

432766

Int. Cl. E07C; A61K

**CONCEDIDA**

14 OCT. 1976

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,  
New Jersey 07065 Estados Unidos.

Enunciado: UN METODO PARA LA FABRICACION DE  
INSERCCIONES OPTALMICAS SOLIDAS/

Prioridad: de las solicitudes de patente estadou  
nidenses,  
Nº 425.426 del 17 de Diciembre 1.973;  
Nº 519.323 del 31 de Octubre 1.974.

**POOR  
QUALITY**



1 el paciente. Recientemente, se ha propuesto aplicar los ágen-  
tes medicinales activos oftálmicos en una forma sólida sobre  
una matriz inerte (véase, por ejemplo, la patente estadouni-  
dense 3.710.795). Este método tiene el inconveniente de que  
5 la matriz inerte debe ser retirada después de que la droga  
ha sido completamente liberada de la matriz. Más recientemen-  
te, Loucas y colaboradores [J. of Pharm. Sci., Vol. 61,  
pág. 985 (Junio 1972)] han encontrado que la sal de ácido  
algínico de pilocarpina, cuando se administra como inserción  
10 oftálmica en estado sólido, proporciona una respuesta miótica  
mayor que la que podría obtenerse por administración de solu-  
ciones convencionales de pilocarpina en el ojo del conejo.

Un objeto de esta invención es proporcionar insercio-  
nes oftálmicas mejoradas que presentan una actividad prolon-  
15 gada y reducen al mínimo la frecuencia de las dosis neces-  
arias en el tratamiento de diversos estados del ojo. Otro obje-  
to es proporcionar una inserción oftálmica conteniendo una  
droga que permite una lenta pero continua absorción del medi-  
camento en el humor lacrimal y una pérdida mínima de la  
20 droga en los conductos nasolacrimales. Otro objeto es pro-  
porcionar una inserción oftálmica que, cuando se administra  
en el fondo de saco del ojo, se disuelve completamente en el  
humor lacrimal y con ello evita la necesidad de retirar el  
material empobrecido en droga. Otros objetos resultarán evi-  
25 dentes en la descripción detallada de la invención, dada en

1 lo que sigue.

De acuerdo con esta invención, estos objetivos se consiguen con inserciones oftálmicas que contienen hidroxipropilcelulosa y un medicamento oftálmico. Las inserciones adecuadas que pueden prepararse de diversas formas, como se describirá más adelante, producen preparados oftálmicos con actividad prolongada después de su administración. La salida de la droga de la inserción oftálmica va acompañada por la gelificación y finalmente por la disolución de la matriz en el humor lacrimal, eliminando con ello cualquier necesidad de retirar la matriz agotada en droga antes de la administración de una nueva dosis.

La hidroxipropilcelulosa es un éter celulósico soluble en agua, no iónico, que posee propiedades únicas adecuadas para uso en la preparación de inserciones oftálmicas. Así, es soluble en agua y por ello se disuelve en los humores lacrimales acuosos. Además, es termoplástica y, por lo tanto, puede ser combinada ventajosamente con la droga oftálmica empleando procedimientos convencionales de transformación de plásticos tales como moldeo por compresión, moldeo por inyección y extrusión antes de la subdivisión en dosis unitarias. La hidroxipropilcelulosa se encuentra en varias formas poliméricas, todas las cuales son adecuadas para la preparación de las inserciones oftálmicas de esta invención. Así, en la preparación de las nuevas inserciones de este in-

1           vento son especialmente útiles los productos vendidos por  
la Hercules Incorporated de Wilmington, Delaware, bajo el  
nombre KLUCEL tales como KLUCEL HF, HWF, MF, GF, JF, LF y  
EF, que están destinadas a uso alimentario o farmacéutico.

5           Las composiciones de esta invención pueden prepararse  
se por diversos métodos. Así, la droga y la hidroxipropil-  
celulosa pueden disolverse en un disolvente adecuado y eva-  
porarse la solución para formar una delgada película que  
comprende la hidroxipropilcelulosa y la droga y que después  
10 puede ser subdividida para preparar inserciones adecuadas  
que contienen la cantidad deseada del medicamento. Alternativa-  
tivamente, y de acuerdo con una realización preferida de  
este invento, hemos encontrado que las inserciones pueden  
prepararse muy cómodamente haciendo uso de las propiedades  
15 termoplásticas de la hidroxipropilcelulosa. Por ejemplo,  
puede calentarse el medicamento y la hidroxipropilcelulosa  
combinados a temperaturas comprendidas aproximadamente en-  
tre 150 y 400°F (65 y 204°C) y moldear la mezcla resultante  
para formar una película delgada. En general se prefiere  
20 preparar las inserciones por moldeo o extrusión siguiendo  
procedimientos muy conocidos en la técnica. El producto mol-  
deado o extruído puede ser después subdividido para formar  
inserciones de tamaño adecuado para su administración en el  
ojo. Por ejemplo, las piezas coladas o las películas moldea-  
25 das por compresión, con un espesor de unos 0,5 a 1,5 mm,

1 pueden ser subdivididas para obtener inserciones adecuadas  
en forma de cuadrados, rectángulos, círculos, semicírculos,  
y similares, que contienen la cantidad deseada de ingredien-  
te activo. Pueden cortarse segmentos rectangulares de la ma-  
5 sa colada o de la película moldeada por compresión con un  
espesor de 0,5 a 1,5 mm aproximadamente para dar formas ta-  
les como placas rectangulares de 4 x 5-15 mm o formas ovales  
de tamaño comparable. Análogamente, pueden cortarse las vari-  
llas extruídas, con un diámetro entre 0,5 y 1,5 mm aproxima-  
10 damente, en secciones adecuadas para proporcionar la dosis  
deseada de medicamento. Por ejemplo, han resultado satisfac-  
torias las varillas de 1,0 a 1,5 mm de diámetro y unos 10 mm  
de longitud. Las inserciones también pueden ser formadas di-  
rectamente por moldeo por inyección. Todas las inserciones  
15 oftálmicas preparadas de acuerdo con esta invención deben  
ser configuradas de manera que no presenten ningún borde o  
vértice agudo que pueda producir daños al ojo.

Las inserciones oculares preparadas de acuerdo con  
esta invención también pueden contener plastificantes para  
20 que las inserciones oftálmicas sean más plegables. Los plas-  
tificantes adecuados para este fin, naturalmente, también  
deben ser completamente solubles en los humores lacrimales  
del ojo. Como ejemplos de plastificantes adecuados que pue-  
den ser mencionados están el agua, polietilenglicol, propi-  
25 lenglicol, glicerina, trimetilolpropano, dipropilenglicol,

1 tripropilenglicol, hidroxipropilsacarosa y similares. Típi-  
camente, estos plastificantes pueden estar presentes en la  
inserción oftálmica en una proporción comprendida aproxima-  
mente entre 0 % y 30 % en peso. Un plastificante especialmen-  
5 te preferido es el agua que está presente en proporciones  
de alrededor del 5 % como mínimo y todavía mejor de alrede-  
dor del 10 % como mínimo. En la práctica real, se prefiere  
un contenido de agua del orden del 10 al 20 % ya que puede  
ser fácilmente conseguido y contribuye a las deseadas blan-  
10 dura y plegabilidad de la inserción.

Quando se plastifica el producto medicinal sólido  
con agua, el producto medicinal se pone en contacto con aire  
a una humedad relativa del orden del 40 % como mínimo hasta  
que dicho producto absorbe por lo menos alrededor del 5 %  
15 de agua y se vuelve más blando y más plegable. En una reali-  
zación preferida, la humedad relativa del aire es alrededor  
del 60 % al 99 % y el contacto se prosigue hasta que el agua  
está presente en el producto en proporciones del 10 al 20 %  
aproximadamente.

20 Podemos mencionar como drogas adecuadas que pueden  
ser administradas mediante las inserciones de esta invención  
las sustancias antibacterianas tales como los antibióticos  
de  $\beta$ -lactama, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, grami-  
cidina, bacitracina, sulfonamidas, gentamicina, kanamicina,  
25 nitrofurazonas y similares; antihistamínicos y descongesti-

1 vos como pirilamina, clorfeniramina, tetrahidrazolina, anta-  
zolina, y similares; anti-inflamatorios como cortisona, hi-  
drocortisona,  $\beta$ -metasona, dexametasona, fluorcortolona, predni-  
solona, triancinolona, indometacina y similares; mióticos y  
5 y anticolinesterasas como ecotiopato, pilocarpina, salicila-  
to de fisostagmina, fluorfosfato de di-isopropilo y simila-  
res; midriáticos como atropina, homatropina, escopolamina,  
hidroxianfetamina y similares; y otros medicamentos emplea-  
dos en el tratamiento de los estados oculares.

10 Estas drogas o sus derivados como sales, derivados  
covalentes, por ejemplo ésteres o amidas, u otras formas  
terapéuticamente activas, pueden ser mezcladas con la hidro-  
xipropilcelulosa en forma de inserciones solubles en agua  
preparadas como se ha descrito antes, para el tratamiento de  
15 diversas enfermedades oculares. Estas formas son especialmen-  
te ventajosas para el tratamiento de las condiciones en las  
que está indicada una administración prolongada de la droga,  
por ejemplo en enfermedades o trastornos oculares como  
uveitis, glaucoma, enfermedades de la córnea como, por ejem-  
20 plo, queratitis purulenta, queratitis de herpes simplex, her-  
pes zoster, acné rosácea, queratitis intersticial y simila-  
res, enfermedades de la órbita como exoftalmos y periosti-  
tis y enfermedades de la conjuntiva como conjuntivitis muc-  
purulenta y oftalmia. Asimismo, este método de administra-  
25 ción de drogas oftálmicas activas puede utilizarse cuando es

1 necesario un tratamiento post-operatorio después de cirugía  
de retina o de cataratas.

5 El método de administración de las drogas como in-  
serción soluble en agua es especialmente útil en la adminis-  
tración de pilocarpina para tratar el glaucoma, estado que  
se caracteriza por un aumento de la presión intraocular. El  
tratamiento de esta condición implica el uso de soluciones  
de sales ácidas de pilocarpina que son administradas al ojo  
en forma de gotas a intervalos frecuentes. Insertando las  
10 inserciones oftálmicas de esta invención, puede obtenerse  
una respuesta miótica de hasta 9-10 horas en conejos en com-  
paración con la corta respuesta de 2-4 horas obtenida por  
administración de gotas. La pilocarpina puede ser administra-  
da preferiblemente en forma de sales de ácido de esta dro-  
15 ga tales como el hidrocloreuro, alginato, pamoato y simila-  
res. Las inserciones oftálmicas de esta invención pueden con-  
tener hasta alrededor del 35 % en peso de pilocarpina para  
dar una dosis del orden de 1-6 mg de pilocarpina por inser-  
ción.

20 En general, las inserciones oftálmicas de esta in-  
vención contendrán alrededor de 0,1 a 35 % del medicamento,  
alrededor de 65 a 99,9 % de hidroxipropilcelulosa y alrede-  
dor de 0 a 30 % de plastificante, preferiblemente agua. Sin  
embargo, en situaciones especiales, las cantidades pueden  
25 ser variadas para aumentar o disminuir el programa de dosi-

1       ficación.

Los siguientes ejemplos describen métodos específicos de preparación de las nuevas inserciones oftálmicas de nuestro invento y se incluyen para ilustrar realizaciones específicas del mismo.

EJEMPLO 1

Se preparan las siguientes soluciones acuosas:

Solución A

	Pilocarpina base	2,08 g
10	Acido algínico	2,42 g
	Hidroxipropilcelulosa (KLUCEL GF)	0,45 g
	Agua	30 ml

Solución B

	Pilocarpina base	2,08 g
15	Acido algínico	2,42 g
	Hidroxipropilcelulosa (KLUCEL HF)	0,45 g
	Agua	30 ml.

Solución C

	Pilocarpina base	2,08 g
20	Acido algínico	2,42 g
	Hidroxipropilcelulosa (KLUCEL JF)	0,45 g
	Agua	30 ml

Se preparan películas delgadas colando las películas a partir de estas soluciones y después cortando las películas secas en forma rectangulares, de 3 x 10 mm aproximadamen-

1 te. El tiempo de desaparición in vivo y la acción miótica total de estas inserciones oftálmicas fueron determinados como sigue:

5 Se utilizó una serie aleatorizada de seis conejos albinos machos y hembras de la variedad New Zealand con un peso de 3-3,5 kg y una edad de aproximadamente 4-5 meses. Los animales se mantuvieron en cajas confinadas en una habitación con una luz constante de poca intensidad. Los animales no resabiados fueron acostumbrados a las condiciones experimentales (laboratorio, cajas confinadas...) una vez  
10 antes del momento de la prueba. Los mismos conejos fueron utilizados de nuevo con un descanso de 14 días como mínimo entre dos pruebas; finalmente fueron eliminados después de cinco veces. Los animales fueron acostumbrados al ambiente durante 1 hora y, después de las medidas iniciales, se administraron los compuestos a estudiar (soluciones, varillas, discos, ungüentos) en el saco conjuntivo de un ojo y el otro ojo no tratado se utilizó como control. Las medidas de la pupila se realizaron al cabo de 5, 30, 90, 210 y 360 minutos después del tratamiento. Se dieron los diámetros medios de la pupila y los límites de confianza para  $P \leq 0,05$  de cada serie (6 conejos). El diámetro de la pupila se midió con un pupilómetro Luneau y Coffignon cuyo principio de operación consiste en superponer la imagen virtual de un rayo de luz roja de diámetro variable sobre el plano del iris.  
15  
20  
25

1 Con un diafragma ajustable, se ajusta el diámetro del haz  
 de rayos de luz roja para que coincida con el de la pupi-  
 la. El diámetro del diafragma es registrado directamente  
 en milímetros. Los resultados de estos ensayos se encuen-  
 5 tran en la siguiente tabla:

Preparación Nº	Tiempo de desa- parición (minutos)	Mg de pilo- carpina por inserción	Actividad mió- tica total <sup>x</sup> de la inserción/ actividad mió- tica total <sup>x</sup> de la solución
10 A	10 < t < 30	4,01	23/20,7 = 1,11
B	120 < t < 240	4,56	26,3/16,8 = 1,56 <sup>xx</sup>
C	240 < t < 300	5,77	34,1/16,4 = 2,08 <sup>xx</sup>

15 <sup>x</sup> La actividad miótica total es un término equivalente a la  
 respuesta biológica total y se expresa como el área bajo  
 la curva que representa la variación de tamaño de la pupi-  
 la desde el momento de administración de la dosis hasta el  
 momento en que el tamaño de la pupila vuelve al valor del  
 diámetro de control. El área de la curva de respuesta se  
 obtiene mediante la representación del tamaño de la pupila  
 20 en función del tiempo para el ojo tratado frente al ojo  
 de control.

<sup>xx</sup> El efecto es considerablemente mejor que el de la solución  
 al cabo de 210 minutos.

#### EJEMPLO 2

25 Se mezclan íntimamente 25 g de pamoato de pilocarpina

1 60 mallas y 75 g de hidroxipropilcelulosa de 60 mallas  
(KIUCCEL HF) empleando procedimientos convencionales de  
mezcla de polvos secos tales como un juego de mortero y ma-  
no, una mezcladora de cápsula gemela, una mezcladora plane-  
5 taria y similares. Después la mezcla se pasa por un tamiz  
de 30 mallas y se vuelve a mezclar. A continuación se colo-  
ca una pequeña cantidad (2 a 5 g) de la mezcla en el cen-  
tro de una lámina de aluminio limpia y seca, de un espesor  
de 0,2755 pulgadas (6,9977 mm), cuya superficie está cubier-  
10 ta con un lubricante tal como lecitina aerosolizada y en ca-  
da una de las cuatro esquinas de la lámina de aluminio se  
coloca un regulador de espesor (cuña) de aproximadamente  
1 mm. Sobre la primera lámina se coloca una segunda lámina  
de aluminio lubricada, de 0,2755 pulgadas (6,9977 mm) de es-  
15 pesor y se transfiere a una prensa hidráulica, tal como una  
prensa Carver modelo B, entre dos platos de 6 x 6 pulgadas  
(15,2 x 15,2 cm) equipados para calentar y enfriar; los pla-  
tos superior e inferior han sido previamente calentados a  
una temperatura de 200°F (93°C). Después se cierra la prensa  
20 y el material se somete a una presión de 10.000 libras (4536Kg)  
manométricas mientras se mantienen los platos a la misma  
temperatura. Al cabo de 1 minuto, se hace circular agua fría  
por los platos para enfriar el producto mientras se mantiene  
la presión. Al cabo de unos 2 minutos, se afloja la presión  
25 y se saca el producto en forma de lámina con el espesor de

1 una oblea. Después se corta en pequeños rectángulos de aproximadamente 10 x 4 mm, con un espesor de unos 0,8 mm y conteniendo alrededor de 2 a 4 mg de pilocarpina por dosis unitaria.

5 Las inserciones oftálmicas así obtenidas se ensayan para determinar la actividad miótica en conejos, utilizando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1. Al mismo tiempo, se administra a un grupo de conejos una solución convencional de pilocarpina que comprende una dosis equivalente de pilocarpina. Los resultados de estos ensayos se encuentran en la siguiente tabla:

Diámetros medios de la pupila - mm

	<u>Tiempo (horas)</u>	<u>Control</u>	<u>Solución convencional de pilocarpina.</u>	<u>Inserciones rectangulares de pamoato de pilocarpina</u>
15	0	7,5		
	0,5	7,3	5,2	5,2
	1,5	7,3	5,6	4,8
	3,5	7,4	6,7	5,0
	6	7,5	7,4	5,5
20	7	7,4	-	5,7
	8	7,4	-	5,6
	9	7,4	-	6,3
	10	7,4	-	6,8

25 La tabla anterior muestra el efecto miótico prolongado obtenido cuando la pilocarpina se administra en forma de

1 la inserción rectangular formada con la hidroxipropilcelulosa.

Las inserciones oftálmicas anteriores se colocan en un armario y se ponen en contacto durante 2 días con aire a la temperatura ambiente y una humedad relativa del 88 %. Las inserciones oftálmicas con un peso inicial de unos 18 mg aumentan hasta un peso de 20 mg en el periodo de 2 días, presentando una absorción de 2 mg de agua o alrededor del 11 % sobre el peso total de la inserción. El efecto plastificante del agua hace que la inserción sea mucho más blanda y plegable.

10

### EJEMPLO 3

La mezcla de pamoato de pilocarpina e hidroxipropilcelulosa preparada como se ha descrito en el Ejemplo 2 se utiliza para la preparación de un filamento extruído en un equipo de extrusión convencional, de la siguiente manera.

15

El control del calentador de un moldeador Mini-Max de la Custom Scientific Instrument (Modelo CS-183) se fija en 200°C. Después de que el aparato se ha calentado suficientemente, se hace girar el conmutador propulsor del rotor y se introducen en la copa aproximadamente 0,5 g de la mezcla en polvo bruta. Se obtiene un filamento del diámetro deseado (menor de 1 mm a 2 mm) estirando el extruído con una fuerza constante; la fuerza ejercida sobre el extruído caliente determina el diámetro del filamento. Los filamentos en forma de varillas preparados de esta manera se cortan en trozos de unos 10 mm de longitud, con un contenido de pilocarpina de

25

1 1,9 mg. Estos se ensayan para determinar la respuesta mióti-  
ca en el ojo del conejo empleando el procedimiento de ensayo  
descrito en el Ejemplo 1, con los resultados indicados en la  
siguiente tabla:

5

<u>Tiempo</u> <u>(horas)</u>	<u>Diámetro medio de la pupila - mm</u>	
	<u>Control</u>	<u>Filamento extruído</u>
0	7,5	
0,5	7,4	5,3
1,5	7,3	5,3
10 3,5	7,4	5,9
6	7,4	5,5
7	7,5	5,7
8	7,5	6,0
9	7,6	6,2

15 Las inserciones oftálmicas anteriores se colocan en  
una cabina y se ponen en contacto durante 2 días con aire a  
la temperatura ambiente y una humedad relativa del 88 %. Las  
inserciones oftálmicas con un peso inicial de unos 18 mg au-  
mentan hasta un peso de 20 mg en el periodo de 2 días, mos-  
trando una absorción de 2 mg de agua o alrededor del 11 % so-  
20 bre el peso total de la inserción. El efecto plastificante  
del agua hace que la inserción sea mucho más blanda y plega-  
ble.

25 Las inserciones oftálmicas también pueden ser mol-  
deadas por inyección utilizando el mismo equipo y un molde

1 de una sola cavidad o de cavidades múltiples.

EJEMPLO 4

5 Se mezclan íntimamente 16,25 partes en peso de nitrato de pilocarpina de 60 mallas y 83,38 partes en peso de hidroxipropilcelulosa y a esta mezcla se añaden 8,37 partes de propilenglicol en un mezclador de gran cizallamiento. Después se comprime una pequeña cantidad de la mezcla resultante utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 para formar una lámina sólida delgada de la mezcla que se corta en inserciones rectangulares de unos 10 x 4 mm, con un espesor de unos 0,8 mm. Las inserciones oftálmicas conteniendo 3,4 mg de pilocarpina así obtenidas se ensayan en el ojo del conejo para determinar la respuesta miótica, con los siguientes resultados:

15	Tiempo (horas)	<u>Diámetro medio de la pupila - mm</u>	
		<u>Control</u>	<u>Inserción rectangular</u>
	0	7,3	
	0,5	7,2	4,7
	1,5	7,2	4,6
20	3,5	7,3	4,6
	6	7,3	5,9
	7	7,3	5,9
	8	7,3	6,2
	9	7,3	6,4
25	10	7,3	6,9

EJEMPLO 5

1 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4,  
se mezclan 17,5 partes en peso de alginato de pilocarpina,  
74,25 partes en peso de hidroxipropilcelulosa (KLUCEL HF)  
5 y 8,25 partes en peso de propilenglicol. La mezcla resultan-  
te se comprime siguiendo los procedimientos descritos en el  
Ejemplo 2 para obtener una delgada película que se corta for-  
mando inserciones rectangulares de 10 x 4 mm y alrededor de  
0,8 mm de espesor. Estas inserciones, conteniendo alrededor  
10 de 2,2 mg de pilocarpina, se ensayan en el ojo del conejo  
por el procedimiento de ensayo descrito en el Ejemplo 1, con  
los siguientes resultados:

Tiempo (horas)	<u>Diámetro medio de la pupila - mm</u>		
	<u>Control</u>	<u>Inserción rectangular</u>	
15	0	7,3	
	0,5	7,3	4,3
	1,5	7,3	4,5
	3,5	7,3	4,8
	6	7,3	5,3
20	7	7,5	6,2
	8	7,7	6,9
	9	7,5	6,9

EJEMPLO 6

25 El efecto miótico de una solución patrón de pilocar-  
pina y una inserción sólida de alginato de pilocarpina pre-

1 parada como han descrito Loucas y colaboradores, se compara  
 utilizando el procedimiento de ensayo en conejos descrito  
 en el Ejemplo 1. En estos ensayos, se utilizan dosis de  
 5 9,7 mg de pilocarpina. Las respuestas mióticas se encuen-  
 tran en la siguiente tabla.

<u>Tiempo</u> <u>(horas)</u>	<u>Diámetro medio de la pupila - mm</u>		
	<u>Control</u>	<u>Dosis equivalente</u> <u>de solución de pi</u> <u>locarpina</u>	<u>Alginato de</u> <u>pilocarpina</u>
0	7,5		
10 0,5	7,5	4,6	4,8
1,5	7,5	4,9	4,8
3,5	7,5	7,2	5,3
6	7,5	7,4	6,6
7	7,5	-	7,2

15

EJEMPLO 7

20

25

Preparación de la sal del ácido pamoico de pilocar-  
 pina, se disuelven 20,7 g. de la base de pilocarpina en 20 ml.  
 de agua y se añade una cantidad estequiométrica (19,3 g.) de  
 ácido pamoico. La mezcla se agita durante aproximadamente 3  
 horas hasta que se produzca una mezcla aceitosa de color ma-  
 rrón. La mezcla se coloca en una desecadora a vacío de 22 pulg.  
 de Hg (7598 mm. de agua) calentada a 50 - 60°C. Cada día, se  
 retira el recipiente de la desecadora y la porción de aceite  
 que se ha secado en la superficie se separa y se muele hasta  
 formar un polvo.

1 El recipiente con la mezcla aceitosa líquida restan-  
te se vuelve a colocar en la desecadora a vacío calentada. Es  
este procedimiento se repite hasta que todo el aceite se haya  
secado y retirado del recipiente, con lo que se dá un rendi-  
5 miento de más del 90%.

Datos analíticos:

- 1) Humedad - 3,15 % K. F.
- 2) Analisis Elemental:

	N	C	H	%
10 calculado:	6,98	67,31	5,77	
encontrado:	6,8	64,75	6,17	
2ª vez encontrado:	7,14	65,01	6,15	
Calculado corre- gido para agua:	6,76	65,19	5,95	

15 En resumen, la patente de invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

#### REIVINDICACIONES

1. Un método para la fabricación de inserciones oftá-  
micas sólidas que contienen un dosis de medicamento, que com-  
prende las etapas de:

20

- a) Formar una mezcla de un agente medicinal acti-  
vo oftálmico e hidroxipropilcelulosa;
- b) Calentar dicha mezcla;
- c) Simultáneamente comprimir la mezcla para for-  
25 mar una lámina, y;

- 1 d) Dividir el producto resultante en las formas y los tamaños adecuados para conformar las inserciones individuales.
2. Un método según la reivindicación 1, en el que se  
5 incorpora en la mezcla un agente plastificante.
3. Un método según las reivindicaciones 1 y 2, en el que la mezcla es moldeada y se preparan las inserciones sólidas de dosificación oftálmica a partir de la mezcla enfriada.
4. Un método según las reivindicaciones 1 y 2, en el  
10 que la mezcla se extruye y se preparan las inserciones sólidas de dosificación oftálmica a partir de la mezcla extruída.
5. Un método según la reivindicación 1, en el que se evapora una solución de la mezcla para formar un sólido delgado que se subdivide para obtener las inserciones oftálmicas.
- 15 6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la droga activa oftálmica es un miótico.
7. Un método según la reivindicación 2, en el que el agente plastificante es propilenglicol.
8. Un método según la reivindicación 2, en el que  
20 el agente plastificante es agua.
9. Un método según las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente medicinal es pilocarpina o una sal de la misma.
10. Un método según la reivindicación 9, en el que el agente medicinal es pilocarpina.
- 25 11. Un método según la reivindicación 9, en el que

1 el agente medicinal es una sal de ácido de pilocarpina.

12. Un método según la reivindicación 11, en el que la sal de ácido de pilocarpina es nitrato de pilocarpina.

5 13. Un método según la reivindicación 11, en el que la sal de ácido de pilocarpina es alginato de pilocarpina.

14. Un método según la reivindicación 11, en el que la sal de ácido es pamoato de pilocarpina.

15. Un método según las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente medicinal es un agente anti-inflamatorio.

10 16. Un método según la reivindicación 15, en el que el agente anti-inflamatorio es dexametasona o una sal o derivado covalente de la misma.

15 17. Un método según la reivindicación 15, en el que el agente anti-inflamatorio es indometacina o una sal o derivado covalente de la misma.

20 18. Un método según las reivindicaciones 2 u 8, en el que la mezcla que contiene una cantidad terapéutica del agente medicinal activo oftálmico e hidroxipropilcelulosa es puesta en contacto con aire que tiene una humedad relativa de alrededor del 40% como mínimo, hasta que dicha mezcla absorbe por lo menos alrededor del 5% de agua y se vuelve más blanda y flexible.

25 19. Un método según la reivindicación 18, en el que se deja que la mezcla absorba alrededor del 10% de agua, por lo menos.

1                    20. Un método según la reivindicación 18, en el que  
se deja que la mezcla absorba al menos del 10 al 20%, apro-  
ximadamente, de agua.

5                    21. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN ME-  
TODO PARA LA FABRICACIÓN DE INSERVIONES OPTALMICAS SOLIDAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
sente memoria descriptiva que consta de veintitres páginas  
mecanografiadas.

10                    Madrid, 12 diciembre 1.974

BERNARDO UNGRIA

p.p.



15

20

25