



ET 8

406464

406464

Int. Cl.²: A61J, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ALZA CORPORATION

RESIDENCIA: 950 Page Mill Road, PALO ALTO, Santa Clara, California, USA.

ENUNCIADO: DISPOSITIVO OCULAR BIOEROSIONABLE
PARA LA ADMINISTRACION CONTINUA Y CONTROLADA DE UNA DOSIFICACION PRE-DETERMINADA DE DROGA AL OJO.

Prioridad: Patente estadounidense.° 179.129. del 9-9-71

RMB.-

406464



1 Esta invención se relaciona con un dispositivo
para la administración continua y controlada de droga al
ojo durante un período prolongado de tiempo. Más particu-
larmente, la invención se relaciona con un inserto ocular
5 que contiene droga y que es capaz de bicerosionarse en el
medio ambiente del ojo simultáneamente con el suministro
de su droga o en un momento posterior a la administración
de la cantidad deseada de droga.

10 Actualmente las enfermedades del ojo se tratan
aplicando drogas oftálmicas en forma líquida o en unguen-
to. Para que sea efectiva, en muchos casos la aplicación
de las drogas oftálmicas deberá ser sustancialmente conti-
nua. Tal suministro continuo de droga no se obtiene median-
te el uso de formas de dosificación líquidas o en unguen-
15 tos, aun cuando se apliquen a intervalos durante el día y
la noche. La periódica aplicación de estas formas de dosi-
ficación da lugar a que el ojo reciba una masiva pero im-
predecible cantidad de droga en el momento de la aplica-
ción, que es rápidamente retirada por el líquido lacrimal,
20 quedando el ojo sustancialmente sin medicación hasta la
siguiente aplicación.

25 Un trazado de la cantidad de droga presente en
el ojo y tejidos circundantes frente al tiempo, durante un
período en el que se están administrando formas de dosifi-
cación oftálmicas convencionales, presenta el aspecto de
una serie de máximos que pueden sobrepasar el umbral tóxi-
co de la droga y de mínimos que descienden por debajo del
nivel crítico necesario para conseguir el deseado efecto
30 terapéutico. Un tratamiento continuo que evite este efecto
de máximos y mínimos ofrece unas ventajas terapéuticas ex-

406464



1

tremadamente importantes, especialmente en ciertas condiciones oculares caracterizadas por un constante deterioro, concretamente el glaucoma. Además, la mayor parte de las formas de dosificación en ungüentos actualmente existentes se presentan en forma no esterilizada y son generalmente difíciles de emplear sin que afecte a la visión.

5

A fines del siglo pasado se propuso usar geles conteniendo drogas y solubles en agua de gelatina glicerinada configurados con la forma de una laminilla o disco ocular. Tales laminillas se aplican al ojo para suministrarle la droga. En su uso, el vehículo de gelatina glicerinada se disuelve casi instantáneamente en el líquido lacrimonal, produciendo el mismo tipo de efecto que las formas de dosificación líquidas. Así, estos discos no son adecuados para proporcionar un suministro prolongado o sostenidamente continuo de una droga.

10

15

20

25

Reconociendo estas desventajas de las formas de dosificación convencionales, se han descrito recientemente insertos oculares suministradores de drogas que, al colocarse en el medio ambiente del ojo, suministran lentamente las drogas al ojo durante prolongados períodos de tiempo. A este respecto, véase la patente estadounidense n° 3.416.530, concedida el 17 de diciembre de 1968 a Ness y titulada "Eyeball Medication Dispensing Tablet" ("Tableta Suministradora de Medicación al Globo Ocular"), y la patente de igual nacionalidad n° 3.618.604, concedida el 9 de noviembre de 1971 a Ness y titulada "Ocular Insert" ("Inserto Ocular").

30

Los insertos oculares descritos en dichas patentes están fabricados de materiales que son biológicamente

- 4 -
406464



1 inertes e insolubles en el líquido lacrimal. Cuando se co-
loca tal inserto ocular en el saco superior o inferior del
ojo limitado por las superficies de la esclerótica del glo-
bo ocular y la conjuntiva del párpado, conserva su integri-
5 dad y permanece intacto, actuando como reservorio para el
suministro continuo de la droga al ojo a un ritmo contro-
lado. Tales dispositivos ofrecen la notable ventaja de per-
mitir un suministro controlado y continuo de la droga. Sin
embargo, como son insolubles en el medio ambiente del ojo,
10 presentan el problema de requerir su retirada al término
de la terapia, procedimiento que puede ofrecer dificulta-
des o molestias a ciertos pacientes. En casos raros, su re-
tirada es dificultada más aún por la indeseada migración
del inserto al fórnix superior, donde puede permanecer lar-
go tiempo después de haberse suministrado al ojo la tota-
15 lidad de su contenido de droga.

Además, en la práctica oftálmica, el contacto
entre el médico y el paciente no es suficiente para asegu-
rarse de que las instrucciones del primero son cumplidas
20 exactamente por el segundo. Así, cuando se emplea un inser-
to ocular insoluble, no existe ninguna certeza de que el
paciente retire el dispositivo en el momento previsto. Es-
to ocurre particularmente con los pacientes de edad, que
con frecuencia olvidan o simplemente son incapaces de re-
tirar el dispositivo, debido a mala memoria o insuficiente
25 visión.

En consecuencia, el objeto principal de esta in-
vención es la provisión de un perfeccionado inserto ocular
suministrador de droga, para la administración continua y
30 controlada de aquélla al ojo durante un prolongado período

406464



1 de tiempo, que no tiene que retirarse del ojo al término del programa terapéutico.

5 La presente invención proporciona por consiguiente un dispositivo ocular bioerosionable para la administración continua de una dosis predeterminada de droga al ojo, cuyo dispositivo comprende uno o más reservorios, cada uno de ellos constituido por una formulación de droga confinada dentro de un material bioerosionable controlador del ritmo de suministro de la droga, que dosifica continuamente el flujo de una cantidad terapéuticamente efectiva de droga desde el reservorio al ojo a un ritmo controlado durante un prolongado período de tiempo, bioerosionándose dicho dispositivo en el medio ambiente del ojo simultáneamente con la administración, o en un momento ulterior a ella, de la cantidad terapéuticamente deseada de droga y siendo de un tamaño manipulable y de una forma inicial adaptada para su inserción y retención en el fondo de saco del ojo, es decir, en el saco limitado por las superficies de la conjuntiva bulbar de la esclerótica del globo ocular y la conjuntiva palpebral del párpado.

20 Una versión de la invención anteriormente descrita reside en un inserto ocular para la administración continua y controlada de una dosis predeterminada de droga al ojo durante un período prolongado de tiempo, que comprende un cuerpo de material bioerosionable controlador del ritmo de administración de la droga confinada en aquél, cuyo cuerpo es de un tamaño y una forma inicial adaptados a su inserción en el fondo de saco del ojo, dosificando continuamente dicho cuerpo el flujo de una cantidad terapéuticamente efectiva de droga al ojo a un ritmo controlado duran-

406464



1 te un prolongado período de tiempo y bioerosionándose en el medio ambiente del ojo simultáneamente con la administración, o en un momento posterior a ella, de la dosis pre-

5 determinada de droga.

Otra versión de la invención consiste en un inserto ocular que comprende una serie de reservorios, cada uno de ellos constituido por droga confinada dentro de una microcápsula de material bioerosionable controlador del ritmo de administración, cuyas microcápsulas se distribuyen por un cuerpo de material de matriz bioerosionable, permeable al paso de la droga a un ritmo superior al de salida de la droga de las microcápsulas de material controlador del ritmo de administración, dosificando este último material una cantidad terapéuticamente efectiva de droga

10 al ojo a un ritmo controlado durante un prolongado período de tiempo, siendo el cuerpo del material de matriz de una forma inicial adaptado a su inserción y retención en el fondo de saco del ojo y bioerosionándose las microcápsulas y la matriz en el medio ambiente del ojo simultáneamente con la administración, o en un momento posterior a ella, de la cantidad terapéuticamente deseada de droga.

15 Las características y ventajas de esta invención quedarán de manifiesto con la siguiente descripción detallada de aquélla y mediante los siguientes dibujos, en los cuales:

20 La figura 1 es una vista parcialmente en alzado frontal y parcialmente esquemática de un ojo humano, que ilustra el inserto ocular de esta invención en posición funcional poco después de su inserción en el ojo.

30 La figura 2 es una vista parcialmente en sección



406464

1 vertical y parcialmente esquemática de un globo ocular y
de los párpados superior e inferior asociados al mismo,
mostrando el inserto ocular de esta invención en posición
de funcionamiento; y

5 Las figuras 3 y 4 son vistas en sección trans-
versal de versiones del inserto ocular de esta invención.

El término "bioerosionable", tal como aquí se
emplea, se define como la propiedad de un material de des-
integrarse o disociarse inocuamente a partir de una estruc-
10 tura o entidad unitaria, durante un prolongado período de
tiempo, en respuesta al medio ambiente del ojo mediante
uno o más procesos degradativos físicos o químicos, por
ejemplo mediante acción enzimática, oxidación o reducción,
hidrolisis (proteolisis), desplazamiento, por ejemplo cam-
15 bio iónico, o disolución por solubilización, emulsión o
formación de micelas, para dar productos que son ulterior-
mente absorbidos por el ojo y tejidos circundantes, o di-
sipados de otra manera, tal como por eliminación de la ca-
vidad ocular a través del punctum con el fluido lacrimal.

20 Tal como aquí se emplea, el término "prolongado
período de tiempo" incluye intervalos de tiempo comprendi-
dos entre 8 horas por lo menos y 30 días aproximadamente,
o más, y preferiblemente períodos de 1 a 8 días. Este tér-
mino se aplica al intervalo de tiempo durante el cual se
25 administra la droga y también al intervalo de tiempo duran-
te el cual el inserto se bioerosiona en el medio ambiente
del ojo, si bien cada uno de los citados períodos de tiem-
po pueden no ser necesariamente de duración simultáneamen-
te coextensiva.

30 Con referencia en particular a las figuras 1 y 2,

406464

17 SEP



1 se muestra un ojo humano que comprende un globo ocular 1 y
los párpados superior e inferior 2 y 3, respectivamente,
estando cubierto el globo ocular en la mayor parte de su
área por la esclerótica 4 y en su porción central por la
5 córnea 5. Los párpados 2 y 3 están recubiertos por una mem-
brana epitelial o conjuntiva palpebral. La esclerótica 4
está recubierta también por una membrana epitelial o con-
juntiva bulbar que cubre la porción expuesta del globo ocu-
lar que incluye la córnea 5, siendo transparente la porción
10 que cubre la córnea; la porción de la conjuntiva palpebral
que recubre el párpado superior 2 y la porción subyacente
de la conjuntiva bulbar define el fondo de saco superior
7 y la porción de la conjuntiva palpebral que recubre el
párpado inferior 3 y la porción subyacente de la conjunti-
15 va bulbar define el fondo de saco inferior 11. Las pesta-
ñas superiores e inferiores se indican por 8 y 9, respec-
tivamente. Los demás detalles del globo ocular 1 no están
directamente relacionados con la estructura de la presente
invención y por consiguiente se han omitido.

20 En el saco inferior 11 del ojo se muestra un in-
serto ocular 12 en posición operante. El inserto ocular de
la invención puede colocarse dentro del fondo de saco del
ojo, es decir, en el saco superior 7 ó en el inferior 11.
Es preferible su colocación en el saco inferior, debido a
25 la tendencia del ojo a girar hacia arriba durante el sue-
ño, conocida por fenómeno de Bell, que puede causar inco-
modidad a algunos pacientes si se coloca el inserto en el
saco superior 7.

30 Una vez en posición, el inserto administra con-
tinuamente una cantidad dosificada de droga al ojo y teji-

406464

b7 SEP.



1 dos circundantes durante un prolongado período de tiempo.
Tras la salida de la droga del inserto, es transportada al
ojo y tejidos circundantes, incluyendo el epitelio córneo,
por el flujo del líquido lacrimal y el parpadeo. Esta libe-
5 ración de la droga se efectúa mediante el siguiente meca-
nismo primario de transferencia de aquélla: (1) "libera-
ción controlada por infiltración", es decir, en la que el
ritmo de liberación de la droga del inserto es controlado
por el ritmo de flujo difusivo de droga a través del mate-
10 rial controlador del ritmo de administración del inserto,
y/o (2) "liberación controlada por erosión", en la que el
ritmo de liberación de la droga del inserto es controlado
por el ritmo con que el material controlador del ritmo de
15 administración se erosiona en respuesta a la acción del
medio ambiente del ojo y libera la droga atrapada. Se com-
prenderá en relación con el anterior mecanismo (1), es de-
cir, liberación controlada por infiltración, que el mate-
rial controlador del ritmo puede ser de naturaleza imper-
forada o microporosa y que por consiguiente el flujo de la
20 droga puede efectuarse por difusión molecular, como es el
caso de los materiales controladores del ritmo imperfora-
dos, o por flujo difusivo viscoso, como ocurre en el caso
de materiales controladores de ritmo microporosos que son
impregnados con los flúidos oculares. Se pretende incluir
25 aquí ambos modos de transferencia de la droga. También se
pretende incluir como material microporoso a los materia-
les hidrofílicos que puedan ser inicialmente imperforados,
pero que se dilatan y pasan a ser de estructura microporo-
sa en el medio ambiente del ojo.

30 Cualquier material que posea la propiedad de con-

406464

7 SEP.



1
5
10
15
20
25
30

trolar el ritmo de liberación de la droga durante un prolongado período de tiempo mediante cualquiera de los citados mecanismos, o una combinación de tales mecanismos, es un "material controlador del ritmo de liberación de la droga".

El dispositivo ocular administrador de droga de esta invención proporciona importantes ventajas sobre los métodos conocidos de administración de drogas al ojo. Una importante ventaja del presente dispositivo es la de que, además de poder suministrar drogas de manera continua durante un prolongado período de tiempo, el dispositivo no precisa ser retirado del ojo del paciente al término del programa terapéutico como resultado de sus características bioerosionables. Así, los dispositivos de esta invención consiguen los beneficios de una administración continua sin la desventaja de tener que retirar los insertos consumidos del ojo. Además, se evitan los riesgos derivados del no cumplimiento por parte del paciente de las instrucciones del médico relativas a la retirada de los insertos oculares.

Otra importante ventaja de estos dispositivos es la posibilidad de conseguir un ritmo de liberación de la droga de orden nulo (constante), es decir, un ritmo de liberación que es sustancialmente independiente del tiempo a lo largo de la mayor parte del período de administración. Cuando se dispone continuamente de droga a un ritmo de dosificación sustancialmente constante, pueden acentuarse los beneficios terapéuticos.

El inserto ocular deberá fabricarse con una forma que permita su confortable retención en el fondo de sa-

406464



1 oo del ojo. Así, el perfil marginal del inserto puede ser
elíptico, anular, en forma de haba o de plátano, circular,
etc. Deberán evitarse las formas que tengan esquinas agu-
5 da. En sección transversal, el inserto puede ser doblemen-
te convexo, cóncavo-convexo, rectangular, etc. Como el in-
serto es flexible y en su empleo tenderá a adaptarse a la
configuración del ojo, la original forma en sección trans-
versal del dispositivo no es de importancia controladora.
El dispositivo ha de ser de un tamaño manipulable, es de-
10 cir, ha de tener un tamaño suficientemente grande para per-
mitir su colocación manual en el fondo de saco del ojo. El
límite inferior del tamaño del dispositivo está regido por
la cantidad de la particular droga a suministrar al ojo y
tejidos circundantes para lograr la deseada respuesta far-
15 macológica. El límite superior del tamaño viene impuesto
por las limitaciones espaciales geométricas del ojo, com-
patibles con la confortable retención del inserto ocular.
Pueden obtenerse resultados satisfactorios con un disposi-
tivo ocular a insertar en el saco del ojo de 4 a 20 mm de
20 longitud, 1 a 12 mm de anchura y 0,1 a 2 mm de grosor. Se
consiguen los mejores resultados cuando el inserto es de
4 a 10 mm de longitud, 2 a 8 mm de anchura y 0,1 a 1,5 mm
de grosor. En las figuras 3 y 4 se ejemplifican versiones
de estos insertos.

25 En un aspecto de esta invención, el inserto ocu-
lar comprende (1) un reservorio interno que contiene dro-
ga y (2) una membrana exterior formada de material bioero-
sionable controlador del ritmo de liberación de la droga,
que rodea al reservorio interno, cuya membrana es permeable
30 al paso de la droga, pero a un ritmo inferior que a través

406464



1 del reservorio interno, siendo el inserto de un tamaño y
forma iniciales que se adapten a su inserción y retención
en el fondo de saco del ojo, dosificando continuamente el
material de la membrana exterior el flujo de una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de droga desde el reservorio al
ojo a un ritmo controlado durante un prolongado período de
tiempo y bioerosionándose el inserto en el medio ambiente
del ojo simultáneamente con la administración, o en un mo-
mento posterior a ella, de la cantidad terapéuticamente de-
10 seada de droga.

En tal inserto, el reservorio interno puede ser
de droga, una formulación de droga o bien droga en una ma-
triz interna bioerosionable. Rodeando al reservorio inter-
no, hay una membrana exterior bioerosionable y controlado-
15 ra del ritmo de liberación de la droga. Los insertos de es-
te tipo pueden adaptarse para liberar droga en una forma
de orden cero, es decir, a un ritmo constante durante un
prolongado período de tiempo. Mediante adecuado diseño y
selección de materiales, la liberación de la droga del dis-
20 positivo se efectúa preferible y principalmente mediante
un "mecanismo de liberación controlado por infiltración" e
incluye una secuencia de operaciones caracterizadas por una
difusión controlada de la droga a través de la membrana ex-
terior, seguida de una combinación de lixiviado de la dro-
25 ga por el líquido lacrimal y de parpadeo, a fin de trans-
portar la droga desde la superficie más externa de la mem-
brana exterior al ojo y tejidos circundantes.

Otro aspecto de la invención reside en un inserto
ocular para la administración continua y controlada de una
30 dosificación predeterminada de droga al ojo durante un pro-

406464



1 longado período de tiempo, que comprende un cuerpo de mate-
 rial bioerosionable controlador del ritmo de liberación de
 la droga, dotado de droga confinada en el mismo, cuyo cuer-
5 po es de un tamaño y forma iniciales adaptados para su in-
 serción y retención en el saco del ojo, dosificando conti-
 nuamente el flujo de una cantidad terapéuticamente efecti-
 va de droga al ojo a un ritmo controlado durante un perío-
 do prolongado de tiempo, bioerosionándose dicho cuerpo en
10 el medio ambiente del ojo simultáneamente con la adminis-
 tración, o en un momento posterior a ella, de la cantidad
 terapéuticamente deseada de droga. La figura 3 ilustra una
 versión de tal inserto ocular en la que el dispositivo 50
 está constituido por un cuerpo de material de matriz 51
15 microporoso, sólido o en forma de gel, bioerosionable, con-
 trolador del ritmo de liberación de la droga 21 dispersada
 a través del mismo. El material de matriz 51 funciona tan-
 to como fuente de suministro del reservorio de droga, como
 material controlador del ritmo de liberación de aquella,
20 para suministrar continuamente una cantidad dosificada de
 droga al ojo y tejidos circundantes durante un período pro-
 longado de tiempo mediante el mecanismo primario de trans-
 ferencia de droga anteriormente descrito, de:

- (1) liberación controlada por infiltración, y/o
- (2) liberación controlada por erosión.

25 El mecanismo de control efectivo depende del diseño del in-
 serto con particular referencia a la elección de la droga
 y del material controlador del ritmo de liberación de la
 misma. Lo que sigue contiene unas consideraciones generali-
 zadas a tener en cuenta para diseñar adecuadamente un in-
30 serto ocular con particular relación a la administración

406464



1 de drogas que sean solubles en agua. "Soluble en agua", tal como aquí se emplea esta expresión, se refiere a materiales que son solubles en agua en un grado superior aproximadamente a 50 partes por millón.

5 Se obtienen excelentes resultados en los casos en que la droga a suministrar no es soluble en agua y en los casos en que la droga es soluble en agua y el material controlador del ritmo de liberación de la misma es sustancialmente impermeable al agua (hidrofóbico). Pueden producirse satisfactorios dispositivos en los que la administración de la droga al ojo se efectúe por cualquiera de los
10 mecanismos de transferencia (1) y (2) anteriormente explicados o por una combinación de ellos. El modo efectivo de tal transferencia dependerá de factores tales como el que la droga sea soluble o insoluble en el material de matriz controlador del ritmo, y del modo de erosión de dicho material, por ejemplo erosión superficial o de otra naturaleza. Por otra parte, no es preferible suministrar drogas solubles en agua usando materiales de matriz controladores
15 del ritmo de liberación que sean muy permeables al agua, por ejemplo materiales hidrofílicos. El ritmo de liberación de la droga con esta combinación está regido por el ritmo de simple disolución de la droga en el fluido lacrimonal, no siendo así controlado ni prolongado. Es por consiguiente preferible en tales casos modificar la droga para
20 insolubilizarla. Esta insolubilización puede efectuarse de varias maneras, entre las cuales figura la formación de derivados farmacéuticamente aceptables de la droga que no sean solubles en agua. Estos derivados pueden prepararse mediante técnicas conocidas en el arte y emplearse luego
25
30

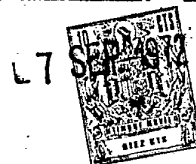
406464



1 en la práctica de la invención. Naturalmente, el derivado
de la droga deberá ser tal que se convierta en la droga
activa dentro del cuerpo mediante acción de enzimas del
mismo, transformaciones asistidas, pH, actividades orgáni-
5 cas específicas, etc. Como variante, la insolubilización
de la droga puede efectuarse mediante revestimiento de la
misma, tal como por microencapsulado, con un material in-
solubilizante. Por consiguiente, se producen preferible-
mente dispositivos del tipo ilustrado en la figura 3, en
10 los casos en que la droga es soluble en agua y el material
de matriz controlador del ritmo es permeable al agua, me-
diante insolubilización de la droga. Más adelante se des-
criben métodos y materiales para el microencapsulado de la
droga a fin de disminuir la estabilidad de la misma, en re-
15 lación con los reservorios de la figura 4. Estos métodos,
estructuras y materiales de encapsulado son adecuados en
la versión del tipo ilustrado en la figura 3, con la cua-
lificación de que en la figura 3 el material microencapsu-
lador no proporciona la operación controladora del ritmo
20 de liberación del dispositivo como lo hace en el disposi-
tivo ilustrado en la figura 4.

En la figura 4 se ilustra otra versión de la in-
vención. Esta versión del inserto ocular comprende una se-
rie de reservorios, cada uno de ellos constituido por dro-
25 ga confinada dentro de una microcápsula de material erosio-
nable controlador del ritmo de liberación de aquélla. Los
reservorios están distribuidos por un material de matriz
biocerosionable y permeable al paso de droga a un ritmo su-
perior al obtenible a través de dicho material controlador
30 del ritmo de liberación de la droga, de manera que este

406464



1 último material dosifique una cantidad terapéuticamente
efectiva de droga desde el reservorio al ojo a un ritmo
controlado durante un período prolongado de tiempo. El in-
serto es de una forma inicial adaptada para su inserción y
5 retención en el fondo de saco del ojo. El reservorio y la
matriz son eliminados de la cavidad ocular mediante bioero-
sión en el medio ambiente del ojo, cuya eliminación tiene
lugar simultáneamente con el suministro, o en un momento
posterior al mismo, de la cantidad terapéuticamente desea-
da de droga.
10

La figura 4 ilustra el inserto ocular 60 de es-
ta invención, particularmente adecuado para la administra-
ción de una droga 64 soluble en agua. El dispositivo 60
administrador de la droga está constituido por una matriz
bioerosionable 62 en la que se halla dispersa una serie de
15 reservorios 61. Estos reservorios son microcápsulas cons-
tituidas por una droga, en forma líquida, sólida o en mez-
cla con un vehículo, confinada dentro de un material con-
trolador del ritmo de liberación de la misma. Las molécu-
las de droga liberadas de los reservorios 61 pasan al in-
terior de la matriz 62 y luego migran a través de ella pa-
ra la administración de la droga al ojo. La liberación de
la droga del reservorio constituye la operación controla-
dora del ritmo de salida de aquélla del dispositivo. En su
20 construcción, el dispositivo puede considerarse como una
sola unidad que comprende dos estructuras que actúan con-
certadamente para una eficaz administración de la droga al
ojo. Una estructura corresponde a los reservorios 61, que
son microcápsulas que comprenden un microcuerpo de mate-
25 rial controlador del ritmo de liberación de la droga 64
30

406464



1 confinada en el mismo, relacionándose la otra estructura con la matriz bioerosionable 62 que aloja a los reservorios y que está formada de un material permeable al paso de la droga.

5 Los reservorios 61 pueden formarse como un recipiente hueco que contiene una droga. También pueden ser partículas macizas dotadas de droga distribuída a través de ellas o bien pueden ser de una estructura porosa. Controlando la estructura de los reservorios de esta versión,
10 es posible una administración controlada, incluyendo una administración de droga de orden cero.

Los materiales adecuados para la formación del reservorio 61, tanto de estructura hueca como maciza, porosa o semiporosa, son materiales naturales o sintéticos
15 que sean atóxicos y que preferiblemente tengan una baja solubilidad y/o baja difusión en agua. En general, estas cualidades serán poseídas por materiales de naturaleza hidrofóbica. Los materiales controladores del ritmo usados para formar el reservorio 61 deberán ser bioerosionables.

20 En ciertos casos, microcápsulas de tamaño adecuado (por ejemplo, de 100 micras o menos) pueden pasar desde la cavidad ocular a través del punctum, aunque este método de eliminación es menos preferido. Los materiales adecuados para la fabricación de microcápsulas de un tamaño que pase a través del punctum incluyen polímeros hidrofóbicos, tales como cloruro de polivinilo y caucho silicónico, ácidos grasos C₁₀ a C₂₀, algunos polímeros hidrofílicos, etc. Más adelante se indican materiales bioerosionables adecuados para preparar microcápsulas. El material
25
30 efectivo es uno que pueda reducir el ritmo de liberación

406464



1 de la droga soluble en agua al nivel deseado. Son preferibles los materiales hidrofóbicos.

5 Otros factores que deben considerarse en la determinación del ritmo de liberación de la droga de una microcápsula, son el tamaño y espesor de pared de ésta última y la densidad de la droga. Guías cualitativas a este respecto son el que el ritmo de liberación de la droga disminuya con correspondientes valores crecientes para cada uno de dichos parámetros. Una típica combinación de droga y revestimiento es la formada por una partícula de cloroanfenicol de 100 micras revestida con ácido poliláctico en un grosor de 3 micras. Tal microcápsula se dispersa adecuadamente en una matriz de gelatina de enlace cruzado.

10 Si se desea, pueden combinarse con la droga en las microcápsulas partículas de vehículo de aquella, tales como de almidón, goma de acacia, carbón vegetal, goma de tragacanto, carbonato cálcico, cloruro de polivinilo y similares.

15 Puede emplearse cualquiera de las técnicas normales de encapsulado o impregnación conocidas en el arte para preparar las microcápsulas 61 a incorporar en el material de matriz 62 de acuerdo con esta invención. La droga, en forma de partículas o de líquido, puede añadirse al material encapsulador mientras se encuentra en forma líquida o de partícula, reduciéndose la mezola a finas microcápsulas mediante molido o procedimiento similar. Como variante, pueden revestirse finas partículas o soluciones de la droga, tal como suspendiendo partículas secas de la droga en una corriente de aire y poniendo en contacto esta corriente con otra de material encapsulador que revista a

20

25

30

406464



1 la droga con una membrana permeable a la misma.

Otro método adecuado de microencapsulado es la técnica de coacervación. La técnica de fabricación por coacervación consiste esencialmente en la formación de tres
5 fases inmiscibles, una fase de fabricación líquida, una fase de material nuclear y una fase de revestimiento líquida. Se deposita un revestimiento de polímero líquido sobre el material nuclear y se rigidifica ordinariamente por técnicas térmicas, de enlace cruzado o desolvación para formar microcápsulas. Otras técnicas típicas de preparación
10 de microcápsulas, tales como el método de Bungenberg, de Jong y Kaas, se indican en Biochem. Z., Vol. 232, páginas 338-345; 1931; J. Pharm. Sci., Vol. 59, n° 10 (1970), páginas 1367-1376; (Patente germanooccidental n° DT-1939-066); y Remington's Pharmaceutical Science, Vol. XIV, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1970, páginas 1676-1677.

Los materiales adecuados para la matriz 62 han de ser bioerosionables y permeables al paso de la droga a un ritmo superior al de la infiltración de la misma a través del material del reservorio. No es necesario que el
20 material de matriz 62 posea propiedades controladoras del ritmo de liberación de la droga. El ritmo de bioerosión del material de matriz 62 puede ser tal que el material se bioerosione simultáneamente o después del suministro de la droga desde el reservorio 61. Es preferible, aunque no crítico para la satisfactoria práctica de la invención, que la droga sea sustancialmente retirada del reservorio 61 antes de la liberación del reservorio de la matriz 62 y de la bioerosión o paso a través del punctum. El material de
25 la matriz puede ser permeable o impermeable al agua. Cuan-



406464

1 do la droga es soluble en agua, son preferibles los mate-
riales impermeables.

5 Aunque el dispositivo ilustrado en la figura 4
es bien adecuado para la administración de drogas solubles
en agua, está igualmente bien adaptado a la administración
de drogas no solubles en agua.

10 Los dispositivos del tipo mostrado en las figu-
ras 3 y 4 pueden diseñarse seleccionando primeramente la
droga a emplear, su dosificación y el período de terapia.
Esto establece el requerido ritmo de liberación de la dro-
ga y la cantidad de ésta a incorporar en el dispositivo.
Pueden correlacionarse materiales que posean las adecuadas
características en cuanto a ritmo de liberación de la dro-
ga y ritmos de erosión con el efectivo área superficial de
liberación para fabricar un dispositivo que dosifique la
15 cantidad deseada de droga al ojo.

20 En el inserto ocular de esta invención puede in-
corporarse cualquiera de las drogas usadas para tratar el
ojo y tejidos circundantes. Asimismo, es práctico usar el
ojo y tejidos circundantes como punto de entrada para dro-
gas sistémicas o antígenos que finalmente penetran en el
torrente sanguíneo o en las áreas naso-faríngeas, esofági-
cas o gastrointestinales, para producir una respuesta far-
macológica en un lugar remoto del punto de aplicación del
inserto ocular.

25 Adecuadas drogas a utilizar en la terapia del
ojo con el inserto ocular de esta invención, compatibles
con sus conocidas dosificaciones y usos, son, sin limita-
ción, antibióticos tales como tetraciclina, clorotetraci-
clina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina,
30

406464

7 SEP. 1971



1 oxitetraciclina, clorcanfenicol, gentamicina y eritromicina;
5 sustancias antibacterianas, tales como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol; antivirales, incluyendo la idoxuridina; y otros agentes antibacterianos, tales como nitrofurazona y propionato sódico; antialérgicos, tales como antazolina, metapirilina, clorofenilamina, pirilamina y profenpiridamina; antiinflamatorios, tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona, 21-fosfato de dexametasona, fluocinolona, medrisona, 10 prednisolona, metilprednisolona, 21-fosfato de prednisolona, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona y triamcinolona; descongestivos, tales como prenilefrina, nafazolina y tetrahidrazolina; mióticos y anticolinesterasas, tales como pilocarpina, salicilato de eserina, carba- 15 col, fluorofosfato di-isopropílico, yoduro de fosfolina y bromuro de demecario; midriáticos, tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina e hidroxianfetamina; y simpatomiméticos, tales como epinefrina.

20 Las drogas pueden presentar varias formas, tales como moléculas no cargadas, complejos moleculares o sales no irritantes y farmacológicamente aceptables, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, nitrato, borato, acetato, maleato, tartrato, salicilato, etc. Para 25 drogas ácidas, pueden emplearse sales de metales, aminas o cationes orgánicos (por ejemplo, amonio cuaternario). Pueden emplearse además derivados simples de las drogas, tales como éteres, ésteres, amidas, etc., que posean deseables características de retención, liberación o solubilidad, pero que sean fácilmente hidrolizados por el pH, en- 30

406464



1 zimas, etc., del cuerpo. La cantidad de droga incorporada en el inserto ocular varía de acuerdo con el espacio de tiempo durante el cual se empleará el inserto ocular.

5 Pueden añadirse a la droga vehículos farmacéuticos inocuos. Adecuados vehículos incluyen, por ejemplo, el agua estéril, salina, dextrosa, productos de condensación del aceite de ricino y óxido etilénico combinando aproximadamente de 30 a 35 moles de óxido etilénico por mol de aceite de ricino; triésteres glicerilos líquidos de ácidos grasos de inferiores pesos moleculares; alcoholes inferiores; aceites tales como de maíz y similares, con emulsificadores tales como monoglicérido o diglicérido de un ácido graso, o un fosfato, por ejemplo lecitina, etc.; glicoles; glicoles polialquilénicos; medios acuosos en presencia de un agente suspensor, por ejemplo carboximetil-celulosa sódica; alginato sódico; poli(vinilpirrolidona) y similares, solos o con adecuados agentes dispersantes, tales como lecitina; estearato polioxietilénico; y similares. El vehículo puede contener también coadyuvantes tales como agentes preservadores, estabilizadores, humectantes, emulsificadores, etc.

15 Para proporcionar una compatibilidad con el ojo y tejidos circundantes, la superficie del inserto ocular en contacto con el ojo puede revestirse con una delgada capa, por ejemplo de 1 a 2 micras de grosor, de material hidrofílico biocerosionable, tales como los polímeros hidrofílicos solubles en agua de acrilatos y metacrilatos hidroxialquílicos no enlazados en cruz, como se describe en la patente estadounidense n° 3.576.760, por ejemplo Hydron-S, gelatina, polisacáridos y similares.

20

25

30



406464

1

El inserto ocular proporciona un régimen de dosificación completo durante un período prolongado. Por consiguiente, se incorpora droga suficiente en el dispositivo para mantener el deseado nivel de dosificación durante el período de tratamiento. Como ilustración, para tratar un glaucoma en una persona adulta, la dosis diaria deberá ser de 25 a 1000 microgramos de pilocarpina. Así, un dispositivo destinado a permanecer en posición durante 7 días, liberando 500 microgramos de pilocarpina por día, deberá contener 3,5 mg de dicha sustancia.

5

10

Naturalmente, son posibles también otros dispositivos que contengan diferentes cantidades de droga a usar durante distintos períodos de tiempo y que liberen droga a ritmos superiores o inferiores. Casos ejemplificativos de las dosis a emplear con dispositivos de esta invención, son:

15

Antibióticos, tales como polimixina:	250 microgramos/inserto/día
Sulfonamidas, tales como sulfacetamida	500 microgramos/inserto/día
Antivirales, tales como idoxuridina:	5 microgramos/inserto/día
Antiinflamatorios, tales como hidrocortisona, acetato o prednisolona:	500 microgramos/inserto/día

20

25

Por regla general, los dispositivos de esta invención contienen de 1 microgramo a 0,1 g de droga.

Materiales adecuados para su empleo como microcápsulas bioerosionables controladoras del ritmo de liberación de la droga, membranas y matrices de los insertos oculares de esta invención y para uso como reservorios internos y matrices bioerosionables no controladores del oi-

30

406464



1 tado ritmo, son aquéllos que sean atóxicos y compatibles
 con la droga usada, efectuándose la particular selección
 de acuerdo con los comentarios anteriormente hechos en re-
 lación con los deseados ritmos de erosión y liberación.
 5 Como ejemplos de los materiales que pueden emplearse para
 estas estructuras, figuran los siguientes:

(1) Poliésteres

Poliésteres de fórmula general:

10



y mezclas de ellos, donde

W es un radical de fórmula $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}-$, e
 Y tiene un valor tal que el peso molecular
 15 del polímero es de 4000 a 100.000 aproximada-
 mente.

Estos polímeros son productos de condensación de polimeri-
 zación de ácidos hidroxilos monobásicos de fórmula:



20

en la que n tiene un valor de 1 ó 2, especialmente ácido
 láctico y ácido glicólico. También se incluyen copolímeros
 derivados de mezclas de estos ácidos. La preparación de
 los polímeros de fórmula I no forma parte de por sí de la
 presente invención, disponiéndose de varios procedimientos
 25 explicados por Filachione y otros en Industrial and Engi-
 neering Chemistry, Vol. 36, n° 3, páginas 223-228 (marzo
 de 1944); Tsuruta y colaboradores, Macromol. Chem., Vol.
 75, páginas 211-214 (1964), y en las patentes estadouni-
 denses Nos. 2.703.316; 2.668.162; 3.297.033 y 2.676.945.

30

(2) Gelatina enlazada en cruz



406464

1

La gelatina se obtiene mediante la hidrólisis selectiva de colágeno, como es bien sabido, y comprende una mezcla compleja de proteínas de elevado peso molecular solubles en agua. Tal como aquí se emplea, el término gelatina enlazada en cruz se refiere al producto de reacción de gelatina o un derivado de ella con un agente de enlace transversal que sea reactivo con los grupos funcionales hidroxilos, carboxilos o aminos de la molécula de gelatina, pero que sea sustancialmente no reactivo con los enlaces péptidos de la molécula de gelatina. El producto de la reacción de enlace en cruz o transversal tiene preferiblemente un peso molecular medio de 20 a 50.000 entre enlaces transversales, aunque pueden emplearse también valores superiores. Estos productos de reacción se biodegradan en el medio ambiente del ojo durante un período de tiempo prolongado.

5

10

15

20

25

Los materiales gelatinosos enlazados en cruz y sus preparaciones son bien conocidos. El grado de enlace transversal de la gelatina depende de las condiciones de tratamiento empleadas y afecta marcadamente a la biodegradabilidad de la gelatina. El ritmo (y por consiguiente el grado) de enlace transversal de la gelatina está principalmente determinado por (1) la concentración efectiva de grupos reactivos presentes, (2) el tiempo de reacción, (3) la temperatura a que se lleva a cabo la reacción y (4) el pH del ambiente de la reacción.

30

Agentes de enlace transversal ejemplificativos son los aldehídos, tales como monoaldehídos, por ejemplo C_1-C_4 , como propanal, acetaldehído, formaldehído, acroleína, crotonaldehído, 2-hidroxi-adipaldehído; dialdehídos,

406464



1 tales como glutaraldehído y glioxal; otros aldehídos, ta-
les como dialdehído de almidón, paraldehído, furfural y
compuestos de adición de bisulfito de aldehídos, tales co-
5 mo bisulfito de formaldehído; azúcares aldehídos, por ejem-
plo glucosa, lactosa, maltosa y similares; cetonas, tales
como acetona; compuestos metilolados, tales como urea de
dimetilol y melamina de trimetilol; compuestos metilola-
dos "bloqueados", tales como tetra(metoxi-metil)urea y
melamina; y otros reactivos tales como carbodiimidas disus-
10 tituidas C₁-C₄; epóxidos tales como epiclorohidrina, Epo-
nite 100 (Shell); quinona para-bencénica; ácidos dicar-
boxílicos, por ejemplo ácido oxálico; ácidos disulfónicos,
por ejemplo ácido m-benceno-disulfónico; iones de metales
15 polivalentes, por ejemplo cromo, hierro, aluminio, zinc y
cobre; aminas tales como hexametileno-tetramina; y peroxi-
disulfato acuoso. Véase H.L. Needles, J. Polymer Science,
Parte A-1, 5 (1) 1 (1967).

20 Son preferibles los aldehídos y cetonas, espe-
cialmente los de 1 a 4 átomos de carbono, siendo el for-
maldehído el agente de enlace transversal más preferido.

 La irradiación constituye otro método adecuado
para el enlace transversal de la gelatina; véase, por ejem-
plo, Y. Tomoda y M. Tsuda, J. Poly. Sci., 54, 321 (1961).

25 Los grupos reactivos hidroxilos, carboxilos y
aminos se encuentran respectivamente presentes en la gela-
tina en las cantidades aproximadas de 100, 75 y 50 mili-
equivalentes por 100 gramos. Estas cantidades pueden ser-
vir de guía general para determinar el agente de enlace
transversal a usar. Sin embargo, los ritmos de bioerosión
30 efectivos se determinan preferiblemente de modo experimen-

406464



1 tal, como se mostrará en los ejemplos. Por ejemplo, usando
do formaldehído como agente de enlace transversal, pueden
emplearse concentraciones del mismo del 0,01 al 60% en pe-
so, basado en el peso de la gelatina, como asimismo tiem-
5 pos de reacción de 0,1 hora a 5 días y temperaturas de 4,0
a 35°C, estando determinada la exacta combinación de con-
centración, temperatura y tiempo por el deseado ritmo de
disolución. Puede obtenerse una información general sobre
la gelatina transversalmente enlazada en Advances in Pro-
10 tein Chemistry, Vol. VI, Academic Press, 1951, "Cross
Linkages in Protein Chemistry", de John Bjorksten.

Estos materiales se consideran como ilustrati-
vos. También podría emplearse cualquier material bioero-
sionable que sea compatible con la droga, atóxico y que
15 presente los deseados ritmos de erosión y liberación. Sin
embargo, son preferibles como materiales erosionables con-
troladores del ritmo de liberación, los poliésteres y ge-
latinas transversalmente enlazadas aquí expuestos.

Materiales adecuados para formar núcleos inter-
nos y matrices no controladores del ritmo de liberación,
son aquéllos que sean compatibles y altamente permeables
a la droga usada y de bioerosión relativamente rápida, co-
mo ejemplos de los cuales pueden citarse la gelatina gli-
20 cerinada, el colágeno, goma de acacia, alcohol polivinilo,
pirrolidona polivinílica, ácido algínico y sales metálicas
alcalinas de ácido algínico, fosfato de almidón, almidón
y gelatina, poliacrilamidas y polimetacrilamidas lineales,
etc. Además, los materiales anteriormente enumerados como
25 adecuados para controlar el ritmo de liberación de la dro-
ga, pueden emplearse también como materiales no controla-

406464



1 dores de dicho ritmo, siempre que su permeabilidad a la
droga sea superior a la del material controlador de dicho
ritmo que de hecho se emplee.

5 La droga puede incorporarse en el inserto ocular
de muchas maneras. Por ejemplo, cuando el inserto presenta
la forma de un recipiente, puede emplearse cualquiera de
las técnicas de encapsulado, aglutinación y revestimiento
y combinaciones de ellas convencionalmente usadas en el
arte. Cuando el inserto ocular es una matriz con la droga
10 dispersa a través de ella, puede fabricarse añadiendo la
droga a los monómeros antes de la polimerización; añadiendo
la droga al polímero en forma líquida, con vaciado o
moldeo y curado; o impregnando el material polímero, antes
o después de configurar en la forma del inserto ocular,
15 con la droga. Puede emplearse la laminación para fabricar
el inserto, comprendiendo el dispositivo una lámina de ma-
terial nuclear intercalada entre dos láminas de material
exterior. Para acentuar la adherencia entre las capas, el
núcleo interno puede ser perforado o estampado. Cuando el
20 material de la matriz comprende una serie de microcápsulas
reservorios, pueden mezclarse éstas con el material forma-
dor de la matriz, que puede estar en forma sólida, semisó-
lida o líquida en el momento del mezclado. Cuando los re-
servorios son generalmente compatibles con los monómeros
25 o prepolímeros usados para formar la matriz, aquéllos pue-
den añadirse en esta fase inicial de formación y formarse
la matriz in situ. El material de la matriz, con los re-
servorios distribuidos a través del mismo, puede configu-
rarse para un diseño determinado de la droga mediante mol-
deo, prensado, extrusión o procedimientos análogos de fa-
30



406464

1 bricación. Se obtienen fácilmente matrices altamente repro-
ducibles de controladas características de composición.

5 El material bioerosionable controlador del ritmo
de liberación de la droga puede incorporar plastificadores,
preservadores u otros aditivos convencionales empleados en
formas de dosis. Ejemplificativos plastificadores adecua-
dos para su empleo en la presente finalidad, son los plas-
tificadores farmacéuticamente aceptables convencionalmente
10 usados, tales como adipato dietílico, adipato diisobutíli-
co, adipato di-n-hexílico, adipato di-isooctílico, azelato
di-n-hexílico, hexilazelato di-2-etílico, dibenzoato de
etileno-glicol, citrato acetyl-tri-n-butílico, aceite de
haba de soja epoxidado, monoacetato de glicerol, dipelar-
gonato de dietileno-glicol, dilaurato de propileno-glicol,
15 palmitato iso-octílico, fosfato trifenílico y similares.
Además, pueden emplearse agentes aglutinantes o agentes
desintegrantes para regular o facilitar la bioerosión del
dispositivo. Ejemplificativos de estos materiales son la
glicerina, dextrosa, sorbitol, manitol, sacarosa, poli-
20 (etileno glicol), ésteres monoglicéridos de ácidos grasos,
celulosa metílica, almidón y similares. La proporción de
agente empleada variará dentro de amplios límites, depen-
diendo del ritmo de desintegración deseado, así como de
las características de la droga implicada. En general, pue-
25 de emplearse de 0,01 a 10 partes en peso por cada parte
en peso del medicamento, dependiendo del agente. Pueden
incorporarse enzimas tales como pepsina, tripsina y simi-
lares en el material controlador del ritmo de liberación,
a fin de controlar más aún el ritmo de bioerosión de los
30 materiales de la membrana o matriz del dispositivo, si se



406464

1 desea.

5 Como anteriormente se indica, los dispositivos de esta invención están diseñados para suministrar una cantidad dosificada de droga desde el reservorio al ojo durante un período de tiempo prolongado, principalmente mediante el mecanismo de liberación controlado por infiltración o por erosión. El ritmo de permeabilidad de la droga a través de un material o combinaciones seleccionadas de materiales polímeros, puede determinarse fácilmente. Métodos comunes de determinación del paso de drogas a través de materiales permeables a las mismas, se ejemplifican en Encycl. Polymer Science and Technology, Vol. 5 y 9, páginas 65-85 y 795-807, 1968, y la referencia citada allí; patente estadounidense n° 3.279.996; Folkman y Edmonds, Circulation Research, 10:632, 1962; Folkman y Long, J. Surg. Res., 43:139, 1964; y Powers, J., Parasitology, 51:53 (abril de 1965), n° 2, Sección 2.

15 El ritmo de erosión de un material puede determinarse por métodos ejemplificados en los Ejemplos o bien puede determinarse con aparatos similares al aparato de desintegración de tabletas, descrito en U.S.P. XVII, usando flúidos lacrimales simulados.

20 Se pretende que los dispositivos de esta invención se bioerosionen continuamente y suministren cantidades controladas de droga al ojo durante períodos de tiempo prolongados, es decir, durante períodos comprendidos entre 8 horas y 30 días o más. A medida que los dispositivos liberan la droga, se bioerosionan también. En general, son satisfactorios los siguientes ritmos de erosión del material, dependiendo la exacta selección del ritmo

25

30

406464-7



1 de consideraciones de diseño anteriormente expuestas:

Erosión ilustrativa,
miligramos/día

5	Material de matriz no controlador del ritmo de liberación	0,5 - 20
	Material de membrana o matriz controlador del ritmo de liberación	0,1 - 15

10 La introducción del inserto en el saco del ojo puede efectuarse satisfactoriamente montando o sujetando el dispositivo en el extremo de un dedo o en un soporte adecuado de cualquiera de los diversos tipos comúnmente usados para insertar y retirar lentes de contacto, ojos artificiales, etc. La presente invención considera también el uso de un tinte indicador en el inserto, que sirva de indicación visual de la acumulación de droga dentro del dispositivo o del propio dispositivo en el ojo. Puede emplearse azul de metileno o cualquier material colorante adecuado.

15 Los insertos oculares se envasan adecuadamente usando un material de envase impermeable a la droga y a la humedad, tal como los laminados de papel estaño - poli-
 20 aminatos, por ejemplo de papel de estaño o aluminio - polietileno. Aunque los insertos pueden envasarse húmedos o secos, esta última forma es imperativa cuando el proceso de biocerosión se efectúa por disolución o hidrolisis. En
 25 tales casos, se precisa un envasado en seco, por ejemplo al vacío.

30 Los dispositivos oculares son preferiblemente esterilizados antes de su inserción en el ojo. Pueden emplearse satisfactoriamente métodos de esterilización tales como por irradiación o uso de óxido etilénico. Deta-

406464



1
lles sobre estos métodos y otros se exponen en Remington's
Pharmaceutical Sciences, Vol. XIV, 1970, páginas 1501-
5 1518.

Para una más completa comprensión de la natura-
leza de esta invención, deberá hacerse referencia a los
siguientes ejemplos, que se ofrecen simplemente como ilus-
traciones adicionales de la invención y no deberán consi-
derarse en un sentido limitativo. Salvo indicación en con-
trario, todas las partes se dan en peso.

10 Ejemplo I

Se preparan como sigue insertos oculares de ge-
latina transversalmente enlazada que contienen hidrocorti-
sona para el tratamiento de inflamaciones oculares.

15 Se prepara un neutralizador fosfato a partir de
un litro de agua destilada, 7,1 g de fosfato hidrógeno di-
sódico y 6,9 g de fosfato dihidrógeno sódico monohidrato.
El pH es de 6,8. Se disuelve 0,9 cm³ de glicerina en 40 ml
del neutralizador fosfato y se añade 0,15 g de clorobuta-
nol, con calentamiento y agitación. Se añaden lentamente
20 y con agitación 9 g de gelatina (Atlantic Pharmagel 250
Bloom Type A USP) a la solución neutralizadora anterior-
mente preparada, a 90°C. Como variante, la gelatina puede
añadirse a la solución neutralizadora después de haberse
enfriado a temperatura ambiente y se calienta luego la
mezcla a 90°C hasta completarse la solución.

25 Se muelen conjuntamente 3,1 g de hidrocortisona
(Calbiochem) y 10 microlitros de Tween 80 (Atlas, grado
USP) y se suspenden en 5 ml de neutralizador fosfato. La
resultante mezcla se añade inmediatamente a la solución
30 de gelatina agitada, mientras se enfría a 50°C aproxima-

406464



1 damente. Se agita minuciosamente la mezcla final durante
4 minutos, hasta que la temperatura desciende a 40°C y se
vierte sobre una lámina de cloruro de polivinilo. Se forma
una película con una espátula ajustada para un espesor en
5 húmedo de 40 milésimas de pulgada (0,10 mm). Se seca la
película a temperatura ambiente durante un día.

Se prepara una solución de formaldehído (1% en
peso) mediante adición de 13,1 g de reactivo de formalde-
hído a 487 g de neutralizador fosfato (pH 6,8). Este volu-
10 men es suficiente para enlazar transversalmente la canti-
dad de película anteriormente preparada. Se sumergen las
películas de gelatina en esta solución de formaldehído
neutralizada durante 20 minutos a temperatura ambiente, se
enjuagan rápidamente con agua y se impregnan en agua helada
15 durante 2 horas. Se retiran las películas del agua he-
lada y se dejan reposar a temperatura ambiente durante to-
da la noche. Se preparan para su corte mediante inmersión
en agua durante unos minutos. Se cortan los insertos de la
película flexible con un troquel elíptico y se secan a
20 temperatura ambiente durante varias horas, envasándose lue-
go en paquetes de laminado de polietileno-papel estaño.
Los insertos oculares tienen 11,5 mm de longitud y 0,5 mm
de grosor. Cuando se introduce en el fondo de saco de un
ojo humano, el resultante inserto libera la droga con re-
25 lativa uniformidad durante un período de 4 días, en cuyo
tiempo el inserto se bioerosiona por completo.

Ejemplo II

Los siguientes experimentos ilustran el efecto
del agente de enlace transversal, su concentración y tiem-
30 po de tratamiento sobre el ritmo de bioerosión de insertos

406464



1 oculares de gelatina.

Fórmula de gelatina común:

18,0 g Pharmagel Bloom Type A

1,8 g Glicerina (plastificador)

5 0,3 g Clorobutanol (preservador)

90,0 ml Neutralizador fosfato (0,05M, pH 7,00)

10 En una preparación típica, las anteriores cantidades de glicerina y clorobutanol se disuelven en el neutralizador. Luego se añade la gelatina y se disuelve por calentamiento. Se forman películas de 17 a 19 milésimas de pulgada (0,043 a 0,044 mm) y se secan a temperatura ambiente.

15 Se arrancan las películas y se ponen en una solución de enlace transversal a 25°C bajo las condiciones indicadas en las Tablas I y II. Se retiran las películas de la solución y se lavan hasta que una solución de ensayo de ácido cromotrópico indica la separación de todo el agente de enlace transversal residual.

20 Como variante, el agente de enlace transversal podría mezclarse con la gelatina antes del fundido de la película.

25 Se cortan a punzón insertos de 115 x 4 mm de la película y se determina su ritmo de bioerosión a 37°C como sigue. Se pone un inserto en 5 ml de neutralizador fosfato 0,05 m a un pH de 7,00. Después de un período de tiempo medido, se retira el inserto y se determina espectrofotométricamente el contenido en gelatina de la solución, siendo la absorción a 230 mμ proporcional a la concentración de gelatina. Se efectúa una serie de estos ensayos
30 con diferentes períodos de tiempo para determinar el ritmo



406464

1 de erosión del inserto.

A. Se determina el efecto de la concentración de formaldehído y del tiempo de tratamiento sobre el tiempo de disolución completa, empleando las siguientes condiciones de enlace transversal:

5

TABLA I

Tratamiento con formaldehído

<u>Concentración de formaldehído (%)</u>	<u>Tiempo de tratamiento (horas)</u>	<u>Tiempo de disolución completa (horas)</u>
10	0,05	5
		51
		91
		151
15	1	119
	2	16
		16
		197
20		221
		241
	2,5	16
		48
25	3	36
		46
		96
	5	48
30		72
		104
		197
		175
30		221
		253
	6	49
	8	49
30	10	55
		72
		96
		72
30		96
		197
		216
		216
30		217

406464



1

TABLA I (Continuación)

<u>Concentración de formaldehído (%)</u>	<u>Tiempo de tratamiento (horas)</u>	<u>Tiempo de disolución completa (horas)</u>
20	0,167	96
	0,250	168
	0,670	168
37	0,167	168
	0,250	168
	0,670	168

5

10

B. El efecto de la concentración de glutaraldehído y tiempo de tratamiento sobre el tiempo de disolución completa de la película (Tabla II) se muestra como sigue.

TABLA II

Tratamiento con glutaraldehído

<u>Concentración de glutaraldehído (%)</u>	<u>Tiempo de tratamiento (horas)</u>	<u>Tiempo de disolución completa (hrs.)</u>
0,01	7	78
0,05	0,083	42
	0,167	42
	7,0	334
0,025	0,167	192
	5,0	358

15

20

Ejemplo III

Se emplea el siguiente procedimiento para determinar el ritmo de liberación de hidrocortisona de un inserto ocular.

Se preparan películas de gelatina que contienen un 10% de acetato de hidrocortisona, basado en el peso total de sólidos en seco. Se cortan de las películas insertos oculares que tienen un área de 1,1 cm², se colocan en paquetes de dacron de malla abierta que se suspenden con alambre en matraces de ClNa acuoso al 0,9% a 37°C y se agitan durante varios períodos. Al término de los interva-

25

30

406464



1 los indicados, se transfieren los paquetes a otros matra-
ces. Se recogen las aguas de lavado para su análisis.

5 Las aguas de lavado salinas se extractan dos ve-
ces con éter dietílico. Se evapora la fase de extracto
etéreo hasta su secamiento a 35°C. El residuo es recupera-
do, disuelto en 5 ml de metanol, transferido a una célula
espectrofotométrica de 1 cm y explorado en un espectrofo-
tómetro Cary-14 desde $\lambda = 250 \text{ m}\mu$ hasta $\lambda = 235 \text{ m}\mu$; sien-
do su absorción a $\lambda = 242 \text{ m}\mu$ proporcional a su contenido
10 en hidrocortisona, según comparación con un patrón.

Los datos obtenidos durante las 7,5 primeras ho-
ras se indican en la Tabla III.

Tabla III

<u>Tiempo (horas)</u>	<u>Cantidad acumulativa liberada (mg)</u>
0,5	175
1,5	470
2,5	750
4	1050
7,5	1500

15 Aunque los estudios sobre liberación se terminan
20 después de 7,5 horas, los datos reunidos en subsiguientes
estudios indican una liberación completa final de la dro-
ga.

Ejemplo IV

25 Se determinan los tiempos de bioerosión in vitro
e in vivo, en el ojo de un conejo, de matrices de gelatina
transversalmente enlazada, preparadas en el Ejemplo I, en
función de la concentración de formaldehído y tiempo de
tratamiento. Los resultados se indican en la Tabla IV.

406464



1

Tabla IV

<u>Concentración formaldehído (%)</u>	<u>Tiempo tratamiento (min.)</u>	<u>Tiempo bioerosión completa (horas)</u>	<u>Bioerosión correlacionada in vitro (horas)</u>
5	40	90	96
6	5	18	
	6	18	
	20	60	60
10	20	24	70
	40	96	120
37	20	96	120

5

Ejemplo V

10

Se lleva a cabo el siguiente estudio de los tiempos de erosión de películas de gelatina tratadas con formaldehído, enlazándose transversalmente dichas películas sin droga de acuerdo con las condiciones mostradas en la Tabla V. Las películas son enjuagadas en agua helada, retiradas, secadas a temperatura ambiente y esterilizadas con óxido etilénico durante 4 horas.

15

Los resultados de la siguiente Tabla V demuestran que la reacción de polimerización depende de la concentración, tiempo y temperatura.

20

25

30

17 SEP



406464

1

Tabla V

Enlace transversal de gelatina con formaldehído (sin droga)

A. Efecto de (HCHO) y del tiempo de reacción

5

(HCHO)	Tiempo de reacción	Temperatura	Erosión a 37°C	
			Ritmo dia-rio (calc.)	Tiempo total
0,25%	20 min.	25°C	33%	3 días
0,50%	20 min.	25°C	19%	5 días
0,75%	20 min.	25°C	7,5%	Más de 1 sem.
0,1%	20 min.	25°C	7,5%	Más de 1 sem.
0,25%	60 min.	25°C	25%	4 días
0,50%	60 min.	25°C	5%	Más de 1 sem.
0,75%	60 min.	25°C	4%	Más de 1 sem.

10

B. Efecto del descenso de la temperatura de reacción

1,0%	1/3 hora	25°C	33%	3 días
2,0%	1 hora	4,5°C	25%	4 días
2,0%	6 horas	4,5°C	3%	Más de 1 sem.

Ejemplo VI

15

Se determinan los tiempos de erosión para insertos de acetato de hidrocortisona en función de las concentraciones de formaldehído y droga y de las temperaturas y tiempo de reacción.

20

Se preparan películas de gelatina (Pharmacel grado A, Atlantic Gelatin) que contienen un 80% por peso en seco de acetato de hidrocortisona o un 60% por peso en seco de la misma sustancia, vertiendo suspensiones bien agitadas de droga en gelatina sobre una superficie de triacetato de celulosa. Piezas del tamaño de un inserto ocular de esta película se enlazan transversalmente en soluciones de formaldehído con las condiciones indicadas en la Tabla VI. El pH es de 7,0. Se emplea en cada caso el mismo volumen de solución de formaldehído por cantidad de película. Luego se lavan las películas en agua helada durante 18 horas para retirar el formaldehído residual, se

30

406464



1. secan a temperatura ambiente y se esterilizan con óxido etilénico durante 16 horas. Los tiempos de erosión de los insertos y los ritmos de liberación de la droga se determinan de acuerdo con el método del Ejemplo III, indicándose en la

5 Tabla VI.

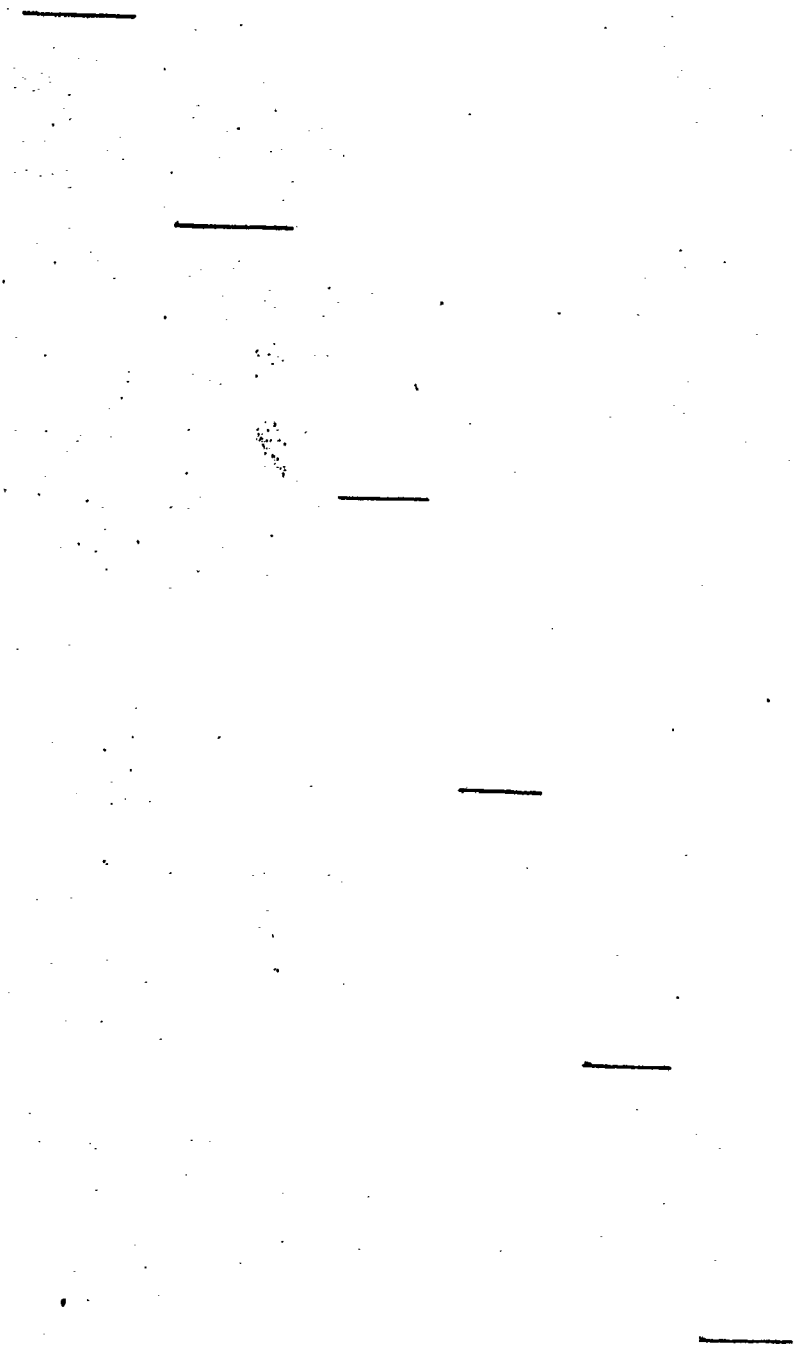
10

15

20

25

30



406464



406464

Tabla VI

Tempos de erosión para insertos de acetato de hidrocortisona en función de las concentraciones de formaldehído y droga, temperaturas de reacción y tiempo de reacción

Tiempo de erosión total en días después del tratamiento con HCHO para:

1/2 HCHO	1/2 Droga/1/2 gelatina	Temp. reacción	1/3 hora	1 hora	4 horas	6 horas	8 horas
0,05	80/20	25°C	---	---	3	4	5+
0,05	60/40	25°C	1-2 días	1-2 días	3	5 días	
0,05	80/20	25°C	---	0,1 día	---	6+ días	
0,25	60/40	25°C	1-2 días	6 días	4	6+ días	
0,25	80/20	25°C	---	4 1/3 días	---	6+ días	
0,50	60/40	25°C	5 días	6+ días	---	6+ días	
0,50	80/20	25°C	---	6+ días	---	6+ días	
0,75	60/40	25°C	6+ días	6+ días	---	6+ días	
1,0	80/20	25°C	---	6+ días	---	6+ días	
0,25	60/40	4,5°C	---	---	---	5 días	
0,25	80/20	4,5°C	---	0,1 día	---	6+ días	
0,50	60/40	4,5°C	---	6+ días	---	5 días	
0,50	80/20	4,5°C	---	4,3 días	---	5 días	
0,75	80/20	4,5°C	---	6+ días	---	6+ días	
1,0	80/20	4,5°C	---	6+ días	---	6+ días	

* 6+ días = Insertos que duran más de 6 días cuando se interrumpe el ensayo.

Tabla VII. -- Ritmos de liberación de acetato de hidrocortisona de insertos de gelatina erosionables.

Condiciones de polimerización		Ritmo liberación droga (µg/hora) después de:				Tiempo erosión total		
1/2 droga	1/2 HCHO	°C	Tiempo	18-24	24-29	42-47	56-71	90-95
				-horas-				
30	0,50	25	1 hora	66	70	47	43	34
60	0,50	25	1 hora	---	---	---	---	---
30	0,75	25	1 hora	0	59	43	31	35
60	0,75	25	1 hora	---	---	---	---	---
30	0,50	4,5	1 hora	---	---	---	46	96
60	0,50	4,5	1 hora	---	---	---	50	70

7+ días

7+ días

7+ días

7+ días

4 días

4 días

406464

Tabla VI

Tempos de erosión para insertos de acetato de hidróxido de las concentraciones de formaldehído y droga, temper y tiempo de reacción

	%	HCHO	%	Droga/%	gelatina	Temp.	reacción	Tiempo de
								del trata
								1/3 hora
	0,05		80/20			25°C		---
	0,05		60/40			25°C		1-2 día
	0,05		80/20			25°C		---
	0,25		60/40			25°C		1-2 día
	0,25		80/20			25°C		---
	0,50		60/40			25°C		5 días
	0,50		80/20			25°C		---
	0,75		60/40			25°C		6+ día
	1,0		80/20			25°C		---
	0,25		60/40			4,5°C		---
	0,25		80/20			4,5°C		---
	0,50		60/40			4,5°C		---
	0,50		80/20			4,5°C		---
	0,75		80/20			4,5°C		---
	1,0		80/20			4,5°C		---

* 6+ días = Insertos que duran más de 6 días cuando se int

Tabla VII.- Ritmos de liberación de acetato de hidr erosionables.

Condiciones de polimerización				Ritmo liberación droga (p					
%	droga	%	HCHO	°C	Tiempo	-horas			
						18-24	24-29	42-47	66-
80		0,50		25	1 hora	66	---	47	4.
60		0,50		25	1 hora	---	70	---	---
80		0,75		25	1 hora	0	---	43	3.
60		0,75		25	1 hora	---	59	---	---
80		0,50		4,5	1 hora	---	---	---	4.
80		0,50		4,5	1 hora	---	---	---	50

406464

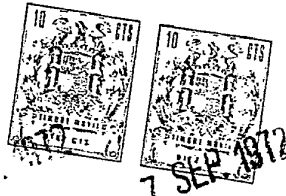


Tabla VI

erosión para insertos de acetato de hidrocortisona en función de las concentraciones de formaldehído y droga, temperaturas de reacción y tiempo de reacción

406464

Tiempo de erosión total en días después del tratamiento con HCHO para:

<u>g/g gelatina</u>	<u>Temp. reacción</u>	<u>1/3 hora</u>	<u>1 hora</u>	<u>4 horas</u>	<u>6 horas</u>	<u>8 horas</u>
0/20	25°C	---	---	3	4	5+
0/40	25°C	1-2 días	1-2 días		5 días	
0/20	25°C	---	0,1 día		*6+ días	
0/40	25°C	1-2 días	6 días		6+ días	
0/20	25°C	---	4 1/3 días		6+ días	
0/40	25°C	5 días			---	
0/20	25°C	---	6+ días		6+ días	
0/40	25°C	6+ días	6+ días		---	
0/20	25°C	---	6+ días		6+ días	
0/40	4,5°C	---	---		5 días	
0/20	4,5°C	---	0,1 día		6+ días	
0/40	4,5°C	---	6+ días		---	
0/20	4,5°C	---	4,3 días		5 días	
0/20	4,5°C	---	6+ días		6+ días	
0/20	4,5°C	---	6+ días		6+ días	

notas que duran más de 6 días cuando se interrumpe el ensayo.

= Ritmos de liberación de acetato de hidrocortisona de insertos de gelatina erosionables.

<u>g/g</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Ritmo liberación droga (µg/hora) después de:</u>					<u>Tiempo erosión total</u>
		<u>18-24</u>	<u>24-29</u>	<u>42-47</u>	<u>66-71</u>	<u>90-95</u>	
25	1 hora	66	---	47	43	34	7+ días
25	1 hora	---	70	---	---	---	7+ días
25	1 hora	0	---	43	31	35	7+ días
25	1 hora	---	59	---	---	---	7+ días
4,5	1 hora	---	---	---	46	96	4 días
4,5	1 hora	---	---	---	50	70	4 días



406464

Ejemplo VII

1 Se encapsulan 500 g de cloroanfenicol de un tama-
ño de partícula de 50 micras con el poliéster, polímero de
ácido acético de un peso molecular de 50.000, de acuerdo
5 con el siguiente procedimiento. Se disuelven 250 g del ácido
poliláctico en 2 litros de cloroformo. Las partículas
de cloroanfenicol se revisten con ácido poliláctico usando
una técnica de suspensión en aire Wurster. El espesor del
revestimiento se determina en 30 micras.

10 Se prepara el neutralizador fosfato mediante adic-
ción de 1 litro de agua destilada a 7,1 g de fosfato hidró-
geno disódico y 6,9 g de fosfato dihidrógeno sódico monohi-
drato. El pH se determina en un valor de 6,8. Se prepara
una solución de 0,9 g de glicerina en 40 ml del neutraliza-
15 dor fosfato y se añade y disuelve 0,15 g de clorobutanol.
Se añaden lentamente 9 g de gelatina (Atlantic Pharmagel
250 Bloom Type A USP) a la solución neutralizadora ante-
riormente preparada, a 90°C.

20 Se dispersan 3 g de las microcápsulas de cloro-
anfenicol en la solución de gelatina, mientras se enfría a
50°C aproximadamente. Se vierte la mezcla sobre una lámina
de cloruro de polivinilo. Se forma una película de 40 mi-
lésimas de pulgada (0,10 mm). Se seca esta película a tem-
peratura ambiente durante un día.

25 Se prepara una solución de formaldehído al 1% en
peso mediante adición de 13,1 g de reactivo de formaldehí-
do al 38% a 487 g de neutralizador fosfato (pH 6,8). Este
volumen es suficiente para el tratamiento de la cantidad
de película preparada como se describe anteriormente. Se
30 sumerge la película de gelatina en esta solución de formal-

406464



1 dehidro neutralizada durante 20 minutos a temperatura ambiente, se enjuaga rápidamente en agua y se impregna en
5 agua helada durante 2 horas. Después de retirarse del agua helada y de reposar durante toda la noche a temperatura ambiente, se sumergen las películas en agua durante unos minutos y se cortan los insertos de la película flexible con un troquel elíptico, secándose a temperatura ambiente. Los insertos oculares son de 11,5 mm de longitud y 0,5 mm de grosor. Cuando se introduce en el saco de un ojo humano,
10 el resultante inserto libera continuamente cloroanfenicol a un ritmo controlado durante un período superior a 3 días y se bioerosiona por completo en el ojo seguidamente.

Ejemplo VIII

15 Se repiten los procedimientos del Ejemplo VII, empleando 3 g de microcápsulas de epinefrina de un tamaño medio de partícula de 30 micras, recubiertas en un espesor de 10 micras con palmitato de colesterol, en lugar de los 3 g de microcápsulas de cloroanfenicol usados en el Ejemplo VII. Al colocarse en el ojo, el inserto anteriormente
20 preparado libera continuamente la droga a un ritmo controlado durante un prolongado período de tiempo y luego se bioerosiona por completo en el ojo.

Ejemplo IX

25 Se prepara de la siguiente manera un inserto ocular bioerosionable que contiene cloroanfenicol:

(1) Se prepara ácido (poli)láctico a partir del lacturo cíclico, tal como describan R.K. Kulkarni y colaboradores en J. of Biomed. Mater. Res. 5, 169-191
30 (1971).

406464



1 (2) Se disuelven 10 g de polímero en 100 ml de cloruro de metileno.

(3) Se añaden con agitación 2,0 g de cloroanfenicol.

5 (4) Se vierte la composición de polímero y droga sobre una placa de vidrio. La placa revestida se seca primeramente a temperatura ambiente y luego a 40°C.

10 (5) La resultante película se corta a punzón en forma de insertos circulares de 6 mm de diámetro y 0,5 mm de espesor. Cada inserto contiene aproximadamente 2,3 mg de cloroanfenicol por centímetro cuadrado. Al introducirse en el ojo de un mono, el inserto libera continuamente la droga a un ritmo controlado durante un período prolongado de tiempo y luego se bioerosiona por completo en el ojo.

15 Ejemplo X

Se prepara de la siguiente manera un inserto ocular bioerosionable que contiene pilocarpina:

20 (1) Se prepara ácido (poli)glicólico a partir de ácido hidroxí-acético, como describe N.A. Higgins en la patente estadounidense nº 2.676.945 (27 de abril de 1954) y se moldea por compresión en una prensa Carver a 240°C y 20.000 libras por pulgada cuadrada (1.406,14 kg/cm²) en una película de 3 milésimas de pulgada (0,076 mm).

25 (2) Se prepara una película con núcleo que contiene droga, mediante:

(a) Disolución de 10 g de alcohol (poli)vinilo (duPont Elvanol 52-22) en 90 ml de agua destilada a 70°C.

30 (b) Enfriamiento de esta solución y adición de 20 g de base libre de pilocarpina con agitación.



406464

1

(c) Vertido de esta solución sobre una placa de vidrio a un espesor de película de 6 milésimas de pulgada (0,152 mm) y secado de la película a temperatura ambiente durante 24 horas.

5

(d) Corte a punzón de las películas que contienen pilocarpina, en discos de 4,5 mm.

10

(3) El núcleo circular se coloca entre dos láminas de ácido (poli)glicólico anteriormente preparadas y termoselladas a 250°C durante 1 segundo, mediante un troquel circular de 6 mm de diámetro. Al introducirse en el ojo de un mono, el inserto libera la droga durante un prolongado período de tiempo y luego se bioerosiona por completo en el ojo.

15

Aunque se han expuesto nuevos y fundamentales aspectos de la invención y versiones preferidas de la misma, los expertos en la materia comprenderán que pueden efectuarse varias modificaciones en el inserto ocular descrito, sin apartarse del espíritu de la invención.

20

25

30

406464



1

REIVINDICACIONES

5

10

15

20

25

30

Re

1. Dispositivo ocular bioerosionable para la administración continua y controlada de una dosificación predeterminada de droga al ojo, que comprende uno o más reservorios de droga confinados dentro de un material bioerosionable controlador del ritmo de liberación de la droga, que dosifica continuamente el flujo de una cantidad terapéuticamente efectiva de droga desde el reservorio al ojo a un ritmo controlado durante un prolongado período de tiempo, cuyo dispositivo es de una forma inicial adaptada para su inserción y retención en el fondo de saco del ojo y se bioerosiona en el medio ambiente del ojo simultáneamente con la administración, o en un momento posterior a ella, de la dosis predeterminada de droga.

2. Dispositivo ocular bioerosionable según la reivindicación 1, que comprende un cuerpo de material bioerosionable controlador del ritmo de liberación de la droga confinada en el mismo, cuyo cuerpo es de una forma inicial adaptada para su inserción y retención en el fondo de saco del ojo, dosificando de modo continuo el flujo de una cantidad terapéuticamente efectiva de droga al ojo a un ritmo controlado durante un período de tiempo prolongado y bioerosionándose en el medio ambiente del ojo simultáneamente con el suministro, o en un momento posterior a él, de la dosificación predeterminada de droga.

3. Dispositivo ocular según la reivindicación 2, en el que dicho período prolongado de tiempo es un intervalo de 8 horas a 30 días.

4. Dispositivo ocular bioerosionable según la reivindicación 2, en el que la droga se halla presente en

406464



1

forma de una serie de reservorios distribuidos a través del cuerpo de material bioerosionable controlador del ritmo de liberación de la droga y en el que la dosificación continua y controlada de la cantidad terapéuticamente efectiva de droga al ojo se efectúa principalmente mediante un mecanismo de liberación controlado por erosión.

5

5. Dispositivo ocular bioerosionable según la reivindicación 2, en el que el material controlador del ritmo de liberación de la droga es gelatina transversalmente enlazada.

10

6. Dispositivo ocular bioerosionable según la reivindicación 2, en el que el material controlador del ritmo de liberación de la droga es gelatina transversalmente enlazada con un aldehído o cetona.

15

7. Dispositivo ocular bioerosionable según la reivindicación 2, en el que el material controlador del ritmo de liberación de la droga es gelatina transversalmente enlazada, preparada mediante la reacción de la misma con el 0,01 al 60% en peso de formaldehído, basado en el peso de la gelatina, a una temperatura de 0,4 a 35°C, durante 0,1 hora a 5 días.

20

8. Dispositivo ocular bioerosionable según la reivindicación 7, en el que la droga es un miembro seleccionado entre el grupo consistente en epinefrina, pilocarpina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, idoxuridina, tetraciclina, polimixina, gentamicina, neomicina, dexametasona y derivados farmacéuticamente aceptables de dichas drogas.

25

Re

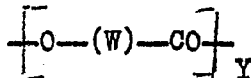
30

9. Dispositivo ocular bioerosionable según la reivindicación 2, en el que el material controlador del

406464



1 ritmo de liberación de la droga es un poliéster de fórmula general:



5 y mezclas del mismo, donde:

W es un radical de fórmula $\text{---CH}_2\text{---}$ ó ---CH--- , e

Y tiene un valor tal que el peso molecular del polímero es de 4.000 a 100.000 aproximadamente.

10 10. Dispositivo ocular bioerosionable según la reivindicación 2, en el que la droga es microencapsulada en un material que reduce la solubilidad de aquélla en agua.

15 11. Dispositivo ocular bioerosionable según la reivindicación 1, en el que el material bioerosionable controlador del ritmo de liberación de la droga se halla presente en forma de una serie de microcápsulas distribuídas a través de un cuerpo de material de matriz bioerosionable que es permeable al paso de la droga a un ritmo superior al producido en el material controlador del ritmo, siendo dicho cuerpo de una forma inicial adaptada para su inserción y retención en el fondo de saco del ojo, y en cuyo dispositivo las microcápsulas y el cuerpo de material de matriz se bioerosionan en el medio ambiente del ojo simultáneamente con el suministro, o en un momento posterior

20

25 al mismo, de la dosis predeterminada de droga.

12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

DISPOSITIVO OCULAR BIOEROSIONABLE PARA LA ADMINISTRACION CONTINUA Y CONTROLADA DE UNA DOSIFICACION PREDETERMINADA DE DROGA AL OJO.

30

406404



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y
nueve páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

5 Madrid, 7 de Septiembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30

406464



FIG. 1

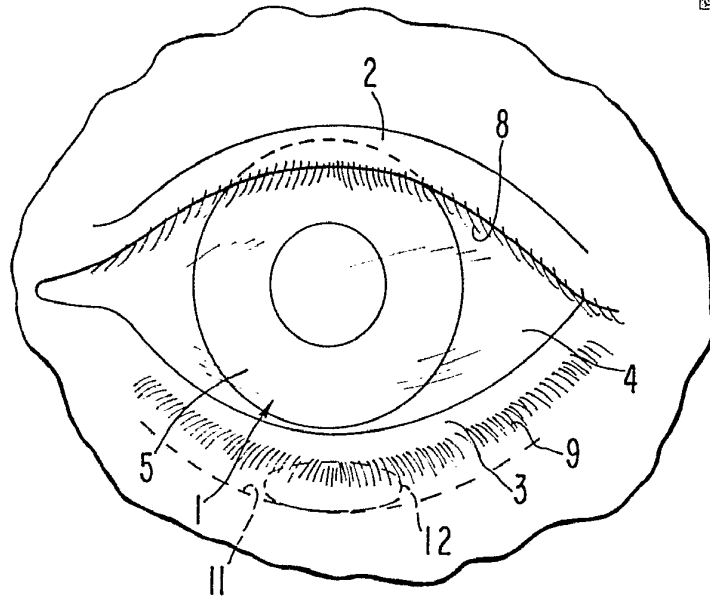
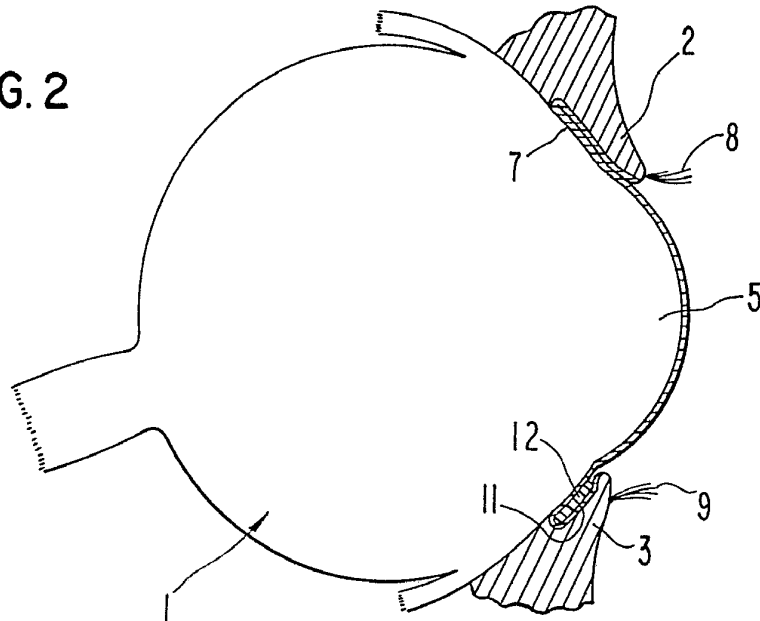


FIG. 2



MADRID, 7 de Septiembre de 1972
BERNARDO UNGER
P. P.

406464



FIG. 3

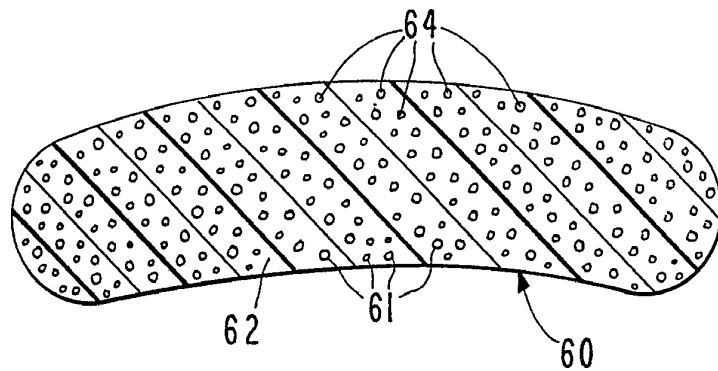
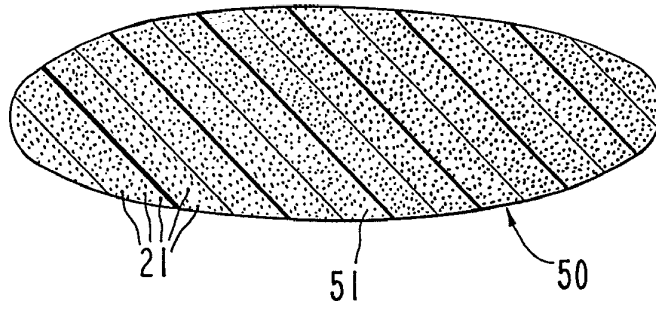


FIG. 4

ESCALA VARIABLE
MADRID, 7 DE septiembre DE 1972
BERNARDO UNGRIA
P. P.