

171914



MODELO DE UTILIDAD

Ref. ALZA-17/N-106

Memoria Descriptiva

sobre:

INSERTO OCULAR

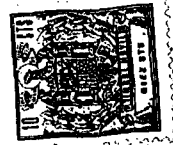
Solicitante

ALZA CORPORATION, entidad norteamericana, residente en
950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304, EE. UU.
de A.

-o-o-o-o-o-o-

El presente Modelo de Utilidad se relaciona
con un inserto ocular para suministrar medicamentos al
ojo durante un prolongado período de tiempo.

Actualmente, las enfermedades oculares se tra-
5. tan aplicando medicamentos oftálmicos en forma líquida o



- de unguento. Para que resulte efectiva en muchos casos, la aplicación del medicamento debe ser sustancialmente continua. Esta aplicación continua no se obtiene mediante el uso de formas de dosificación líquidas o en unguentos, aún cuando se apliquen a intervalos durante día y noche. La aplicación periódica de estas formas de dosificación tiene por resultado el que el ojo reciba una cantidad masiva, pero impredecible, de medicamento en el momento de la aplicación, pero tal medicamento es eliminado rápidamente por las lágrimas, dejando al ojo sin medicación hasta la siguiente aplicación. Las formas de dosificación en unguentos son obtenibles actualmente sólo en forma no esterilizada, lo cual presenta también un problema.
- 5.
- 10.
15. Hace bastante tiempo, los medicamentos eran disueltos o dispersados en un gel, soluble en agua, de gelatina glicerizada que se configuraba con la forma de una laminilla o disco ocular. Estas laminillas se aplicaban a la superficie interna del párpado para suministrar medicamento al ojo. En la práctica, el vehículo de gelatina glicerizada se disolvía rápidamente en el líquido lacrimal, produciendo el mismo tipo de efecto que las formas de dosificación líquidas. Tales laminillas no constituían una forma de dosificación con suministro sostenido. Puede obtenerse una información adicional sobre estas formas de dosificación solubles en agua en "Remington's Pharmaceutical Sciences", XIII, páginas 547-548 (Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1965); Fishburn, "AN INTRODUCTION TO PHARMACEUTICAL FORMULATION", página 116 (Pergamon Press Ltd., Nueva York, N.Y. 1965); y patente
- 20.
- 25.
- 30.



estadounidense nº 273.410, 6 de marzo de 1883.

5. La presente invención consiste en un inserto ocular suministrador de medicamentos al ojo durante un prolongado período de tiempo, que comprende un cuerpo flexible de material polímero insoluble en líquido lacrimal y dotado de una superficie imperforada, conteniendo dicho cuerpo un medicamento que se suministra al ojo en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante difusión a través del material polímero. El inserto ocular de esta invención está adaptado para su inserción en el fondo de bolsa de la conjuntiva entre la esclerótica del globo ocular y el párpado y su retención en posición contra aquél mediante la presión del párpado.

10. De acuerdo con esta invención, se diseña un inserto ocular suministrador de medicamentos para su colocación y retención bajo el párpado, preferiblemente el inferior, que se fabrica de un material polímero, presenta una superficie imperforada y suministra el medicamento por difusión a través de ella.

15. Los materiales polímeros usados en la formación del inserto ocular son flexibles, biológicamente inertes, insolubles en líquido lacrimal y no alérgicos. Es importante que el material polímero sea capaz de transferir el medicamento a través de sus paredes imperforadas mediante la difusión de aquél o de su solución a través de ellas. Utilizando el mecanismo de la difusión para suministrar el medicamento al ojo, puede controlarse con precisión el ritmo de liberación de aquél, y con reproductibilidad. En cada caso, la selección del material polímero depende del particular medicamento y

20.

25.

30.



- forma del mismo usados en el dispositivo. Materiales ejemplificativos para la fabricación del inserto ocular incluyen polímeros hidrofóbicos, tales como cloruro de polivinilo plastificado o sin plastificar, nylon plastificado,
5. nylon blando sin plastificar, tereftalato de polietileno plastificado y caucho silicónico; y polímeros hidrofílicos, tales como los hidrogeles hidrofílicos de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (como se describe en las patentes estadounidenses números 2.976.576 y 3.220.960 y
10. en la patente belga nº 701.813), colágeno modificado, geles poliéteres hidrofílicos transversalmente enlazados (como se describe en la patente estadounidense número 3.419.006), alcohol polivinílico transversalmente enlazado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado y
15. transversalmente enlazado. Cuando se usan plastificadores para comunicar flexibilidad al polímero, pueden emplearse varios plastificadores conocidos en el arte, tales como amidas grasas de cadena larga, alcoholes superiores y ftalato dioctílico.

20. Los expertos en la materia comprenderán que muchos de los polímeros hidrofílicos adecuados para su uso en esta invención absorben líquido lacrimal, formando un hidrogel con él. El líquido lacrimal que penetra en la estructura polímera para formar las moléculas de hidrogel dilatadas disuelve el medicamento dentro del cuerpo polímero y la resultante solución del medicamento se difunde entonces hacia fuera desde la estructura del hidrogel.

25. Por consiguiente, tal como se emplea en esta descripción y en las adjuntas reivindicaciones, el término "difusión" se refiere al movimiento de un medicamento a través de un

30.

17 19 14



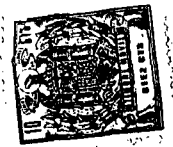
5. cuerpo polímero imperforado, así como al movimiento de una solución de medicamento a través de un cuerpo imperforado. El uso de la expresión "insoluble en líquido lacrimal" para referirse a adecuados materiales polímeros, significan que los materiales polímeros no se disuelven ni erosionan como resultado de la acción del líquido lacrimal, pero pueden absorber dicho líquido, formando un hidrogel dilatado.

10. Cualquiera de los medicamentos usados para tratar el ojo y tejidos circundantes puede incorporarse en el inserto ocular de esta invención. Asimismo, es práctico usar el ojo y tejidos circundantes como punto de entrada de medicamentos sistémicos que producen circulación en la corriente sanguínea y determinan una respuesta farmacológica en un lugar alejado del punto de aplicación del inserto ocular. Así, pueden incorporarse en éste último medicamentos que pasen a través del ojo o del tejido que le rodea a la corriente sanguínea, pero que no se usan en la terapia del propio ojo.

15. Medicamentos adecuados para su empleo en la terapia del ojo con el inserto ocular incluyen, sin limitación, anti-infectivos, tales como antibióticos, incluyendo la tetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol y eritromicina; sulfonamidas, incluyendo la sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol; antivirales, incluyendo la yodoxuridina; y otros anti-infectivos que incluyen a la nitrofurazona y al propionato sódico; anti-alérgicos tales como antazolina, metapirileno, clorfenilamina, pirilamina y profenpiridamina; anti-inflamato-



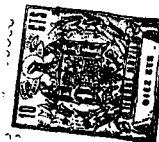
- rios tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona, 21-fosfato de dexametasona, fluocinolona, medrisona, prednisolona, 21-fosfato de prednisolona y acetato de prednisolona;
5. descongestivos tales como fenilefrina, nafazolina y tetrahidrazolina; mióticos y anticolinesterasas tales como pilocarpina, salicilato de aserina, carbazol, fluorofosfato de di-isopropilo, yoduro de fosfolina y bromuro de mecario; midriáticos tales como sulfato de atropina,
10. ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina e hidroxianfetamina; y simpatomiméticos tales como epinefrina. Los medicamentos pueden presentar varias formas, tales como moléculas sin cargar, componentes de complejos moleculares, o sales no irritantes y farmacológicamente aceptables, tales como hidroclo-
15. ruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, nitrato, borato, acetato, maleato, tartrato, salicilato, etc. Además, pueden emplearse derivados simples de los medicamentos (tales como éteres, ésteres, amidas, etc) que presenten deseables características de retención y liberación pe-
20. ro que sean fácilmente hidrolizados por el pH del cuerpo, enzimas, etc. La cantidad de medicamento incorporada en el inserto ocular varía ampliamente, dependiendo del particular medicamento, el deseado efecto terapéuti-
25. co y el espacio de tiempo durante el cual se empleará dicho inserto. Como se pretende que éste proporcione el completo régimen de dosificación para la terapia ocular sólo durante un particular espacio de tiempo, tal como
30. de 24 horas, no existe ningún límite superior crítico en cuanto a la cantidad de medicamento incorporada en el dis



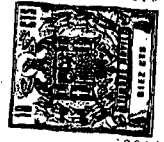
positivo. Para cuando se retira y desecha el dispositivo, poco importa que quede en él algo de medicamento. El límite inferior dependerá de la actividad de éste y de su capacidad de liberación del dispositivo. Así, no es práctico definir un valor para la cantidad terapéuticamente efectiva de medicamento incorporada en el dispositivo. Sin embargo, típicamente se incorpora en el inserto ocular de 1 microgramo a 1 milígramo de medicamento.

En cada caso, el material polímero usado para formar el inserto ocular se selecciona por su compatibilidad con un particular medicamento y su capacidad de liberación de éste mediante difusión a un ritmo adecuado durante un prolongado período de tiempo. Ejemplos específicos, pero no limitativos, de combinaciones de medicamentos y polímeros a utilizar en la formación del inserto ocular, son: (1) cloroanfenicol incorporado en tereftalato de polietileno plastificado con alcoholes superiores; (2) tricloroacetato de prometazina incorporado en cloruro de polivinilo plastificado con ftalato dioctílico; (3) cloroanfenicol dispersado en caucho de polidimetilsiloxano; (4) pilocarpina o perfluorobutirato de pilocarpina incorporado en cloruro de polivinilo plastificado con sebacato dioctílico; y (5) dexametasona incorporada en nylon-66 plastificado con alcoholes superiores.

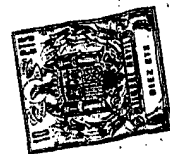
El inserto ocular puede fabricarse en cualquier forma conveniente para su comfortable retención en el fondo de bolsa. Sin embargo, es importante que el dispositivo no presente ningún borde agudo, mellado o áspero que pueda irritar los sensibles tejidos del ojo. Así, el



- perfil marginal del inserto puede ser elipsoidal, en forma de haba, rectangular, etc. En sección transversal, puede ser cóncavo-convexo, rectangular, etc. Como el inserto es flexible y en su empleo asume esencialmente la configuración de la curvatura de la esclerótica, la forma original del dispositivo no es de importancia fundamental. Sus dimensiones pueden variar ampliamente. El límite inferior de su tamaño viene impuesto por la cantidad del particular medicamento a aplicar al ojo y tejidos circundantes para provocar la deseada respuesta farmacológica, así como por el más pequeño dispositivo que pueda insertarse y retirarse convenientemente del ojo. Su límite superior está condicionado por el limitado espacio del fondo de bolsa que pueda llenarse convenientemente y confortablemente con un inserto ocular. Típicamente, éste presenta unas dimensiones de 4 a 20 mm de longitud, 1 a 12 mm. de anchura y 0,1 a 1 mm. de espesor. Preferiblemente será de forma elipsoidal y de un tamaño de 6 x 4 x 0,5 mm.
5. El inserto ocular es un recipiente sellado con paredes de material polímero que contiene en una cámara interior al medicamento o su dispersión en un vehículo. Uno de tales recipientes es de sección transversal circular o elipsoidal y está ahusado en los extremos. El medicamento puede incorporarse en el inserto de muchas maneras, pudiendo emplearse cualquiera de las técnicas de encapsulamiento, unión y revestimiento convencionalmente usadas en el arte.
10. Con referencia particularmente a las figuras 1 y 2, para utilizar el inserto ocular 10 (mostrado con
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- trazado discontinuo en la figura 1), se coloca en el fondo de bolsa 11 de la conjuntiva 12 entre la esclerótica 13 del globo ocular 14 y el párpado inferior 15. La presión de éste último mantiene al inserto 10 en su posición. Con el inserto 10 bajo el párpado inferior 15, el dispositivo resulta confortable para el usuario y no forma contacto con la córnea 16 durante el sueño ni durante el movimiento ocular normal. Una vez en posición, el inserto 10 funciona como depósito de medicamento que cede gradualmente éste al ojo y tejidos circundantes. El medicamento 17 que sale del inserto por difusión es transportado al globo ocular 14 por el flujo del líquido lacrimal y por el movimiento de ambos párpados. Mediante el uso del inserto ocular, el ojo es continuamente bañado con el medicamento 17 durante un particular espacio de tiempo. Normalmente, el inserto 10 quedará retenido en posición durante un período de 24 horas, suministrando así el régimen de dosificación completo para la terapia del ojo durante dicho período de tiempo. Durante su uso, el cuerpo polímero 18 del inserto ocular no se disuelve ni erosiona en el líquido lacrimal, proporcionándose un régimen de dosificación predecible y reproducible.
- Así, el inserto ocular perfeccionado de esta invención ofrece muchas ventajas. Como está formado de un material polímero, insoluble en el líquido lacrimal, no se disuelve ni erosiona en el mismo durante el programa terapéutico. Esto permite el control preciso de tal programa y la prevista liberación del medicamento con precisión. El que el inserto libere el medicamento por
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



difusión es muy importante, puesto que ello permite además un estrecho control del ritmo de tal liberación desde el polímero.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Modelo de Utilidad por 20 años en España, sobre: "INSERTO OCULAR", caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Inserto ocular para suministrar medicamentos al ojo humano, caracterizado porque comprende un depósito de formulación medicamentosa confinada dentro de una cámara interior de un recipiente sellado con superficies continuas, flexibles e imperforadas, de material polímero no alérgico insoluble en el líquido lacrimonal, cuyo recipiente está formado por un polímero controlador del ritmo de liberación del medicamento para dosificar continuamente el flujo de éste mediante difusión desde el depósito al ojo, a un ritmo controlado, predeterminado y reproducible durante un prolongado período de tiempo, adaptado en dicho recipiente para su inserción en el fondo de bolsa de la conjuntiva entre la esclerótica del globo ocular y el párpado, quedando retenido en posición contra dicho globo por la presión del párpado, presentando el citado recipiente un perfil marginal y una sección transversal adaptados para asumir



esencialmente la configuración de la curvatura de la esclerótica; pudiéndose transportar el citado medicamento a través de las paredes imperforadas del recipiente mediante difusión y estando construido y dispuesto este recipiente de tal manera que, al aplicarse al globo ocular para que le suministre dicho medicamento, cuando sale éste del recipiente por difusión, es transportado al ojo por el flujo de las lágrimas y por el movimiento de los párpados.

5.

10.

2ª.- Inserto ocular, según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho material polímero es seleccionado entre el grupo consistente en cloruro de polivinilo plastificado o sin plastificar, nylon plastificado, nylon blando sin plastificar, tereftalato de polietileno plastificado, caucho silicónico, hidrogel hidrofílico de un éster de ácido acrílico o metacrílico, colágeno modificado, gel poliéter hidrofílico transversalmente enlazado, alcohol polivinílico transversalmente enlazado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado y transversalmente enlazado.

15.

20.

3ª.- Inserto ocular, según la reivindicación 1, en la que dicho medicamento es oftálmico.

25.

4ª.- Inserto ocular, según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho medicamento es sistémicamente activo, que pasa a través del ojo a la corriente sanguínea y produce una respuesta farmacológica en un lugar alejado del ojo.

30.

5ª.- Inserto ocular, según la reivindicación 1, caracterizado porque presenta una sección transversal circular ahusada en sus extremos.

171914

28 SET 1971



6ª.- Inserto ocular, según la reivindicación 1, caracterizado porque presenta una sección transversal elipsoidal ahusada en sus extremos.

5.

7ª.- Inserto ocular, según la reivindicación 1, caracterizado porque sus dimensiones varían de 4 a 20 mm de longitud, 1 a 12 mm de anchura y 0,1 a 1 mm. de espesor.

10.

8ª.- Inserto ocular, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en los dibujos adjuntos.

Esta Memoria Descriptiva consta de doce folios mecanografiados por una sola cara.

Madrid,

AIZA CORPORATION,

28 SET. 1971

A. GOMEZ ACEBO Y MODEY
D.º.º. Firmado: F. Hernández Ruiz

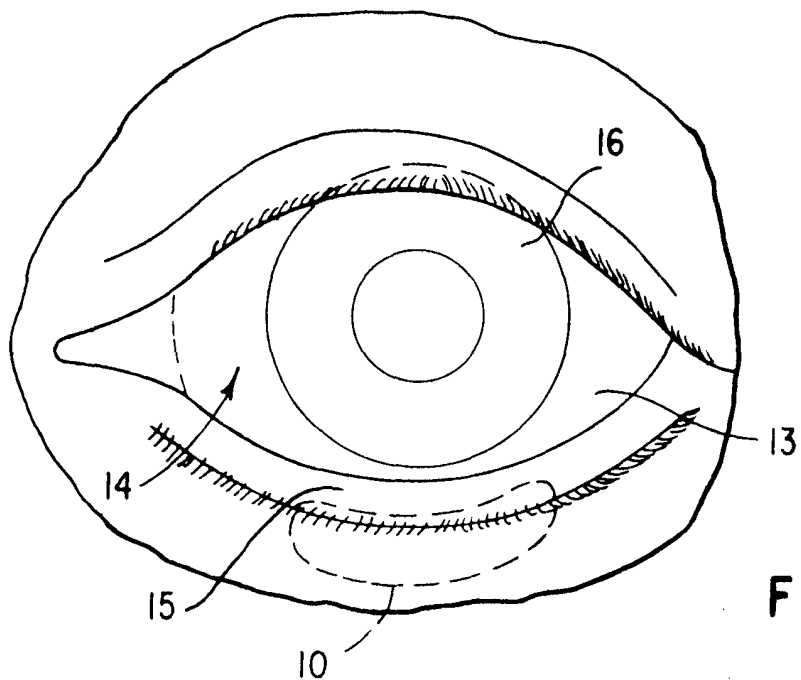


FIG. 1

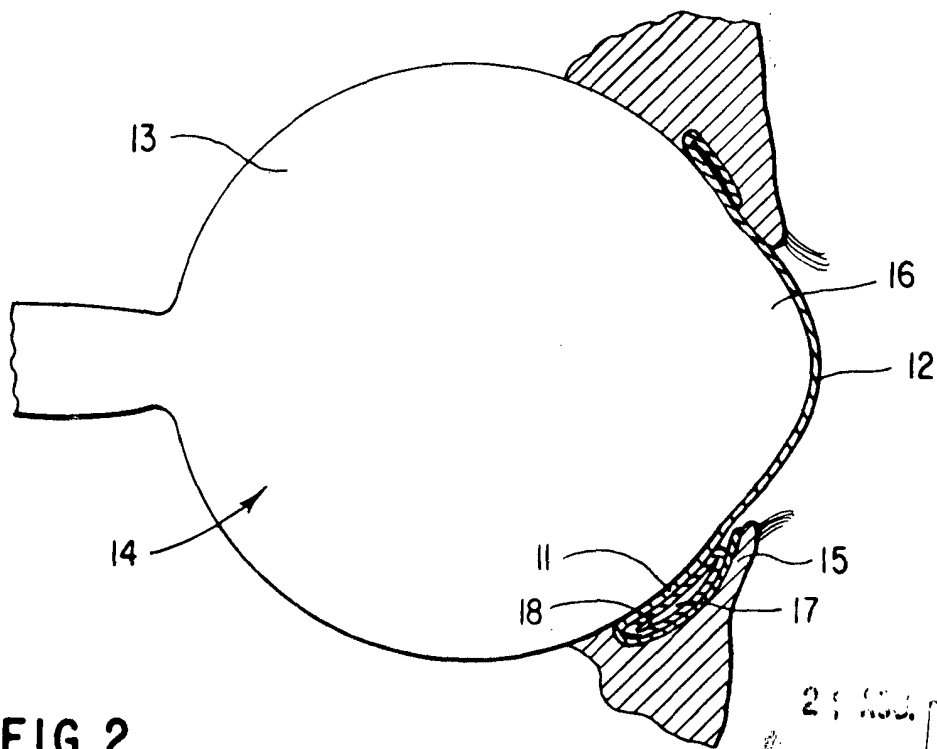


FIG. 2

29.100.1071