



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 451015	10 AI
22	FECHA DE PRESENTACION 26-8-76		

PATENTE DE INVENCION

DIVISIONAL de la Patente nº 432.866 del 12-12-74

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
425.426	17-12-73	Estados Unidos
519.323	31-10-74	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	AG1K	

64 TITULO DE LA INVENCION
UN METODO DE PREPARACION DE UNA SAL DE ACIDO PAMOICO DE PILOCARPINA.

71 SOLICITANTE (S)
MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey - Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)
Edward M. Cohen; Wayne M. Grim; Richard J. Harwood y Guntant N. Mehta.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

OF.

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se preparan medicamentos en dosis unitarias sólidas, que son adecuados para uso en animales y seres humanos, con hidroxipropilcelulosa como excipiente primario de formulación. Estos medicamentos son especialmente adecuados para uso oftálmico ya que son lenta pero completamente solubles en agua cuando se insertan en el fondo de saco del ojo y así proporcionan un medio conveniente de tratamiento prolongado del ojo con la consiguiente menor frecuencia de dosificación.

5

10

Esta invención se refiere a la preparación de productos medicinales sólidos adecuados para uso en animales y seres humanos. Más especialmente, se refiere a formas sólidas unitarias de dosificación de sustancias terapéuticamente activas e hidroxipropilcelulosa. Específicamente, se refiere a formas sólidas de dosificación o inserciones oftálmicas que comprenden hidroxipropilcelulosa y agentes medicinales, que pueden ser utilizados en el tratamiento del ojo con una interferencia mínima con la visión.

15

20

El tratamiento habitual de diversos estados del ojo consiste en aplicar dosis de medicamentos apropiados en suspensiones o soluciones acuosas o en ungüentos. Aunque estos tratamientos son satisfactorios para tratar los estados del ojo cuando solamente son necesarias una o varias aplicaciones de los agentes medicinales, ciertos estados del ojo requieren dosis más frecuentes y el tratamiento resulta incómodo para

25

1 el paciente. Recientemente, se ha propuesto aplicar los agen-
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
alginico 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. Alterna-
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-
10 llas extruídas, con un diámetro entre 0,5 y 1,5 mm aproxima-
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-
15 rectamente por moldeo por inyección. Todas las inserciones
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 β -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, β -metasona, dexametasona, fluorcortclona, 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 muco-
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 hidrocloruro, 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 ha-
bitación con una luz constante de poca intensidad. Los ani-
males no resabiados fueron acostumbrados a las condiciones
10 experimentales (laboratorio, cajas confinadas...) una vez
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
15 durante 1 hora y, después de las medidas iniciales, se admi-
nistraron 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 mi-
20 nutos después del tratamiento. Se dieron los diámetros me-
dios de la pupila y los límites de confianza para $P \leq 0,05$
de cada serie (6 conejos). El diámetro de la pupila se mi-
dió con un pupilómetro Luneau y Coffignon cuyo principio de
operación consiste en superponer la imagen virtual de un ra-
25 yo de luz roja de diámetro variable sobre el plano del iris.

1 Con un diafragma ajustable, se ajusta el diámetro del haz
 de rayos de luz roja para que coincida con el de la pupi-
 2 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* de la inserción/ actividad mió- tica total* de la solución
A	10 < t < 30	4,01	23/20,7 = 1,11
B	120 < t < 240	4,56	26,3/16,8 = 1,56**
C	240 < t < 300	5,77	34,1/16,4 = 2,08**

* La actividad miótica total es un término equivalente a la
 respuesta biológica total y se expresa como el área bajo
 15 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.

** El efecto es considerablemente mejor que el de la solución
 al cabo de 210 minutos.

EJEMPLO 2

25 Se mezclan íntimamente 25 g de pamcoato de pilocarpina

1 60 mallas y 75 g de hidroxipropilcelulosa de 60 mallas
 (KLUCEL 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 plare-
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:

		<u>Diámetros medios de la pupila - mm</u>		
	<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

Tiempo (horas)	<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

Preparacion de la sal de ácido pamoico de pilacarpina, 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 marrón. 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.

El recipiente con la mezcla aceitosa líquida restante se vuelve a colocar en la desecadora a vacío calentada. Este procedimiento se repite hasta que todo el aceite se haya secado y retirado del recipiente, con lo que se dá un rendimiento de más del 90%.

Datos analíticos:

1) Humedad - 3,15 % K. F.

20 2) Analisis Elemental:

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

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

REIVINDICACIONES

5 1. Un método de preparación de una sal de ácido pamoico
de pilocarpina caracterizado porque comprende las etapas de -
mezclar cantidades estequimétricas de pilocarpina y ácido pa-
moico en un disolvente adecuado, y someter el producto de reac-
ción oleoso a calentamiento y condiciones parciales de vacío,
separándose así el disolvente y obteniéndose la sal de ácido
10 pamoico de pilocarpina seca.

 2. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN ME-
TODO DE PREPARACION DE UNA SAL DE ACIDO PAMOICO DE PILOCAR-
PINA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas me-
canografiadas.

Madrid, 26 de Agosto de 1.976
BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25