



319802

319802

MEMORIA DESCRIPTIVA
DE UNA
PATENTE DE INVENCION .-

Por VEINTE AÑOS, a favor de Allergan Pharmaceuticals,
INC; residente en California (EE.UU) Santa Ana, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PRODUCTO PARA CURAR EL EPITELIO".

5. Este invento se refiere al tratamiento de todo epitelio que haya sido dañado o trumatizado y en particular el proceso para acelerar el crecimiento de nuevo de tejido epitelial herido, al que de aquí en adelante nos referimos como reepitelización.

Las células epiteliales, por ejemplo del ojo, a veces son dañadas por rozaduras y ocasionalmente sufren heridas incisivas y otros trumatismos. Las lesiones epiteliales curan lentamente y son muy dolorosas.

10. El proceso inventado y al que aquí nos referimos, ace-



- lera la regeneración del epitelio lesionado al ponerle en contacto con una dispersión líquida de una substancia polimérica, soluble en agua. Se ha encontrado que algunas dichas substancias son de gran utilidad para acelerar el proceso de regeneración de los eplitelios y que t
15. también poseen una acción de alivio sobre las células epiteliales y que también poseen una acción de alivio sobre las células epiteliales lesionadas.
- Los polímeros solubles en agua preferidos en el uso
20. de este invento incluyen el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona y la carboximetilcelulosa.
- Las sustancias poliméricas se disuelven en agua a con
25. centraciones que permitan un fácil manejo de las soluciones, pero que no sean demasiado viscosas para una aplicación inmediata. Es aconsejable que la sustancia polimérica incorporada a una preparación para el tratamiento de epitelio corneal lesionado no cause una visión borrosa. La concentración deseada variará en gran manera entre las diversas sustancias poliméricas; así por ejemplo, el alcohol
30. polivinílico se una generalmente a una concentración de 0,1 al 2% de peso.
- La carboximetilcelulosa en general se usará a menores
35. concentraciones, corrientemente en la escala del 0,1 al 2% de pero y preferentemente en una porcentaje de 0,5 a 1% de peso.
- La polivinilpirrolidona puede emplearse en concentra
40. ciones entre 0,1 al 28% de peso, preferentemente entre 3 y 4%. Hay que resaltar que se pueden usar soluciones más concentrados de estos polímeros solubles en agua, pero hablando en general, la mayor viscosidad de tales soluciones hacen que no sean de tal fácil manejo y causarán una



visión borrosa en el caso de soluciones oftálmicas. Concentraciones excesivamente altas del polomero pueden hacer que la solución llegue a ser indebidamente hidros cópicos, provocando un desecamiento de los tejidos.

La sustancia o composición de polimeros solubles en agua aplica al paciente durante la vigilia a intervalos regulares de una hora, u otros. Se ha visto que una dispersión en agua de polivinilpirrolidona es más efectivo de una serie de polimeros solub~~les~~es en agua. En unas pruebas comparativas realizadas con polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa y alcohol polivinílico, la dispersión acuosa de polivinilpirrolidona aceleró la regeneración del epitelio corneal en todos los casos tratados, mientras que la carboximetilcelulosa solo produjo sus efectos en el 83 %. En el caso del alcohol polivinílico, el 67 % de los epitelios corneales tratados mostraron evidencia de aceleración en la regeneración de las células lesionadas.

El alcohol polivinílico usado en el proceso de invención, es preferentemente de un peso molecular elevado (mas de 100.000), y solo parcialmente hidrolizado. Se ha visto que las sustancias hidrolizadas totalmente o casi por completo (del orden de 95-100 % de hidrólisis), son menos efectivas. El termino "parcialmente hidrolizadas" se usa para sustancias que muestren menos del 95 % de hidrólisis. El alcohol polivinilico tendrá preferentemente un porcentaje de hidrólisis del orden del 85 al 90.

El agua es el disolvente preferido para los tres polímeros, alcohol polivinilico, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa. La polivinilpirrolidona se puede disolver en diversos alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol y glicerol.



75. La capacidad regenerativa de las dispersiones poli-
métricas solubles en gua demuestra en los siguientes ejem-
plos, que son dados con propósitos ilustrativos solamen-
te, y no intenta ser de tipo limitativo.

EJEMPLO I

80 Se seleccionaron tres conejos albinos que pesaban
alrededor de 2 Kg. cada uno. Se les extirpó el epitelio
corneal superficial de ambos ojos, bajo anestesia local.
Una hora después de la operación se examinaron los ojos
de los conejos y se les administraron dos gotas, de una
85 suspensión acuosa del alcohol polivinílico al 2% de peso
en los ojos derechos de los animales, dejando los izquier-
dos sin tratar para que sirviesen de control. Esta insta-
lación se realizó durante las 8 horas de la dispersión
acuosa de alcohol polivinílico se continuó en el segundo
90 y tercer días, sin hacer el tratamiento durante la noche.
Durante el periodo de 3 días de tratamiento el ojo dere-
cho de cada animal recibió 48 gotas de la dispersión acuo-
sa del polímero.

95 El alcohol polivinílico que se usó en particular en
éste ejemplo, tenía un porcentaje de hidrolisis del ór-
den del 87 al 89 % y un peso molecular de más de 100.000.
El porcentaje de acetato residual fué del orden del 19,5
al 22,7.

100 Para poder observar claramente la regeneración del
epitelio corneal, se instaló una solución al 2% de la
sal sódica de pironina (fluoresceína) en ambos ojos de
los animales testigos en que queda momento que se reali-
zó una prueba de comprobación. Los intervalos de tiempo
para las instilaciones de pironina así como los resulta-
105 dos de las observaciones se encuentran en el cuadro I-b



I-b y I-c, siendo las siguientes:

Cuadro I-a.- Resultados de los exámenes hecho con fluoresceína a la luz ultravioleta.

		Animal I, grado de repitelización	
		Ojo dcho.	Ojo izqdo.
		%	%
110.	Periodo de observación		
<hr/>			
	Una hora después de la extracción quirúrgica(ningún tratamiento)	0,0	0,0
	Después de 8 tratamientos(8horas)	0,0	0,0
	Después de 8 tratamientos(16 "	0,0	0,0
115.	Después de 16 tratamientos(24 "	12,0	0,0
	Después de 16 tratamientos(32")	25,0	1,5
	Después de 16 tratamientos(40")	50,0	12,0
	Después de 20 tratamientos(44")	62,0	12,0
	Después de 24 tratamientos(48")	87,0	18,0
120	Después de 24 tratamientos(64")	100,0	75,0
	Después de 24 tratamientos(72")	100,0	100,0

Cuadro I-b.- Resultados de los exámenes hechos con fluoresceína a la luz ultravioleta.

		Animal II, grado de repitelización.	
		Ojo Dcho.	Ojo izqdo.
		%	%
125	Periodo de observación		
<hr/>			
	Una hora después de la extirpación quirúrgica(ningún tratamiento)	0,0	0,0
	Después de 8 tratamientos(8horas)	6,0	3,0
	Después de 8 tratamientos(16horas)	6,0	3,0
130	Después de 16 tratamientos(24horas)	50,0	6,0
	Después de 16 tratamientos(32horas)	50,0	6,0
	Después de 16 tratamientos(40horas)	62,0	6,0
	Después de 20 tratamientos(44horas)	87,0	18,0
	Después de 24 tratamientos(48horas)	93,0	50,0
135	Después de 24 tratamientos(64horas)	100,-	81,0
	Después de 24 tratamientos(72horas)	100,-	100,0

Cuadro I,-c.-Resultados de los exámenes hechos con fluoresceína a la luz ultravioleta.

		Animal III, grado de repitelización.	
		Ojo Dcho.	Ojo izqdo.
		%	%
140	Periodo de observación		
<hr/>			
	Una hora después de la extirpación quirúrgica(ningún tratamiento)	0,0	0,0
	Después de 8 tratamientos(8horas)	12,0	0,0
	Después de 8 tratamientos(16horas)	12,0	0,0
145.	Después de 16 tratamientos(24 "	37,0	3,0
	Después de 16 tratamientos(32 "	50,0	3,0
	Después de 16 tratamientos(40 "	62,0	3,0
	Después de 20 tratamientos(44 "	62,0	6,0



150	Después de 24 tratamientos(48horas)	87,0	25,0
	Después de 24 tratamientos(64horas)	100,0	100,0
	Después de 24 tratamientos(72horas)	100,0	100,0

Los ojos derechos de los tres animales de prueba tratados, exhibieron una regeneración en todos los casos. Se verá que los ojos de control(no tratados) exhibieron una rapidez de reepitalización más baja durante la mayoría de los periodos experimentales; sin embargo, durante las horas finales del examen, la velocidad de regeneración en los ojos de control, se aceleró. Los ojos tratados, no solamente revelan una mayor rapidez de regeneración del epitelio que la de los no tratados, sino que además, los ojos tratados muestran una mayor constante regeneración. La reepitalización de los ojos tratados se completó en los animales de prueba a las 64 horas de la extracción quirúrgica del epitelio corneal superficial. Por otro lado, las reepitelizaciones de los ojos tratados estaban casi completas más cerca a las 48 horas de observación que las 64, puesto que los ojos tratados en el periodo de observación a las 48 horas estaban casi completamente curados. En los ojos de control, la reepitalización no estuvo nunca completa en los tres animales hasta las 72 horas siguientes a la operación.

E J E M P L O II

Bajo anestesia local, se extirpó el epitelio corneal superficial de ambos ojos a 18 conejos albinos. Las sustancias poliméricas investigadas fueron alcohol polivinílico en una concentración de 2% de peso en suero salino normal, carboximetilcelulosa a una concentración de 0,5% de peso base en salino normal. También se usó para el tratamiento de algunos ojos una solución normal salina libre de pirógenos. La solución salina normal empleada es una solución esterilizada de cloruro sódico al 0,9%.



En el caso de las soluciones poliméricas, el polímero se añadió a la solución salina normal en las cantidades indicadas previamente.

185 Los 18 conejos albinos se dividieron en tres grupos de seis conejos cada uno y cada una de las tres soluciones poliméricas mencionadas se instiló en los ojos DERECHOS de los seis animales testigos de un grupo. Los tres primeros animales de cada uno de los tres grupos fueron tratados en sus ojos IZQUIERDOS con instalaciones de solución salina libre de pirógenos, mientras que los ojos 190 izquierdos de los tres restantes animales recibieron ninguna medicación. Instilaciones de 2 gotas de las mencionadas soluciones efectuadas cada hora durante 8 horas consecutivas siguientes a la extirpación quirúrgica del epitelio corneal superficial. Este mismo procedimiento de 195 instilación durante 8 horas se continuó por 3 días, suprimiendo el tratamiento durante la noche. Durante el periodo de tratamiento de 3 días, los ojos derechos de los animales de prueba recibieron 48 gotas de la sustancia de prueba, mientras que los ojos izquierdos recibieron 48 gotas 200 de solución salina libre de pirógenos o permanecieron sin tratamiento alguno.

El alcohol de polivinilo tuvo las mismas especificaciones que las que se usarón en el ejemplo 1. el polivinil 205 pirrolidona particularmente usado, tenía un peso molecular alrededor de 40.000.

Para poder observar más claramente la regeneración del epitelio corneal superficial, se instiló una solución al 2% de la sal sódica de prinina (fluoresceína) en ambos ojos 210 de los animales de prueba en cada momento de observación. Los resultados de los test se recogen en los cuadros II, III, y IV siguientes:



Cuadro II.- Sumario del examen de fluoresceina a la luz ultravioleta.

215

POLIVINILPIRROLIDONA

Animal y ojo al primer logro de 100% de reepitelización (0)

1 - ojo derecho

2 - ojo derecho

220

3 - ojo derecho

4 - ojo derecho

5 - ojo derecho

6 - ojo derecho

Cuadro III.- Sumario del examen de fluoresceina a la luz ultravioleta.

225

CARBOXIMETILCELULOSA

Animal y ojo al primer logro de 100% de reepitelización (0)

1 - ojo derecho

230

2 - ojo derecho

3 - ojo derecho

4 - ojo izquierdo

5 - ojo derecho

6 - ojo derecho

235.

Cuadro IV.- Sumario del examen de fluoresceina a la luz ultravioleta.

ALCOHOL POLIVINILICO

Animal y ojo al primer logro de 100% de reepitelización (0)

240

1- igual

2- ojo derecho

3- ojo derecho

4- ojo derecho

5- ojo izquierdo

245

6- ojo derecho



(O) Los ojos izquierdos de los animales 1,2 y 3 se tratarón con solución salina libre de pirógenos. Los ojos izquierdos de los 4,5 y 6 no se tratarón. En los casos en que ambos ojos alcanzaron un 100% de reepitelización al mismo tiempo, el ojo indicado se refiere al ojo que tuvo más alto porcentaje de reepitelización antes de obtener el 100%.

Refiriéndonos al cuadro 2 se verá que todos los ojos derechos tratados con la solución polivinilpirrolidona alcanzaron la reepitelización antes que los ojos izquierdos de control. En el caso de la solución de carboximetilcelulosa, como se ve en el cuadro 3, cinco de los ojos derechos alcanzaron el 100% de reepitelización antes que los ojos de control izquierdos. En un caso, el del animal nº 4, el ojo izquierdo no tratado se regeneró su epitelio primeramente. En el caso del tratamiento con el alcohol polivinílico, cuatro de los ojos derechos tratados alcanzaron el 100% de reepitelización antes que los ojos izquierdos de control. En el caso del animal nº1 ambos ojos, el tratado y el de control, alcanzaron el 100% de reepitelización al mismo tiempo, y el animal nº obtuvo la reepitelización total de su ojo izquierdo antes que la del ojo tratado.

Se observó, que los ojos tratados con la solución salina libre de pirógenos habían retardado la regeneración por tal tratamiento.

Aunque las informaciones de los ejemplos del invento han sido mostrados en la presente con el propósito de ilustrarse comprenderá que varios cambios, modificaciones y sustituciones pueden ser añadidos en tales incorporaciones sin salirse de la esencia del invento, como se expone en las siguientes:



REIVINDICACIONES.-
=====

280 PRIMERA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRO-
DUCTO PARA CURAR EL EPITELIO, caracterizado
por acelerar la regeneración del epitelio corneal de ma-
míferos lesionados, que consiste esencialmente en una
dispersión líquida de una sustancia polimérica, seleccio-
nada de un grupo que consiste de alcohol polivinílico,
285 polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa, estando sub-
sodicha sustancia polimérica en una cantidad suficiente
para acelerar la regeneración.

SEGUNDA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUC-
TO PARA CURAR EL EPITELIO, según la reivindica-
ción anterior, caracterizado por la dispersión líquida de
290 la sustancia polimérica soluble en agua.

TERCERA.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUC-
TO PARA CURAR EL EPITELIO, según las reivindica-
ciones anteriores, caracterizado además por una dispersión
acuosa de un material polimero soluble en agua, seleccio-
nado de un grupo formado por el alcohol polivinílico, po-
295 livinilpirrolidona y carboximetilcelulosa, estando los
subsodichos materiales poliméricos en una proporción su-
ficiente para acelerar la regeneración.

300 CUARTA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUC-
TO PARA CURAR EL EPITELIO, según las reivindica-
ciones anteriores, caracterizado además porque se obtiene
una dispersión acuosa de un alcohol polivinílico parcial-
mente hidrolizado, estando presente el mencionado alcohol
305 polivinílico en una cantidad suficiente para acelerar la
regeneración.

QUINTA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUC-
TO PARA CURAR EL EPITELIO, según las reivindica-



310 ciones anteriores, caracterizado además porque el alcohol polivinílico este presente en la dispersión en una concentración de 0,1 al 7% de agua.

315 SEXTA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUCTO PARA CURAR EL EPITELIO, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque está presente una dispersión acuosa de polivinilpirrolidona, con la mencionada polivinilpirrolidona en una cantidad suficiente para acelerar la regeneración.

320 SEPTIMA.-PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUCTO PARA CURAR EL EPITELIO, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque la polivinilpirrolidona esté presente en una cantidad del orden del 0,1 al 28% en peso de agua.

325 OCTAVA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUCTO PARA CURAR EL EPITELIO, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque el tratar el epitelio dañado con una dispersión acuosa de carboximetilcelulosa, también presenta la mencionada carboximetilcelulosa en una cantidad suficiente para acelerar la regeneración.

330 NOVENA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUCTO PARA CURAR EL EPITELIO, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque asimismo la carboximeilcelulosa esté presente en una cantidad del orden del 0,1 al 2% en peso de agua.

335 DECIMA.- PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UN PRODUCTO PARA CURAR EL EPITELIO.

Tal y como se aprecia en la presente memoria



319802

descriptiva que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

340 Madrid, a ocho de junio de mil novecientos sesenta y seis.

342. P.A.

OFICINA TECNICA
FRANCOS-FLOREZ