

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 717**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/30** (2006.01)

**A61N 1/32** (2006.01)

**A61F 9/00** (2006.01)

**A61N 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2011 E 11710571 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2648663**

54 Título: **Dispositivo para la administración corneal de rivoflavina mediante iontoforesis para el tratamiento de queratocono**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.07.2015**

73 Titular/es:

**SOOFT ITALIA S.P.A. (100.0%)  
Contrada Molino, 17  
63833 Montegiorgio (FM), IT**

72 Inventor/es:

**FOSCHINI, FULVIO;  
ROY, PIERRE;  
STAGNI, EDOARDO;  
CAVALLO, GIOVANNI y  
LUCIANI, GIULIO**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

ES 2 539 717 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la administración corneal de riboflavina mediante iontoforesis para el tratamiento de queratocono.

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo dispositivo para iontoforesis para administrar composiciones oftálmicas (en particular, colirios) que contienen preferiblemente riboflavina, diseñado para impregnar el estroma corneal sin tener que proceder, a fin de obtener dicha impregnación, a la retirada del epitelio corneal (desepitelización) en la práctica del tratamiento de queratocono u otros trastornos ectásicos de la cornea, por medio del entrelazamiento corneal de la composición oftálmica adecuada.
- 10 El queratocono es una enfermedad degenerativa del ojo, en la que los cambios estructurales dentro de la córnea la afinan y cambian a una forma más cónica que su curva gradual normal. El queratocono es una enfermedad genética que consiste de una distrofia progresiva no inflamatoria que afecta aproximadamente a 50 personas de cada 100.000 cada año; por lo general, gente joven de entre 10 y 20 años de edad. Como la frecuencia de la enfermedad es mayor entre las mujeres, la etiología del queratocono parece estar correlacionada con disfunciones de las glándulas endocrinas (hipófisis y tiroides). Puede afectar a ambos ojos en aproximadamente el 85 % de los casos, y tiene una evolución que puede variar de un sujeto a otro.
- 15 Tras la aparición de esta enfermedad, aparece una curvatura irregular que modifica el poder refractivo de la córnea, lo que produce distorsiones de las imágenes y una visión cercana y distante confusa. El paciente se queja, en todo caso, de una reducción en la visión, sobre todo, de la visión distante. La visión continúa empeorando irreversiblemente, con la necesidad consecuente de frecuentes cambios de gafas y, por esa razón, se puede confundir en primer lugar con una miopía asociada a astigmatismo.
- 25 Teniendo en cuenta la debilidad estructural congénita del estroma corneal debido a dicha enfermedad, después de algunos años la córnea tiende progresivamente a desgastarse y afinarse hacia el ápice. Después, se produce una curvatura irregular de la córnea, que pierde su forma esférica y asume la forma característica de cono (queratocono).
- 30 Mediante el uso de un biomicroscopio se puede apreciar una reducción considerable en el espesor de la córnea en la parte superior del queratocono. Con el tiempo, la parte superior del queratocono se vuelve opaca, a causa de una alteración en el nutrimento de esa parte de la córnea que, en las formas más agudas, puede presentar una curvatura de córnea de más de 62D, y llegar a un espesor corneal de hasta 446  $\mu\text{m}$  (el espesor corneal central normal es de 500 a 700  $\mu\text{m}$ ).
- 35 Si se descuida la enfermedad, la parte superior se puede ulcerar con la perforación consecuente de la córnea; aparece dolor, lagrimeo y espasmo de los párpados. Estos cambios de la córnea debidos al queratocono producen una alteración en la disposición de la proteína corneal, lo que provoca microcicatrices que distorsionan adicionalmente las imágenes y, en algunos casos, impiden el paso de la luz, lo que da lugar a una sensación cegadora problemática, sobre todo en las horas del día en las que el sol está bajo en el horizonte (amanecer y
- 40 atardecer).
- 45 Como ya se ha mencionado, a fin de corregir la visión, se hace necesario cambiar frecuentemente de gafas. Sólo después de haberse demostrado insatisfactorio el uso de gafas, pueden aplicarse, en las formas más moderadas, lentes de contacto rígidas.
- 50 El problema real surge cuando la córnea afectada por el queratocono sufre un afinamiento considerable, o si se produce cicatrización después de laceraciones de la superficie de la córnea, lo que hace necesario incluso un trasplante quirúrgico de la córnea (queratoplastia).
- 55 En 2002 se introdujo en Italia la llamada queratoplastia laminar para el tratamiento del queratocono, mediante la cual, en la práctica, se reemplaza no toda la córnea, sino únicamente el espesor exterior, es decir, la parte afectada por la enfermedad.
- Sin embargo, ya en 1997, en Alemania, en la clínica oftálmica de la Carl Gustav Carus University de Dresden, se desarrolló una técnica nueva, más segura y menos invasora, denominada "entrelazamiento corneal" (CXL), que usa, en particular, riboflavina, activada mediante un láser UV; en 2005 esta técnica se probó también en Italia y, en la actualidad, se usa ampliamente de manera satisfactoria en diversas clínicas oftálmicas italianas.

El entrelazamiento corneal es un método mínimamente invasivo, que usa riboflavina activada mediante un láser UV

(365-370 nm); el método es indoloro y se realiza en un hospital de día. El entrelazamiento permite el refuerzo de la estructura de la córnea afectada por el queratocono por medio del entretrejido y el aumento de los enlaces (entrelazamiento) entre las fibras del colágeno de la córnea. Los estudios clínicos han demostrado que el CXL es capaz de reducir el astigmatismo asociado al queratocono, así como ralentizar o detener la evolución de la patología, evitando así la necesidad de trasplantes de la córnea. Además, otros trastornos, caracterizados por ectasia corneal, se benefician del tratamiento usando el método de entrelazamiento.

El entrelazamiento corneal se realiza normalmente aplicando una anestesia corneal local para realizar la abrasión del epitelio corneal (desepitelización) que tiene un diámetro de 8 a 9 mm. Esto va seguido de una instilación frecuente de una solución oftálmica a base de riboflavina al 0,1 % durante 15 minutos seguida de la irradiación con el emisor ultravioleta (UV-A) durante 30 minutos con instilación de una solución de riboflavina durante toda la operación de irradiación.

La riboflavina (peso molecular 376, escasamente soluble en agua), más preferiblemente riboflavina fosfato sódico (peso molecular 456, con carga negativa), que se usa comúnmente en el entrelazamiento corneal, es una molécula hidrófila fotosensibilizadora y fotopolimerizadora, con una escasa capacidad de difusión a través del epitelio y, por lo tanto, que llega al estroma corneal.

Por lo tanto, es necesario facilitar la absorción de la misma y completar la impregnación del estroma corneal antes de iniciar la irradiación con UV-A, retirando el epitelio corneal (desepitelización). Este procedimiento puede crear, aunque raramente, complicaciones a nivel de la cornea, dolor, además de ser un método que hace más difícil la tarea del oftalmólogo.

Por consiguiente, será deseable mejorar la absorción de la riboflavina, sin tener que retirar el epitelio de la córnea, obteniendo, por lo tanto, un entrelazamiento corneal no invasor con eliminación o reducción de la anestesia y con la consecuente cicatrización rápida, sin dolor ni complicaciones posibles.

Se sabe que la iontoforesis es un método no invasivo que permite la penetración de una alta concentración de moléculas ionizadas, tales como fármacos, en el tejido vivo, impulsadas por una corriente eléctrica, de hecho, la aplicación de una corriente a una sustancia ionizable aumenta su movilidad a través de una superficie biológica. Tres fuerzas principales rigen el flujo provocado por la corriente. La fuerza primaria es la repulsión electroquímica, que impulsa las especies de la misma carga a través de los tejidos. Cuando pasa una corriente eléctrica a través de una solución acuosa que contiene electrolitos y un material cargado (por ejemplo, el principio farmacéutico activo), se producen varios eventos:

- (1) El electrodo genera iones,
- (2) los iones recién generados se aproximan/colisionan con partículas cargadas similares (típicamente, el fármaco que se está administrando), y
- (3) la electrorrepulsión entre los iones recién generados fuerza las partículas con carga disueltas/suspendidas, hacia y/o a través de la superficie adyacente (tejido) al electrodo.

La aplicación continua de corriente eléctrica impulsa los principios farmacéuticos activos significativamente más hacia los tejidos que lo que se logra con la simple administración tópica. El grado de iontoforesis es proporcional a la corriente aplicada y al tiempo de tratamiento.

La iontoforesis se produce en las preparaciones de base acuosa, donde los iones pueden generarse fácilmente por electrodos. Se pueden usar dos tipos de electrodos para producir iones: (1) electrodos inertes y (2) electrodos activos.

Cada tipo de electrodo requiere medios acuosos que contienen electrolitos. La iontoforesis con un electrodo inerte se rige por el grado de hidrólisis acuosa que puede producir una corriente aplicada. La reacción de electrólisis produce iones hidróxido OH<sup>-</sup> (catódico) o hidronio H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> (anódico). Algunas formulaciones contienen tampones que pueden mitigar los cambios de pH provocados por esos iones. La presencia de ciertos tampones introduce iones de carga similar que pueden competir con el producto de fármaco por los iones generados electrolíticamente, lo que puede disminuir la administración del producto de fármaco (y, por lo tanto, aumentar el tiempo de aplicación requerido). La polaridad eléctrica del electrodo de administración de fármaco depende de la naturaleza química del producto de fármaco, específicamente de su punto pK<sub>a</sub>(s)/isoeléctrico y el pH inicial de la solución de dosificación. Principalmente, es la repulsión electroquímica entre los iones generados por medio de la electrólisis y la carga del producto de fármaco lo que impulsa el producto de fármaco hacia los tejidos. Por lo tanto, la iontoforesis ofrece una

ventaja importante con respecto a la aplicación tópica del fármaco, ya que aumenta la absorción del fármaco. La velocidad de administración del fármaco se puede ajustar variando la corriente aplicada por el experto en la técnica.

Debido a la forma administración sumamente eficaz del proceso iontoforático, los oftalmólogos han reconocido desde hace mucho el valor de la iontoforesis en la administración de moléculas curativas al ojo y en el tratamiento de patologías oculares, ya que el proceso iontoforético no solamente permite la aplicación más rápida de una medicina, sino que también permite una aplicación más localizada y más altamente concentrada de los fármacos.

Se han desarrollado varios dispositivos iontoforéticos oculares, informados en la bibliografía y conocidos a partir de la técnica anterior.

La patente US 3.122.137, presentada el 30 de octubre de 1961 describe un dispositivo iontoforético ocular que consiste en una estructura en forma de montura de gafas de material no conductor y que incorpora una fuente de corriente adaptada para soportarse por el área alrededor de la órbita del ojo, de tal manera que el dispositivo no puede estar en contacto directo con la superficie del ojo. Dicho dispositivo carece de precisión en la administración de la sustancia, debido a sus aspectos estructurales y de diseño rudimentarios.

La patente US 4.564.016, presentada el 13 de agosto de 1984, describe un aparato que tiene una porción en acoplamiento con el ojo, que consiste en una pequeña superficie de aplicación (1 mm de diámetro) aplicado a la esclerótica y que permite densidades muy altas de corriente para iontoforesis focal. Dicho aparato y el método relativo están adaptados en particular para introducir fármacos ionizados en la porción posterior del ojo a través de las barreras celulares que protegen la retina, tales como el epitelio conjuntivo y el epitelio pigmentoso, pero la corriente aplicada mediante este método es ciertamente tóxica para los tejidos implicados.

Más recientemente, la patente US 6.319.240, presentada el 25 de mayo de 1999, propone una mejora del aparato anterior, caracterizada por la presencia de un elemento de contención, tal como un depósito sellado aplicado sobre la esclerótica (con una membrana semipermeable sobre una superficie de aplicación) debajo del párpado, que se llena con el medicamento liberado bajo la influencia de la corriente eléctrica.

El aspecto peculiar de la invención descrita en la patente US 6.442.423, presentada el 5 de febrero de 1999 es un aplicador que tiene una porción receptora que sostiene un portador de hidrogel reemplazable que se carga con el fármaco. La solución proporcionada por esta invención asegura que la solución de fármaco fluida se mantenga en contacto con el ojo durante el proceso iontoforético, de hecho, el manejo de los fluidos para asegurar su contacto con la superficie del ojo es complicado, ya que los fluidos escapan y forman burbujas, lo que reduce la eficacia del proceso iontoforático.

La invención descrita en la patente US 6.154.671, presentada el 4 de enero de 1999 se refiere a un dispositivo para transferir ingredientes farmacéuticos activos en el globo del ojo mediante iontoforesis, caracterizado por un electrodo activo en el depósito, que es un electrodo de superficie dispuesto mirando hacia los tejidos del ojo que quedan en la periferia de la córnea. En este caso, la transferencia obtenida mediante este sistema tiene lugar a través de uno o más tejidos del ojo que se encuentran en la periferia de la córnea, sobre un área de aplicación amplia.

La materia de la invención develada por la patente US 7.164.943, presentada el 3 de junio de 2004 se refiere a un dispositivo de iontoforesis ocular reductor de la irritación provisto de aspectos tales que permiten reducir el tiempo de aplicación sobre el ojo y la irritación consecuente.

Adicionalmente, en las últimas décadas se han producido avances técnicos posteriores en el campo de la iontoforesis, en particular con respecto a dispositivos y aparatos, actualmente en investigación y desarrollo, y enfocados principalmente a varias formulaciones adecuadas para su administración mediante iontoforesis ocular y métodos de uso de la misma.

Se ha descrito el uso de composiciones oftálmicas, posiblemente asociadas a la riboflavina para el entrelazamiento corneal en el tratamiento del queratocono u otros trastornos ectásicos corneales y es materia objeto de la solicitud de patente internacional PCT/IT2009/000392, y la solicitud de patente de prioridad relacionada RM2008A00472. Dichos compuestos a base de riboflavina desvelados facilitan la absorción epitelial asociada al CXL corneal, evitando tener que recurrir a la desepitelización de la córnea, lo que permite una eliminación o reducción corneal no invasiva de la anestesia y una cicatrización subsiguiente rápida sin dolor o posible complicación para los pacientes.

También se conoce, a partir del documento WO2007/025244, un sistema de limpieza en kit y se desvela un método.

Una realización de la presente invención tiene una solución fotosensibilizadora suministrada por una boquilla presurizada al sitio diana. La aplicación específica de la solución está dirigida a un sitio diana de la superficie oral o cutánea. La solución fotosensibilizadora se ilumina con luz sensibilizadora creando especies químicas reactivas. La presión y un disolvente que tiene una elevada concentración de oxígeno o especies de oxígeno mejoran la eficiencia de la eliminación de los patógenos. También se desvelan métodos de uso del sistema dentro de la cavidad oral.

En este documento, el electrodo activo no es transparente a la luz UV, luz visible o luz IR.

Sin embargo, a pesar de los avances más recientes en el campo relevante, todavía existe la necesidad de sistemas de administración más eficientes para liberar composiciones oftálmicas para impregnar el estroma corneal en la práctica del entrelazamiento corneal para el tratamiento del queratocono, y de composiciones oftálmicas adecuadas para el tratamiento del queratocono formuladas específicamente para adaptarse también a la aplicación iontoforética corneal más eficiente.

A continuación se describen nuevos dispositivos y un nuevo método que utilizan la iontoforesis para administrar activamente un compuesto a base de riboflavina al ojo de un mamífero. El dispositivo de acuerdo con la presente invención se centra en el desarrollo de formulaciones de riboflavina y usos de las mismas que se van a emplear en la realización de CXL para tratar el queratocono.

La riboflavina fosfato sódico, usada comúnmente en el entrelazamiento corneal es una molécula de bajo peso molecular, soluble en agua, con carga negativa; dicho conjunto de características la hace potencialmente un blanco adecuado para la iontoforesis catódica como se muestra en la figura 1.

Como ya se ha indicado anteriormente, la iontoforesis es sustancialmente la promoción del movimiento de una sustancia con carga a través de una membrana biológica mediante la aplicación de una corriente eléctrica baja que forma un campo eléctrico; es el resultado de tres mecanismos de transporte: flujos químico, eléctrico y electroosmótico que se explicitan en la siguiente ecuación de Nernst-Planck:

$$\begin{aligned} \text{Flujo}_{\text{total}} &= \text{Flujo}_{\text{pasivo}} + \text{Flujo}_{\text{eléctrico}} + \text{Flujo}_{\text{osmótico}} \\ \text{Flujo}_{\text{total}} &= -D/(dc/dx) + (D.z.V.F.Ci)/(k.T) +/-C.u \end{aligned}$$

Donde:

- D coeficiente de difusión (característica de la membrana biológica)

- dc/dx Gradiente de concentración  
- z = valencia

- V Campo eléctrico

- F constante de Faraday

- k constante de Boltzmann

- T Temperatura

- Ci Concentración del fármaco ionizado

- C Concentración del fármaco

- u Flujo convectivo del agua.

Por simplicidad, se supone que la contribución pasiva es despreciable (véase Prausnitz "Permeability of Cornea, Solera and Conjunctiva: A Literature Analysis for Drug Delivery to the Eye", Journal of Pharmaceutical Sciences/1479, Vol. 87, Nº 12, diciembre de 1998, para valores experimentales).

- Flujo de electrorrepulsión: Depende de la carga (valencia), el campo eléctrico V y la concentración Ci, que son proporcionales a la densidad de corriente I, e inversamente proporcionales a la movilidad de los iones en el fluido u ( $I = u.z.V.Ci$ ). La movilidad del ión depende de varios factores, como la concentración, la interacción entre las propias especies iónicas y entre los iones y la molécula disolvente, el tamaño de la molécula del fármaco cargado, la polaridad del disolvente, etc.

- Flujo electroosmótico: Se produce cuando se aplica un campo eléctrico a través de una membrana y produce un movimiento en gran cantidad del propio disolvente que lleva las especies iónicas o neutras con

la corriente del disolvente. Es proporcional a la concentración de ambas especies iónicas y neutras del fármaco.

A partir de esto se puede simplificar la ecuación de Nernst-Planck como se indica a continuación:

5

$$\text{Flujo}_{\text{total}} = + (D \cdot I \cdot C_i) / (u \cdot k \cdot T) \pm C \cdot u$$

Una de las preocupaciones es la dirección del flujo electroosmótico y la importancia relativa del flujo en comparación con el flujo de repulsión y el pasivo.

10

El flujo electroosmótico es en la dirección de los contraiones de la carga de la membrana. A un pH fisiológico (7,4), la piel, como la mayoría de las membranas biológicas, incluyendo la córnea y la esclerótica, tiene carga negativa. Por lo tanto, el flujo electroosmótico potencia la administración anódica (+) del fármaco con carga positiva mientras que se retarda la administración catódica (-) del fármaco con carga negativa.

15

A pH bajo, sobre  $pI$ , el valor isoelectrónico de la córnea y la esclerótica que se considera que es 4 (véase Huang y col., Biophysical Journal, 1999) y comparable a los valores  $pI$  de la superficie de la piel que varía de 3 a 4, la superficie se vuelve positiva y se invierte el flujo electroosmótico. Eso explica la importancia de la tamponación, que además del hecho de que protege contra el daño conjuntivo y corneal (el ojo puede tolerar un intervalo bastante amplio de pH y las soluciones oftálmicas pueden variar de pH 5,6 a 11,5, pero el intervalo útil para prevenir el daño corneal es de 6,5 a 8,5), pero mantiene la contribución relativa de cada flujo a un nivel constante. También garantiza un número estable de especies iónicas en la solución si se mantiene una corta duración de la corriente aplicada.

20

En vista de lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar un dispositivo de iontoforesis innovador para la administración de una formulación de producto específica adaptada a la impregnación asociada a CXL y el posterior tratamiento con UV para obtener el entrecruzamiento de las proteínas del estroma corneal.

25

La presente invención se define en la reivindicación 1.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención aquí presentada es un dispositivo de iontoforesis ocular para administrar una solución de riboflavina a la córnea, comprendiendo el dispositivo:

30

- un depósito que contiene la solución de riboflavina que es adecuado para situarse sobre el ojo;
- un electrodo activo dispuesto en el depósito; y
- un electrodo pasivo.

35

El electrodo pasivo se pone sobre la piel del sujeto, en cualquier parte del cuerpo, preferiblemente en las proximidades cercanas al ojo, tales como la frente, las mejillas o el cuello.

También se proporciona un método de tratamiento del queratocono mediante iontoforesis ocular, que no forma parte de la invención, en el que, a fin de administrar la solución de riboflavina para realizar el entrelazamiento corneal, se coloca un dispositivo iontoforético sobre el ojo, comprendiendo el dispositivo un depósito que contiene la solución de riboflavina con un pH inicial de aproximadamente 4-5, sin tampón o con un contenido mínimo de tampón, siendo el depósito adecuado para situarse sobre el ojo, y que tiene un electrodo activo situado en el depósito, y un electrodo pasivo; el movimiento de la solución se impulsa por una corriente catódica aplicada durante 0,5 a 5 minutos, preferiblemente de 1 a 3 minutos, a una intensidad de 2 mA, preferiblemente 1 mA.

45

Adicionalmente, en un tercer aspecto, se proporciona un dispositivo de iontoforesis ocular que comprende:

- a) un depósito que contiene la solución de riboflavina, extendiéndose el depósito a lo largo de una superficie destinada a cubrir una porción de la superficie del globo ocular y dotado de un elemento de enjuague para eliminar el exceso de solución de riboflavina al final del procedimiento de iontoforesis;
- b) una estructura de electrodo activo hecha de un material transparente a la luz UV asociado al depósito a fin de suministrar un campo eléctrico dirigido a través de la solución de riboflavina y hacia una superficie del ojo, donde la solución de riboflavina se administra por vía transcorneal a través de la superficie del ojo mediante iontoforesis, permitiendo el material transparente la irradiación de la solución de riboflavina inmediatamente de la aplicación de la corriente.

55

De acuerdo con la presente invención, la estructura de electrodo está hecha de un material eléctricamente

conductor, tal como acero inoxidable, materiales ferrosos, materiales no ferrosos, tales como aluminio, cobre, tungsteno, plata, oro, carbón, polímeros conductores (conductores naturalmente o cargados con partículas conductoras).

5 El electrodo puede estar hecho de una malla, una placa perforada con perforaciones pequeñas o cualquier estructura semicontinua con orificios, suficientemente grandes para permitir que se transmita la luz UV.

De forma ideal, el electrodo puede hacerse de una parte plástica transparente continua, chapada sobre el lado del depósito con una malla o con líneas delgadas de materiales, que pueden imprimirse usando técnicas de serigrafía o  
10 de impresión por tampón.

El electrodo está conectado a un generador de corriente continua que administra una corriente continua de 0,5 a 2 mA a una tensión adaptada a la impedancia del cuerpo y de la solución de riboflavina. A su vez, el generador está conectado a un electrodo de retorno, situado en cualquier parte del cuerpo, para cerrar el circuito eléctrico.

15 El dispositivo de electrodo está colocado idealmente a una distancia de 1 a 6 mm de la córnea central o, preferiblemente, a una distancia de 4 a 5 mm.

De la experimentación, ha de apreciarse que, durante el tiempo de aplicación de la iontoforesis, el pH aumenta sólo en las inmediaciones del electrodo y, por lo tanto, lejos de la superficie del ojo. Como consecuencia, de acuerdo con  
20 la presente invención, el valor de variación del pH en la superficie del ojo se puede controlar modificando la distancia del electrodo desde la superficie del ojo.

La distancia del electrodo desde la superficie del ojo se aumenta durante un mayor tiempo de aplicación iontoforética, minimizando de esta manera el aumento del pH en la superficie del ojo.  
25

En una realización particular de la presente invención, la estructura del electrodo es como una malla o superficie que comprende un número suficiente de orificios por lo que el electrodo es semitransparente a UV a la longitud de onda apropiada de 365 nm (figura 4).

30 En otra realización particular, la estructura de electrodo tiene la forma de un anillo, que tiene en su centro una lente transparente divergente, que permite una superficie de iluminación con un diámetro de 8 mm a una distancia de 10 mm (figura 5).

35 En otra realización particular, la estructura de electrodo es un disco, rodeado con una lente anular divergente, que permite una superficie de iluminación con un diámetro de 8 mm a una distancia de 10 mm (figura 6).

En otra variante, la estructura de electrodo es un disco con diámetro de 10 mm rodeado por una lente anular divergente que permite una superficie de iluminación con diámetro de 8 mm a una distancia de 10 mm, teniendo las  
40 paredes del dispositivo un ángulo alfa que está entre 60° y 20°, preferiblemente entre 30° y 20°, para evitar una refracción excesiva de la luz incidente (figura 7).

De acuerdo con la presente invención, el dispositivo de iontoforesis tiene forma circular con un diámetro interno de 8-12 mm, preferiblemente 10 mm, hecho de materiales no eléctricamente conductores, tales como un plástico. El  
45 lado proximal del dispositivo, que está en contacto con la córnea o el limbo en la periferia de la córnea, puede estar hecho de un material diferente, tal como un material elastomérico, permitiendo este aspecto acomodar pequeños cambios en la geometría del ojo, de modo que puede ajustarse perfectamente sobre la superficie del ojo, evitando fugas de fluido.

50 En la periferia de la estructura del dispositivo, se disponen una segunda pared circular con un extremo abierto en el lado del ojo y un extremo cerrado en el lado del electrodo y medios para formar un vacío ligero en la cámara anular exterior (véase la figura 1).

La superficie distal de esta cámara anular corresponde al área *pars plana* del ojo, con un diámetro interno de 12 mm  
55 y un diámetro externo de 18 mm, preferiblemente 16 mm, o más preferible 14 mm.

Cuando el dispositivo está en su lugar sobre el ojo, se establece un ligero vacío en esta cámara para mantener en su lugar el dispositivo durante la aplicación.

ESTRUCTURA DEL ELECTRODO

Se usa el mismo material plástico transparente, tal como polimetacrilato, policarbonato, cicloolefina, polimetilpenteno, poliestireno, para conformar una lente divergente o convergente que permita la iluminación de la 5 córnea central, con un diámetro de 8 a 10 mm.

La lente puede situarse centralmente o en la periferia del electrodo, o alrededor del electrodo.

Cuando se sitúa alrededor del electrodo, la superficie del electrodo se maximiza.

10

La estructura del dispositivo con sus paredes y el electrodo forman un depósito, estando un extremo abierto en contacto con el ojo y un extremo cerrado, en el que se sitúa el electrodo.

Ventajosamente, las paredes del dispositivo pueden fabricarse de un material no transparente a la longitud de onda 15 del tratamiento dada para evitar la irradiación de la periferia de la córnea o la estructura del limbo.

El tiempo de aplicación del dispositivo sobre la córnea consiste en 0,5 a 5 minutos de aplicación de corriente seguido inmediatamente de un tiempo de irradiación UV de 5 a 30 minutos a una potencia de 3 a 30 mW/cm<sup>2</sup>.

20 Antes de la aplicación de la luz se purga el contenido de riboflavina en el depósito.

Finalmente, es útil señalar que el dispositivo de acuerdo con la presente invención puede aplicarse a cualquier solución ionizada, con carga positiva o negativa, lo que inducirá el entrelazamiento del colágeno tras la aplicación de luz UV y/o luz visible y/o luz IR.

25

LISTA DE REFERENCIAS EN LOS DIBUJOS:

1. Pared interna
2. Electrodo activo
3. Cámara anular
4. Resorte
5. Jeringa
6. Válvula de retención
7. Plástico transparente
8. Depósito
9. Medio para irradiar la superficie de la córnea
10. Lente

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de iontoforesis ocular para administrar a la córnea cualquier solución de fármaco ionizado, tal como una solución de riboflavina, que comprende, en combinación:
- 5
- un depósito (8) adaptado para contener una solución de riboflavina que es adecuado para situarse simplemente sobre el ojo;
  - un electrodo activo (2) dispuesto en o sobre el depósito (8);
  - un electrodo pasivo, adecuado para situarse sobre la piel del sujeto, en cualquier parte del cuerpo,
  - 10 preferiblemente muy inmediato al ojo, tal como en la frente, las mejillas o el cuello;
  - medios (10) para irradiar la superficie de la córnea con la luz adecuada, tal como luz UV, para obtener el entrelazamiento corneal después de la administración del fármaco o de la riboflavina;
- caracterizado por que** dicho depósito (8) y dicho electrodo activo (2) son transparentes a la luz UV y/o a la luz visible y/o a la luz IR.
- 15
2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** comprende medios para proporcionar una corriente catódica que tenga una intensidad de 2 mA, preferiblemente 1 mA.
- 20
3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** comprende medios para proporcionar una corriente catódica durante 0,5 a 5 minutos, preferiblemente de 1 a 3 minutos.
4. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el depósito (8) que contiene la solución de riboflavina se extiende a lo largo de una superficie que cubre una porción de la superficie del globo ocular y dotada de un elemento de enjuague para eliminar el exceso de solución de riboflavina.
- 25
5. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho electrodo activo (2) tiene una estructura hecha de un material transparente a la luz UV asociada al depósito (8) a fin de suministrar un campo eléctrico dirigido a través de la solución de riboflavina y hacia una superficie del ojo donde la solución de riboflavina se administra por vía transcorneal a través de la superficie del ojo mediante iontoforesis, siendo adecuado el material transparente para permitir la irradiación de la solución de riboflavina.
- 30
6. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la estructura de electrodo (2) tiene una estructura discontinua hecha de un material eléctricamente conductor, tal como acero inoxidable, materiales ferrosos, materiales no ferrosos, tales como aluminio, cobre, tungsteno, plata, oro, carbón, polímeros conductores naturalmente conductores o cargados con partículas conductoras.
- 35
7. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación anterior, **caracterizado por que** dicho electrodo activo (2) está hecho de una malla o de una placa perforada o de cualquier estructura semicontinua con aberturas suficientemente grandes para permitir que se transmita la luz UV.
- 40
8. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** dicho electrodo activo (2) está constituido por una parte plástica transparente continua que, en el lado del depósito (8) está dotada de una malla chapada o con líneas delgadas chapadas de materiales conductores.
- 45
9. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** dicho electrodo activo (2) está conectado a un generador de corriente continua adaptado para administrar una corriente continua de 0,5 a 2 mA, a una tensión adaptada a la impedancia del cuerpo y de la solución de riboflavina; estando dicho generador, a su vez, conectado a dicho electrodo de retorno pasivo situado en cualquier parte del cuerpo para cerrar el circuito eléctrico.
- 50
10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se coloca a una distancia de 1 a 6 mm de la córnea central o, preferiblemente, a una distancia de 4 a 5 mm.
- 55
11. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la estructura de electrodo es una malla o una superficie que comprende un número suficiente de orificios, a fin de que sea semitransparente a la UV a la longitud de onda apropiada de 365 nm.
12. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la estructura de electrodo tiene

una forma de anillo, que tiene en su centro una lente transparente divergente (10) que permite una superficie de iluminación con un diámetro de 8 mm a una distancia de 10 mm.

13. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la estructura de electrodo es un disco, rodeado por una lente anular divergente (10) que permite una superficie de iluminación de 8 mm de diámetro a una distancia de 10 mm; estando la lente (10) situada alrededor del electrodo, la superficie del electrodo no se obstaculiza.
14. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la estructura de electrodo es un disco con diámetro de 10 mm, rodeado por una lente anular divergente (10) que permite una superficie de iluminación con diámetro de 8 mm a una distancia de 10 mm, teniendo el dispositivo las paredes situadas con un ángulo de alfa.
15. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** tiene forma circular con un diámetro interno de 8 a 12 mm, preferiblemente 10 mm, hecho de materiales no conductores eléctricamente, tales como plástico.
16. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** su lado proximal está adaptado para situarse en contacto con la córnea o el limbo en la periferia de la córnea; estando dicho lado proximal hecho de un material diferente, tal como un material elastomérico, para alojar pequeños cambios en la geometría del ojo, a fin de que pueda ajustarse perfectamente sobre la superficie del ojo, evitando fugas de fluido.
17. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el depósito (8) tiene forma anular y en la periferia del dispositivo se proporciona una segunda pared circular que tiene un extremo abierto en el lado del ojo y un extremo cerrado en el lado del electrodo, a fin de formar una cámara anular externa (3) para el depósito (8); estando proporcionados adicionalmente unos medios (4, 5, 6) para formar un vacío en la cámara anular externa para mantener el dispositivo en su lugar sobre el ojo durante la aplicación.
18. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación anterior, **caracterizado por que** la superficie distal de dicha cámara anular (3) corresponde al área *pars plana* del ojo, con un diámetro interno de 12 mm y un diámetro externo de 18 mm, preferiblemente 16 mm o, más preferible, 14 mm.
19. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 12 o 13 o 14, **caracterizado por que** se usa un material plástico transparente, tal como polimetacrilato, policarbonato, cicloolefina, polimetilpenteno, poliestireno, para conformar una lente divergente o convergente (10) que permita una iluminación de la córnea central, con un diámetro de 8 a 10 mm.
20. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el dispositivo tiene una estructura con paredes que, junto con el electrodo activo (2), forman un depósito (8) con un extremo abierto que está en contacto con el ojo y un extremo cerrado en el que se sitúa el electrodo (2).
21. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** está dotado de unos medios (4, 5, 6) para purgar el depósito (8) de su contenido.
22. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado por que** el ángulo alfa es entre 60° y 20°, preferiblemente entre 30° y 20° para evitar la refracción excesiva de la luz incidente.
23. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la distancia del propio electrodo y la superficie del ojo puede modificarse controlando el valor del pH en el ojo, ya que durante la iontoforesis el pH aumenta sólo en las inmediaciones del electrodo y, por lo tanto, lejos de la superficie del ojo.
24. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** al menos una de la pared interna (1) y/o la pared de la cámara anular (3) están fabricadas con un material no transparente a la longitud de onda de tratamiento dada, para evitar la irradiación de la periferia de la córnea o la estructura del limbo.

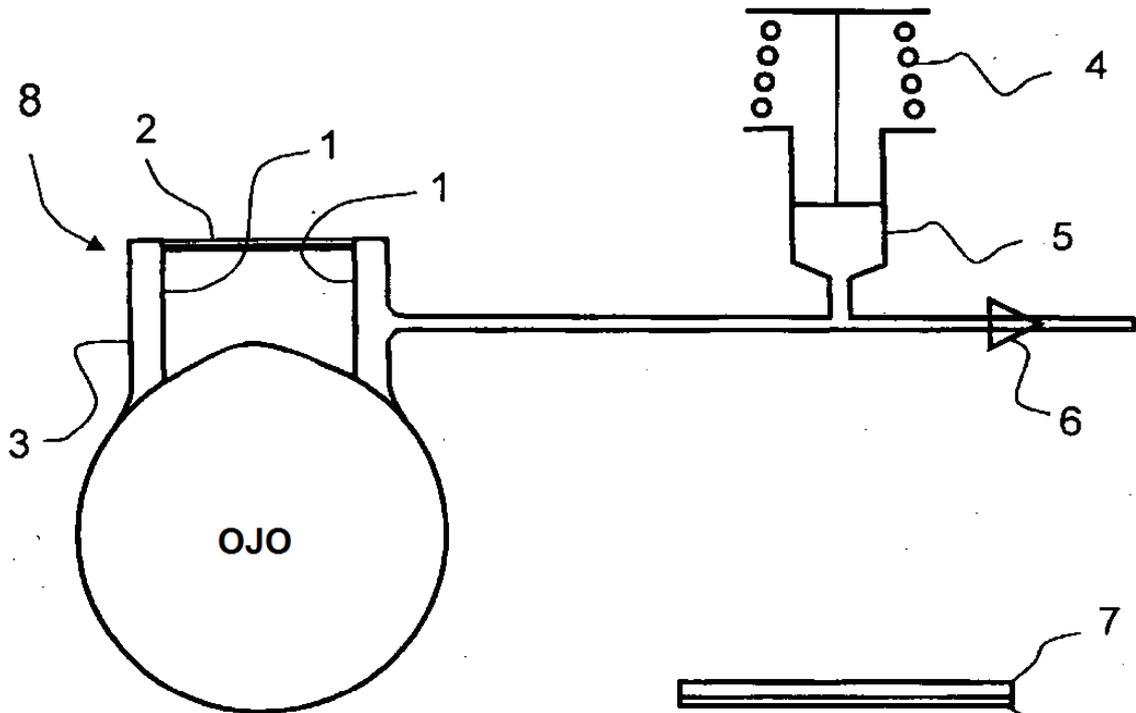


Fig. 1

Fig. 2

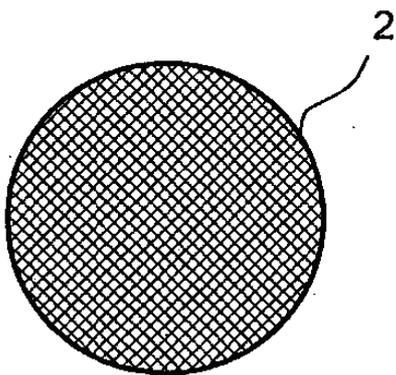


Fig. 3A

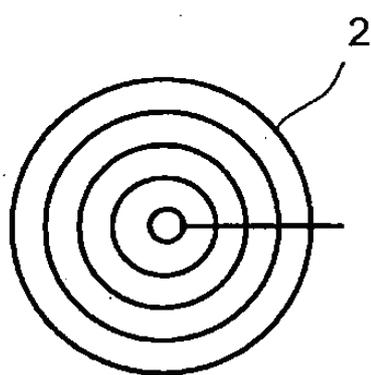


Fig. 3B

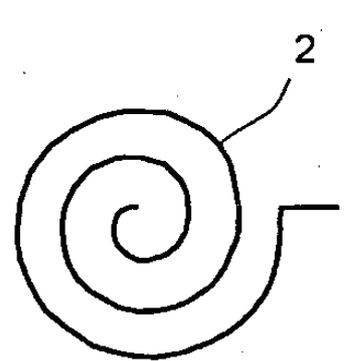


Fig. 3C

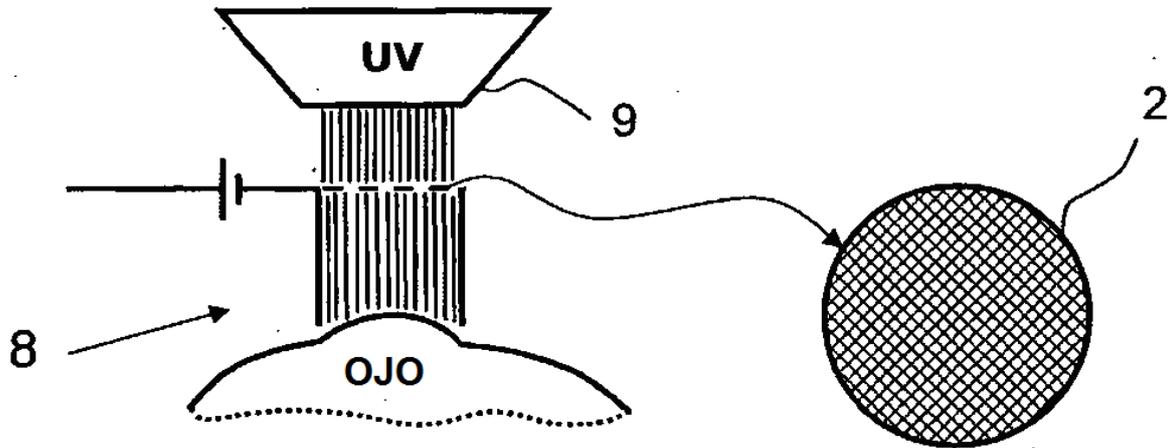


Fig. 4

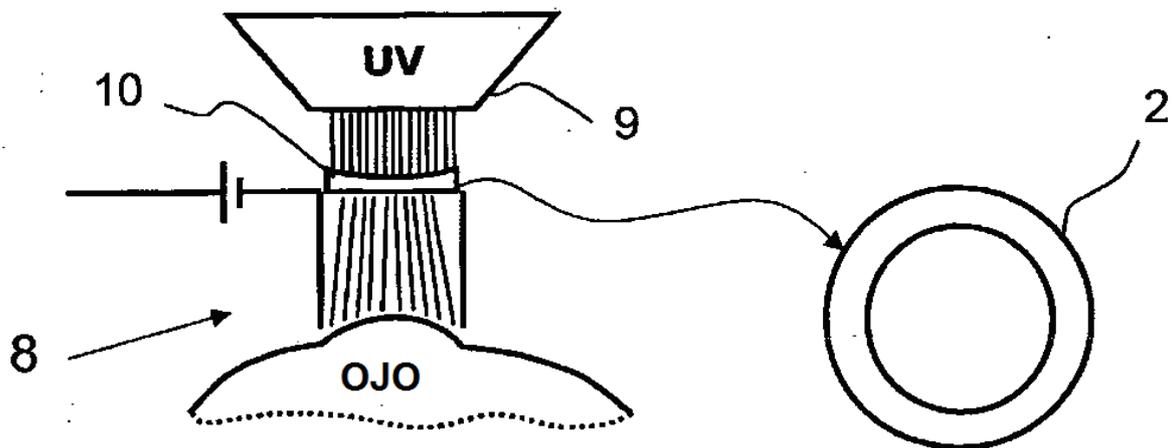


Fig. 5

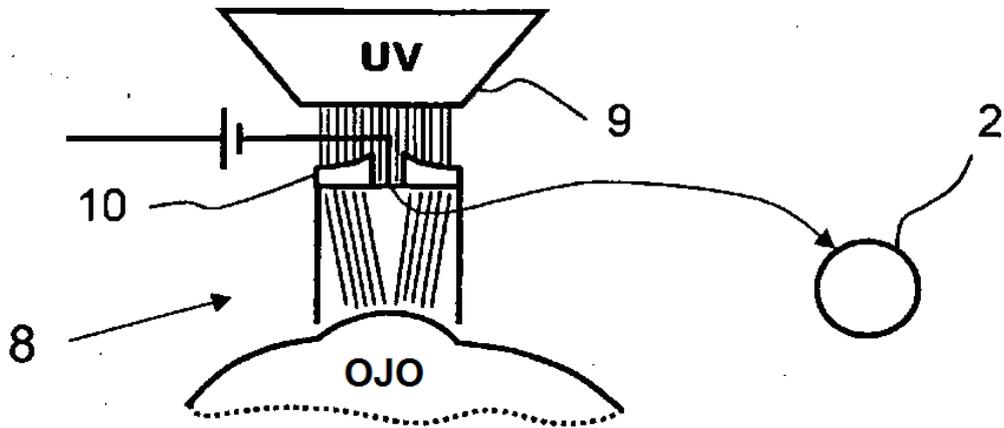


Fig. 6

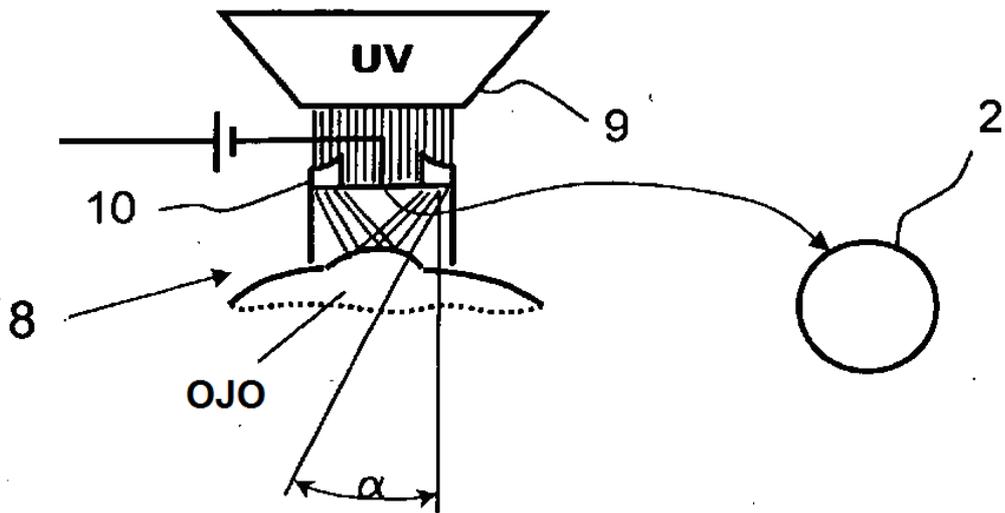


Fig. 7