

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial

AH



ESPAÑA

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES

11

21

22

NUMERO	470.393
FECHA DE PRESENTACION	31-5-78

10 A1

PATENTE DE INVENCION

AC

20 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
22983/77	31-5-77	Inglaterra
20833/78	19-5-78	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61J	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN METODO DE EMPAQUETADO O ENCAPSULADO DE MEDICAMENTOS PARA ADMINISTRACION OCULAR.

71 SOLICITANTE (S)
ARNOLD HEYWORTH BECKETT; WILLIAM THOMAS CHARVILLE Y ROY LAZARE

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1) "Ellacombe, 16 Crestbrook Avenue, Palmers Green, London - G. BRETAÑA. 2) 9 Croft Road, Ware, Hertfordshire - G. BRETAÑA. 3) 31 Priory Avenue, Harlow, Essex - GRAN BRETAÑA.

72 INVENTOR (ES)
Los solicitantes.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a un sistema de administración de medicamento para la aplicación ocular de medicamentos, por ejemplo, en el tratamiento del glaucoma y de la inflamación e infección del ojo.

5 En términos generales, los medicamentos se aplican al ojo por medio de gotas oculares o por unturas. El empleo de gotas o unturas tiene el inconveniente de que deben emplearse grandes concentraciones del medicamento para producir pequeñas concentraciones del medicamento en el sitio en que se necesita, dando como resultado frecuentemente efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, si se emplean gotas oculares de pilocarpina para el tratamiento del glaucoma, el paciente puede sufrir una visión borrosa hasta una hora y media después de la aplicación de las gotas oculares. Además, la dosis de medicamento se elimina rápidamente del ojo por el drenaje, por lo que se necesitan repetidas aplicaciones. También cuando ciertos medicamentos se incorporan a soluciones acuosas para producir gotas oculares, el medicamento es relativamente inestable.

10

15

20 Por ejemplo, la adrenalina en gotas oculares de adrenalina. Se han realizado, en efecto, intentos para disolver en gelatina, o material semejante farmacológicamente inocuo, un medicamento deseado, para dar a la gelatina la forma de una laminilla suave no irritante e incorporar ésta bajo el párpado. Este es un ligero perfeccionamiento en el uso de gotas oculares o unturas en determinadas circunstancias pero no es todavía un sistema de liberación totalmente probado. La laminilla se disuelve lentamente para liberar el medicamento, pero después de algún tiempo, la laminilla, más pequeña, comienza a moverse dentro del párpado.

25

30

do y es eventualmente expulsada, generalmente antes de que haya aplicado su dosis total.

5 La patente inglesa nº 1.359.198 describe un inserto ocular para liberación de medicamento generalmente en forma de una envoltura cerrada que contiene un líquido o gel, es decir, de la naturaleza de una cápsula plana. Cuando se coloca en el ojo, el material de la cápsula se humedece y permite la difusión del líquido interno a través de sus paredes, a una velocidad regulada por la consistencia de la pared de polímero, a lo que sigue la transmisión alrededor del ojo, dependiendo del flujo de líquido lagrimal sobre la superficie.

10 La Patente U.S. 3.921.636 describe conjuntos formados por una matriz de polímero que incluye en disposición desordenada (en todo su espesor) micródepósitos que pueden incluso aproximarse o sobresalir de la superficie. Esto es totalmente inconveniente para la producción de un inserto ocular.

20 La presente invención tiene por objeto proporcionar un sistema que puede emplearse para un tratamiento relativamente a largo plazo, por ejemplo, 1.- 5 días y que puede ser aplicado fácilmente al ojo por el paciente, de modo que el medicamento está en forma estable en el producto suministrado al paciente.

25 En un aspecto, sin embargo, esta invención proporciona un sistema de liberación de medicamento ocular en el que, antes de su empleo, un medicamento en pequeñas unidades separadas, por ejemplo, pequeños gránulos encapsulados cada uno en la misma o diferente membrana de difusión, se mantiene en pequeñas cubiertas permea -

30

bles al agua compuestas de un polímero hidrofílico cuyas paredes permiten la retención de los gránulos y también permiten el paso del líquido, con lo cual, cuando la cubierta se coloca en el ojo, bajo el párpado, el medicamento pasa desde las unidades separadas, a través de las membranas de las unidades, al medio acuoso dentro de la cubierta y después fuera de la cubierta, al líquido acuoso que baña la superficie del ojo. Las membranas que rodean los pequeños gránulos están concebidas de manera que permiten la lenta y estable liberación del medicamento en un medio acuoso.

Los convenientes revestimientos de tales gránulos y microcápsulas, como se describen en esta especificación, se conocen en la técnica y no forman parte de la presente invención. Se describen revestimientos típicos, por ejemplo, en la Patente inglesa 513594 y en la Patente australiana 109438 como permeables pero insolubles en el agua, por ejemplo, ciertos ésteres de celulosa, éteres, gomas, ceras, grasas o resinas. El descubrimiento de las mencionadas patentes a este respecto se hace aquí a modo de referencia.

Preferiblemente, las pequeñas unidades separadas individualmente se inmovilizan con respecto a la superficie interna de la cubierta.

Hemos encontrado que al inmovilizar los gránulos de esta manera, es más fácil juntar los dispositivos para dar una dosis reproducible y existe menos daño en el transporte y almacenamiento para las pequeñas membranas individuales. Esto permite también una forma conveniente de comprobar la dosis.

A la vez que se ha previsto, de acuerdo con la presente invención, inmovilizar los gránulos contra una pared de la cubierta, hemos encontrado que no hay inconveniente en tener una cubierta plana en la que ambas paredes estén en contacto con los gránulos con tal que la cubierta sea de naturaleza tal que las paredes estén, de todas formas, espaciadas una de la otra.

5

Se hace pasar el medicamento lentamente, dependiendo de la velocidad de difusión a través de la membrana de los gránulos, al espacio circundante (ya sea pequeño o grande) y desde allí, a través de la cubierta, como se describe más ampliamente más adelante.

10

La cubierta para la inserción bajo el párpado debe ser fabricada en forma y tamaño convenientes para su fácil retención.

15

El dispositivo causa la mínima molestia, debido a su carácter suave y flexible y asegura la liberación prolongada del medicamento en forma conveniente para la absorción o para proporcionar una concentración conveniente para bañar los tejidos en contacto con el ojo. La liberación lenta controlada del medicamento evita altas concentraciones locales del medicamento en estos tejidos, lo que podría, de otra manera, causar irritación local.

20

La velocidad de difusión a través de las membranas del gránulo, no se altera significativamente por los cambios normales fisiológicos del pH en la superficie del ojo. Estas membranas permanecen intactas en el ojo y pueden elegirse para prolongar la liberación del medicamento durante 1 - 5 días.

25

30

El dispositivo es especialmente ventajoso para

la administracion de aquellos medicamentos que puedan causar vision borrosa cuando se administran en gotas oculares (por ejemplo pilocarpina) o que sufran oxidacion cuando estén preparados en gotas (ejemplo adrenalina). Es también ventajoso para la liberación de medicamentos anti-inflamatorios (por ejemplo hidrocortisona, prednisolona) y antibióticos, agentes antibactericos y antihongos, por ejemplo, neomicina, gentamicina, sulfacetamida.

La administración del medicamento puede terminarse, si se desea, quitando el dispositivo del ojo antes de que el contenido de los gránulos haya sido agotado.

Esta invención será más adelante descrita con referencia a los dibujos que la acompañan:

Las figuras 1 y 2 son cortes transversales esquemáticos de ciertas formas de ejecución de la técnica anterior.

Las figuras 3 y 4 son cortes transversales análogos de la forma de ejecución de la invención.

La figura 5 es un corte transversal esquemático análogo de una forma de ejecución perfeccionada de acuerdo con la invención.

Las figuras 6, 7 y 8 muestran como los gránulos sueltos pueden ser inmovilizados con respecto a la superficie interna de la cubierta.

La figura 9 es una vista en perspectiva parcialmente cortada del dispositivo mostrado en las figuras 3 y 4.

La figura 1 muestra una sección transversal de una laminilla de glicerina que tiene disueltas totalmente un medicamento conveniente tal como pilocarpina. Cuando

se incorpora bajo el párpado, se disuelve lentamente y se hace progresivamente más pequeña, a la vez que libera pilocarpina, a una velocidad que depende de la variación de tamaño de su superficie. Eventualmente, sin embargo, existe una tendencia a ser expulsada esta laminilla 1 de debajo del párpado cuando se reduce su tamaño.

El inserto ocular 2 mostrado en la Figura 2 conserva su mismo tamaño durante todo el tiempo de su empleo pero permite al líquido 3, contenido en él, difundirse a través de las paredes del inserto ocular y ser arrastrado al fluido lagrimal. Como se explicó en la Patente inglesa Nº 1.359.198, la velocidad de difusión se regula en cierto grado por la densidad de las paredes de polímero y el consiguiente movimiento del medicamento difundido por el flujo del fluido lagrimal alrededor del ojo, y la conveniente forma del dispositivo para asegurar su incorporación a la parte exacta del ojo es importante.

La Figura 3 muestra un dispositivo de acuerdo con la invención de una cubierta 4 la cual antes de su uso está vacía pero contiene un número de gránulos 5, sueltos, cada uno individualmente encapsulado en una membrana 6. Al emplearlo, como se muestra en la Figura 4, la cubierta 4 permite el paso de agua al interior para arrastrar las partículas y su membrana circundante 6. El agente activo del gránulo 5 se disuelve en el líquido dentro de la cubierta a una velocidad regulada por los revestimientos individuales 6 y entonces se disuelve dentro del ojo a través de la cubierta circundante 4.

La Figura 5 muestra una cubierta generalmente del tipo de la descrita en relación a la Figura 3 y que

tiene la misma referencia numérica. En esta cubierta, sin embargo, los gránulos individuales, con sus envolturas individuales 6 están inmovilizados sobre una pared de la cubierta y permanecen inmóviles cuando el líquido pasa a través de la cubierta en cuestión. Esta inmovilización permite, como se describe más ampliamente después, un montaje más fácil, dosificación más segura y reducido daño en el almacenamiento y traslado.

Como se muestra en la Figura 6 los gránulos 5 pueden adherirse por separado a una pared de la cubierta 4, es decir, aislados uno del otro. Pueden estar, como otra posibilidad, en relación uno al lado del otro.

Está claro que quienquiera que monte la cápsula de la manera mostrada en la Figura 6 puede fácilmente darse cuenta si existe una dosis inadecuada.

Las Figuras 7 y 8 muestran diferentes formas de cómo los gránulos pueden estar inmovilizados por dos paredes de la cubierta. Debe haber relativamente grandes espacios entre los gránulos como se muestra en la Figura 9 que puede tomarse como una sección transversal de parte de la Figura 6. En otro caso, los gránulos pueden estar más o menos contiguos, como en la Figura 10. En cada caso hay un espacio de aire mostrado en 7 asociado con cada gránulo y se cree que la acumulación de líquido en este espacio de aire comunica con la superficie efectiva de los gránulos revestidos para obrar de acuerdo con esta invención. Dado que no existe mucho más que un punto de contacto del gránulo con las paredes, no queda afectada su superficie efectiva de difusión.

La figura 9 de nuevo muestra la cubierta 4, los

gránulos 5 y las envolturas 6.

La forma plana y el pequeño tamaño de la cubierta son tales que permiten la pronta inserción y cómoda retención de la cubierta en el párpado.

5 La cubierta, aunque no visiblemente perforada, es hidrofílica y permite el paso de agua y medicamento mientras conserva su forma y dimensiones, y mantiene los gránulos 5 eventualmente agotados.

10 Puede estar la cubierta hecha convenientemente de alcohol-polivinílico o material análogo permeable al agua. El material activo de los gránulos puede ser como sigue:

1. ANTI-INFECCIOSOS

15 Antibióticos: Tetraciclina, Clorotetraciclina, Bacitracina Neomicina, Polimixina, Gramicidina, Oxitetraciclina, Clo-ranfenicol, Gentamicina, Penicilina, Ertromicina, Bencilpenicilina, Ampicilina; Antibacterias: Sulfonamidas, Sulfacetamida, Sulfametizol, Sulfisozazol, Sulfametacina, Nitrofurazona, Propionato sódico; Antivirus: Idoxuridina .

20 2. ANTI-ALÉRGICOS

Antazolina, Metapirilina, Clorofenilamina, Pirilamina, Propfenpiridamina.

3. ANTI-INFLAMATORIOS

25 Hidrocortisona esteroidal, Acetato de Hidrocortisona, Dexametasona, 21-fosfato de Decametasona, Fluocinolona, Medrisona, Prednisolona, Metilprednisolona, 21-fosfato de Prednisolona, Acetato de Prednisolona, Betametasona, Triamcinolona, Cortisona. Aspirina no esteroideal, Sudoxicam, Ibuprofenina Fenilbutazona, Oxfenilbutazona, Acido flufenámico.

30 4. DESCONGESTIVOS

Fenilefina, Nafazolina, Tetrahidrazolina.

5. MIOTICOS

Pilocarpina, Salicilato de Eserina, Carbacol, Di-isopropil fluorofosfato, Yoduro de Fosfolina, Bromuro de Decamerio.

5

6. MIDRIATICOS

Sulfato de atropina, Ciclopentolato, Homotropina, Escopolamina, Tropicamida, Eucatropina, Hidroxianfetamina.

7. SIMPATOMIMETICOS

10

Adrenalina, Isoprenalina, sal-butanol, Tolmetina, Arterolol, Propanolol, Guanetidina.

8. INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA

Teofilina, Teobromuro, Cafeína, Proxifilina, Aminofilina.

9. ASTRINGENTES

Sulfato de zinc, Hamamelis.

15

Describiremos ahora la invención con referencia a los siguientes ejemplos, de los que el Ejemplo 1 es comparativo y los Ejemplos 2 y 3 ilustran la invención.

Ejemplo 1 (Comparativo)

20

Los gránulos recubiertos de hidrobromuro de Hioscina de 0,7-0,8 mm de diámetro total, que contenían 4,86 mg/g de hidrobromuro de Hioscina se suspendieron en un jarabe consistente del 11% de su peso de un alcohol polivinílico (grado de hidrólisis 98,5 - 99,2, grado de polimerización 18.000, peso molecular 80.000) y 10% de su peso de glicerol en solución acuosa combinada. La suspensión se vació en forma de película de un mm de grueso y se la dejó secar de manera que diera la apariencia de una gruesa película con gránulos revestidos que salían de la superficie.

25
30

Aunque poseía adecuada fuerza mecánica era demasiado áspera para formar un inserto ocular conveniente.

Ejemplo 2

5 Una película de polímero de 0,1 mm de grueso se vació a partir del jarabe descrito en el Ejemplo 1 y mientras estaba todavía pegajosa se esparcieron sobre ella los gránulos como se describe. Otra película, todavía pegajosa o humedecida con el jarabe, se extendió sobre la parte superior y se prensó y cerró en forma circular para definir un
10 pequeño inserto ocular con las paredes planas tocando los gránulos internos y una periferia suave. Resultó lo bastante suave para ser aceptable por el ojo.

Ejemplo 3

15 Con el fin de conseguir una buena separación de la pared de los gránulos, se dispuso una película del PVA descrito anteriormente dentro de una pequeña depresión, formando el vacío; unos pocos gránulos se localizaron dentro de la depresión poniendo las paredes pegajosas con un baño de jarabe y se colocó una película envolvente sobre la parte superior y se cerró por calor periféricamente.
20

Ejemplo 4

25 Se repitió el Ejemplo 3 usando gránulos de pilocarpina en vez de gránulos de hidrobromuro de hioscina. Estos eran de diámetro más pequeño (0,4 mm en vez de 0,7 mm) y pudieron colocarse en una envoltura más ligera que la descrita, con características de retención perfeccionadas.
30

1 En resumen la Patente de Invención que se solicita
debera recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1ª.- Un método de empaquetado o encapsulado de medi-
camentos para administración ocular, caracterizado porque pe-
queñas unidades de un medicamento son encapsuladas individual-
mente en la misma o diferentes membranas, después de lo cual
una pluralidad de dichas unidades encapsuladas se sitúan con-
10 juntamente en unos pequeños sobres permeables al agua compues-
tos de polímero hidrofílico cuya pared permite la retención de
las pastillas y también permite el paso del agua líquida, por
lo que cuando el sobre se situa sobre el ojo por debajo del -
párpado, el medicamento pasa desde las unidades individuales
a través de las membranas de las unidades al medio acuoso den-
15 tro del sobre y posteriormente fuera del sobre hacia el líqui-
do acuoso bañando la superficie del ojo.

 2ª.- Un método según la reivindicación 1, en el que las
pequeñas unidades individuales están inmovilizadas con respecto
a la superficie interna del sobre.

20 3ª.- Un método según la reivindicación 2, en el que las
pequeñas unidades individuales están inmovilizadas contra una
pared del sobre.

 4ª.- Un método según la reivindicación 2, en el que las
pequeñas unidades individuales están inmovilizadas por contacto
25 con la pared de un sobre plano.

 5ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones
anteriores, en el que las pastillas están una al lado de la otra

 6ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN ME-
30 TODO DE EMPAQUETADO O ENCAPSULADO DE MEDICAMENTOS PARA ADMINIS-

1 TRACION OCULAR.

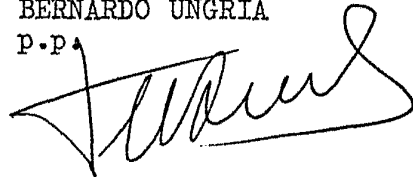
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

5

Madrid, 31 de mayo de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30



FIG. 1.

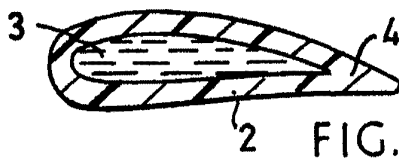


FIG. 2.

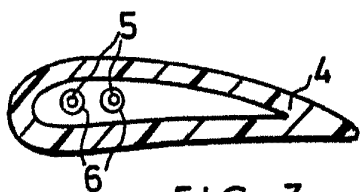


FIG. 3.

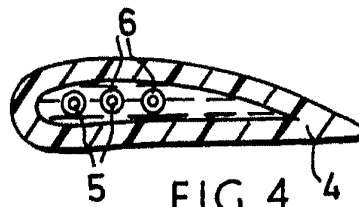


FIG. 4.

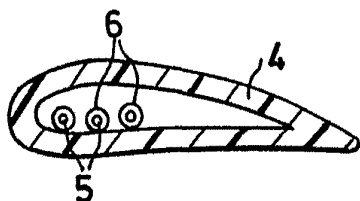


FIG. 5.

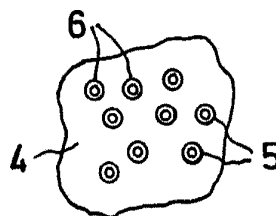


FIG. 6.

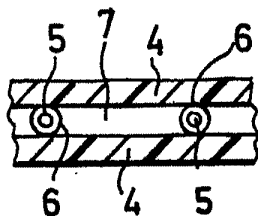


FIG. 7.

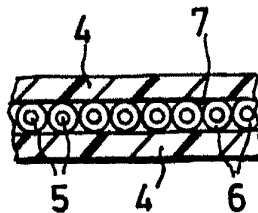


FIG. 8.

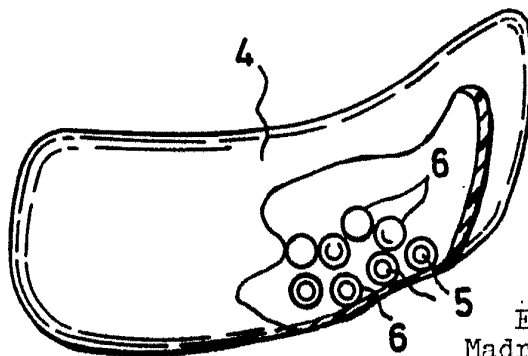


FIG. 9.

ESCALA VARIABLE
Madrid, 27 mayo 1.978
BERNARDO UNGRÍA