores del ojo están exquisitamente protegidos del ambiente externo, lo que plantea obstáculos únicos y bastantes desafiantes para el aporte de fármacos. En particular, la conjuntiva es una barrera única dentro del ojo con uniones celulares estrechas que inhiben el paso de moléculas hidrófilas. Incluso las moléculas lipófilas aplicadas al ojo, por ejemplo en la forma de gotas oculares, barren la conjuntiva rápidamente, dando como resultado un tiempo de contacto real de aproximadamente noventa segundos o menos, que no es un tiempo suficiente para permitir que grandes cantidades pasen a través de la conjuntiva. Es algo dogmático que el aporte ocular tópico sea insuficiente para conseguir niveles de fármaco terapéuticos en los segmentos posteriores.

El aporte tópico de fármacos al párpado superior para el aporte local a los segmentos anteriores del ojo se ha efectuado a través de la inclusión de una cantidad de un vasoconstrictor en la composición aplicada tópicamente o a través de la aplicación del fármaco cerca o a lo largo de la línea de la pestaña, aplicando eficazmente el fármaco a la superficie del globo ocular a lo largo del tiempo a través de una acción de pestañeo. La inclusión de un vasoconstrictor en ciertas composiciones oftálmicas, particularmente las destinadas a tratar el glaucoma, por ejemplo, tiene desventajas significativas debido a que el vasoconstrictor restringe el flujo sanguíneo en la zona inmediata del ojo así como dentro del ojo, exacerbando de ese modo la afección subyacente.

En este contexto, el documento IP 2003 055225 A describe una composición estabilizada que contiene dinucleótidos

de flavina y adenina y cafeína o sus derivados para la administración directa al globo ocular como un lavado ocular o una gota ocular. Además, Hariton (Hariton, C.; *European Journal of Pharmacology*, 258; 1994; páginas 85-94) describe la inducción de hipotensión ocular mediante la administración tópica al globo ocular de fármacos dopaminérgicos e inhibidores de fosfodiesterasa. Por otra parte, la Patente de EE. UU. 5.278.142 describe composiciones y métodos para el aporte sistémico de polipéptidos a través de los ojos. Finalmente, la Patente de EE. UU. 5.079.253 describe el tratamiento tópico del glaucoma o la hipertensión ocular al poner en contacto la superficie del globo ocular con una composición que consiste en una mezcla de un agonista adrenérgico y un inhibidor de fosfodiesterasa.

Así, existe una necesidad de composiciones para el uso en la administración tópica de fármacos para aporte local, tal como al ojo y particularmente los segmentos posteriores del ojo, así como el aporte sistémico.

Cualesquiera referencias en la descripción a tratamientos o a métodos de tratamiento se refieren a las composiciones de la presente invención para el uso en un método de tratamiento.

La presente invención se refiere a los siguientes puntos:

1. Una composición de liberación sostenida oftálmica tópica para el uso en el aporte transdérmico a través del párpado o el aporte sistémico de al menos un agente terapéutico para tratar una afección oftálmica, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho al menos un agente terapéutico adecuado para tratar la afección oftálmica, y de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente de fasciculación muscular, seleccionado del grupo que consiste en cafeína, teofilina, pentoxifilina y teobromida, en donde la composición se aplica a la superficie externa de uno o ambos párpados superiores y/o inferiores de un paciente humano, y en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en blefaritis, ojo seco tracomatoso, retinopatía, degeneración retiniana, epifora, conjuntivitis y queratitis alérgica, conjuntivitis y queratitis infecciosa, terigión, pinguécula, iritis, uveitis, queratitis, vitritis, moscas volantes, desprendimiento del vítreo, hemorragia del vítreo, desprendimiento de retina, hemorragia subretiniana, membrana neovascular coroidea, edema retiniano, edema macular, retinopatía diabética, enfermedad maligna coroidea, enfermedad maligna orbital, neuritis óptica, neuropatía óptica, estrabismo, error de refracción y glaucoma.

2. La composición para el uso del punto 1, en donde el agente de fasciculación muscular es cafeína.

3. La composición para el uso del punto 1, en donde dicha composición se formula como una crema, un gel, una loción, un aerosol, una espuma, una película, una cinta, una pomada, un emplasto, un lápiz de párpados o un adhesivo para la aplicación al párpado superior y/o inferior de un paciente humano.

4. La composición para el uso del punto 2, en donde la composición es para tratar el glaucoma.

5. La composición para el uso del punto 4, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un antagonista β , un antagonista α , un análogo de prostaglandina, un agonista α -adrenérgico, un inhibidor de anhidrasa carbónica, un agente anticolinérgico, un vasodilatador, un agente neuroprotector y una de sus combinaciones.

6. La composición para el uso del punto 2, en donde la afección oftálmica es presión intraocular elevada y el agente terapéutico es latanoprost o brimonidina.

7. Una composición de liberación sostenida tópica para el uso en el aporte sistémico de al menos un agente terapéutico, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho al menos un agente terapéutico, y de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente de fasciculación muscular, seleccionado del grupo que consiste en cafeína, teofilina, pentoxifilina y teobromida, en donde la composición se aplica a la superficie externa de uno o ambos párpados superiores y/o inferiores de un paciente humano y en donde el agente terapéutico es para tratar una afección seleccionada de diabetes, infección sistémica, enfermedad renal, hipertensión, cardiopatía, abstinencia de nicotina y deficiencia hormonal.

8. La composición para el uso del punto 7, que comprende además de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico.

9. La composición para el uso del punto 7, en donde el agente de fasciculación muscular es cafeína.

10. La composición para el uso del punto 7 o el punto 9, en donde el agente terapéutico es insulina o una insulina recombinante.

11. La composición para el uso del punto 9, en donde el agente terapéutico es lisinopril.

En un aspecto, se describe en la presente memoria un método para la administración tópica de un fármaco o una combinación de fármacos para su aporte sistémico a un paciente humano que comprende aplicar a al menos un párpado de un paciente una composición que comprende el fármaco o la combinación. En ciertas realizaciones de este aspecto, la composición comprende además una cantidad eficaz de un agente de fasciculación muscular, y opcionalmente comprende además una cantidad eficaz de un potenciador de la permeabilidad. En ciertas realizaciones de este aspecto, el agente de fasciculación muscular es cafeína, teofilina, pentoxifilina o teobromida, que pueden estar incluidas en la composición tópica en una cantidad de hasta aproximadamente 1% y en ciertas

realizaciones pueden estar incluidas en una cantidad de hasta aproximadamente 30% en peso o en ciertas otras realizaciones, hasta aproximadamente 50% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la composición puede comprender adicionalmente, además de un agente de fasciculación muscular, de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico, tal como un digitálico.

5 En otro aspecto, se describe en la presente memoria un método para el aporte tópico de un fármaco o una combinación de fármacos al globo ocular, el párpado, los segmentos anteriores del ojo o los segmentos posteriores del ojo, que comprende aplicar a al menos un párpado de un paciente humano una composición que comprende el fármaco o la combinación de fármacos. En ciertas realizaciones de este aspecto, la composición comprende una cantidad eficaz de un agente de fasciculación muscular, y puede comprender además una cantidad eficaz de un potenciador de la permeabilidad, un vasoconstrictor o un vasodilatador o ambos. En ciertas realizaciones, el fármaco o la combinación de fármacos es un fármaco usado para tratamiento oftálmico, un fármaco sistémico, un nutriente, una hormona u otro agente biológico y en otras realizaciones cada fármaco en la composición tiene 6000 daltons o menos. En otras realizaciones de este aspecto, el agente de fasciculación muscular es cafeína, teofilina, pentoxifilina o teobromida, que pueden estar incluidas en la composición tópica en una cantidad de hasta aproximadamente 1% o en ciertas realizaciones hasta aproximadamente 50% en peso. Además de un agente de fasciculación muscular, las composiciones pueden incluir de 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico, tal como un digitálico.

En ciertas realizaciones de este aspecto, se administran dos fármacos diferentes mediante la aplicación de un primer fármaco a un párpado y la aplicación de un segundo fármaco al otro párpado. En otras realizaciones, la captación de la composición a través del párpado se manipula mediante las aplicaciones de las composiciones a diferentes zonas del párpado, p. ej., la aplicación de una composición que contiene el fármaco activo o la combinación de fármacos a la porción media del párpado, seguida o precedida por la aplicación de una composición que comprende un agente vasoconstrictor al borde del párpado.

En otro aspecto, se describe en la presente memoria un método para tratar el glaucoma que comprende aplicar tópicamente una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista β , un antagonista α , un análogo de prostaglandina, un agonista α -adrenérgico, un inhibidor de anhidrasa carbónica, un agente anticolinérgico, un vasodilatador, un agente neuroprotector o una de sus combinaciones a uno o ambos de los párpados superiores y opcionalmente inferiores de un paciente. En ciertas realizaciones, la composición comprende además una cantidad de un agente de fasciculación muscular, tal como cafeína, teofilina, pentoxifilina o teobromida eficaz para facilitar el aporte del fármaco al segmento posterior del ojo, y opcionalmente una cantidad eficaz de un potenciador de la permeabilidad. En algunas realizaciones, la composición puede comprender, además de un agente de fasciculación muscular, de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico, tal como un digitálico.

En otro aspecto, se describe en la presente memoria un método para tratar el ojo seco que comprende aplicar tópicamente una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente colinérgico parasimpatomimético (p. ej., pilocarpina, cevimelina, carbacol), una anticolinesterasa (p. ej., yoduro de ecotiofato, isofluorofato, bromuro de demecario, fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, edrofonio), un andrógeno, un estrógeno, un agonista β (p. ej., isoproterenol), un agonista α (p. ej., fenilefrina, efedrina y similares (solos o en combinación) y de 0,001% a 50% en peso de un agente de fasciculación muscular a uno o ambos párpados superiores y opcionalmente inferiores de un paciente humano. En ciertas realizaciones, el agente de fasciculación muscular es cafeína, teofilina, pentoxifilina o teobromida eficaz y en otra realización la composición comprende además una cantidad eficaz de un potenciador de la permeabilidad. En algunas realizaciones, la composición puede comprender, además de un agente de fasciculación muscular, de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico, tal como un digitálico.

En otros aspectos descritos en la presente memoria, los presentes método y composición que comprende el fármaco o los fármacos o el agente o los agentes terapéuticos apropiados en una cantidad o cantidades terapéuticamente eficaces y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de microfasciculación se aplican para el tratamiento de una enfermedad o afección ocular tal como blefaritis, síndrome del párpado caído, ojo seco tracomatoso, retinopatía, degeneración retiniana, obstrucción del conducto nasolacrimal, epifora, chalación, orzuelo, conjuntivitis y queratitis alérgica, queratopatía, degeneración corneal, cataratas, conjuntivitis y queratitis infecciosa, terigión, pinguécula, iritis, uveitis, queratitis, vitritis, moscas volantes, desprendimiento del vítreo, hemorragia del vítreo, desprendimiento de retina, hemorragia subretiniana, membrana neovascular coroidea, edema retiniano, edema macular, retinopatía diabética, hemorragia retiniana, enfermedad maligna coroidea, enfermedad maligna orbital, tumores de párpado, neuritis óptica, neuropatía óptica, estrabismo, error de refracción, glaucoma y similares, trastornos de las glándulas lacrimales, afecciones oftálmicas relacionadas con el envejecimiento.

En otro aspecto adicional descrito en la presente memoria, los presentes método y composiciones que comprenden un fármaco o agente terapéutico apropiado o combinaciones de fármacos o agentes terapéuticos se aplican a uno o más párpados para alcanzar una concentración sistémica terapéuticamente sostenible de agente terapéutico/fármaco/combinación para tratar una afección o enfermedad apartada remotamente del lugar de la aplicación, p. ej., diabetes, infección sistémica, enfermedad renal, hipertensión, cardiopatía, abstinencia de nicotina, o para la administración de hormonoterapia reconstitutiva.

60 En otro aspecto, se describe en la presente memoria un método para tratar una afección oftálmica en el que una

composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos para el tratamiento de la afección oftálmica y una cantidad terapéuticamente eficaz de un vasodilatador y opcionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de fasciculación muscular o microfasciculación se aplica tópicamente a uno o más párpados de un paciente que lo necesite. En ciertas realizaciones de este aspecto, el vasodilatador es un inhibidor de fosfodiesterasa. En algunas realizaciones, la composición puede comprender adicionalmente, además de un agente de fasciculación muscular, de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico, tal como un digitálico.

En otro aspecto, se describe en la presente memoria un método y una composición para tratar cataratas y/o mantener la salud del ojo. Los métodos y las composiciones descritos en la presente memoria comprenden aplicar tópicamente a la superficie externa de al menos un párpado de un paciente humano una composición oftálmica que comprende de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de cafeína como el único agente activo. En ciertas realizaciones, la composición se aplica a al menos un ojo una vez al día. En ciertas realizaciones, la composición comprende de 10 a 500 mg de cafeína. En otras realizaciones de este aspecto de la invención, la composición comprende además de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico.

En otro aspecto, se describe en la presente memoria un estuche para la administración percutánea al párpado de uno o más agentes terapéuticos que comprende un aplicador y una composición o composiciones tópicas que comprenden uno o más agentes terapéuticos. En ciertas realizaciones de este aspecto, el aplicador es un parche que contiene una composición descrita en la presente memoria sobre la superficie que se va a aplicar al párpado; un aplicador de bola giratoria conectado integralmente a un recipiente en el que está contenida la composición; una tira aplicadora que comprende una composición descrita en la presente memoria sobre la superficie que se va a aplicar al párpado; un dedil flexible que contiene una composición descrita en la presente memoria como una ampolla situada en su punta; o un aplicador para sumergir en una solución de una composición descrita en la presente memoria o un lápiz de ojos (estructuralmente similar a un lápiz de labios, pero para la aplicación a la superficie externa del párpado superior/inferior).

En otro aspecto, se describen en la presente memoria un método y composiciones para el aporte transdérmico tópico de fármacos que comprenden administrar a la superficie externa de la epidermis de un individuo una composición que comprende el fármaco y un agente de fasciculación muscular. En ciertas realizaciones, la composición comprende además un potenciador de la permeabilidad. En ciertas realizaciones de este aspecto, el agente de fasciculación muscular es cafeína, teofilina, pentoxifilina o teobromida, que pueden estar incluidas en la composición tópica en una cantidad de hasta aproximadamente 1% y en ciertas realizaciones pueden estar incluidas en una cantidad de hasta aproximadamente 30% en peso o, en ciertas realizaciones, hasta aproximadamente 50% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la composición puede comprender adicionalmente, además de un agente de fasciculación muscular, de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico, tal como un digitálico. En ciertas realizaciones de este aspecto, el fármaco tiene un tamaño menor de 6000 daltons y en otras realizaciones el fármaco tiene un tamaño mayor de 6000 daltons.

En otro aspecto, se describen en la presente memoria composiciones y métodos para mejorar la captación y proporcionar la liberación sostenida de un agente terapéutico que comprenden administrar tópicamente a al menos un ojo de un paciente una composición que comprende el agente terapéutico y un agente de fasciculación muscular, en donde la composición entra en contacto con el reverso del párpado del al menos un ojo. En ciertas realizaciones, la composición comprende además un potenciador de la permeabilidad. En ciertas realizaciones de este aspecto, el agente de fasciculación muscular es cafeína, teofilina, pentoxifilina o teobromida, que pueden estar incluidas en la composición tópica en una cantidad de hasta aproximadamente 1% y en ciertas realizaciones pueden estar incluidas en una cantidad de hasta aproximadamente 30% en peso o en ciertas realizaciones, hasta aproximadamente 50% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la composición puede comprender adicionalmente, además de un agente de fasciculación muscular, de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico, tal como un digitálico.

Las figuras muestran:

La Figura 1 es una vista frontal del ojo izquierdo, que muestra (1) el nervio infratroclear; (2) la arteria oftálmica (orbital); (3) el nervio nasociliar; (4) la tróclea; (5) el tendón del músculo oblicuo superior; (6) el nervio supratroclear; (7) la vena orbital superior; (8) la arteria, la vena y el nervio supraorbitales; (9) la aponeurosis del elevador; (10) las arcadas arteriales periférica y marginal del párpado superior; (11) las ramificaciones terminales de la arteria y el nervio lagrimales; (12) el lóbulo orbital de la glándula lagrimal; (13) el lóbulo palpebral de la glándula lagrimal; (14) el nervio cigomaticotemporal; (15) la ramificación anterior de la arteria temporal; (16) la arteria y el nervio cigomaticofaciales; (17) la ramificación malar de la arteria facial transversal; (18) las arcadas arteriales periférica y marginal del párpado inferior; (19) la arteria y el nervio infraorbitales; (20) la arteria y la vena faciales; (21) la arteria y la vena angulares; (22) los canaliculos; (23) el saco lagrimal; (24) la unión anterior del tendón cantal interno; y (25) la arteria nasal dorsal.

La Figura 2 es una gráfica que muestra el efecto de la aplicación transdérmica a un párpado de una formulación de pilocarpina que contiene cafeína sobre la producción de lágrimas humanas.

La Figura 3 es una gráfica que muestra el nivel de bienestar de los sujetos después de una aplicación transdérmica al

párpado superior de una formulación de pilocarpina con cafeína aplicada a un párpado superior.

La Figura 4 es una gráfica que muestra el efecto de la aplicación transdérmica al párpado superior de una formulación de timolol más cafeína sobre la presión intraocular.

5 La Figura 5 es una gráfica que muestra el porcentaje de cambio en la presión sanguínea sistólica humana y el pulso después de la aplicación a un párpado de un timolol más cafeína.

La Figura 6 es una gráfica que muestra el cambio en la puntuación de Schirmers después de la aplicación al párpado superior de una formulación transdérmica de fisostigmina más cafeína.

La Figura 7 es una gráfica que muestra los efectos de la aplicación al párpado superior de una formulación que contiene fisostigmina más cafeína sobre la presión intraocular en el ojo humano.

10 La Figura 8 es una gráfica que muestra el cambio en el tamaño de la pupila después de la aplicación transdérmica al párpado superior de una formulación de fisostigmina más cafeína.

La Figura 9 es una gráfica que muestra el efecto de la aplicación monocular transdérmica al párpado superior de una formulación de fisostigmina más cafeína sobre la frecuencia cardíaca.

15 La Figura 10 es una gráfica que muestra el efecto de la aplicación transdérmica a un párpado superior de una formulación de fisostigmina más cafeína sobre la presión sanguínea sistólica humana.

La Figura 11 es una gráfica que muestra el efecto de la aplicación monocular transdérmica al párpado superior de latanoprost sobre la presión intraocular humana.

La Figura 12 es una gráfica que muestra el efecto de la aplicación tópica a un párpado superior de una composición que contiene brimonidina (sin cafeína) sobre la presión intraocular humana.

20 La Figura 13 es una gráfica que muestra el efecto de la aplicación tópica a un párpado superior de una composición que contiene brimonidina más cafeína sobre la presión intraocular humana.

La Figura 14 es una gráfica que muestra el efecto sobre el nivel de glucosa en sangre de un sujeto de una sola aplicación tópica de insulina/Humulin al párpado superior de un sujeto normal.

25 La Figura 15 es una gráfica que muestra los efectos sobre los niveles de glucosa en sangre de tres sujetos humanos diabéticos de la aplicación transdérmica a ambos párpados superiores de una composición que contiene insulina/Humulin.

La Figura 16 es una gráfica que muestra el efecto de la aplicación a un párpado superior de una composición que comprende lisinopril y cafeína sobre la presión sanguínea de un sujeto humano hipertenso no tratado.

30 La Figura 17 es una gráfica que muestra el efecto sobre la producción de lágrimas en el ojo tratado y no tratado después de la aplicación tópica a un párpado superior de un ser humano de una composición que comprende pilocarpina (sin cafeína)

La Figura 18 es una gráfica que muestra el efecto sobre el nivel de bienestar en el ojo tratado y no tratado de un ser humano después de la aplicación a un párpado superior de una composición que comprende pilocarpina (sin cafeína).

35 Se describen en la presente memoria métodos, estuches y composiciones que utilizan transporte a través de los colaterales o canales vasculares dentro del párpado para aportar agentes terapéuticos a tejidos elegidos como objetivo específicos que reciben suministro de sangre, tales como glándulas, la conjuntiva, el tejido periocular, el ojo incluyendo sus segmentos posteriores, e incluso lugares elegidos como objetivo remotos a través de la circulación sistémica. Los inventores han descubierto que la aplicación tópica de las composiciones terapéuticas descritas en la presente memoria a la superficie externa del párpado o los párpados superiores y opcionalmente a al menos un párpado inferior
40 de un paciente humano ayuda mucho a la absorción de cualquier agente terapéutico. El párpado es único al tener escaso estrato córneo, la capa superficial de la epidermis que retarda la absorción de fármacos, una epidermis muy delgada (aproximadamente 40 micras) y no tener grasa subcutánea. Las fibras musculares del músculo orbicular que hacen que el párpado se cierre están directamente detrás de la dermis y estas fibras musculares pueden ayudar al aporte de fármaco al bombear hacia adentro fármacos a través del músculo y su sistema vascular. Los inventores han
45 descubierto que estos cuatro factores acoplados con una red circulatoria rica dentro del párpado a la que puede acceder el fármaco aplicado a través de la dermis vascular permiten la absorción percutánea de una variedad más amplia de fármacos hasta niveles terapéuticos en comparación con la aplicación de fármacos a través de otras vías. Así, fármacos y otros agentes terapéuticos se puede aplicar a la superficie externa de la piel del párpado (o la piel del reverso del párpado por medio de la aplicación de una gota ocular directamente al ojo) para dirigirse específicamente
50 a las glándulas del párpado (lagrimal accesorio, lacrimal, glándula de Meibomio, glándulas de Zeiss y Moll); células caliciformes conjuntivales, que secretan la capa mucinosa de la película lacrimal; el espacio subconjuntival y el epitelio conjuntival; o tejidos perioculares para el aporte de fármaco a estos tejidos o a todo el globo ocular en sí mismo. Por otra parte, los presentes métodos, estuches y composiciones se pueden utilizar para alcanzar una captación sistémica

de agente terapéutico mientras se puentea el tracto gastrointestinal (GI) y el metabolismo hepático de primer paso.

5 Según se usa en la presente memoria, el término "fármaco" significa cualquier sustancia química usada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad o usada para potenciar de otro modo el bienestar físico o mental. El término "agente terapéutico" también se usa para indicar cualquier compuesto, molécula o sustancia usados para el tratamiento médico de una enfermedad o afección.

10 El término "párpado", según se usa en la presente memoria, significa particularmente el párpado o los párpados superiores de un sujeto humano, pero puede incluir también el párpado o los párpados inferiores. Se entiende que en cada realización de los presentes métodos el agente terapéutico apropiado se aplica a la superficie cutánea exterior de al menos un párpado superior y opcionalmente a al menos un párpado inferior a menos que se indique expresamente otra cosa.

El término "agente de fasciculación muscular" o "agente de microfasciculación", según se usa en la presente memoria, significa cualquier agente que provoque una pequeña contracción muscular involuntaria local (una fasciculación muscular) tal como cafeína, teofilina, pentoxifilina o teobromida.

15 El término "liberación sostenida" se usa en la presente memoria en su sentido ordinario para significar que las composiciones descritas en la presente memoria están diseñadas para liberar un fármaco lentamente durante un período prolongado.

20 En ciertos aspectos, los presentes métodos y composiciones se benefician de la anatomía única del párpado superior humano para dirigir el aporte de fármacos. La singularidad y la particularidad anatómicas principales del párpado superior es la fusión fascial anteroposterior del tabique orbital y la aponeurosis del elevador (extensión de las fibras de colágeno y elásticas del músculo elevador que eleva el párpado) en la cara superior del párpado. Este tejido se fusiona inferiormente con el "esqueleto" del tejido conectivo del párpado superior llamado el tarso. Por lo tanto, el párpado superior se clasifica por tener dos compartimentos: uno que es "preseptal y postseptal" en la cara superior del párpado superior y "pretarsal y postarsal" en la cara inferior del párpado superior. Estos compartimentos anatómicos y fisiológicos separados no son solo un dogma anatómico básico, sino que forman las singularidades críticas usadas en cirugía. El conocimiento de los presentes inventores de las funciones fisiológicas de la función esencial del párpado superior para mantener la función lacrimal secretora y la protección mecánica se basan en estas barreras anatómicas bien conocidas.

30 Los sistemas de aporte transdérmico de fármacos al párpado han confiado hasta la fecha casi exclusivamente en el principio de la difusión pasiva para transportar hormonas muy liposolubles tales como los andrógenos y los estrógenos/las progestinas o moléculas pequeñas, es decir, menores de 500 daltons, para penetrar de un modo no elegido como objetivo a través del tejido del párpado o han incluido cantidades de vasoconstrictores para facilitar la absorción de fármaco de un modo no elegido como objetivo. Debido a las barreras anatómicas rígidas que existen dentro del párpado superior y en un menor grado en el párpado inferior, los métodos anteriores de aporte tópico de fármacos a través de la superficie externa del párpado superior (o inferior) no han sido satisfactorios con respecto al aporte de fármacos elegido como objetivo dirigido a ciertos segmentos del ojo (así, no han elegido como objetivo satisfactoriamente todo el globo ocular) y no han alcanzado un aporte sistémico satisfactorio de cantidades terapéuticas de fármaco u otros agentes terapéuticos.

40 En contraste, los métodos, los estuches y las composiciones descritos en la presente memoria ignoran el dogma preconcebido referente a las barreras y los compartimentos anatómicos de los párpados, particularmente del párpado superior. Aunque estos compartimentos y barreras existen claramente, están conectados por el suministro vascular entre los dos sistemas circulatorios principales del párpado. Estos dos sistemas en un sentido más amplio se derivan de la arteria carótida interna y el sistema de la arteria carótida externa. Las ramificaciones vasculares procedentes de estas dos arterias principales proporcionan al párpado un rico suministro sanguíneo doble. Las ramificaciones de la carótida interna abastecen al compartimento "postseptal y postarsal" posterior interno y las ramificaciones de la carótida externa alimentan al compartimento "preseptal y pretarsal" anterior externo.

50 Los presentes inventores descubrieron que estos dos sistemas circulatorios, que están conectados extensamente en el párpado superior a través de anastomosis vasculares ricas, se pueden utilizar en los presentes métodos, composiciones y estuches como un vehículo para el aporte transdérmico de fármacos desde el párpado superior para dirigirse específicamente a las glándulas lagrimales accesorias, el aparato secretor mucoso conjuntival, las glándulas de Meibomio, el espacio subconjuntival de la conjuntiva palpebral que se refleja en el espacio conjuntival subbulbar y para acceder a las rutas periocular y transescleral para la elección como objetivo con ciertos fármacos terapéuticos. Por otra parte, la gravedad, que mueve los fármacos aplicados al párpado inferiormente, es una ventaja en cuanto al aporte de fármacos al tejido periocular y la conjuntiva. La aplicación de las composiciones descritas en la presente memoria al párpado superior da como resultado una mayor disponibilidad del agente o los agentes terapéuticos con una superficie específica grande en este entorno de ventaja gravitatoria. Una vez que el agente o los agentes terapéuticos se secretan en el espacio periconjuntival, el párpado superior proporciona una acción de extensión mecánica única al agente o los agentes. Finalmente, el presente método de aporte de fármacos alcanza cualquier zona del cuerpo que esté soportada por la red vascular.

La presente invención vence varias insuficiencias de métodos anteriores para el aporte subcutáneo o tópico de agentes terapéuticos. Por ejemplo, el método no invasivo más comúnmente usado para tratar la gran mayoría de las enfermedades y afecciones oculares es a través del uso de gotas oculares, que para la mayoría de las personas son difíciles de aplicar exactamente y son eliminadas por lavado o diluidas por el reflejo del lagrimeo, reduciendo la capacidad del fármaco para permanecer en contacto con y penetrar en el ojo. De hecho, las gotas oculares se eliminan de la zona precorneal en 90 segundos o menos, que es un período de exposición tan corto, especialmente para fármacos hidrófilos, que los espacios presentes naturalmente entre las células epiteliales (p. ej., la vía paracelular de aporte de fármacos) son demasiado amplios y coincidentes para confiar en ellos para el aporte de fármacos a su través. Así, las gotas oculares dan como resultado generalmente un aporte de solo aproximadamente 1-5% del agente terapéutico administrado tópicamente. Por consiguiente, la mayoría de las gotas oculares contienen una cantidad de conservante que funciona para perforar orificios en el epitelio corneal para mejorar la absorción. Estos agentes son inherentemente tóxicos para el epitelio ricamente innervado y provocan dolor e incomodidad a los pacientes. Por otra parte, las gotas oculares se deben fabricar dentro de un intervalo de pH muy estrecho, lo que limita los tipos de fármacos que se pueden aportar a través de esta vía no invasiva.

El aporte tópico de fármacos oftálmicos al párpado de un paciente se ha usado previamente con éxito limitado. Se ha presentado que la aplicación de olapatadina, epinastina y antagonistas de receptores muscarínicos, moléculas pequeñas de menos de 500 daltons, a la superficie del párpado alcanza aporte sostenido del fármaco al segmento anterior del ojo de conejo tratado (documentos US 2009/0209632, US 20090143359 y US 2007/0053964, respectivamente). Se divulga en cada una de estas solicitudes de patente que la cantidad de liberación de olapatadina, epinastina o agonista de receptor muscarínico al segmento anterior del ojo está controlada por la manipulación de la cantidad del fármaco y/o la permeabilidad cutánea a través del uso de potenciadores de la permeabilidad conocidos para aplicar directamente al segmento anterior del ojo, en vez de a través del flujo sanguíneo sistémico. No se observó absorción sistémica mediante estos métodos anteriores y de ahí que no se alcanzara el aporte a tejidos sistémicos, el ojo contralateral no tratado ni todo el globo ocular incluyendo los segmentos posteriores del ojo.

El documento WO 2008/026756 divulga una composición de absorción percutánea oftálmica para la administración a los párpados que contiene un vasoconstrictor como un componente esencial necesario para alcanzar el aporte de agente terapéutico a los segmentos anteriores del ojo. Se divulga específicamente que el vasoconstrictor solamente necesita tener actividad de contracción de los vasos sanguíneos a fin de efectuar el aporte del fármaco al segmento anterior del ojo. La necesidad de la inclusión de un vasoconstrictor es perjudicial para el tratamiento del ojo ya que estos agentes disminuyen el flujo sanguíneo, lo que a su vez provoca un daño visual a partir de enfermedades en las que representa un papel la isquemia (oxigenación y flujo sanguíneo bajos) tales como glaucoma, retinopatía diabética, degeneración retiniana o enfermedad vascular, por ejemplo.

En contraste, los presentes inventores han descubierto que la liberación sostenida y el aporte del agente terapéutico al flujo sanguíneo sistémico y/o a todas las regiones del ojo, incluyendo las hasta ahora inaccesibles secciones posteriores del ojo, se puede alcanzar mediante la aplicación tópica del agente o los agentes terapéuticos a la superficie externa de uno o ambos párpados superiores y opcionalmente uno o ambos párpados inferiores. Los inventores han descubierto que la aplicación de un compuesto terapéutico o fármaco a un ojo (el ojo tratado) da como resultado también un aporte de fármaco al ojo contralateral no tratado, a través del sistema circulatorio sistémico. Por otra parte, cualquier fármaco o agente terapéutico que tenga un peso molecular de hasta y que supere 6000 daltons se puede administrar de este modo y alcanzar una concentración terapéutica en el lugar elegido como objetivo, aunque el lugar elegido como objetivo sea remoto del párpado, es decir, a través del sistema circulatorio sistémico, o esté situado dentro de los segmentos posteriores del ojo.

Las composiciones descritas en la presente memoria comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco apropiado para la afección o enfermedad que se vaya a tratar. En general, las composiciones descritas en la presente memoria comprenden agente terapéutico en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40% en peso de la composición en un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la aplicación a la superficie cutánea externa del párpado. La dosis y el régimen de tratamiento, incluyendo el período de administración, de las composiciones descritas en la presente memoria varían dependiendo de la enfermedad elegida como objetivo, el síntoma, el paciente, la vía de administración y similares. Los agentes terapéuticos pueden ser fármacos sintéticos o pueden ser derivados de la naturaleza o derivarse. Por ejemplo, se pueden emplear tinturas y extractos naturales que contienen agentes terapéuticos en las composiciones y los métodos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, para el tratamiento del glaucoma, una crema, un gel, un aerosol, una loción, una pomada, un aplicador en lápiz, una espuma, una película o una formulación adhesiva, por ejemplo, que contiene latanoprost en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 40% en peso de la composición, se aplica al párpado superior. Los inventores han descubierto que la aplicación de latanoprost al párpado superior (y opcionalmente al párpado inferior) da como resultado una disminución significativa y semipermanente en la presión intraocular tanto en el ojo tratado como en el no tratado (aunque se observaba una disminución algo mayor en el ojo tratado), indicando que el número de aplicaciones de latanoprost para alcanzar la presión intraocular buscada como objetivo se puede disminuir, p. ej., de una vez al día a una vez cada de dos a cuatro días o más. El período de tratamiento variará dependiendo de la afección que se trate y el agente terapéutico o el fármaco que se aplique, pero en general variará de aproximadamente un día a tres meses.

En ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, un agente de contractilidad muscular (un agente de fasciculación muscular o microfasciculación) se incluye en las composiciones terapéuticas, tal como cafeína, teofilina,

pentoxifilina, teobromida. El agente de microfasciculación se puede incluir en una cantidad hasta aproximadamente 50% en peso y esta cantidad variará dependiendo del lugar elegido como objetivo para el aporte de fármaco, p. ej. se pueden incluir cantidades superiores del agente de microfasciculación cuando el objetivo sea remoto (y el aporte se alcance sistémicamente) o si el lugar elegido como objetivo es el segmento posterior del ojo o para aporte sostenido.

5 Por ejemplo, para el aporte sistémico de fármaco a través de la aplicación a uno o ambos párpados superiores, se puede incluir en la composición una cantidad de aproximadamente 1% en peso o más de un agente de microfasciculación, mientras que para las realizaciones en las que se desee el aporte de agente terapéutico al segmento posterior del ojo, se puede incluir en la composición una cantidad de aproximadamente 0,5 a 50% en peso, tal como por ejemplo 5% en peso, de un agente de microfasciculación. En ciertas realizaciones, particularmente

10 aquellas en las que se desea el aporte de agente terapéutico a la porción anterior del ojo, la cantidad de agente de microfasciculación en la composición está en el intervalo de 0 a 5%, y en otras realizaciones de 0,001 a 5%. En ciertas realizaciones, particularmente cuando se desee la liberación sostenida del agente terapéutico, la composición puede contener hasta aproximadamente 50% en peso de un agente de fasciculación muscular. En ciertas realizaciones, el agente de fasciculación muscular es una cantidad apropiada de cafeína, que tiene el beneficio de ser una molécula

15 pequeña presente en la naturaleza y fácilmente metabolizada.

En ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, se puede incluir un agente ionotrópico en las composiciones además de un agente de fasciculación muscular. Los agentes ionotrópicos incluyen cualquier clase de agentes que afecten a la fuerza de contracción muscular. Los agentes ionotrópicos positivos incrementan y los agentes ionotrópicos negativos disminuyen la fuerza de contracción del músculo esquelético. El agente ionotrópico se puede añadir en una

20 cantidad de aproximadamente 0,001 a 50% y la selección del agente ionotrópico particular se realiza basándose en el efecto deseado sobre la contracción muscular. Ejemplos no limitativos de agentes ionotrópicos positivos que se pueden incluir en las composiciones descritas en la presente memoria incluyen berberina, derivados de biperidina, inamrinona, milrinona, calcio, sensibilizadores de calcio, levosimendano, glucósidos cardíacos, digoxina, catecolaminas, dopamina, dobutamina, dopexamina, epinefrina (adrenalina), isoprenalina (isoproterenol), norepinefrina (noradrenalina), eicosanoides, prostaglandinas, inhibidores de fosfodiesterasa, enoximona, milrinona, teofilina y glucagón. En ciertas realizaciones, se incluye un digitálico en las composiciones como un agente ionotrópico.

Las composiciones terapéuticas oftálmicas descritas en la presente memoria que no incluyen un agente de microfasciculación pueden contener uno o más de una amplia serie de agentes terapéuticos oftálmicos, solos o en combinación, pero estos agentes terapéuticos no incluyen olopatadina, agonistas de receptores muscarínicos o epinastina, a menos que estas composiciones también incluyan un vasodilatador y/o vasoconstrictor.

30

En los aspectos descritos anteriormente, los métodos y las composiciones se benefician de los sistemas circulatorios extensamente conectados en los párpados superiores a través de la aplicación de la composición terapéutica a la superficie externa del párpado o los párpados. Sin embargo, los inventores han descubierto que la inclusión de un agente de fasciculación muscular en cualquier composición oftálmica para aporte tópico directo al ojo que al aplicar al

35 ojo entra en contacto con el reverso de la piel del párpado potencia la captación y la liberación sostenida del fármaco o los fármacos incluidos en la composición oftálmica. Así, las formulaciones en gotas oculares y los geles tópicos, por ejemplo, que se formulan para aplicación directa al ojo, se mejoran mediante la adición de una cantidad de aproximadamente 0,01 hasta 50% en peso de un agente de fasciculación muscular y, opcionalmente, un agente ionotrópico.

Vasoconstrictor como un fármaco activo: En ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, el agente o los agentes terapéuticos individuales de la composición tópica son uno o más vasoconstrictores. Las composiciones que contienen vasoconstrictor como el agente o los agentes terapéuticos individuales se aplican a al menos un párpado superior y opcionalmente al menos un párpado inferior del paciente para el tratamiento de afecciones que incluyen, pero no se limitan a, hiperemia conjuntival, conjuntivitis alérgica, blefaritis, hinchazón de párpados y cualquier estado

40 patológico o afección que incluya como un síntoma edema, vasodilatación y/o hemorragia en el párpado, el segmento anterior, el segmento posterior o la órbita del ojo. En algunas realizaciones, estas composiciones que contienen vasoconstrictor también pueden contener de 0 a 1% o más, según se requiera, de un agente de microfasciculación, tal como, por ejemplo, cafeína, teofilina, pentoxifilina o teobromida, y/o un agente potenciador de la infiltración. Además, los vasoconstrictores se pueden combinar con otros agentes activo y/o un agente de microfasciculación, un agente de infiltración y similares. Aunque se puede usar cualquier vasoconstrictor en las composiciones y los métodos

45 descritos en la presente memoria, ciertas realizaciones emplean una cantidad terapéuticamente eficaz de efedrina. Otras realizaciones de esta aspecto descritas en la presente memoria incluyen el uso de un vasoconstrictor tal como, por ejemplo, metoxamina, fenilefrina, oximetazolina, cocaína, Allerest®, nafazolina, Visine®, tetrahidolocina, Op-Thal-Zin/sulfato de cinc, Rhindecón, fenilpropanolamina, Sudafed®, pseudoefedrina, Ephed 11, efedrina, Aramine, metaraminol, Epifrin, epinefrina, Levophed, norepinefrina y nicotina.

50

55

En las realizaciones descritas en la presente memoria en las que se incluye un vasoconstrictor en el régimen de tratamiento tópico, el vasoconstrictor se puede aplicar al párpado separadamente de una segunda composición tópica que comprende otros agentes activos, un agente de microfasciculación, un agente de infiltración opcional y un agente ionotrópico opcional. La composición que contiene vasoconstrictor se puede aplicar a la misma zona del párpado que

60 la segunda composición tópica o por el contrario se puede aplicar al perímetro de la zona del párpado a la que se aplicaba la segunda composición tópica. Se cree que la aplicación a la región perimetral limita los efectos del vasoconstrictor y de ese modo limita cualesquiera efectos secundarios no deseados, mientras que limita el flujo

sistémico del agente activo. La aplicación de un vasoconstrictor y un agente activo de este modo se puede conseguir a través del uso de aplicadores separados o a través de la aplicación de una composición formulada como un aplicador en lápiz (un "lápiz de párpados") en el que los ingredientes activos (distintos al vasoconstrictor), cualesquiera agentes de infiltración, el agente de fasciculación muscular y/o el agente ionotrópico comprenden el centro del lápiz de párpados y el perímetro del lápiz de párpados comprende el vasoconstrictor, dando como resultado la aplicación de una pequeña cantidad de vasoconstrictor sobre el perímetro de la zona de aplicación. En otra realización, el vasoconstrictor se impregna en el borde de una tira para ojos o un aplicador de película con el agente o los agentes activos y/o el agente de microfasciculación, el agente ionotrópico y/o con el agente de infiltración impregnado en el centro de o a través de todo el aplicador. La aplicación de la tira al párpado y la retirada posterior da como resultado la aplicación localizada de los diversos componentes (p. ej., un borde de vasoconstrictor).

Vasodilatador como el fármaco activo: Clases de agentes vasodilatadores que se pueden incluir en las composiciones como el agente o los agentes terapéuticos individuales o en combinación con un vasoconstrictor u otro agente terapéuticamente activo incluyen bloqueadores α (agonistas de adrenorreceptores α), inhibidores de ACE (enzimas conversivas de angiotensina), bloqueadores de receptores de angiotensina, agonistas β_2 (agonistas de adrenorreceptores β_2), bloqueadores de canales del calcio, simpatolíticos que actúan centralmente, vasodilatadores de acción directa, antagonistas de receptores de endotelina, bloqueadores ganglionares, nitrodilatadores, inhibidores de fosfodiesterasa, abridores de canales de potasio e inhibidores de renina. Ejemplos específicos de vasodilatadores que se pueden usar en los métodos y las composiciones descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a: arginina, fumarato de bencilano, nicotinato de bencilo, hidrocloreto de bufenina, ciclonicato, ciclandelato, nicotinato de etilo, hepronicato, nicotinato de hexilo, hidralacina, nicotinato de inositol, hidrocloreto de isoxsuprina, nicotinato de metilo, minoxidol, oxalato de naftidofurilo, citrato de nicametato, niceritrol, nicoboxilo, nicofurana, alcohol nicotinílico, tartrato de alcohol nicotinílico, óxido nítrico, nitroglicerina, nonivamida, oxpentifilina, papaverina, papaverolina, pentifilina, peroxinitrito, pinacidilo, nitroprusiato sódico, suloctidilo, teasuprina, hidrocloreto de timoxamina, tolazolina, nicotinato de vitamina E y nicotinato de xantanol. Agentes vasomoduladores de acción central incluyen clonidina, guanabenz y metildopa. Agentes bloqueadores de adrenorreceptores α incluyen indoramina, fenoxibenzamina, fentolamina y prazosina. Agentes bloqueadores de neuronas adrenérgicas incluyen bedmidina, debrisoquina y guanetidina. Inhibidores de ACE incluyen benazeprilo, captoprilo, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril y ramipril. Agentes bloqueadores ganglionares incluyen pentolinio y trimetafano. Bloqueadores de canales del calcio incluyen amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino y verapamilo. Prostaglandinas que incluyen: prostaciclina, tromboxano A₂, leucotrienos, PGA, PGA1, PGA2, PGE1, PGE2, PGD, PGG y PGH. Análogos de angiotensina II incluyen saralasin. Estos compuestos se pueden aplicar al párpado como el único componente activo de una composición tópica con o sin un agente de microfasciculación, un agente de infiltración o un agente ionotrópico para el tratamiento terapéutico del segmento posterior del ojo, para tratar el nervio óptico o la retina, por ejemplo, o para tratar afecciones tales como glaucoma, retinopatía isquémica (diabética, hipertensiva, degenerativa) y similares.

Composiciones que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un vasodilatador, como el único agente activo o en combinación con otros agentes terapéuticamente activos, y un agente de microfasciculación, un agente ionotrópico y/o un agente de infiltración opcional se pueden usar en el tratamiento de una variedad de afecciones oftálmicas mediante la aplicación a al menos un párpado de un paciente que lo necesite. La especie vasodilatadora y la concentración dentro de la formulación de aporte transdérmico de fármacos pueden ser diferentes para cada fármaco y para cada requisito de aporte. Puede haber uno o más vasodilatadores, que actúan en un mecanismo similar o diferente dentro de la misma formulación. También puede haber vasodilatadores que se añaden en tándem temporalmente o simultáneamente para inducir la reacción óptima y para crear un perfil de concentración tisular de los vasodilatadores que optimice el transporte transdérmico del fármaco al tejido o la corriente sanguínea. El vasodilatador puede servir exclusivamente como el agente de vasodilatación o también puede, además, aportar otras funciones al complejo de aporte tales como ayudar en la penetración de la molécula de fármaco activo o la penetración de los otros componentes del vehículo de aporte. El vasodilatador también puede cofuncionar por definición y por acción como el agente farmacológico activo, o aportar otra función indefinida para crear la química óptima de la formulación del vehículo de aporte.

En otra realización de este aspecto descrito en la presente memoria, un vasodilatador y un vasoconstrictor se pueden usar en combinación en las composiciones y los métodos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, un fármaco activo, un vasodilatador y un vasoconstrictor en una formulación, opcionalmente con un penetrante, un agente ionotrópico y/o agentes de microfasciculación se pueden aplicar al párpado. El aspecto de liberación con el tiempo del vasodilatador y el vasoconstrictor afecta tanto al destino como a la activación del aporte de fármaco. En otra realización, se emplea un vasodilatador de acción rápida en las composiciones y los métodos para incrementar inmediatamente el flujo sanguíneo y, por lo tanto, incrementar la absorción de fármaco inmediatamente al aplicar el fármaco. Esto puede estar seguido por la aplicación tópica al mismo o los mismos párpados de un vasoconstrictor de acción retardada que actúa para secuestrar el fármaco en el lugar/globo ocular tratado evitando de ese modo la absorción sistémica e incrementando la actividad local del fármaco. En otra realización más, se aplica un vasoconstrictor de acción corta a al menos un párpado superior para prevenir el flujo sanguíneo sistémico seguido por la aplicación al párpado de un vasodilatador de acción retardada, que a continuación provoca el aporte incrementado sistémicamente. Adicionalmente, puesto que el uso del vasoconstrictor disminuye el flujo sanguíneo localmente al ojo y a menudo da como resultado un empeoramiento de enfermedades oculares isquémicas tales como glaucoma o

retinopatía diabética, el uso de un vasodilatador en combinación con el mismo sirve para disminuir este efecto negativo mientras permite el uso de la mínima cantidad necesaria de vasoconstrictor.

5 Cafeína como el fármaco activo. Se ha mostrado que la cafeína tiene ciertas propiedades antioxidantes y proporciona protección contra la formación de cataratas y reduce las cataratas en animales de prueba cuando se aplica directamente al ojo en forma de gotas oculares. La aplicación de cafeína a la superficie externa de al menos un párpado de un paciente humano a través de los métodos y las composiciones descritos en la presente memoria elimina los efectos desagradables de las gotas oculares y da como resultado el aporte de concentraciones superiores de cafeína al lugar elegido como objetivo dentro del ojo que las obtenibles con gotas oculares, que son barridas principalmente por el parpadeo. Por otra parte, debido a que la cafeína provoca microfasciculación en el músculo del párpado, la liberación sostenida de cafeína se alcanza mediante la aplicación de la composición directamente a uno o ambos párpados. Por consiguiente, la composición de cafeína solo necesita aplicarse una vez al día en muchos casos, aunque también se contemplan múltiples aplicaciones al día dependiendo de la afección física del ojo o los ojos tratados.

15 Las composiciones que contienen cafeína de este aspecto descrito en la presente memoria se pueden formular para contener de 0,001% en peso a 50% en peso de cafeína. En ciertas realizaciones, las composiciones se formulan para contener de aproximadamente 0,001 a 500 mg de cafeína, aunque las composiciones se pueden formular para contener cualquier cantidad deseada de cafeína. Las composiciones también pueden incluir un agente ionotrópico para potenciar las fasciculaciones musculares, tal como de 0,001 a 50% en peso de la composición. También se pueden incluir en las composiciones potenciadores de la infiltración.

20 La aplicación de cafeína a al menos un párpado sirve para reducir el estrés oxidativo dentro del ojo tratado y no tratado, ayudando así a mantener la salud del ojo y prevenir el daño oxidativo. En particular, la aplicación de cafeína a al menos un párpado ayuda a inhibir la formación de cataratas. Por otra parte, la aplicación de cafeína a al menos un párpado de un individuo que sufre una catarata o cataratas reduce el crecimiento de y/o frena el crecimiento adicional de la catarata o las cataratas. Típicamente, la composición que contiene cafeína se aplica al párpado del ojo o los ojos afectados, pero debido a que la cafeína alcanza tanto al ojo tratado como al no tratado, no es necesario aplicar directamente al párpado del ojo afectado.

30 Composiciones oftálmicas en general: Las composiciones oftálmicas descritas en la presente memoria se pueden formular para contener un agente terapéutico o fármaco o fármacos para el tratamiento de ojos acuosos o epifora, que se puede deber, por ejemplo, a un reflejo de lagrimeo hiperactivo (debido a ojo seco, por ejemplo), queratitis, fotofobia, conjuntivitis alérgica u obstrucción del conducto nasolacrimal, incluyendo cantidades farmacéuticamente eficaces de atropina, escopolamina, homatropina, ciclopentalato, tropicamida y similares y agentes anticolinérgicos tales como sus combinaciones. La enfermedad ocular alérgica implica generalmente una reacción alérgica de la mucosa ocular y la conjuntiva. La queratoconjuntivitis estacional, la conjuntivitis alérgica perenne, la queratoconjuntivitis primaveral y la conjuntivitis atópica son tratadas satisfactoriamente con las composiciones, los estuches y los métodos descritos en la presente memoria. La disfunción de la glándula de Meibomio, la blefaritis, la rosácea, el chalación y el orzuelo se pueden tratar según los métodos descritos en la presente memoria mediante la aplicación tópica a al menos un párpado de una composición descrita en la presente memoria que contiene uno o más agentes colinérgicos, un fármaco antiinflamatorio o un antibiótico. Los agentes terapéuticos que se pueden incluir incluyen pilocarpina, ciclosporina A, carbacol, yoduro de ecotiofato, fluorofosfatos de diisopropilo, fisostigmina, neostigmina, dipivefrina, apraclonodina, isoprotemol, bromocriptina o fenilefrina, y antibióticos tales como la clase de las tetraciclinas, aminoglucósidos, cefalosporinas, antifúngicos (p. ej., neomicina y polimixina) y similares apropiados para la afección que se vaya a tratar y, opcionalmente, hasta aproximadamente 50% de un agente de microfasciculación, tal como cafeína, teofilina o teobromina, por ejemplo. Generalmente, el fármaco elige como objetivo las glándulas de Meibomio para mejorar la capa lipídica de la película lacrimonal, lo que mejora la estabilidad de la lágrima, disminuye la evaporación y mejora la extensión de la lágrima.

45 Tradicionalmente, el tratamiento del ojo seco, la boca seca (síndrome de Sjogren) o la blefaritis, por ejemplo, ha incluido la administración oral (aporte sistémico) del agente terapéutico apropiado, tal como los secretagogos, pilocarpina, extracto o tintura de pilocarpina y fisostigmina, que están indicados para el ojo seco y la boca seca, y antibióticos tales como oxitetraciclina se han administrado oralmente para el tratamiento de la blefaritis. Desgraciadamente, la estimulación colinérgica sistémica está acompañada por numerosos efectos secundarios no deseados que incluyen sudoración, bradicardia, hipotensión, náuseas, vómitos y aumento de la micción, mientras que los antibióticos simplemente no son tolerados por muchas personas.

55 Las composiciones y los métodos descritos en la presente memoria permiten la administración tópica de fármacos tales como secretagogos, p. ej., pilocarpina (que es un antagonista de receptores muscarínicos así como un agente colinérgico) y fisostigmina, solos o en combinación con un agente de microfasciculación, directamente al párpado (uno o ambos párpados) con o sin el uso de vasoconstrictores, para el aporte al lugar elegido como objetivo, p. ej., las glándulas lagrimales, las glándulas de Meibomio, las células caliciformes conjuntivales, dando como resultado secreciones desde las tres capas de la película lacrimonal. De forma similar, antiinflamatorios, tales como ciclosporina (peso molecular 1202 daltons), que se aplica típicamente al ojo seco a través de gotas oculares que provocan una sensación de escozor en hasta de 20 a 30% de los pacientes y requieren meses para alcanzar grados variables de eficacia, se pueden aplicar a través de los presentes métodos, evitando así efectos secundarios desagradables y

dando como resultado el aporte del fármaco a través del párpado al lagrimal accesorio, el lagrimal y la mucosa conjuntival y las glándulas de Meibomio, alcanzando así un efecto terapéutico en menos tiempo que el observado previamente.

5 Los métodos y las composiciones descritos en la presente memoria se pueden aplicar al tratamiento de diversas
afecciones y enfermedades oftálmicas incluyendo blefaritis, síndrome del párpado caído, ojo seco tracomatoso,
retinopatía, degeneración retiniana, obstrucción del conducto nasolacrimal, epifora, chalación, orzuelo, conjuntivitis y
10 queratitis alérgica, conjuntivitis y queratitis infecciosa, terigión, pinguécula, iritis, uveitis, queratitis, vitritis, moscas
volantes, desprendimiento del vítreo, hemorragia del vítreo, desprendimiento de retina, hemorragia subretiniana,
membrana neovascular coroidea, edema retiniano, edema macular, retinopatía diabética, enfermedad maligna
15 coroidea, enfermedad maligna orbital, tumores de párpado, neuritis óptica, neuropatía óptica, estrabismo, error de
refracción y glaucoma. Las composiciones oftálmicas descritas en la presente memoria usadas para tratar estas
diversas afecciones y enfermedades comprenden el ingrediente activo apropiado para el tratamiento, tales como
agentes antiinflamatorios (agentes antiinflamatorios esteroideos tales como prednisona, triamcinolona, dexametasona,
durezol, fluometalona, loteprendol y similares; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como
20 quetorolaco, bromfenaco, nefenaco y similares, y agentes inmunosupresivos, tales como: ciclosporina, tacrolimus,
sirolimus y similares); agentes para el síndrome del ojo seco tales como colinérgicos que incluyen (a) agonistas de
receptores muscarínicos (pilocarpina, cevimetina, carbacol), (b) agentes contra colinesterasa: fisostigmina,
neostigmina, yoduro de ecotiofato, piridostigmina, edrofonio; agonistas β tales como isoproterenol; agonistas α (p. ej.,
brimonidina, iopidina, epinefrina, fenilefrina, todos los vasoconstrictores; antibióticos de la clase de las tetraciclinas (p.
25 ej., para rosácea) tales como doxiciclina, tetraciclina; estrógenos y andrógenos; e inmunosupresores tales como
ciclosporina, y similares; agentes contra el glaucoma tales como antagonistas β , antagonistas α , inhibidores de
anhidrasa carbónica, análogos de prostaglandina (p. ej., en ciertas realizaciones, un agente blanqueador de la piel o
agente antimelanocítico se puede añadir a las composiciones para prevenir el oscurecimiento de la piel (p. ej.,
hidroquinona), compuestos anticolinérgicos (incluyendo agonistas de receptores muscarínicos), vasodilatadores.
30 Posibles combinaciones de fármacos para el glaucoma incluyen un antagonista β y un antagonista α , un antagonista
 β y un inhibidor de anhidrasa carbónica, un antagonista β y un análogo de prostaglandina, un anticolinérgico
(incluyendo agonistas muscarínicos) y un agonista α , cualquier agente reductor de la presión intraocular y un
vasodilatador, cualquier agente reductor de la presión intraocular y un agente neuroprotector; antibióticos tales como
cefalosporinas, fluoroquinolona (ciprofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina), un macrólido (eritromicina, azitromicina,
35 etc.), la clase de las tetraciclinas, aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina), trimetoprim, sulfonamidas, y similares;
antihistamínicos tales como emedastina, levocabastina, antazolina, feniramina, azelastina y similares; estabilizantes
de mastocitos tales como lodoxamida, olopatadina, quetotifeno, cromolina sódica y similares; descongestionantes
oculares tales como nafazolina, fenilefrina, tetrahidrozolina, oximetazolina y similares; anti-VEGF (factor de
crecimiento endotelial vascular) tales como ranibizumab de Lucentis y Avastin (bevacizumab); anti-EGFI (inhibidor del
40 factor de crecimiento epidérmico) erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa); agentes neuroprotectores tales como
memantina (Namenda), medicamentos reductores del colesterol incluyendo estatinas, agentes reductores de la IOP
que también son neuroprotectores (brimonidina (Alphagan), betaxolol (Betoptic); agentes herbáceos, incluyendo
diversos extractos, ginko biloba, y similares; vitaminas, minerales, y similares; y oligonucleótidos.

40 En otro aspecto descrito en la presente memoria, composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente
eficaz de un agente terapéutico o una combinación de agentes terapéuticos deseados y de aproximadamente 0,001
a 50% en peso de agente de fasciculación muscular se formulan para administración transdérmica tópica. En este
aspecto, la composición se administra a cualquier superficie cutánea exterior de un paciente. Cualquier fármaco o
agente terapéutico que se pueda aplicar transdérmicamente se puede usar en combinación con un agente de
45 fasciculación muscular y un agente ionotrópico opcional según se describe en la presente memoria y se puede formular
en cualquier forma conveniente para administraciones tópicas, tal como una loción, una crema, un parche y similares.
En ciertas realizaciones, la composición comprende además un potenciador de la permeabilidad. En ciertas
realizaciones de este aspecto descrito en la presente memoria, el agente de fasciculación muscular es cafeína,
teofilina, pentoxifilina o teobromida, que pueden estar incluidas en la composición tópica en una cantidad de hasta
50 aproximadamente 1% y en ciertas realizaciones pueden estar incluidas en una cantidad de hasta aproximadamente
30% en peso o en ciertas otras realizaciones, hasta aproximadamente 50% en peso de la composición. En ciertas
realizaciones de este aspecto, el fármaco o los fármacos tienen un tamaño de menos de 6000 daltons, mientras que
en otras realizaciones el fármaco puede tener un tamaño mayor de 6000 daltons. Ejemplos no limitativos de fármacos
que se pueden incluir en las composiciones para aporte transdérmico tópico incluyen insulina, insulina recombinante,
bótox, Myobloc, agentes antihipertensivos, nicotina, antibióticos, hormonas, hormonas recombinantes y agentes
55 antiarrítmicos. El agente de fasciculación muscular sirve para estimular el músculo subcutáneo, lo que sirve para
incrementar la absorción del agente activo en el músculo. Un agente ionotrópico opcional sirve para potenciar las
contracciones musculares, potenciando adicionalmente la absorción del fármaco. Puesto que el músculo es muy
vascular, incrementar la absorción en el músculo da como resultado un incremento de la absorción del fármaco en el
cuerpo.

60 Opcionalmente, una cantidad de un agente de penetración también se puede incluir en cualquiera de las
composiciones descritas en la presente memoria para ayudar a la penetración del componente activo en y a través de
la piel o la piel del párpado tal como, por ejemplo, un alcohol alifático, un ácido graso y una de sus sales, un éster de
ácido graso, un éter alquílico de polialcohol, un éter alquílico de polioxietileno, un glicérido, un éster de ácido graso de

cadena media polialcohólico, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, un éster de lactato de alquilo, terpenos y una amina orgánica. Más específicamente, el agente de penetración percutáneo puede ser etanol, glicerol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y alcoholes alifáticos superiores (alcohol alifático superior saturado o insaturado que tiene de 12 a 22 átomos de carbono tal como alcohol oleílico, alcohol laurílico y alcohol estearílico),
5 ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico, y una de sus sales (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, sal magnésica, sal cálcica y sal de aluminio), incluyen un éster de un ácido graso tal como ácido mirístico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido láurico, ácido
10 esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido piválico, ácido caproico, ácido heptanoico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido crotónico, ácido sórbico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido sebácico con un alcohol alifático inferior tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol, heptanol y octanol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de diisopropilo y sebacato de dietilo, un éter de un polialcohol tal como glicerol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, diglicerol, poliglicerol, dietilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, sorbitano, sorbitol, metilglucósido, un oligosacárido y un oligosacárido reducido con alcohol alquílico, éter laurílico de polioxietileno, éter cetílico de polioxietileno, lactato de
15 estearílico de polioxietileno y éter oleílico de polioxietileno, éster glicerólico de ácido graso que tiene de 6 a 18 átomos de carbono (p. ej., monoglicérido, diglicérido, triglicérido y una de sus mezclas), monolaurato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, dimiristato de glicerilo, diestearato de glicerilo, trilaurato de glicerilo, trimiristato de glicerilo y triestearato de glicerilo, monocaprilato de etilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monocaprilato de glicerina, etilhexanoato de mono-2-etilenglicol, etilhexanoato de mono-2-propilenglicol, etilhexanoato de di(2-propileno)glicol, dicaprilato de propilenglicol, monolaurato de polioxietilensorbitano, monoestearato de polioxietilensorbitano y monooleato de polioxietilensorbitano, lactato de metilo, lactato de etilo, 2-metoxipropionato de metilo y 2-metoxipropionato de etilo, monoetanolamina, trietanolamina, creatinina y meglumina. En ciertas realizaciones de la invención, se incluye en la composición uno o más de un éster de ácido graso, polioxietileno, miristato de isopropilo y éter oleílico de polioxietileno. En otras realizaciones descritas en la presente memoria, se puede añadir a la composición un agente de penetración o una combinación de agentes tales como 1-acilazacicloheptan-2-ona (azona), 1-acilglucósido, 1-acilpoli(oxietileno), 1-acilsacárido, 2-(n-acil)-ciclohexanona, 1-alcanol, ácido 1-alcanoico, 2-(n-acil)-1,3-doxolano (SEPA), 1,2,3-triacilglicérido, 1-alquilacetato, alquilsulfato, dialquilsulfato y fenilalquilamina.

30 También opcionalmente, una cantidad de un agente hidratante tal como ácido hialurónico, solución salina, polivinilpirrolidona se puede incluir en cualquiera de las composiciones descritas en la presente memoria. Las composiciones oftálmicas descritas en la presente memoria que están destinadas a penetrar en el estrato córneo incluyen generalmente, aunque no necesariamente, una cantidad de un agente hidratante para facilitar la penetración del agente terapéutico a través de las uniones celulares del estrato córneo.

35 Cuando se incluyen en las composiciones descritas en la presente memoria, los agentes de penetración están generalmente en la cantidad de 0,01% a 50% en peso de la composición y en algunas realizaciones de 0,1% a aproximadamente 40% en peso de la composición, de 1% a aproximadamente 35% y en otras realizaciones de aproximadamente 5% a aproximadamente 30% en peso de la composición y la cantidad de agente hidratante está en el intervalo de 0,001% a 30% en peso de la composición, en otras realizaciones de 0,01 a 25% en peso de la
40 composición y en otras realizaciones más, de 0,1% a 10% en peso de la composición.

Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden formular como una crema, un gel, una loción, una pomada, una barra, un aerosol, una espuma, una película, una tira, una cinta, una cataplasma, un emplasto, una preparación adhesiva o similares para la aplicación directa a la piel o a la superficie externa del párpado superior o se pueden adherir a un parche, una tira, una cinta, una cataplasma y similar que sea adecuado para la aplicación a la piel o a la superficie externa del párpado superior. Debido a que el aporte de fármaco a través del párpado es tan eficaz, las composiciones para la aplicación al párpado se pueden formular para contener menor fármaco o agente terapéutico que el que se administra habitualmente a través de gotas oculares o para aporte sistémico (p. ej., a través de inyección, dosificación oral y similares) para tratar la afección a través de aplicación tópica. Por otra parte, debido a que la composición para la aplicación a la superficie externa del párpado no se aplica directamente al ojo, el pH de estas formulaciones puede variar de 0 a 14, permitiendo el uso de una amplia gama de agentes terapéuticos que habitualmente no se pueden formular para una aplicación tópica al ojo. Además, debido a que hay poca o ninguna limitación sobre el pH de las composiciones descritas en la presente memoria, el pH se puede manipular para maximizar la penetración de fármaco a través del párpado. Al manipular el pH de la composición, es posible maximizar la penetración a través de la piel de agente terapéutico no unido.

55 Además de los componentes analizados anteriormente, cualquier componente usado generalmente para fabricar un medicamento en la forma deseada se puede añadir a las presentes composiciones, si se desea. Ejemplos de estos componentes incluyen una matriz de base para preparaciones adhesivas, una base para pomada, una base para gel, un disolvente, un aceite, un agente de reticulación, un tensioactivo, una goma, una resina, un ajustador del pH, un estabilizante, un antioxidante, un conservante, un absorbente de radiación ultravioleta y un agente humectante. Si se desea, se puede añadir un potenciador de la absorción percutánea.

60 La matriz de base para una preparación adhesiva puede incluir un adhesivo piezosensible acrílico, un adhesivo piezosensible silicónico y/o un adhesivo piezosensible de caucho, por ejemplo. La matriz se puede retener sobre una

superficie de un soporte usado generalmente en una preparación que se va a aplicar a la superficie de la piel tal como una cinta, un parche, una cataplasma y un emplasto, o sobre una superficie de un soporte compuesto por cualquier material que no tenga un efecto adverso.

5 Un adhesivo piezosensible acrílico puede incluir copolímero de ácido acrílico-acrilato de octilo, copolímero de acrilato-acetato de vinilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-vinilpirrolidona y/o copolímero de ácido metacrílico-acrilato de butilo. Adhesivos piezosensibles silicónicos útiles en ciertas realizaciones descritas en la presente memoria incluyen copolímero de polimetilfenilsiloxano y/o copolímero de ácido acrílico-dimetilsiloxano, por ejemplo. Adhesivos piezosensibles de caucho que se pueden usar en ciertas realizaciones descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, copolímero de estireno-isopreno-estireno, caucho natural, poliisobutileno, polibuteno y/o copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), a los que se puede añadir una resina adherente, un reblandecedor y similares, si se desea.

15 Las formulaciones basadas en pomadas pueden incluir grasa y bases de aceite tales como Vaseline®, parafina, Plastibase, silicona, un aceite vegetal, manteca de cerdo, cera y ungüento simple; y/o bases de emulsión tales como pomada hidrófila (crema evanescente), Vaseline® hidrófila, pomada de absorción, lanolina hidratada, lanolina purificada y Plastibase hidrófila (crema suavizante).

20 Las formulaciones basadas en gel pueden incluir polímeros espesantes tales como polímero carboxivinílico, poli(ácido acrílico), poliacrilato sódico, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), poliacrilamida, gelatina, goma arábica, tragacanto, goma guar, goma de xantano, agar, quitosano y carragenina; ésteres de ácido graso tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y oleato de propilenglicol; ácidos grasos, tales como ácido láctico, ácido láurico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico; alcoholes alifáticos tales como alcohol laurílico y alcohol oleílico; e hidrocarburos tales como escualeno y escualano.

25 Disolventes usados en la fabricación de las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir agua purificada, metanol, etanol, 1-propanol, un alcohol inferior, acetato de etilo, éter dietílico, terc-butil-metil-éter, pirrolidona, ácido acético, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, acetona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, tetrahidrofurano, cloroformo, tolueno y xileno, y similares.

30 Aceites usados en la fabricación de las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir un aceite, un disolvente y una resina volátiles o no volátiles. El aceite se usa generalmente en una preparación externa para la piel y puede estar en forma líquida, pastosa o sólida a temperatura ambiente. Específicamente, se pueden mencionar, por ejemplo, alcoholes superiores tales como alcohol cetílico y alcohol isoestearílico; ácidos grasos tales como ácido isoesteárico y ácido oleico; polialcoholes tales como glicerol, sorbitol, etilenglicol, propilenglicol y polietilenglicol; y ésteres tales como miristato de miristilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, miristato de isopropilo y monoestearato de glicerilo.

35 Cuando se incluya, un agente de reticulación puede ser, por ejemplo, un poliisocianato, un peróxido orgánico, una sal organometálica, un alcóxido y un quelato metálico, ejemplos de los cuales son muy conocidos en la técnica de la fabricación de medicamentos tópicos para el uso en seres humanos.

40 Un tensioactivo se puede incluir en las composiciones descritas en la presente memoria para facilitar la disolución de los componentes de la formulación y/o la absorción, incluyendo un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo iniónico y un tensioactivo anfótero. Tensioactivos útiles incluyen una sal de ácido graso, un alquilsulfato, un polioxietilalquilsulfato, un alquilsulfocarboxilato, un alquiletercarboxilato, una sal de amina, una sal de amonio cuaternario, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, un éster de ácido graso de polioxietileno, un éter alquílico de polioxietileno, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, una alquilbetaína, una dimetilalquilglicina y lecitina.

45 Si se desea, se puede incluir una goma y/o resina en las composiciones descritas en la presente memoria, incluyendo, por ejemplo, poliacrilato sódico, éter de celulosa, alginato cálcico, un polímero carboxivinílico, copolímero de etileno-ácido acrílico, polímero de vinilpirrolidona, copolímero de alcohol vinílico-vinilpirrolidona, polímero de acrilamida sustituida con nitrógeno, poliacrilamida, un polímero catiónico tal como goma guar, polímero de amonio dimetilacrílico, copolímero de ácido acrílico-ácido metacrílico, copolímero de polioxietileno-polipropileno, poli(alcohol vinílico), pululano, agar, gelatina, quitosano, polisacárido de semillas de tamarindo, goma de xantano, carragenina, pectina con alto contenido de metoxilo, pectina con bajo contenido de metoxilo, goma guar, goma arábica, celulosa microcristalina, arabinogalactano, goma de karaya, goma de tragacanto, alginato, albúmina, caseína, curdlano, goma de gelano, dextrano, celulosa, polietilenoimina, polietilenglicol altamente polimerizado, polímero silicónico catiónico, látex sintético, silicona acrílica, trimetilsiloxisilicato y resina silicónica fluorada.

55 Un ajustador del pH se puede usar en las composiciones para ajustar el pH de la composición hasta un intervalo deseado, tal como pH 4-10, o pH 5-8, por ejemplo, o cualquier intervalo que maximice la penetración a través de la piel del fármaco particular en la composición. El ajuste del pH se puede conseguir a través del uso de diversas sustancias químicas tales como ácido clorhídrico, ácido cítrico, citrato sódico, ácido acético, acetato sódico, acetato amónico, ácido succínico, ácido tartárico, tartrato sódico L, hidrato sódico, hidrato potásico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico, ácido láctico, lactato cálcico, lactato sódico, fumarato sódico, propionato sódico, ácido

bórico, borato amónico, ácido maleico, ácido fosfórico, hidrogenofosfato sódico, ácido dl-málico, ácido adípico, trietanolamina, diisopropanolamina, meglumina, monoetanolamina, ácido sulfúrico y sulfato de aluminio y potasio y similares.

- 5 Opcionalmente, se pueden incluir estabilizantes en las composiciones descritas en la presente memoria. Estabilizantes útiles incluyen, por ejemplo, bisulfito sódico, sulfito sódico, pirosulfito sódico, formaldehído-sulfoxilato sódico, ácido L-ascórbico, ácido eritórbico, L-cisteína, tioglicerol, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, palmitato de ascorbilo, dl- α -tocoferol, ácido nordihidroguaiarético, ácido 1-hidroxi-etilideno-1,1-difosfónico, edetato disódico, deshidrato de edetato tetrasódico, citrato sódico, polifosfato sódico, metafosfato sódico, ácido glucónico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido ascórbico y/o ácido succínico.
- 10 Otros componentes opcionales de las composiciones incluyen agentes humectantes tales como glicerol, polietilenglicol, sorbitol, maltitol, propilenglicol, 1,3-butanodiol y jarabe de maltosa hidrogenado; antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico, pirosulfito sódico, formaldehído-sulfoxilato sódico, ácido L-ascórbico, ácido eritórbico, L-cisteína, tioglicerol, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, palmitato de ascorbilo, dl- α -tocoferol y ácido nordihidroguaiarético; conservantes tales como metilparabeno, propilparabeno,
- 15 clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, timerosal, ácido deshidroacético y ácido sórbico; un absorbente de radiación ultravioleta tal como metoxicinamato de octilo, monooctanoato de glicerilo, di-para-metoxicinamato, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido para-aminobenzoico, éster glicérico de ácido para-aminobenzoico, éster etílico de ácido N,N-dipropoxi-para-aminobenzoico, éster etílico de ácido N,N-dietoxi-para-aminobenzoico, éster etílico de ácido N,N-dimetil-para-aminobenzoico, éster butílico de ácido N,N-dimetil-para-aminobenzoico, N-acetil-antranilato de homometilo, salicilato de amilo, salicilato de mentilo, salicilato de homometilo, salicilato de octilo, salicilato de fenilo, salicilato de bencilo y salicilato de p-isopropilfenilo.
- 20

Las formulaciones descritas en la presente memoria pueden estar en cualquier forma, p. ej., geles, cremas, lociones y similares. Las formulaciones no están limitadas en la forma y pueden incluir, por ejemplo, liposomas y otras vesículas, tales como transfersomas, que incluyen agentes de superficie y son particularmente útiles para el aporte transdérmico de moléculas grandes tales como un péptido y proteínas; y tosomas, que son liposomas que contienen etanol, que funciona como un potenciador de la infiltración.

25

Las siguientes tablas proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes (y sus cantidades) que se pueden incluir en las composiciones de la invención.

Formulaciones en gel:

Clase	Excipientes
Polímeros	Metilcelulosa
	Hidroxietilcelulosa
	Hidropropilcelulosa
	Hidroxipropilmetilcelulosa
	Carboximetilcelulosa sódica
	Carbopol
	Quitosano
	Poloxámero (Pluronic®)
	Alginato sódico
	Poli(alcohol vinílico)
Goma de xantano	

Formulaciones en crema:

Clase	Excipientes
Excipientes hidrófobos	Ácido esteárico
	Ácido palmítico
	Ácido láurico
	Ácido cáprico
	Aceite mineral
	Cera de abejas
	Aceite silicónico

ES 2 752 008 T3

Emulsionantes (Hidrófobos e Hidrófilos)	Alcohol estearílico Alcohol cetílico Monoestearato de glicerilo Monoestearato de polietilenglicol Monoestearato de sorbitano Monolaurato de sorbitano Monopalmitato de sorbitano Monoestearato de sorbitano Monooleato de sorbitano Sesquioleato de sorbitano Trioleato de sorbitano Alcohol cetarílico Ceteret 20 (derivado etoxilado de alcohol cetarílico) Estearoil-2-lactilato sódico Estearoil-2-lactilato cálcico Polisorbato Laurilsulfato sódico Cloruro de estearilcolaminoformilmetilpiridinio Borato sódico Alcohol laurílico polioxietileno Alcohol oleílico polioxilado Poli(estearato de oxietileno) Monoestearato de sorbitano polioxietileno Monoestearato de polioxietilenglicol Monoestearato de propilenglicol Lanolina etoxilada Colesterol etoxilado
Excipientes hidrófilos	Agua purificada Tampones Polímeros (como los esbozados para los geles)
Humectantes	Glicerina Sorbitol Propilenglicol Polietilenglicol (bajo peso molecular)

Formulaciones en pomada:

Vaselina

Cera blanca

5 Lanolina

Aceite mineral

Cera de abejas

Cera microcristalina

Colesterol

10 Alcohol cetílico

ES 2 752 008 T3

Alcohol estearílico

Sesquioleato de sorbitano

Alcohol lanolínico

Conservantes ejemplares que se pueden incluir en las composiciones descritas en la presente memoria:

Conservantes	Bitional p-hidroxibenzoato de butilo p-cloro-m-xilenol Ácido deshidroacético Etilparabeno p-hidroxibenzoato de metilo p-hidroxibenzoato de propilo Ácido sórbico
--------------	---

Agentes hidratantes ejemplares que se pueden incluir en las composiciones descritas en la presente memoria y sus cantidades ejemplificadas:

Excipiente	Potencia Máxima FDA
ÁCIDO LÁCTICO	TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 1,00%
	GEL TÓPICO: 6,07%
	LOCIÓN TÓPICA: 5,70%
	POMADA TÓPICA: NO CONOCIDA
	SUSPENSIÓN TÓPICA: 0,70%
	SOLUCIÓN TÓPICA: 18,06%
SORBITOL	TÓPICA; EMULSIÓN: 7,00%
	TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 67,52%
	TÓPICA; LOCIÓN: NO CONOCIDA
GLICERINA	TÓPICA; CREMA: 4,0%
	TÓPICA; CREMA, EMULSIÓN: 2,0%
	TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 20,0%
	TÓPICA; GEL: 20,0%
	TÓPICA; LOCIÓN: 50,0%
	TÓPICA; POMADA: NO CONOCIDA
	TÓPICA; SOLUCIÓN: 50,0%
	TRANSDÉRMICA; GEL: 5,0%
HEXANOTRIOL (1,2,6-HEXANOTRIOL)	TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 7,50%
PROPILENGLICOL	GEL TRANSDÉRMICO: 6,0%
	TÓPICA POMADA: 38%
	LOCIÓN TÓPICA: 59%
	GEL TÓPICO: 98,09%
	TÓPICA EMULSIÓN CREMA: 71,08%
HEXILENGLICOL	TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 12,0%
	TÓPICA; GEL: 2,0%
	TÓPICA; POMADA: 12,0%
	TÓPICA; SOLUCIÓN: 12,0%
	TÓPICA; SOLUCIÓN: 29,70%
POLIETILENGLICOL 200	TÓPICA; POMADA: 39,0%
POLIETILENGLICOL 300	TÓPICA; POMADA: 57,0%

ES 2 752 008 T3

	TÓPICA; SOLUCIÓN: 29,70%
POLIETILENGLICOL 400	TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 7,50%
	TÓPICA; GEL: 45,0%
	TÓPICA; LOCIÓN: 12,0%
	TÓPICA; POMADA: 65,0%
	TÓPICA; SOLUCIÓN: 69,90%

Ejemplos de otros agentes hidratantes útiles:

Ácido glicólico
Sales de glicolato
D-pantenol
Ácido hialurónico
Monoetanolamina de lactamida
Monoetanolamina de acetamida

Potenciadores de la infiltración ejemplares para el uso en las composiciones descritas en la presente memoria (y sus cantidades ejemplificadas):

Clase	Excipiente	Potencia Máxima FDA
Terpenos	MENTOL	LOCIÓN TÓPICA: 0,05%
		SOLUCIÓN TÓPICA: 0,08%
	DL-LIMONENO	LOCIÓN TÓPICA: 10%
	A-TERPINEOL	LOCIÓN TÓPICA: 11 %
Aceites Esenciales	ACEITE DE MENTA PIPERITA	POMADA TÓPICA: NO CONOCIDA
Ácidos y Ésteres Grasos	MIRISTATO DE ISOPROPILO	0,02%-35%
	PALMITATO DE ISOPROPILO	1,8% -3,9 %
	ÁCIDO OLEICO	SOLUCIÓN TÓPICA: 7,4%
	OLEATO DE OLEÍLO	TÓPICA POMADA: 2,55%
	ÁCIDO ESTEÁRICO	TÓPICA; CREMA, AUMENTADA: 3,0%
		TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 22,60%
		TÓPICA; LOCIÓN: 20,0%
		TÓPICA; POMADA: 15,0%
		TÓPICA; SUSPENSIÓN: 1,75%
ACETATO DE ETILO	TÓPICA; SOLUCIÓN: 31,0%	
SEBACATO DE DIETILO	TÓPICA; SOLUCIÓN: 24,0%	
Alcoholes, Glicoles y glicéridos	ALCOHOL	1,20-97,50%
	PROPILENGLICOL	GEL TRANSDÉRMICO: 6,0%
		TÓPICA POMADA: 38%
		TÓPICA POMADA AUMENTADA: 65,0%
		LOCIÓN TÓPICA: 59%
		LOCIÓN TÓPICA AUMENTADA: 30,0%
		GEL TÓPICO: 98,09%
		TÓPICA EMULSIÓN CREMA: 71,08%
	TÓPICA EMULSIÓN LOCIÓN: 47,50%	
	ALCOHOL BENCÍLICO	TÓPICA; CREMA, AUMENTADA: 1,00%
	TÓPICA; CREMA, EMULSIÓN, LIBERACIÓN	

		SOSTENIDA: 1,0%
		TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 2,70%
		TÓPICA; GEL: 50,0%
		TÓPICA; LOCIÓN: 1,30%
		TÓPICA; POMADA: 2,20%
		TÓPICA; SOLUCIÓN: 2,0%
		TÓPICA; SUSPENSIÓN: 1,0%
	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	TÓPICA; CREMA, EMULSIÓN, LIBERACIÓN SOSTENIDA: PENDIENTE (10,0%)
		TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: PENDIENTE (10,80%)
		TÓPICA; SOLUCIÓN: PENDIENTE (50,0%)
	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO/ESTEÁRICO	TÓPICA; POMADA: 70,0%
	ALCOHOL MIRISTÍLICO	TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 3,0%
		TÓPICA; LOCIÓN: 1,0%
		TÓPICA; SUSPENSIÓN: 1,05%
	ALCOHOL CETÍLICO	TÓPICA; CREMA, AUMENTADA: 4,0%
		TÓPICA; CREMA, EMULSIÓN, LIBERACIÓN SOSTENIDA: 6,0%
		TÓPICA; EMULSIÓN, ESPUMA EN AEROSOL: 3,22%
		TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 12,0%
		TÓPICA; LOCIÓN: 68,40%
		TÓPICA; POMADA: 7,0%
		TÓPICA; SUSPENSIÓN: 2,01 %
	ALCOHOL CETOESTEARÍLICO	TÓPICA; CREMA, AUMENTADA: 8,0%
		TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 12,0%
		TÓPICA; EMULSIÓN, LOCIÓN: 5,0%
		TÓPICA; LOCIÓN: 4,0%
		TÓPICA; POMADA: 1,20%
		TÓPICA; SUSPENSIÓN: 2,50%
	ALCOHOL ESTEARÍLICO	TÓPICA; AEROSOL: 0,53%
		TÓPICA; CREMA, AUMENTADA: 4,0%
		TÓPICA; CREMA, EMULSIÓN, LIBERACIÓN SOSTENIDA: 3,0%
		TÓPICA; EMULSIÓN, ESPUMA EN AEROSOL: 0,53%
		TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 30,0%
		TÓPICA; LOCIÓN: 12,0%
		TÓPICA; POMADA: 8,0%
		TÓPICA; SUSPENSIÓN: 2,01 %
		VAGINAL; EMULSIÓN, CREMA: 42,50%
		TÓPICA; POMADA: PENDIENTE (0,75%)
	ALCOHOL OLEÍLICO	TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 10,0%
		TÓPICA; POMADA: 5,0%
Tensioactivos	LAURILSULFATO SÓDICO	TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 2,50%
		TÓPICA; LOCIÓN: 0,50%

ES 2 752 008 T3

	POLISORBATO 20	TÓPICA; POMADA: 1,0%
		TÓPICA; EMULSIÓN: 2,0%
		TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 0,80%
		TÓPICA; LOCIÓN: 7,8%
	POLISORBATO 60	TÓPICA; SOLUCIÓN: 15,0%
		TÓPICA; EMULSIÓN, ESPUMA EN AEROSOL: 0,42%
		TÓPICA; EMULSIÓN, CREMA: 8,0%
		TÓPICA; LOCIÓN: 5,0%
		TÓPICA; CHAMPÚ: 15,0%
	LECITINA	TÓPICA; SUSPENSIÓN: 2,85%
		TÓPICA; GEL: 1,0%
		TÓPICA; SOLUCIÓN: 1,40%

Otros potenciadores de la infiltración

Clase	Excipiente
Terpenos	Eucaliptol: 1,8-cineol
	α -pineno
	Mentona
	Nerolidol
	Terpineol
	Carvol
	Carvona
	Pulegona
	Óxido de ciclohexano
	Óxido de limoneno
	Anís
Aceites Esenciales	Eucalipto
	Aceite de turpentina
Amidas	Urea
	Dimetilacetamida (DMA)
	Dietiltoluamida
	Dimetilformamida (DMF)
	Dimetiloctamida
	Dimetildecamida
	N-metil-2-pirrolidona (NMP)
	2-pirrolidona
	N-dodecil-2-pirrolidona (derivado de 2-pirrolidona)
	Ésteres de ácido graso de N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona (HEP)
	1-butil-3-dodecil-2-pirrolidona
	1-etil-2-pirrolidona
	1-butil-2-pirrolidona
	1-hexil-2-pirrolidona
	1-octil-2-pirrolidona
	1-lauril-2-pirrolidona
	1-metil-4-carboxi-2-pirrolidona
1-hexil-4-carboxi-2-pirrolidona	

	1-lauril-4-carboxi-2-pirrolidona
	1-metil-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona
	1-hexil-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona
	1-lauril-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona
	N-ciclohexilpirrolidona
	N-dimetilaminopropilpirrolidona
	N-cocoalquilpirrolidona
	N-seboalquilpirrolidona
Ácidos y Ésteres Grasos	Ácido linoleico
	Oleato sódico
	Ácido láurico
	Ácido cáprico
	Ácido neodecanoico
	Extracto de ácido graso de aceite de hígado de bacalao
	Valérico
	Heptanoico
	Pelagónico
	Caproico
	Cáprico
	Caprílico
	Ácido palmitoleico
	Isovalérico
	Neopentanoico
	Neoheptanoico
	Neononanoico
	Trimetilhexanoico
	Neodecanoico
	Isoesteárico
	n-butirato de isopropilo
	n-hexanoato de isopropilo
	n-decanoato de isopropilo
	Miristato de isopropilo
	Palmitato de isopropilo
	Miristato de octildodecilo
	Acetato de etilo
	Acetato de butilo
	Acetato de metilo
	Valerato de metilo
	Propionato de metilo
	Sebacato de dietilo
	Oleato de etilo
Sulfóxidos y Compuestos Similares	Dimetilsulfóxido (DMSO)
	Decilmetilsulfóxido (DCMS)
	Diversas N,N-dimetilamidas
	N,N-dimetilformamida
	Dimetilacetamida (DMA)
	N,N-dimetiloctanamida

ES 2 752 008 T3

	N,N-dimetildecanamida
Alcoholes, Glicoles y Glicéridos	n-alcanoles (1-nonanol, alcohol octílico)
	Alcohol laurílico
	Propanol
	Butanol
	2-butanol
	Pentanol
	2-pentanol
	Hexanol
	Octanol
	Nonanol
	Decanol
	Monocaprilato de glicerol
	Alcohol decílico
	Alcohol laurílico
	Alcohol linoleílico
	Alcohol linolenílico
	Etilenglicol
	Dietilenglicol
	Trietilenglicol
	Dipropilenglicol
	Propanodiol
	Butanodiol
	Pentanodiol
Tensioactivos	Laurato sódico
	Octilsulfato sódico
	Bromuro de cetiltrimetilamonio
	Bromuro de tetradeciltrimetilamonio
	Bromuro de octiltrimetilamonio
	Cloruro de benzalconio
	Cloruro de cetilpiridinio
	Cloruro de dodeciltrimetilamonio
	Cloruro de hexadeciltrimetilamonio
	Propanosulfonato de hexadeciltrimetilamonio
	Oleilbetaína
	Cocamidopropilo
	Hidroxisultaína
	Cocamidopropilbetaína
	Brij (30, 93, 96, 99)
	Span (20, 40, 60, 80, 85)
	Tween (20, 40, 60, 80)
	Myrj (45,51,52)
	Miglyol 840
	Colato sódico
	Sales sódicas de taurocólico (TC)
	Glicólico
	Ácidos desoxicólicos

Fosfolípidos	Fosfatidilglicerol
	Derivados de fosfatidilglicerol (PGE, PGS, DMPG, DSPG, DOPG)
	Derivados de fosfatidilcolina (PCS, PCE, DOPC, DLPC, HPC)
Complejos de ciclodextrina	β -ciclodextrina
	Metil- β -ciclodextrina
	O-carboximetil-o-etil- β -ciclodextrina (CME-B-CD)
	2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD)
	2,6-dimetil- β -ciclodextrina (DIMEB)
Derivados de Aminoácidos	Éster metílico de N-dodecil-L-aminoácido
	Prolinato de n-pentil-N-acetilo
	Ésteres de aminoácidos omega (6-aminohexanoato de octilo y 6-aminohexanoato de decilo)
Otros	(Amida y ésteres de) ácido clofibrico
	Enzimas (fosfolipasa C, triacilglicerol hidrolasa (TGH), fosfolipasa A2)

En ciertas realizaciones descritas en la presente memoria, cuando se desee la administración de más de un agente terapéutico o fármaco, los diferentes agentes terapéuticos o fármacos se pueden aplicar separadamente a uno o ambos párpados superiores (o a la misma región de la piel en el caso de la aplicación transdérmica al mismo ojo en el caso de gotas oculares y similares para la aplicación al reverso del párpado o los párpados) o los diferentes agentes terapéuticos o fármacos se pueden aplicar a diferentes párpados (o diferentes regiones de la piel en el caso de la aplicación transdérmica tópica o diferentes ojos en el caso de gotas oculares y similares para la aplicación al reverso del párpado o los párpados). En otras realizaciones de este aspecto, una composición que contiene agente terapéutico o fármaco y hasta 1% en peso o más de un agente de fasciculación muscular e ingredientes opcionales tales como un vasodilatador, un vasoconstrictor, un agente de infiltración y sus combinaciones se aplica al primer párpado de un paciente humano, mientras que la segunda composición, que se aplica al otro párpado, no contiene un agente de microfasciculación y/o uno o más componentes opcionales. Por ejemplo, una terapia de combinación para el glaucoma o el ojo seco en la que se usan dos o más agentes activos para tratar la afección se puede llevar a cabo al aplicar un fármaco o grupo de fármacos a un párpado y otro fármaco o combinación de fármacos al otro párpado. De forma similar, un componente terapéutico tal como un vasodilatador se puede aplicar a un párpado y otros componentes activos y otros componentes se pueden aplicar al otro párpado. Se entiende que se aplican los mismos tratamientos a gotas oculares y similares que se aplican al ojo y que tienen contacto con el reverso del párpado o los párpados.

Para el aporte de ciertos fármacos o agentes terapéuticos o para el tratamiento de ciertas afecciones o enfermedades, puede ser deseable administrar la composición descrita en la presente memoria a través de la inyección de una solución que contiene el fármaco o agente terapéutico deseado directamente al reverso de cualquier porción del párpado, tal como la porción del párpado en contacto directo con el ojo, aunque el contacto con el ojo no es necesario, en lugar de mediante aplicación tópica al párpado superior. Este método de aporte de fármacos es el más útil para acceder al espacio y los tejidos perioculares para (a) alcanzar una alta carga de dosis de fármaco; y (b) superar la permeabilidad del fármaco debida a características del fármaco tales como alto peso molecular, ionización, etc. y es menos invasivo para el paciente que inyectar bajo la conjuntiva alrededor del globo ocular. Por ejemplo, una alta dosis de triamcinolona (Kenalog), PM 434 daltons, un esteroide de acción prolongada, o Avastin, una molécula cargada grande, PM 149.000 daltons, se puede inyectar a través de este método a fin de alcanzar altas concentraciones de fármaco sin la inyección invasiva en o adyacente al globo ocular que la mayoría de los pacientes encuentran desagradable y traumática. Además, también se puede aplicar cuando esté justificado un régimen terapéutico, que incluya una inyección inicial de una composición descrita en la presente memoria en el reverso del párpado, seguido por la aplicación de una composición tópica que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz del agente o los agentes terapéuticos a al menos un párpado a intervalos de tiempo apropiados, p. ej., en de 1 a 24 horas después de la inyección y una vez al día posteriormente hasta que la afección se trate o controle eficazmente. Afecciones que se pueden tratar de este modo incluyen, pero no se limitan a, inflamación por queratitis tal como iritis, afecciones hemorrágicas tales como hifema, oclusiones vasculares, edema retiniano, degeneración macular asociada a la edad y retinopatía diabética. Este método también se puede usar para aportar esteroides o antibióticos al ojo, por ejemplo.

En otra realización descrita en la presente memoria, se emplea iontoforesis para asegurar una captación más rápida y posiblemente más eficaz de fármaco o agente terapéutico en el párpado o la piel y de ahí el sistema circulatorio. El uso de iontoforesis para aportar una composición que contiene opcionalmente un agente de microfasciculación y fármaco o agente terapéutico puede dar como resultado una captación más rápida y una liberación sostenida de fármaco o agente terapéutico. En este aspecto, el fármaco que se aplica a la superficie de piel o el párpado superior a través de iontoforesis está cargado, p. ej., Avastin (bevacizumab) que es una molécula cargada grande de PM 149.000, lo que asegura que se pueda conducir a través de la piel del párpado a través de la corriente eléctrica baja proporcionada por el electrodo de iontoforesis.

Aunque los inventores no se quieren limitar por ninguna teoría, se propone que los presentes métodos y composiciones alcanzan una liberación sostenida de agente terapéutico a partir del descubrimiento de la piel especialmente permeable y vascular del párpado humano en el flujo sanguíneo sistémico siempre y cuando el agente terapéutico permanezca separado dentro de la capa cutánea del párpado superior. Además, en las composiciones descritas en la presente memoria que contienen un agente de fasciculación muscular, se cree que las microcontracciones continuas en el músculo del parpadeo del párpado y el músculo que rodea el globo ocular provocadas por el agente de fasciculación muscular dan como resultado una acción de bombeo continua que mueve el fármaco al interior del músculo circundante y el sistema vascular, que en los seres humanos fluye hacia el globo ocular en lugar de más allá (como en otros mamíferos), lo que, a su vez, facilita la penetración del fármaco en los segmentos posteriores del ojo (p. ej., cristalino, vítreo, cuerpo ciliar, pars plana y plicata, retina, nervio óptico, coroides y esclerótica así como en el sistema vascular en general. Como resultado de la acción de bombeo alcanzada a través del uso de un agente de fasciculación muscular, en diversas combinaciones con vasodilatadores, vasoconstrictores, y/o manipulación del pH de las composiciones descritas en la presente memoria, los presentes métodos permiten el uso de concentraciones inferiores de agente terapéutico en formulaciones tópicas para tratar afecciones del ojo previamente tratadas mediante vías sistémicas, orales u otras vías tópicas usando concentraciones superiores de fármaco o agente terapéutico que las requeridas por los presentes métodos. Esto también permite una reducción de la frecuencia de tratamiento, una mejora de la elección de objetivos del fármaco, un aporte continuo de fármaco, el bienestar del paciente y una facilidad de tratamiento y efectos terapéuticos potencialmente mejorados.

De forma similar, cuando la composición se aplica a la piel en lugar de a la superficie externa o el reverso del párpado o los párpados, las microcontracciones continuas en el músculo que rodea la zona a la que se aplica la composición provocadas por el agente de fasciculación muscular dan como resultado una acción de bombeo continua que mueve el fármaco al interior del músculo circundante y el sistema vascular. Al manipular la cantidad de un agente de microfasciculación en las composiciones descritas en la presente memoria, es posible dirigir el fármaco en cantidades terapéuticamente eficaces a su objetivo apropiado y en algunos casos a un objetivo que previamente no ha sido accesible por medios no invasivos o en concentraciones no obtenidas previamente a través de administración tópica. Al utilizar las características vasculares y dérmicas únicas del párpado superior y, opcionalmente, la inclusión de un agente de microfasciculación en las composiciones, es posible dirigir y aportar específicamente fármacos que hasta ahora no se podían administrar tópicamente para alcanzar concentraciones terapéuticas de fármaco en el lugar elegido como objetivo, tales como moléculas grandes, p. ej. ciertos antiinflamatorios y antibióticos, moléculas lipófilas, hormonas, agentes inmunosupresores, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios no esteroideos y agentes antialérgicos. Antibióticos tales como tetraciclinas y otros fármacos tales como bromuro de demarcario, fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, isofluorofato, fluorofosfato de diisopropilo, carbacol, dipivefrina, apraclonodna, isoproterolol, bromocriptina, fenilefrina y yoduro de ecotiofato son ejemplos no limitativos de fármacos que se pueden aportar a través de las composiciones, los estuches y los métodos descritos en la presente memoria. El médico experto apreciará que cualquier agente terapéutico o fármaco (o combinación de agentes/fármacos), particularmente los que tengan un intervalo de tamaño de 6000 daltons o menor, se puede incluir en las composiciones y los estuches descritos en la presente memoria, aunque también se pueden usar moléculas mayores, p. ej., ciclosporina, bótox y otras moléculas orgánicas grandes, y administrarse según los métodos descritos en la presente memoria para alcanzar una concentración terapéutica en el lugar elegido como objetivo deseado. Ejemplos no limitativos de agentes activos que se pueden aportar mediante los métodos y las composiciones descritos en la presente memoria incluyen agentes para el glaucoma tales como bloqueadores β oftálmicos, inhibidores de anhidrasa carbónica, agonistas α , mióticos, análogos de prostaglandina, latanoprost; brimatoprosost; acetazolamida; apralonidina; betaxolol; brimonidina; brinzolamida; carbacol; carteolol; dorzolamida; dipivefrina; epinefrina; levobunolol; metipranolol; metazolamida; pilocarpina; timolol; y travaprost; agentes para el ojo seco tales como ciclosporina; agentes para la alergia; antihistamínicos; un antihistamínico/descongestivos; un antihistamínico/estabilizadores de mastocitos; corticosteroides; descongestivos; agentes homeopáticos; estabilizadores de mastocitos; un fármaco antiinflamatorio no esteroideo tal como Optivar/azelastina; afazolina; oximetazolina; fenilefrina; tetrahidrozolina; Emandine/emedastina; Elestat/epinastina; Pataday, Patanol/olopatadina; levocabastina; Alomide/lodoxamida; cromolina; Alaway/Zaditor/quetotifeno; Alocril/nedocromilo; alamastipemirolast; loratadina y pseudoefedrina; antibióticos tales como ciprofloxacina; gatifloxacina; gentamicina; levofloxacina; moxifloxacina; ofloxacina; sulfacetamida; tobramicina; esteroides tales como dexametasona; fluorometolona; loteprednol; medrisona; prednisolona; rimexolona; y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como bromfenaco; diclofenaco; flurbiprofeno; quetorolaco; y nepafenaco.

La administración tópica de las composiciones descritas en la presente memoria al párpado superior se puede conseguir por medios conocidos tales como, por ejemplo, a través del uso de un aplicador tal como un parche que contiene la composición sobre su superficie destinada a entrar en contacto con el párpado superior; un aplicador de bola giratoria conectado integralmente a un recipiente en el que está contenida la composición; una tira aplicadora o un emplaste que comprende una composición descrita en la presente memoria sobre la superficie que se va a aplicar al párpado; un dedil flexible que contiene una composición descrita en la presente memoria como una ampolla colocada en su punta; o un aplicador para sumergir en una solución de una composición descrita en la presente memoria, cualquiera de los cuales se puede proporcionar en un estuche para un uso por pacientes o el médico u otro personal médico.

La administración tópica de las composiciones descritas en la presente memoria a cualquier región de la piel se

consigue por cualquier medio conocido, por ejemplo, mediante la aplicación de un parche que contiene la composición sobre una porción de su superficie que se aplica a la piel, una crema o loción, una tira, una bola giratoria y similares.

- 5 Los estuches que contienen una composición o composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir formas de dosificación de un solo uso de la composición, o pueden incluir un vial que contiene múltiples dosis que van a ser distribuidas por el paciente o a través del propio aplicador. Además, los estuches pueden incluir formulaciones de diferentes agentes terapéuticos para el tratamiento de la afección o enfermedad aplicable, destinadas a ser aplicadas a diferentes párpados o zonas de la piel y/o en diferentes momentos durante el régimen de tratamiento. Los estuches también incluirán, cuando sea necesario, instrucciones para el régimen de dosificación apropiado.

Ejemplos

10 Ejemplo 1. Tratamiento de ojo seco intenso

15 Dos pacientes humanos con ojo seco intenso sintomático preexistente se trataron como sigue. La afección de ojo seco se determinó mediante la prueba de lagrimeo de Schirmers y observaciones de la córnea. Cada sujeto recibía una sola aplicación de una loción que contenía 1% de pilocarpina y 0,16% de cafeína aplicada al párpado superior del ojo más intensamente afectado mediante la aplicación directa de la loción al párpado superior. El efecto del tratamiento se midió a continuación a lo largo de seis horas con respecto a la producción de lágrimas y el nivel de bienestar del paciente.

Había un incremento rápido en la producción de lágrimas en ambos ojos afectados en ambos sujetos. Había un incremento exponencial en la producción de lágrimas en ambos pacientes a una hora de la aplicación que se mantenía durante seis horas, como se puede observar en la Figura 2.

20 Antes del tratamiento, ambos pacientes puntuaban su nivel de bienestar del ojo afectado como 0 en una escala de 0 a 4 siendo 0 lo más irritado y siendo 4 lo más confortable. Después de la aplicación de pilocarpina, ambos pacientes daban cuenta de una sensación "refrescante" en el ojo afectado en los treinta minutos después del tratamiento, que se mantenía durante de seis a ocho horas y un nivel de bienestar de 4 se alcanzaba y se mantenía en las dos horas después del tratamiento. Una gráfica del nivel de bienestar de los pacientes se muestra en la Figura 3.

25 Ejemplo 2. Presión intraocular.

30 Se seleccionó un sujeto normal para determinar los efectos de una sola aplicación de la aplicación percutánea al párpado superior de una crema/loción que contenía 0,2% de timolol y 0,16% de cafeína a la piel superficial externa de un párpado superior. La presión intraocular se registró en el ojo tanto tratado como no tratado y después de la aplicación de la composición. Adicionalmente, se registraron los signos vitales del sujeto, incluyendo la frecuencia del pulso y la presión sanguínea, a los mismos intervalos de tiempo que se registraba la presión ocular. El efecto del tratamiento se midió a lo largo de cincuenta y dos horas.

35 Después de una sola aplicación de timolol a un párpado, había una disminución rápida en la presión intraocular en ambos ojos según se muestra en la Figura 4. El ojo tratado mostraba una reducción de 73% en la presión intraocular en las cuatro horas después del tratamiento, que volvía a la presión ocular de referencia en 52 horas. El ojo no tratado reducía rápidamente la presión intraocular en 50% dentro del mismo espacio de tiempo que el ojo tratado, demostrando la absorción sistémica del timolol. La presión intraocular del ojo no tratado seguía reducida durante 52 horas, justo como con el ojo tratado.

40 Aunque el timolol se absorbía sistémicamente para alcanzar el ojo no tratado, los signos vitales del sujeto mostraban estabilidad dentro de 0,04% para la frecuencia cardíaca y 0,5% de cambio para la presión sistólica, según se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 3. Efectos de la aplicación tópica de fisostigmina a un párpado

45 Se seleccionó un sujeto normal para determinar los efectos de una sola aplicación de la aplicación percutánea al párpado superior de una crema/loción que contenía 5% de fisostigmina, un agonista parasimpático, 0,16% de cafeína a la piel superficial externa de un párpado superior. Los efectos sobre la producción de lágrimas, la presión intraocular y la miosis se midieron tanto en el ojo tratado como en el no tratado tanto antes como después de la aplicación de la composición. Adicionalmente, los signos vitales del sujeto, incluyendo la frecuencia del pulso y la presión sanguínea, se registraron a los mismos intervalos de tiempo que se registraba la presión ocular. El efecto del tratamiento se midió a lo largo de doce horas. Antes del tratamiento, el ojo tratado mostraba un nivel de sequedad de 0, mientras que el ojo no tratado tenía un nivel de sequedad de 2 mm mediante la medida de Schirmers.

50 Después de una sola aplicación de fisostigmina a un párpado, había un incremento rápido en la producción de lágrimas desde 0 a 5 mm en el ojo tratado mediante la medida de Schirmers que disminuía a lo largo de un período de 12 horas, según se muestra en la Figura 6. La producción de lágrimas en el ojo no tratado permanecía inalterada a lo largo del mismo período. El ojo tratado mostraba una reducción de 50% en la presión intraocular en una hora después del tratamiento, que volvía al nivel de referencia en 12 horas. La presión intraocular del ojo no tratado permanecía inalterada a lo largo del período de prueba. Estos resultados se muestran en la Figura 7.

55

5 La pupila del ojo tratado se volvía rápidamente miótica (pupila puntiforme), mientras que la pupila del ojo no tratado aumentaba de tamaño, según se muestra en la Figura 8. El incremento en el tamaño de la pupila en el ojo no tratado es el resultado de una reacción sistémica – debido a la estimulación parasimpática sistémica mediante una sola aplicación de fisostigmina, había un incremento de la respuesta simpática para mantener los signos vitales y el gasto cardíaco normal, dando como resultado una dilatación de la pupila en el ojo no tratado.

Los efectos sistémicos de la aplicación de fisostigmina a un párpado incluían una disminución rápida inicial en la frecuencia cardíaca de 16% en comparación con el valor de referencia en el mismo espacio de tiempo que los efectos oculares. La fisostigmina inducía bradicardia en el sujeto, que estaba emparejada con un incremento de 15,7% en la presión sanguínea sistólica. Los efectos sistémicos se muestran en las Figuras 9 y 10.

10 Ejemplo 4. Efecto de la aplicación tópica de latanoprost a un párpado

Se seleccionó un sujeto normal para determinar los efectos de una sola aplicación percutánea a un párpado superior de una crema/loción que contenía 0,025% de latanoprost y 0,16% de cafeína (aplicada a la piel superficial externa del párpado superior). Los efectos sobre la presión intraocular se midieron tanto en el ojo tratado como en el no tratado antes y después de la aplicación de la composición y se midieron a intervalos durante tres meses. Los resultados se muestran en la Figura 11.

La Figura 11 muestra la disminución en la presión intraocular en seres humanos después de una única aplicación con latanoprost transdérmico sobre la piel de un párpado solamente. El ojo tratado mostraba una reducción de 53,8% en la presión intraocular en 10 horas y no ha habido vuelta a los niveles anteriores al tratamiento a lo largo del período de observación de tres meses. La presión intraocular del sujeto permanecía en 9 o menos en el ojo tratado.

20 El ojo no tratado también reducía la presión intraocular en 36,3% en el mismo espacio de tiempo y no había vuelto al nivel de referencia después de tres meses de observación. La presión intraocular del sujeto permanecía en 10 o menos en el ojo no tratado. El mecanismo para esta reducción rápida en la presión en el ojo contralateral no tratado es por la actividad farmacológica del latanoprost a través de absorción sistémica.

25 Se sabe que el latanoprost incrementa el flujo eferente uveoescleral al incrementar la permeabilidad escleral. Estos resultados demuestran una reducción de la presión intraocular sostenida significativa después de una sola aplicación transdérmica a un párpado que es desconocida en la oftalmología incluso con terapia de gotas oculares diaria regular y se debe probablemente a un incremento de acción prolongada en la permeabilidad escleral bilateralmente. Estos resultados demuestran que la presente invención se puede aplicar al tratamiento de toda la esclerótica del ojo en oposición al tratamiento tradicional que trata solamente una pequeña porción de la esclerótica que es accesible a través del segmento anterior del ojo.

30 El ojo tratado muestra una mayor reducción sostenida en la presión intraocular que el ojo no tratado. El mecanismo probable para este efecto es la penetración directa de latanoprost en el segmento posterior del ojo tratado para cambiar el flujo eferente de la esclerótica además del flujo sanguíneo sistémico que lleva el fármaco al ojo tratado y al ojo no tratado. El ojo no tratado muestra el efecto conseguido solamente mediante el transporte sistémico de latanoprost al globo ocular.

35 Ejemplo 5. Efecto de la aplicación tópica de brimonidina a un párpado

Se seleccionó un sujeto normal para demostrar el efecto de una sola aplicación de una loción/crema de brimonidina al 0,05% transdérmica sin cafeína a la piel inalterada no tratada del párpado superior de un ojo. Los resultados se muestran en la Figura 12. La presión intraocular en los ojos tanto tratado como no tratado permanece virtualmente inalterada a lo largo de un período de siete horas y se incrementaba realmente en el ojo tratado en un punto.

40 A continuación, se repitió el mismo tratamiento en el mismo sujeto usando aplicación transdérmica a un solo párpado de una composición de loción/crema que comprendía 0,05% de brimonidina y 0,16% de cafeína. Los resultados se muestran en la Figura 13. La presión intraocular disminuía simétricamente en ambos ojos en 25% en una hora después de la aplicación y en 37,5% en el ojo tratado y 31,3% en el ojo no tratado en dos horas. El efecto de una sola aplicación a un párpado era sostenido en ambos ojos 28 horas más tarde y era 31,3% menor que el valor de referencia en ambos ojos. El efecto duraba dos semanas y desaparecía gradualmente en 4 semanas. La gráfica muestra las primeras 48 horas de este período.

45 La brimonidina se administra habitualmente como una gota ocular que se dosifica típicamente al menos dos veces al día y produce una reducción de aproximadamente 24% en la presión intraocular, con numerosos efectos secundarios muy conocidos por los datos de la FDA incluyendo picor, enrojecimiento e intolerancia en hasta 20% de los pacientes que necesitan la suspensión del fármaco. Adicionalmente, según los datos clínicos de la FDA, más de 30% de los pacientes tenían que interrumpir el uso de las gotas oculares de brimonidina al 0,2% debido a la falta de efecto clínico. En contraste, los resultados en la presente memoria muestran un efecto clínico drástico sin efectos secundarios usando solamente 25% de la concentración de fármaco que probaba la FDA.

50 Ejemplo 6. Aplicación tópica a los párpados de insulina/Humulin a un sujeto no diabético

Se seleccionó un sujeto no diabético normal para demostrar el efecto de una sola aplicación transdérmica de una loción/crema que contenía 4 unidades de insulina/Humulin y 0,16% de cafeína a la piel normal inalterada no tratada de ambos párpados superiores. Los resultados se muestran en la Figura 14.

5 El nivel de glucosa de partida del sujeto se reducía en 12,5% en 45 minutos, y 15,6% en 1 hora y 15 minutos. El azúcar en sangre del sujeto permanecía bajo en 81 y el sujeto daba cuenta de síntomas hipoglucémicos de sudoración, taquicardia, mareo y cefalea. Por consiguiente, el estudio se abortó y se administró glucosa.

Ejemplo 7. Aplicación tópica a los párpados de insulina/Humulin a un sujeto diabético

10 Se seleccionó un sujeto humano diabético no insulino dependiente para demostrar el efecto de una sola aplicación transdérmica de una loción/crema que comprendía 4 unidades de insulina/Humulin y 0,16% de cafeína a la piel normal inalterada no tratada de ambos párpados superiores de ambos ojos. Todos los medicamentos para la diabetes se han interrumpido durante los 3 días previos para conseguir la depuración sistémica de los medicamentos orales. Los resultados se muestran en la Figura 15.

15 La Figura 15 muestra los resultados de tres ensayos: un ensayo se efectuó con 4 unidades de Humulin y dos ensayos se efectuaron con 4 unidades de Humulog. Humulog es insulina lispro que es una insulina de acción rápida e intermedia de PM 5808 daltons mientras que Humulin tiene un PM 5807,72 daltons y es de acción corta.

En el Ensayo I (Humulin), el azúcar en sangre del sujeto se reducía en 18,1% en 2 horas, 44,6% en 3,5 horas y 49% en 5,5 horas hasta un intervalo normal del nivel de glucosa en sangre.

20 En el Ensayo II (Humulog), la respuesta del azúcar en sangre del sujeto mostraba una respuesta más precipitada con una reducción del azúcar en sangre de 45,4% en un período de 3,5 horas a pesar del nivel de glucosa en sangre de partida superior en comparación con el Ensayo I de Humulin. Finalmente, también se efectuó el Ensayo I de Humulog para demostrar el efecto de Humulog a un nivel de glucosa en sangre de partida aún mayor de 351 mg/dl. El azúcar en sangre del sujeto se reducía en 57,8% en 2,5 horas y en 65,6% hasta un nivel normal de 121 en 4,5 horas.

Estos resultados demuestran la eficacia clínica de la presente invención en tres niveles diferentes de glucosa en sangre en el intervalo diabético en un paciente diabético humano.

25 Ejemplo 8. Aplicación tópica de lisinopril a los párpados

30 Se seleccionó un sujeto humano hipertenso no controlado para demostrar el efecto de una sola aplicación transdérmica de una composición en crema/loción que comprendía 8 mg de lisinopril y 0,16% de cafeína a la piel normal no tratada inalterada de los párpados superiores de ambos ojos del sujeto. Toda la medicación contra la hipertensión (telmisartán) se había interrumpido durante los 10 días previos para conseguir la depuración sistémica. Las presiones sanguíneas de referencia del paciente libre de todas las medicaciones para la hipertensión se comprobaron un total de 10 veces en diferentes días y momentos del día. La presión sanguínea promediaba una sistólica de 145 y una diastólica de 85.

35 La presión sanguínea del sujeto se volvió a medir inmediatamente antes de aplicar la crema transdérmica de lisinopril/cafeína y era 140 sistólica y 80 diastólica. La presión sanguínea sistólica mantenía una reducción de 15,7% en la primera hora después de la aplicación, permaneciendo estable la presión diastólica. A las dos horas la presión sanguínea diastólica disminuía adicionalmente hasta 17,8% menos que el valor de referencia y la presión sanguínea diastólica por primera vez disminuía ahora en 12,5%. Durante las 26 horas siguientes, la presión sanguínea sistólica variaba desde una reducción de 11,4% hasta 17,1% menor que el valor de referencia. La presión sanguínea diastólica también permanecía menor que el valor de referencia y variaba de 5% a 12,5% menos que la presión sanguínea diastólica de referencia antes del tratamiento. Incluso 52 horas después de la aplicación, la presión sanguínea del sujeto era 115 sistólica y 73 diastólica, lo que representa una reducción de 17,8% en la presión sanguínea sistólica y una reducción de 8,75% en la presión sanguínea diastólica en comparación con la presión sanguínea antes del tratamiento. Estos resultados se muestran en la Figura 16.

45 La frecuencia cardíaca del sujeto durante el ensayo mostraba un incremento de 16,6% durante las dos primeras horas del ensayo, tiempo durante el cual la presión sanguínea sistólica y diastólica disminuía en 17,8% y 12,5%, respectivamente. El porcentaje de aumento en la frecuencia cardíaca casi se iguala al porcentaje de disminución en la presión sanguínea sistólica, demostrando la capacidad del cuerpo humano para mantener la perfusión al compensar una disminución farmacológicamente inducida en la presión sanguínea (hipotensión) al incrementar la frecuencia cardíaca a través de mecanismos compensatorios simpáticos endógenos. Este incremento en la frecuencia cardíaca no es sostenido, ya que los mecanismos endógenos del paciente para incrementar la resistencia vascular probablemente eran activados, conduciendo a un incremento posterior en la presión sanguínea sistólica hasta 14,3% menos que el valor de referencia y la frecuencia cardíaca regresaba al valor de referencia. La presión sanguínea diastólica permanecía estable, pero no afectaba a la frecuencia cardíaca como la presión sanguínea sistólica.

Ejemplo 9. Aplicación tópica de pilocarpina a los párpados

55 Se seleccionó para la prueba un sujeto humano con ojo seco intenso sintomático preexistente. El ojo seco se cuantificó

mediante la prueba de lagrimeo de Schirmers y hallazgos corneales. El sujeto recibía tratamiento con una sola aplicación de una crema/loción que comprendía 1% de pilocarpina sin cafeína a la piel inalterada no tratada normal de un párpado superior. A continuación, el efecto del tratamiento se midió a lo largo de seis horas en la producción de lágrimas y el bienestar. Los resultados se presentan en las Figuras 17 y 18 y se describen posteriormente.

5 La Figura 17 demuestra el incremento rápido en la producción de lágrimas en seres humanos en el escenario de un ojo seco intenso en un sujeto que era tratado con una sola aplicación transdérmica de loción de pilocarpina según se describe anteriormente. El tratamiento se había aplicado a la piel del párpado superior del ojo con una producción de lágrimas de referencia de cero. El sujeto mostraba un incremento exponencial en la producción natural de lágrimas en una hora; el incremento era autosostenido durante seis horas. Aunque la producción de lágrimas era significativa, es algo menor que la generada mediante la aplicación de una combinación de pilocarpina y cafeína (mostrada en la Figura 2).

También había un incremento en la producción de lágrimas en el ojo no tratado, que aunque intensamente seco no estaba tan mal como el valor de referencia en el ojo tratado. El nivel de producción de lágrimas en este ojo se aproximaba al normal después del tratamiento.

15 La Figura 18 muestra el nivel de bienestar subjetivo del sujeto con ojo seco intenso del ojo tratado y no tratado tanto antes como después de la aplicación de loción/crema de pilocarpina. Antes del tratamiento, el nivel de bienestar del ojo seco se puntuaba en una escala de 0 a 4; siendo 0 lo más irritado siendo 4 lo más confortable. Después de la aplicación de loción/crema de pilocarpina, el sujeto daba cuenta de un incremento en el nivel de bienestar hasta una puntuación constante de tres. Sin embargo, el sujeto apreciaba la ausencia de la sensación "refrescante" con este tratamiento.

Ejemplo 10. Formulaciones:

Cada una de las siguientes formulaciones se elaboró mediante el mismo procedimiento de formulación básico:

- 1) En el depósito principal, se añadió agua y glicerina BG. El mezclador se puso en marcha y se llevó hasta velocidad media.
- 25 2) Se roció lentamente Carbopol 940 en el vórtice. La mezclado continuó durante 15 - 20 minutos hasta que estaba libre de grumos.
- 3) Se calentó la mezcla hasta 65°C y se añadió la fase C (conservantes)
- 4) En un depósito caliente de mezclado separado, la fase oleosa (Fase D) se combinó y se calentó hasta 65°C
- 30 5) Cuando el depósito principal y el depósito de premezcla alcanzaban 65°C, la fase oleosa se añadía al depósito principal.
- 6) Se añadieron PEG 8 y opcionalmente cafeína con mezclado continuada hasta que se enfriaba hasta 50°C.
- 7) En una cubeta separada, se preparó una solución de hidróxido sódico al 25% con agua desionizada, mezclando hasta que el hidróxido sódico se disolvía.
- (Precaución: Asegúrese de usar mangas, bata de laboratorio y gafas de seguridad cuando prepare esta solución)
- 35 8) La solución de hidróxido sódico se vertió en la partida principal. La velocidad de la mezclado se cambió hasta alta velocidad hasta que se conseguía un ligero vórtice.
- 9) La partida se enfrió hasta 40 - 50°C y a continuación se añadió EDTA tetrasódico y se mezcló durante 5 - 10 minutos.
- 10) Añádase isomerado de sacárido y mézclese hasta que la partida sea homogénea.
- 11) Se obtenía una muestra superior e inferior para el análisis.
- 40 12) Se mezcló el fármaco o agente terapéutico listado, parcialmente deshidratado en 0,005 g de la formulación.

Los siguientes son ejemplos representativos de bases tópicas de gel, crema, pomada y basadas en vesículas usadas en los ejemplos indicados anteriormente.

Viscosidad: 1000 centipoises [cps] corresponden a 1 pascal segundo [Pa s].

A. Gel

Excipiente	Uso
Hidroxietilcelulosa	Modificador de la viscosidad
Etanol	Potenciador de la infiltración

ES 2 752 008 T3

Metilparabeno	Conservante
Propilparabeno	Conservante
Agua/Tampón	

B. Crema

Excipiente	Uso
Ácido esteárico	Fase oleosa
Monoestearato de propilenglicol	Emulsionante
Propilenglicol	Humectante
Palmitato de isopropilo/Miristato de isopropilo	Potenciador de la infiltración
Polisorbato 60	Emulsionante
Metilparabeno	Conservante
Propilparabeno	Conservante
Agua/Tampón	

C. Pomada

Excipiente	Uso
Vaselina blanca	Fase oleosa
Cera blanca	Fase oleosa
Alcohol estearílico	Emulsionante
Colesterol	Emulsionante
Palmitato de isopropilo/Miristato de isopropilo	Potenciador de la infiltración

D. Etosomas (Tecnología vesicular)

Excipiente	Use
Diestearilfosfatidilcolina	Agente formador de vesículas
Etanol	Potenciador de la infiltración en la piel
Colesterol	Estabilizador de la membrana vesicular
Carbopol	Agente formador de gel
Agua	

Formulaciones usadas en los ejemplos:

Formulación de pilocarpina al 1% sin cafeína

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua (Desionizada)	65,7000
D	Triglicérido caprílico/cáprico	15,6500
D	PEG-8 Éster de ácido C12-20	5,0000
A	Butilenglicol	4,4400
A	Glicerina	3,2500
H	Isomerado de sacárido	2,0000
E	PEG-8	1,75
D	Alcohol cetílico	1
B	Carbómero 940	0,3

ES 2 752 008 T3

G	EDTA tetrasódico	0,2
F	Hidróxido sódico (solución al 25%)	0,3
C	Metilparabeno	0,2
C	Propilparabeno	0,05

Formulación de pilocarpina al 1% con 0,16% de cafeína

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua (Desionizada)	65,7000
D	Triglicérido caprílico/cáprico	15,6500
D	PEG-8 Éster de ácido C12-20	5,0000
A	Butilenglicol	4,4400
A	Glicerina	3,2500
H	Isomerado de sacárido	2,0000
E	PEG-8	1,75
D	Alcohol cetílico	1
B	Carbómero 940	0,3
G	EDTA tetrasódico	0,2
F	Hidróxido sódico (solución al 25%)	0,3
C	Metilparabeno	0,2
C	Propilparabeno	0,05
E	Cafeína	0,16

Prueba	Especificación propuesta
Apariencia	Solución viscosa blanca
Color	Solución viscosa blanca
Orden	Libre de fragancia
Claridad	Opaca
pH	5,7 - 6,7
% de sólidos	25,7 - 28,5
Viscosidad	57.000 – 96.000 cps

Formulación de fisostigmina (5%) con cafeína

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua (Desionizada)	65,7000
D	Triglicérido caprílico/cáprico	15,6500
D	PEG-8 Éster de ácido C12-20	5,0000
A	Butilenglicol	4,4400
A	Glicerina	3,2500
H	Isomerado de sacárido	2,0000
E	PEG-8	1,75
D	Alcohol cetílico	1
B	Carbómero 940	0,3

ES 2 752 008 T3

G	EDTA tetrasódico	0,2
F	Hidróxido sódico (solución al 25%)	0,3
C	Metilparabeno	0,2
C	Propilparabeno	0,05
E	Cafeína	0,16

Prueba	Especificación propuesta
Apariencia	Solución viscosa blanca
Color	Solución viscosa blanca
Orden	Libre de fragancia
Claridad	Opaca
pH	5,7 - 6,7
% de sólidos	25,7 - 28,5
Viscosidad	57.000 – 96.000 cps

Formulación de timolol (0,25%) con cafeína

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua (Desionizada)	65,7000
D	Triglicérido caprílico/cáprico	15,6500
D	PEG-8 Éster de ácido C12-20	5,0000
A	Butilenglicol	4,4400
A	Glicerina	3,2500
H	Isomerado de sacárido	2,0000
E	PEG-8	1,75
D	Alcohol cetílico	1
B	Carbómero 940	0,3
G	EDTA tetrasódico	0,2
F	Hidróxido sódico (solución al 25%)	0,3
C	Metilparabeno	0,2
C	Propilparabeno	0,05
E	Cafeína	0,16

Prueba	Especificación propuesta
Apariencia	Solución viscosa blanca
Color	Solución viscosa blanca
Orden	Libre de fragancia
Claridad	Opaca
pH	5,7 - 6,7
% de sólidos	25,7 - 28,5
Viscosidad	57.000 – 96.000 cps

ES 2 752 008 T3

Formulación de lisinopriilo

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua (Desionizada)	65,7000
D	Triglicérido caprílico/cáprico	15,6500
D	PEG-8 Éster de ácido C12-20	5,0000
A	Butilenglicol	4,4400
A	Glicerina	3,2500
H	Isomerado de sacárido	2,0000
E	PEG-8	1,75
D	Alcohol cetílico	1
B	Carbómero 940	0,3
G	EDTA tetrasódico	0,2
F	Hidróxido sódico (solución al 25%)	0,3
C	Metilparabeno	0,2
C	Propilparabeno	0,05
E	Cafeína	0,16

Prueba	Especificación propuesta
Apariencia	Solución viscosa blanca
Color	Solución viscosa blanca
Orden	Libre de fragancia
Claridad	Opaca
pH	5,7 - 6,7
% de sólidos	25,7 - 28,5
Viscosidad	57.000 – 96.000 cps

Formulación de latanoprost sin cafeína

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua (Desionizada)	65,7000
D	Triglicérido caprílico/cáprico	15,6500
D	PEG-8 Éster de ácido C12-20	5,0000
A	Butilenglicol	4,4400
A	Glicerina	3,2500
H	Isomerado de sacárido	2,0000
E	PEG-8	1,75
D	Alcohol cetílico	1
B	Carbómero 940	0,3
G	EDTA tetrasódico	0,2
F	Hidróxido sódico (solución al 25%)	0,3
C	Metilparabeno	0,2
C	Propilparabeno	0,05

ES 2 752 008 T3

Prueba	Especificación propuesta
Apariencia	Solución viscosa blanca
Color	Solución viscosa blanca
Orden	Libre de fragancia
Claridad	Opaca
pH	5,7 - 6,7
% de sólidos	25,7 - 28,5
Viscosidad	57.000 – 96.000 cps

Formulación de latanoprost con cafeína

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua (Desionizada)	65,7000
D	Triglicérido caprílico/cáprico	15,6500
D	PEG-8 Éster de ácido C12-20	5,0000
A	Butilenglicol	4,4400
A	Glicerina	3,2500
H	Isomerado de sacárido	2,0000
E	PEG-8	1,75
D	Alcohol cetílico	1
B	Carbómero 940	0,3
G	EDTA tetrasódico	0,2
F	Hidróxido sódico (solución al 25%)	0,3
C	Metilparabeno	0,2
C	Propilparabeno	0,05
E	Cafeína	0,16

Prueba	Especificación propuesta
Apariencia	Solución viscosa blanca
Color	Solución viscosa blanca
Orden	Libre de fragancia
Claridad	Opaca
pH	5,7 - 6,7
% de sólidos	25,7 - 28,5
Viscosidad	57.000 – 96.000 cps

Formulación de brimonidina (Alphagan P) con cafeína

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua (Desionizada)	65,7000
D	Triglicérido caprílico/cáprico	15,6500
D	PEG-8 Éster de ácido C12-20	5,0000
A	Butilenglicol	4,4400
A	Glicerina	3,2500

ES 2 752 008 T3

H	Isomerado de sacárido	2,0000
E	PEG-8	1,75
D	Alcohol cetílico	1
B	Carbómero 940	0,3
G	EDTA tetrasódico	0,2
F	Hidróxido sódico (solución al 25%)	0,3
C	Metilparabeno	0,2
C	Propilparabeno	0,05
E	Cafeína	0,16

Prueba	Especificación propuesta
Apariencia	Solución viscosa blanca
Color	Solución viscosa blanca
Orden	Libre de fragancia
Claridad	Opaca
pH	5,7 - 6,7
% de sólidos	25,7 - 28,5
Viscosidad	57.000 – 96.000 cps

Formulación de brimonidina (Alphagan P) sin cafeína

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua (Desionizada)	65,7000
D	Triglicérido caprílico/cáprico	15,6500
D	PEG-8 Éster de ácido C12-20	5,0000
A	Butilenglicol	4,4400
A	Glicerina	3,2500
H	Isomerado de sacárido	2,0000
E	PEG-8	1,75
D	Alcohol cetílico	1
B	Carbómero 940	0,3
G	EDTA tetrasódico	0,2
F	Hidróxido sódico (solución al 25%)	0,3
C	Metilparabeno	0,2
C	Propilparabeno	0,05

ES 2 752 008 T3

Prueba	Especificación propuesta
Apariencia	Solución viscosa blanca
Color	Solución viscosa blanca
Orden	Libre de fragancia
Claridad	Opaca
pH	5,7 - 6,7
% de sólidos	25,7 - 28,5
Viscosidad	57.000 – 96.000 cps

REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación sostenida oftálmica tópica para el uso en el aporte transdérmico a través del párpado o el aporte sistémico de al menos un agente terapéutico para tratar una afección oftálmica, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho al menos un agente terapéutico adecuado para tratar la afección oftálmica, y de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente de fasciculación muscular, seleccionado del grupo que consiste en cafeína, teofilina, pentoxifilina y teobromida, en donde la composición se aplica a la superficie externa de uno o ambos párpados superiores y/o inferiores de un paciente humano, y en donde la afección oftálmica se selecciona del grupo que consiste en blefaritis, ojo seco tracomatoso, retinopatía, degeneración retiniana, epifora, conjuntivitis y queratitis alérgica, conjuntivitis y queratitis infecciosa, terigión, pinguécula, iritis, uveítis, queratitis, vitritis, moscas volantes, desprendimiento del vítreo, hemorragia del vítreo, desprendimiento de retina, hemorragia subretiniana, membrana neovascular coroidea, edema retiniano, edema macular, retinopatía diabética, enfermedad maligna coroidea, enfermedad maligna orbital, neuritis óptica, neuropatía óptica, estrabismo, error de refracción y glaucoma.
2. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde el agente de fasciculación muscular es cafeína.
3. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición se formula como una crema, un gel, una loción, un aerosol, una espuma, una película, una cinta, una pomada, un emplasto, un lápiz de párpados o un adhesivo para la aplicación al párpado superior y/o inferior de un paciente humano.
4. La composición para el uso según la reivindicación 2, en donde la composición es para tratar el glaucoma.
5. La composición para el uso según la reivindicación 4, en donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un antagonista β , un antagonista α , un análogo de prostaglandina, un agonista α -adrenérgico, un inhibidor de anhidrasa carbónica, un agente anticolinérgico, un vasodilatador y una de sus combinaciones, opcionalmente en combinación con un agente neuroprotector.
6. La composición para el uso según la reivindicación 2, en donde la afección oftálmica es presión intraocular elevada y el agente terapéutico es latanoprost o brimonidina.
7. Una composición de liberación sostenida tópica para el uso en el aporte sistémico de al menos un agente terapéutico, comprendiendo dicha composición una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho al menos un agente terapéutico, y de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente de fasciculación muscular, seleccionado del grupo que consiste en cafeína, teofilina, pentoxifilina y teobromida, en donde la composición se aplica a la superficie externa de uno o ambos párpados superiores y/o inferiores de un paciente humano y en donde el agente terapéutico es para tratar una afección seleccionada de diabetes, infección sistémica, enfermedad renal, hipertensión, cardiopatía, abstinencia de nicotina y deficiencia hormonal.
8. La composición para el uso según la reivindicación 7, que comprende además de aproximadamente 0,001 a 50% en peso de un agente ionotrópico.
9. La composición para el uso según la reivindicación 7, en donde el agente de fasciculación muscular es cafeína.
10. La composición para el uso según la reivindicación 7 o la reivindicación 9, en donde el agente terapéutico es insulina o una insulina recombinante.
11. La composición para el uso según la reivindicación 9, en donde el agente terapéutico es lisinopril.

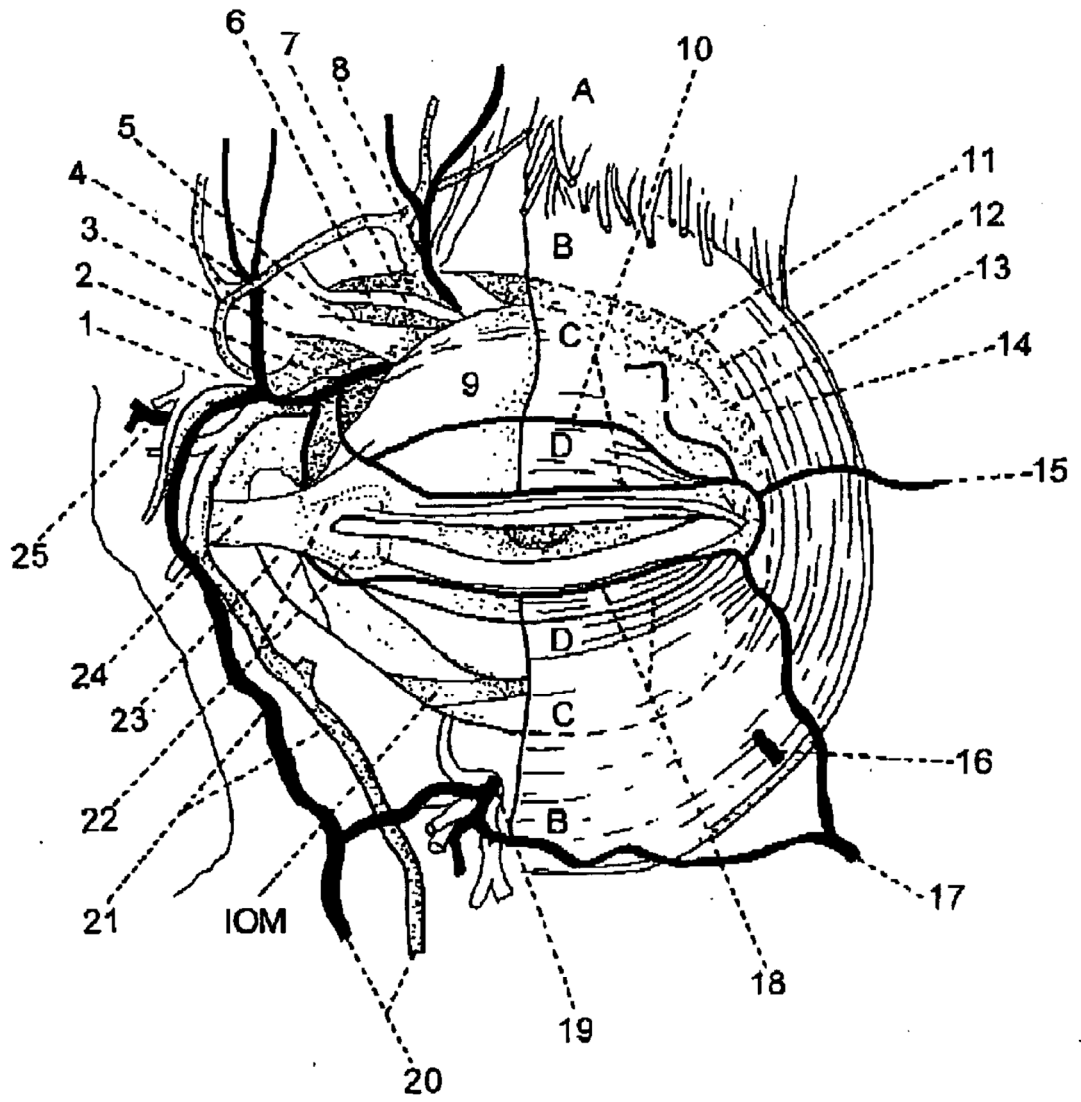


FIG. 1

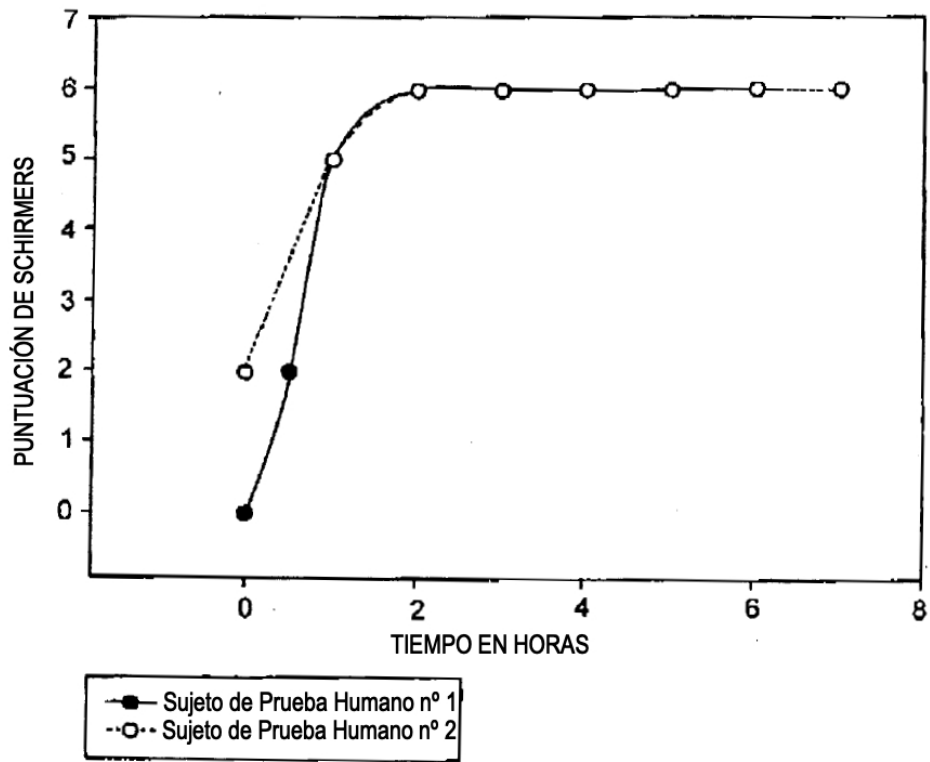


FIG. 2

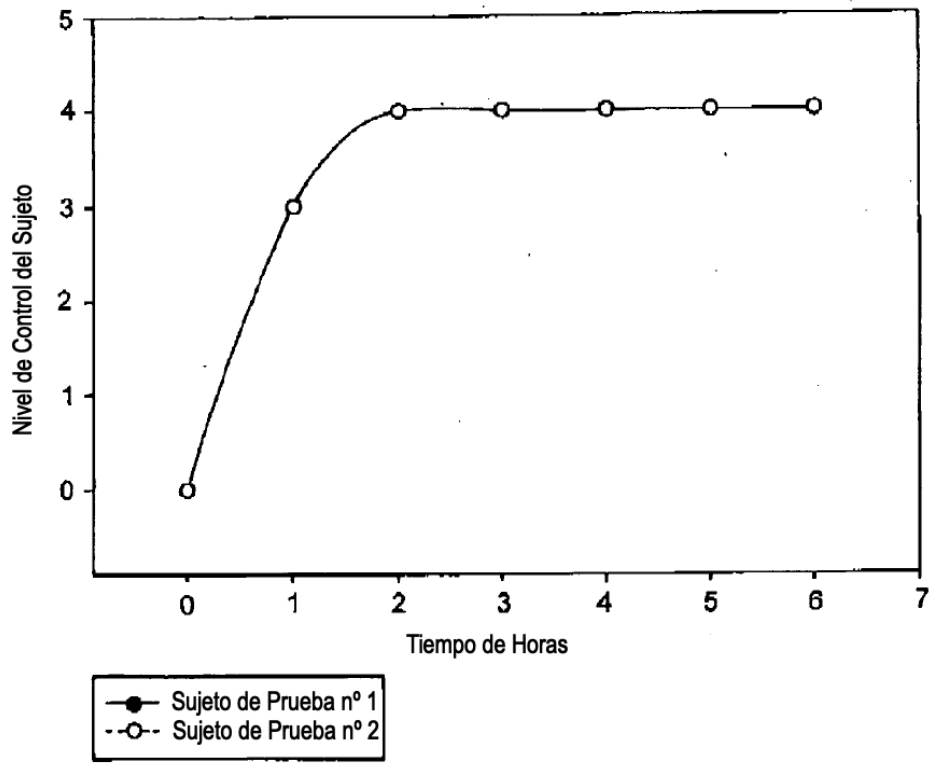


FIG. 3

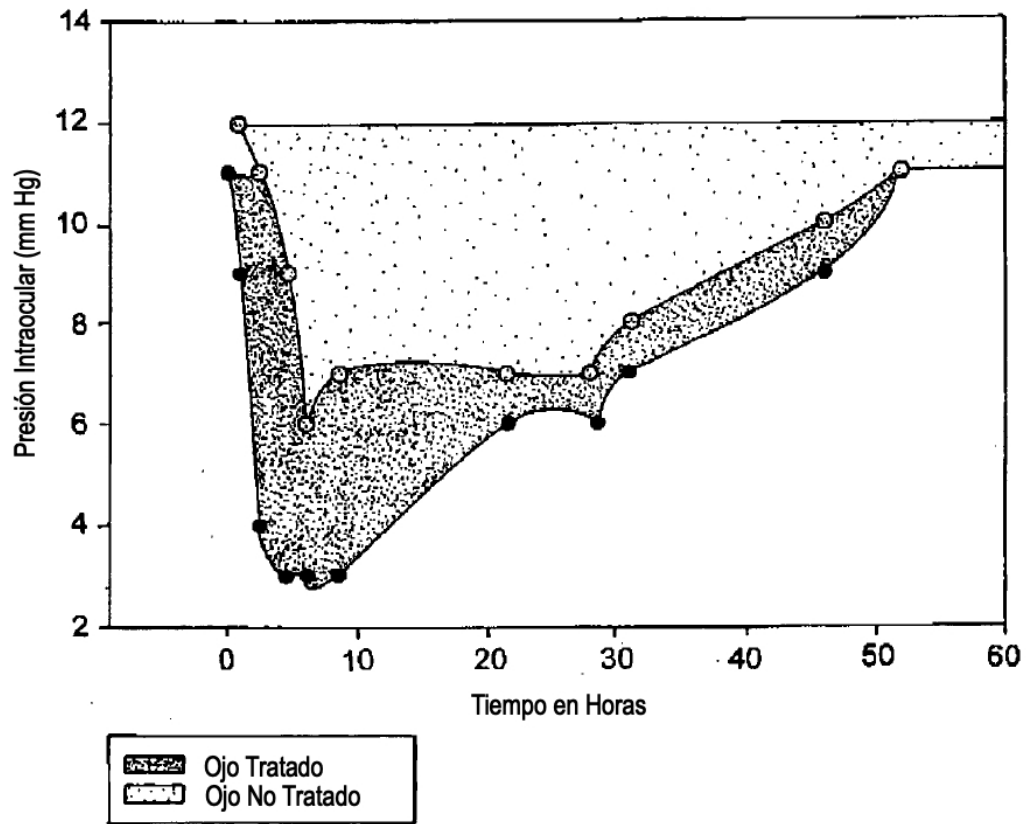


FIG. 4

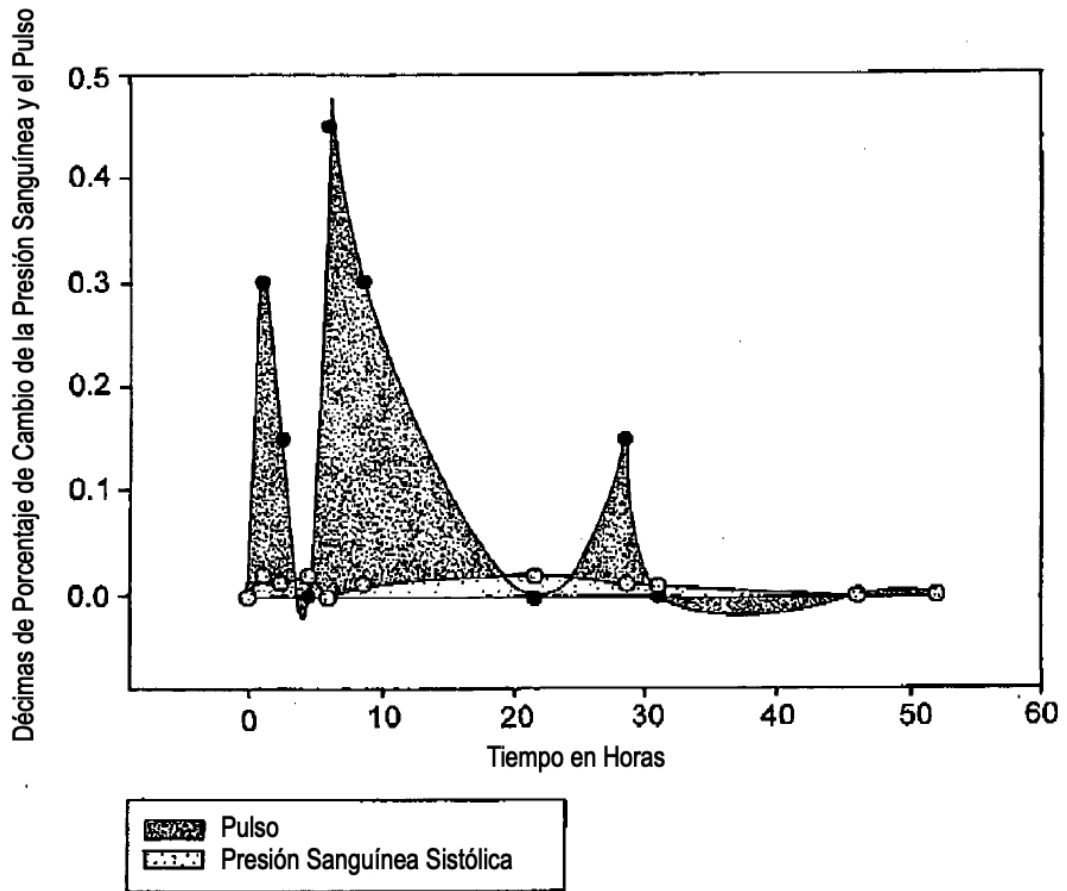


FIG. 5

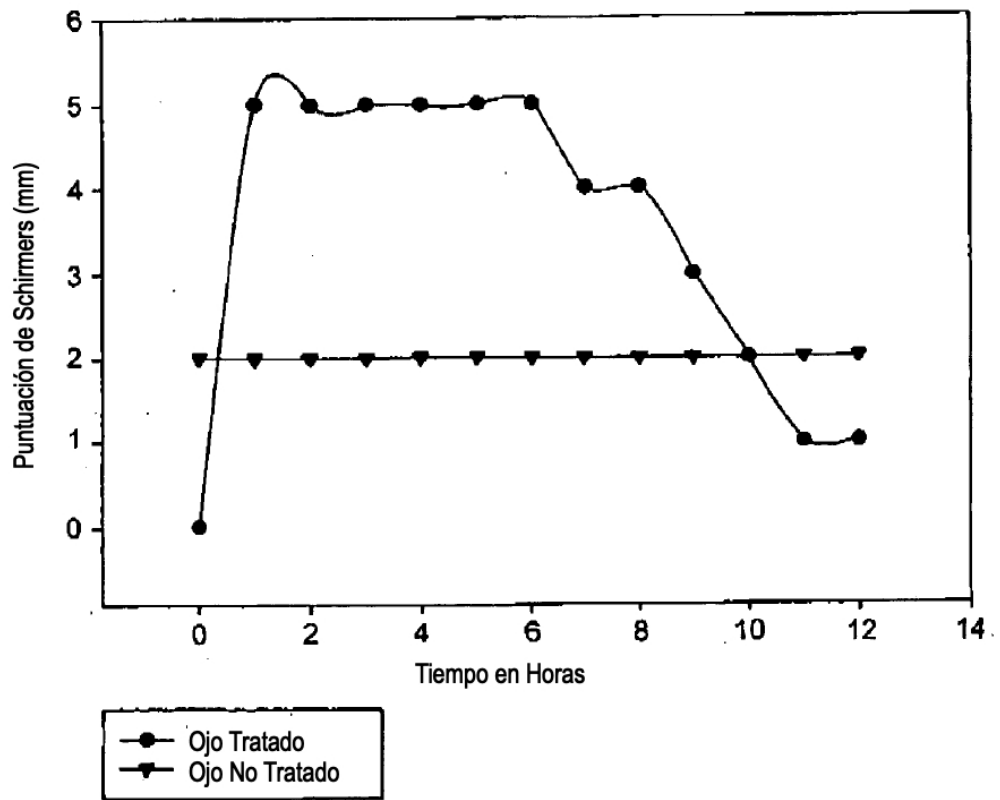


FIG. 6

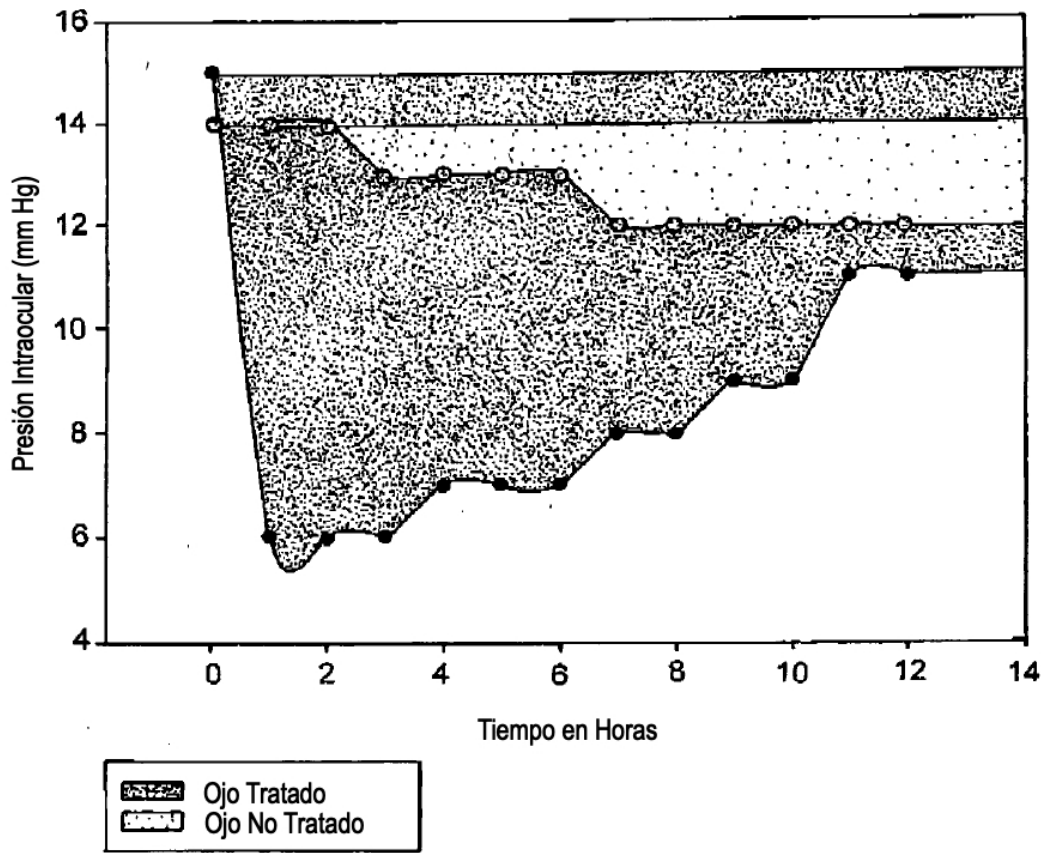


FIG. 7

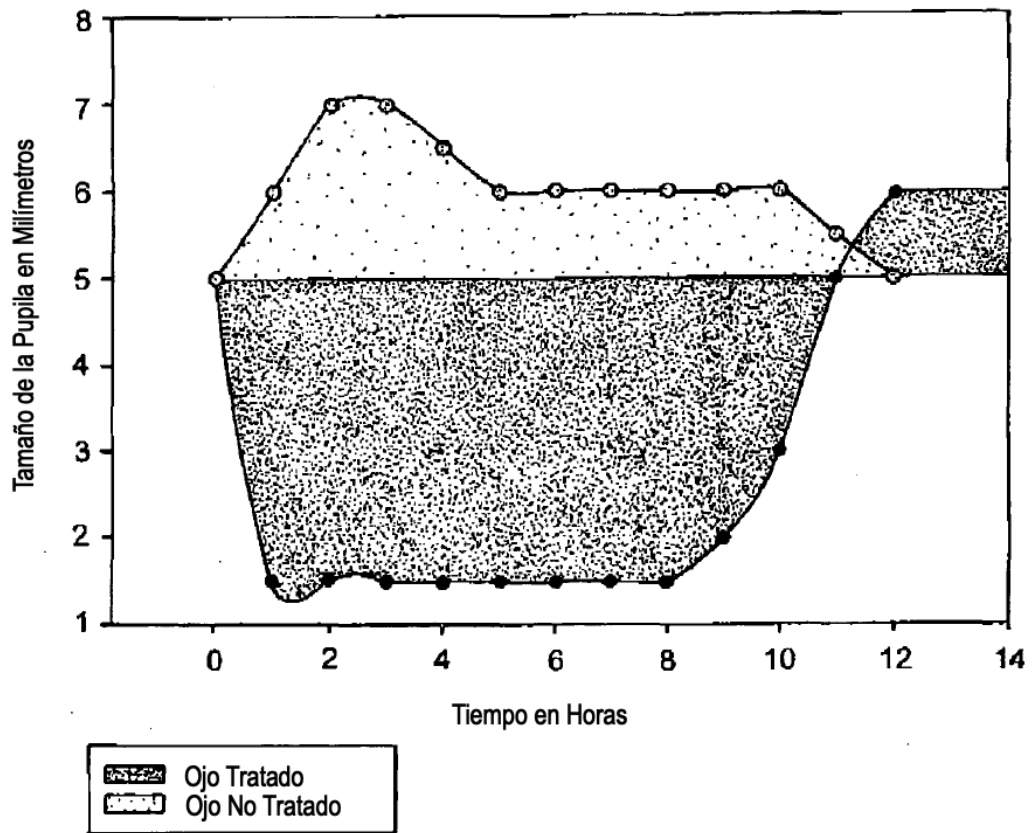


FIG. 8

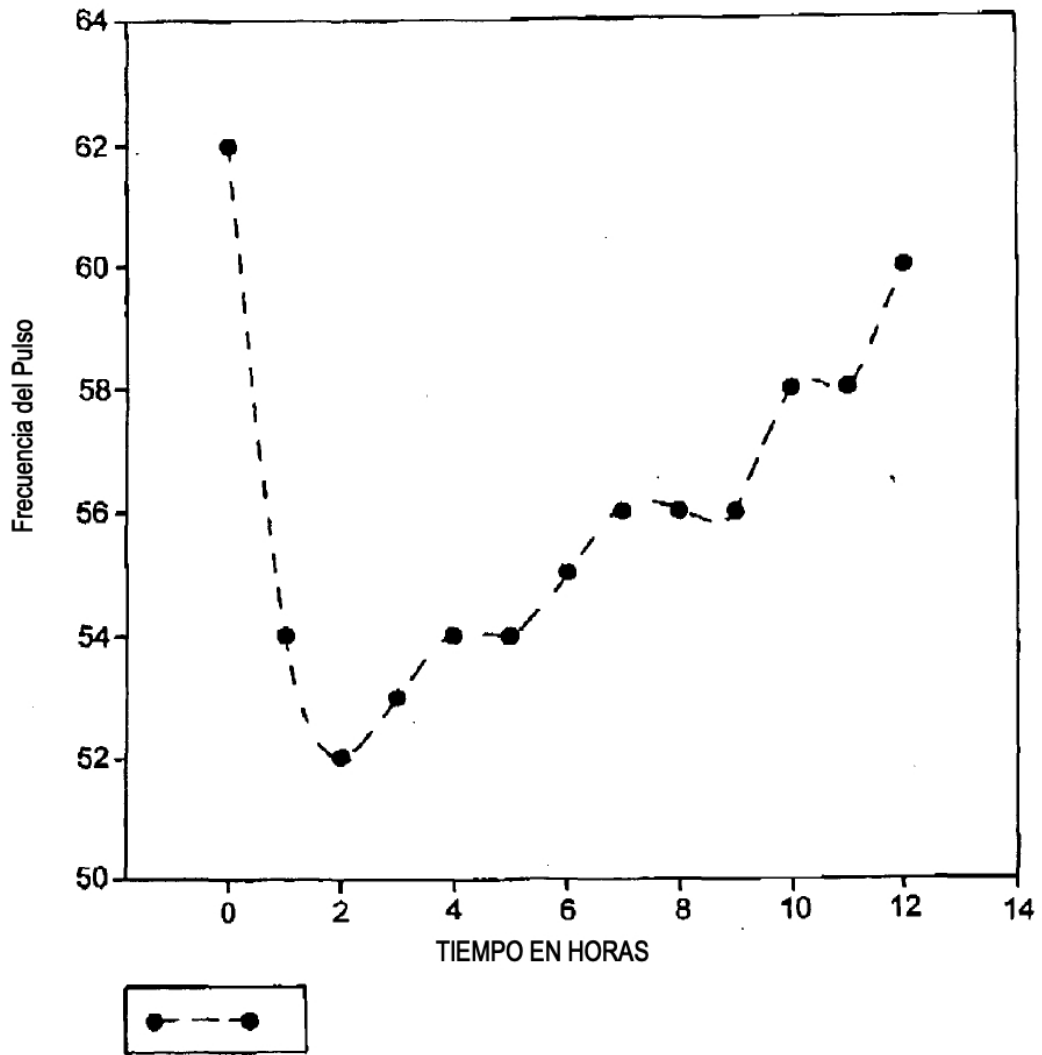


FIG. 9

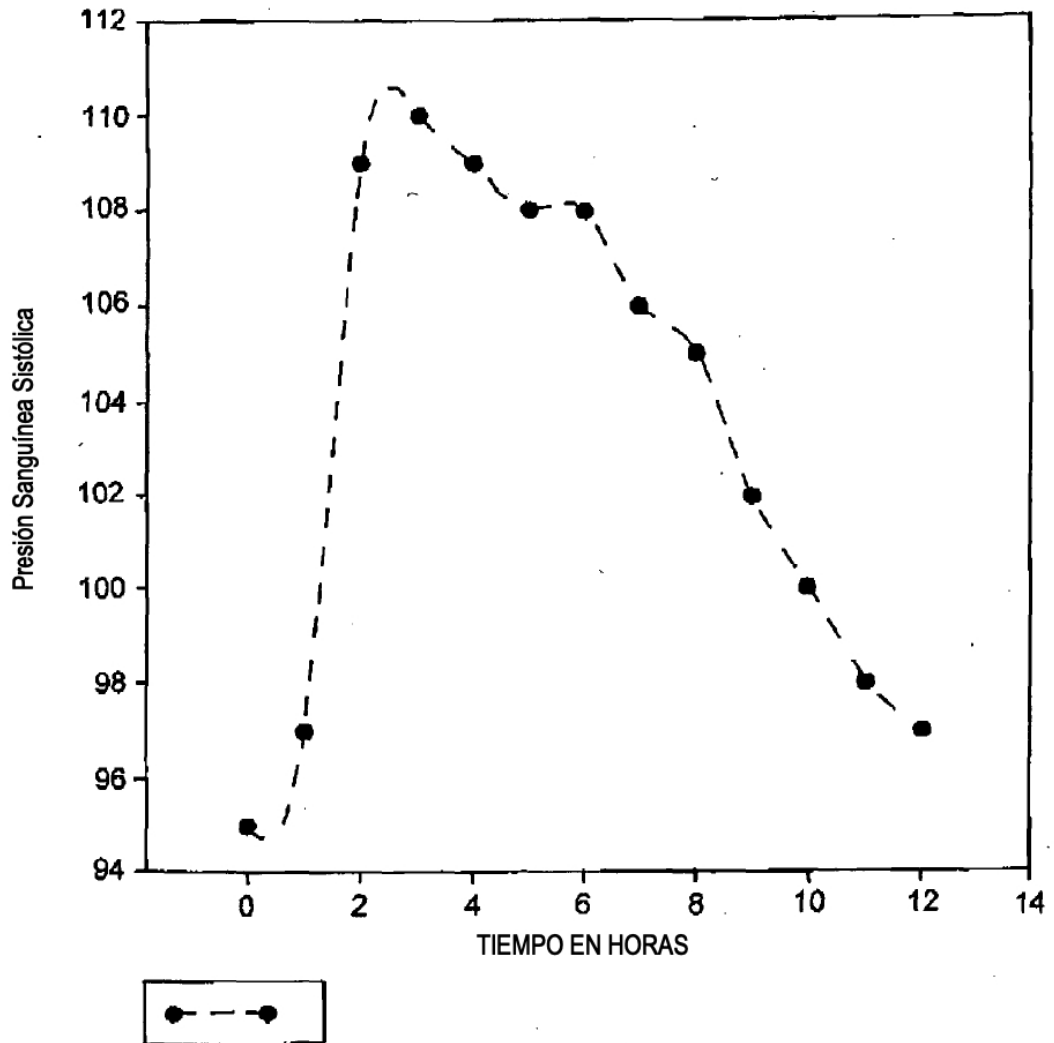


FIG. 10

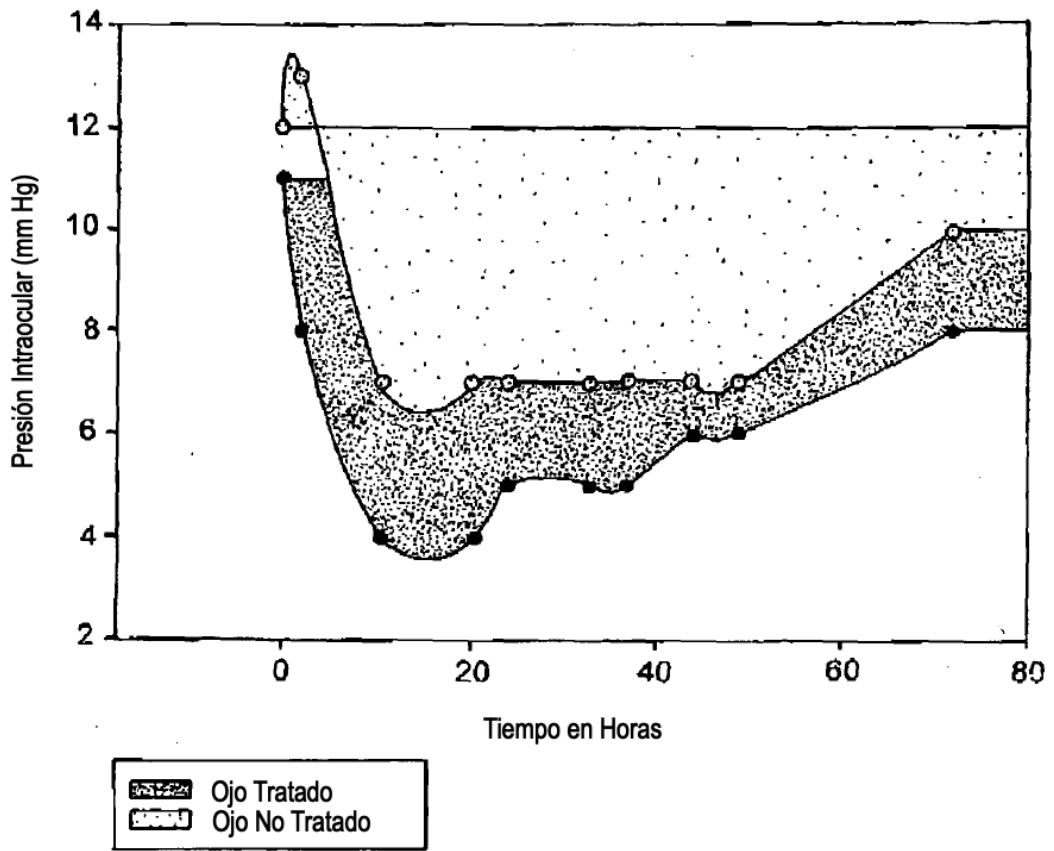


FIG. 11

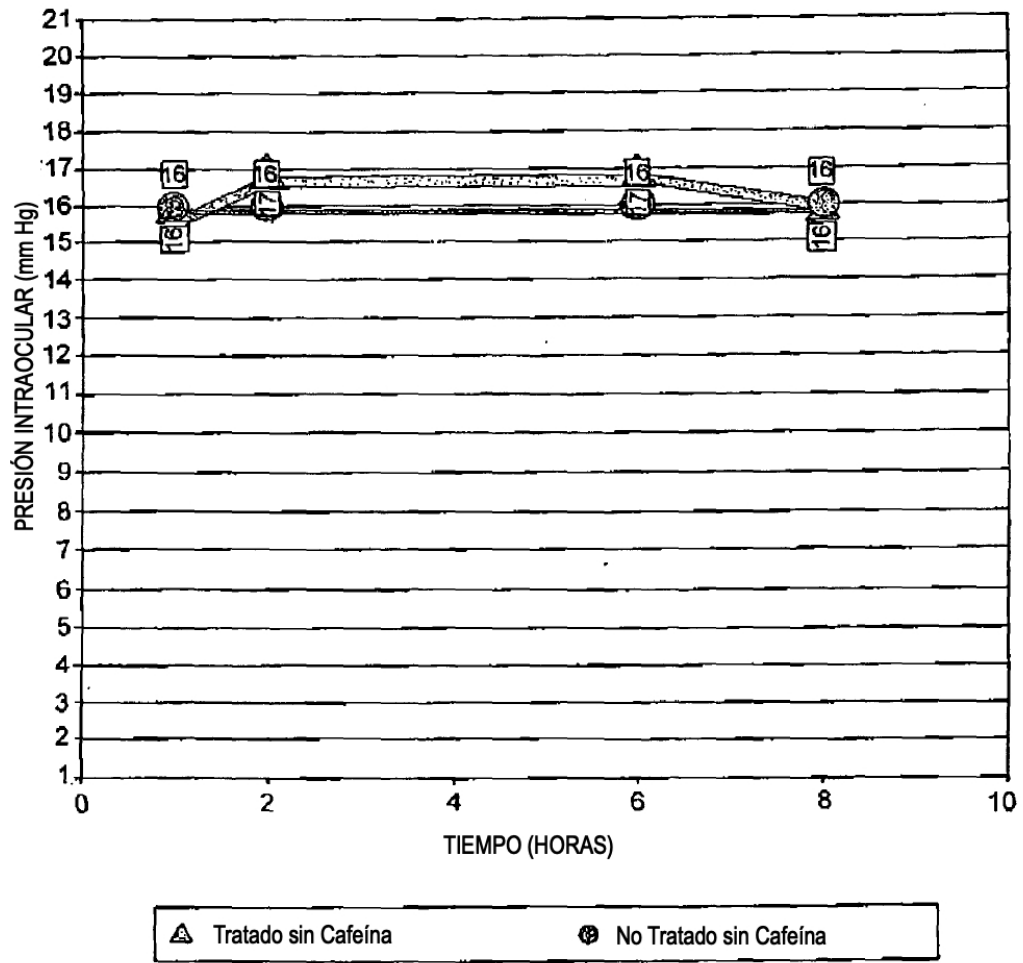


FIG. 12

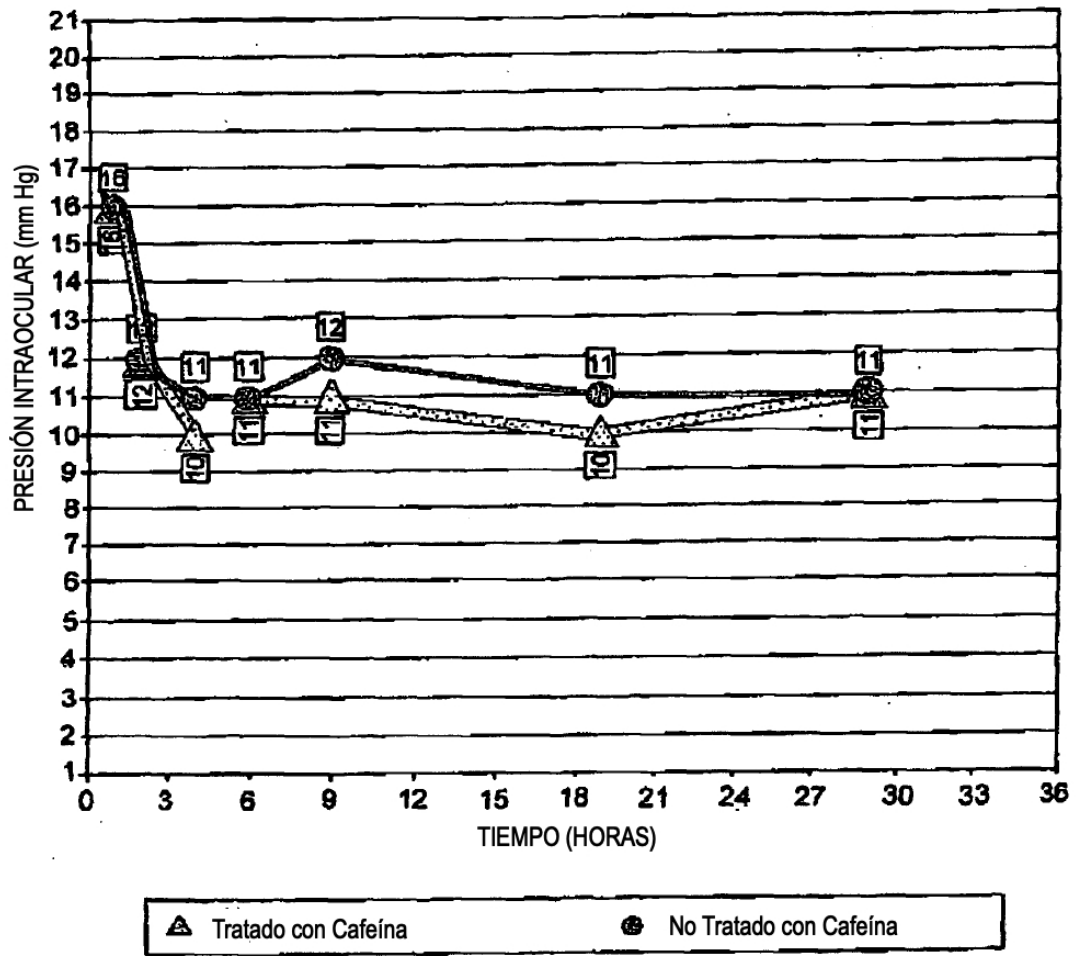


FIG. 13

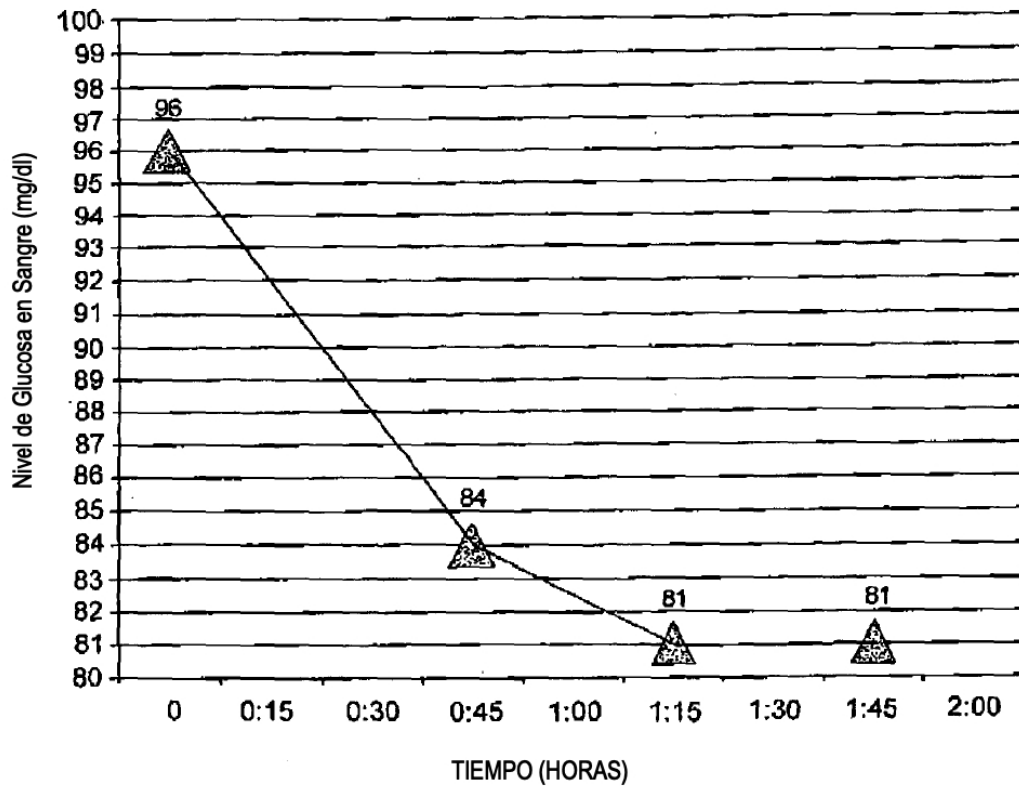


FIG. 14

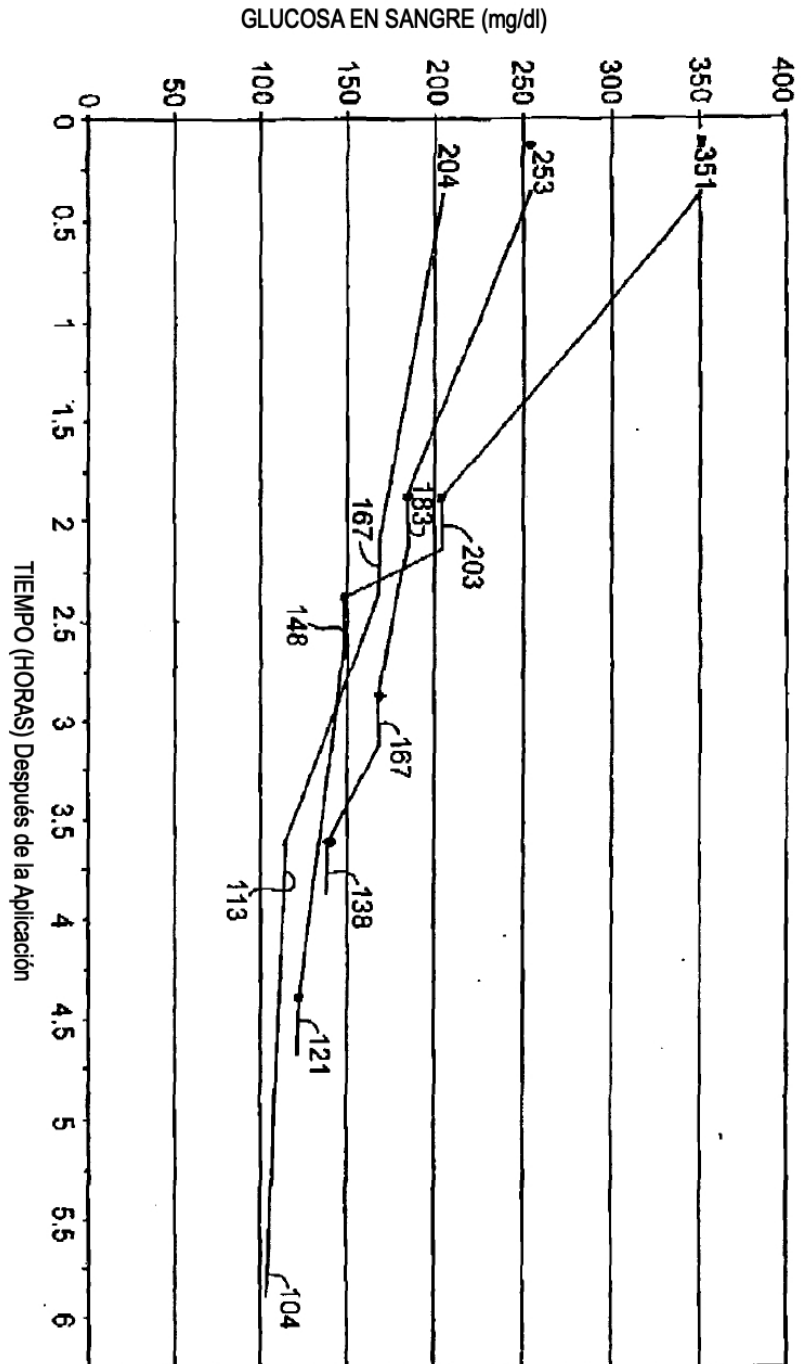


FIG. 15

◆ Ensayo II Humalog
 — Med. Mov. 2 per. (Ensayo II Humalog)
 ◆ Ensayo I Humalog
 — Med. Mov. 2 per. (Ensayo I Humalog)
 ◆ Ensayo I Humulin
 - - - Med. Mov. 2 per. (Ensayo I Humulin)

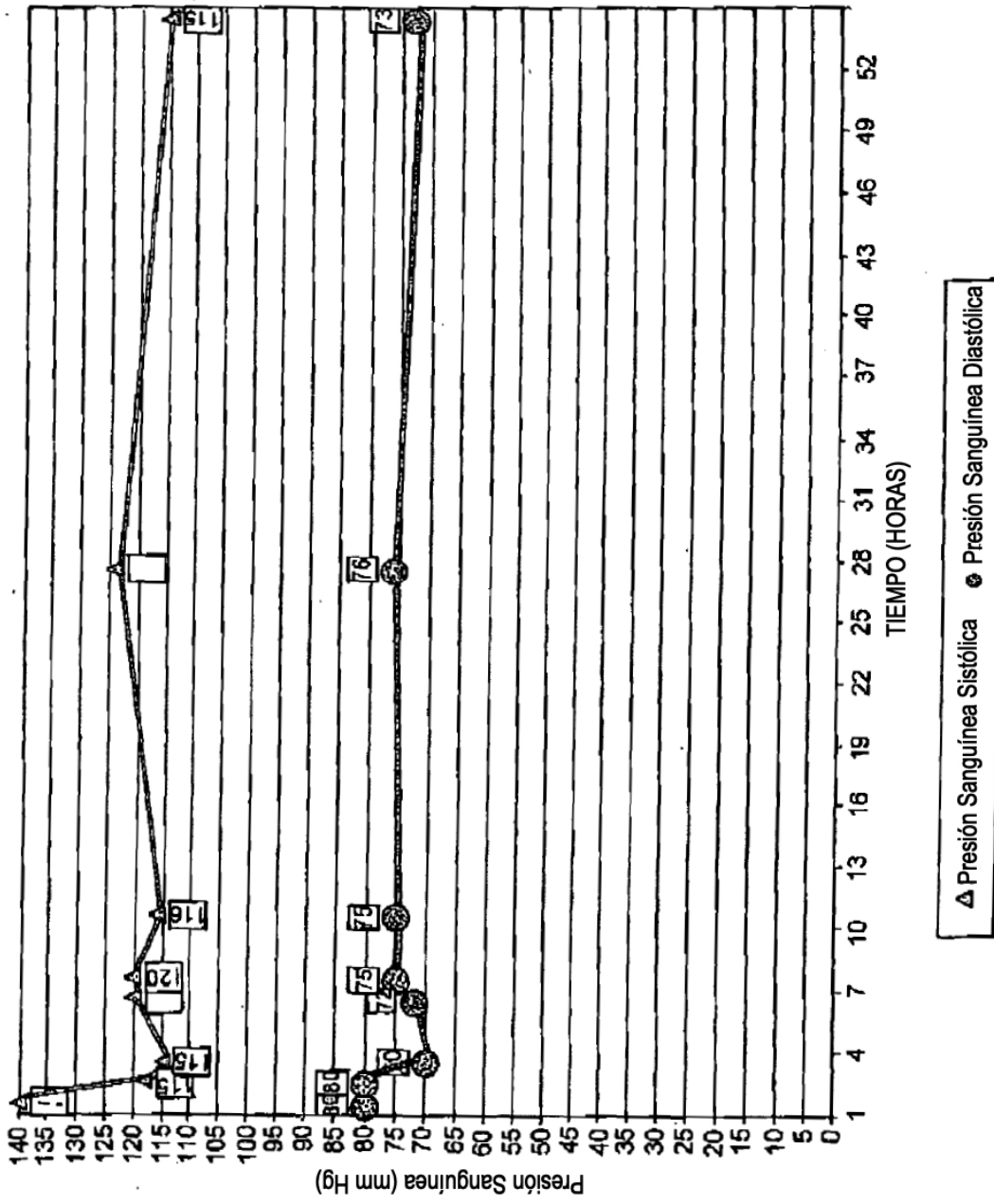


FIG. 16

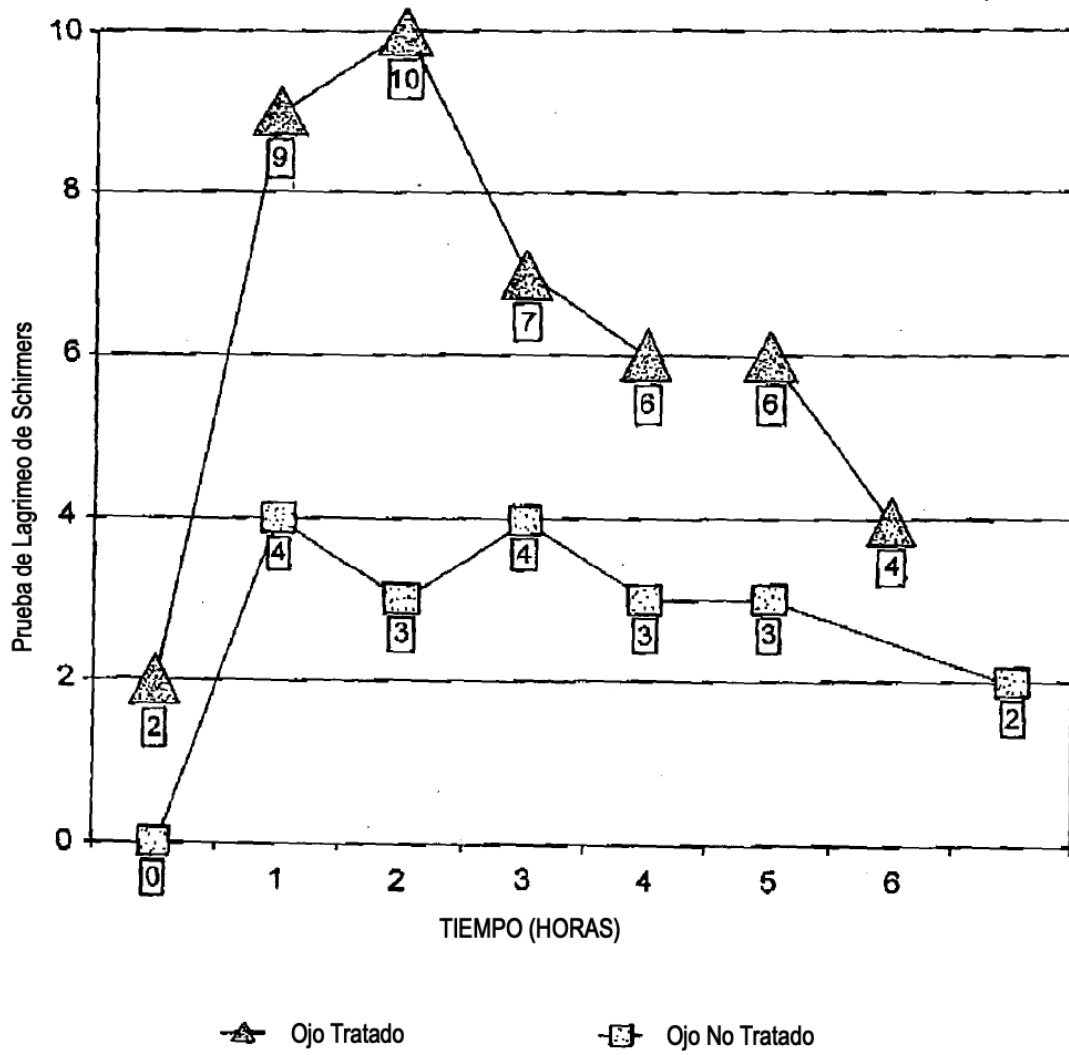


FIG. 17

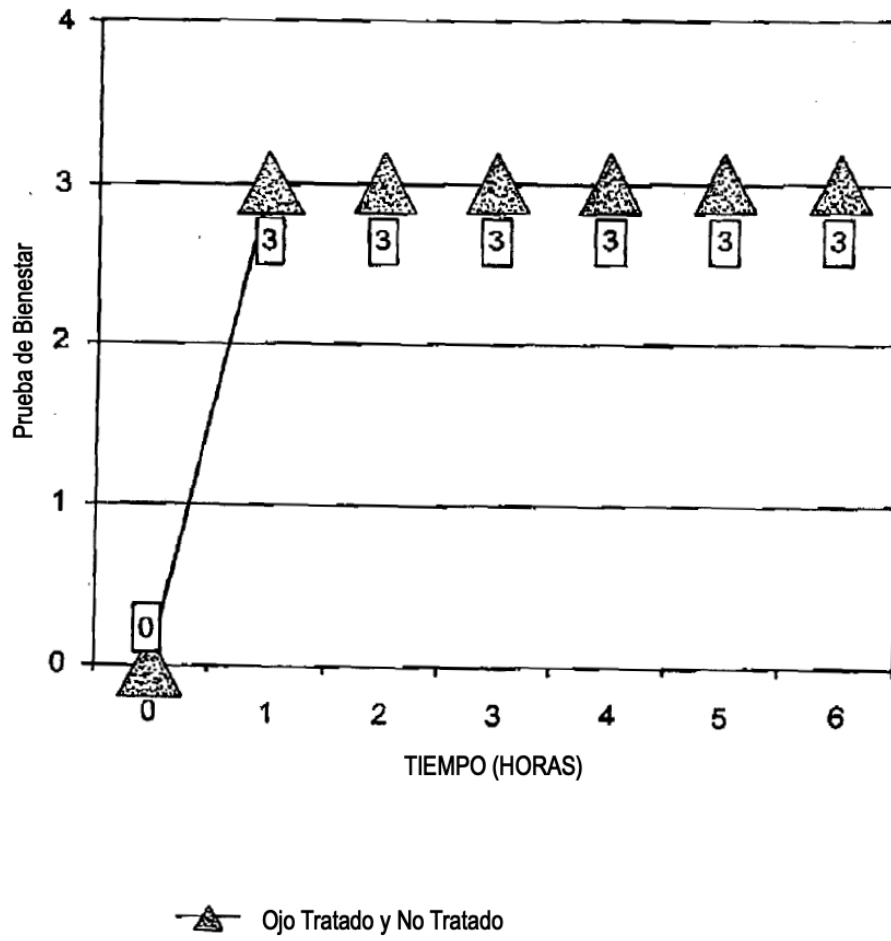


FIG. 18