(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 544 657**

(51) Int. CI.:

A61N 1/30 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2006 E 06849527 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 1965857**

(54) Título: **Dispositivo de iontoforesis ocular**

(30) Prioridad:

29.11.2005 US 740592 P
09.12.2005 US 297942
06.01.2006 FR 0600132

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.09.2015

(73) Titular/es:

EYEGATE PHARMA SA (100.0%)
TOUR DE L'HORLOGE, 4 PLACE LOUIS ARMAND
75012 PARIS, FR

(72) Inventor/es:

ROY, PIERRE

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

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 de iontoforesis ocular

Campo de la invención

La invención se refiere al suministro de medicamentos a tejidos oculares mediante iontoforesis.

La iontoforesis ocular consiste típicamente en aplicar un campo eléctrico a sustancias activas con el objetivo de guiarlas, una vez ionizadas, hacia determinados tejidos oculares objetivos. Con este objetivo, un primer electrodo, denominado como electrodo "activo", aplica un campo eléctrico a un medio conductor eléctrico que contiene los principios activos colocados adyacentes al ojo, y un segundo electrodo, denominado electrodo "pasivo", sirve como un electrodo de retorno que permite que el circuito eléctrico se cierre a través del cuerpo del paciente.

La técnica de iontoforesis es por lo tanto una técnica no invasiva, que supera los inconvenientes de técnicas anteriores para suministrar sustancias al ojo, tales como el suministro tópico mediante colirios (ineficientes en la mayoría de las aplicaciones terapéuticas); inyecciones alrededor del ojo (traumáticas, con riesgo de infección, sangrado, cataratas, desprendimiento de la retina, que implican una dilución rápida); insertos - similares a las lentes o sacos conjuntivales - en la forma de receptáculos de medicamentos colocados sobre la superficie ocular (necesitan una tolerancia ocular a largo plazo, con riesgo de expulsión, conformidad del paciente); implantes intraoculares (necesitan de cirugía, tratamiento costoso, necesitan una sustitución regular, no hay posibilidad de disminuir o acelerar el tratamiento una vez implantado).

Antecedentes de la invención

El documento US 3,122,137 describe un aplicador de iontoforesis aplicado sobre la órbita y no sobre la superficie del ojo y que incorpora la fuente de corriente. No propone medios para mantener el ojo abierto y se considera que una gran parte del producto se suministra, además, a la circulación sistémica, debido a una falta de precisión en la colocación del dispositivo.

Los dispositivos de iontoforesis descritos en los documentos US 5,522,864 y US 6,101,411 tienen los mismos inconvenientes.

El documento US 4,564,016 describe un dispositivo que tiene una pequeña superficie de aplicación (diámetro de 1 mm), aplicado sobre la esclerótica y que permite densidades de corriente muy altas (entre 50 y 2000mA/cm2) para la "iontoforesis focal". Estos valores deben ser tóxicos para los tejidos afectados, como se confirmó en el artículo de Maurice en Ophthalmology (Enero 1986, vol 93, número 1) titulado "Iontophoresis of fluorescing into the posterior segment of the rabbit eye."

Por último, el documento US 6,154,671, describe el principio de un dispositivo para suministrar todo tipo de sustancias activas con seguridad y precisión mediante iontoforesis, y por lo tanto responde a la mayor parte de la problemática de la iontoforesis para la oftalmología.

Más recientemente, el documento US 6,319,240 propone una mejora de los métodos anteriores con un receptáculo sellado aplicado sobre la esclerótica (con una membrana semipermeable sobre el lado de la aplicación) bajo el párpado. La membrana semipermeable de este dispositivo se supone que limite el efecto de arco entre el electrodo y la superficie del ojo que podría ocurrir debido al limitado grosor y la pequeña superficie del dispositivo.

El documento US 6,442,423 describe un dispositivo donde el producto se moldea en un gel y se aplica sobre la córnea.

Todos los dispositivos anteriores se implementan para suministrar sustancias a través de la córnea o la esclerótica, con el objetivo de alcanzar algunos tejidos determinados.

Sin embargo, existe una necesidad de mejorar la eficacia y disminuir el tiempo de aplicación de algunas terapias implementadas mediante iontoforesis.

Por ejemplo, la terapia del glaucoma mediante iontoforesis necesita mejorarse.

El glaucoma se caracteriza por una elevada presión intraocular (IOP, conocida además como hipertensión ocular).

El glaucoma se clasifica como "glaucoma de ángulo abierto", que resulta de una disminución de la permeabilidad del humor acuoso a través de la red trabecular, o como "glaucoma de ángulo cerrado" que resulta de la desviación del iris hacia delante de manera que el ángulo de la cámara anterior se obstruye o es congénito.

La forma congénita de glaucoma raramente responde a la terapia y se trata más comúnmente con cirugía, pero no por medios de iontoforesis.

Se conoce que la IOP elevada puede controlarse al menos parcialmente al administrar fármacos que reducen la producción de humor acuoso dentro del ojo, tal como los beta-bloqueadores o inhibidores de la anhidrasa carbónica, o que aumentan el flujo del humor acuoso del ojo, tal como los mióticos o los simpaticomiméticos.

Estos enfoques farmacológicos ayudan a restaurar la IOP a un estado normotenso al inhibir la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar, o al facilitar el flujo trabecular o uveoescleral del humor acuoso.

Con este objetivo, la mayoría de los fármacos se administran tópicamente (colirios) para evitar efectos sistémicos asociados.

Aunque una gran variedad de tratamientos farmacéuticos para disminuir la IOP están disponibles para el paciente con glaucoma, estos tratamientos están limitados en términos de eficacia o de efectos secundarios.

Adicionalmente, los dispositivos de iontoforesis anteriores no están diseñados específicamente para tratar el glaucoma.

Un primer objetivo de la invención es proporcionar un dispositivo de iontoforesis ocular que conduce a un aumento de la concentración de fármacos suministrados hacia el tejido intraocular, lo que mejora por ejemplo el tratamiento del glaucoma.

Otro objetivo de la invención es alcanzar el primer objetivo al proporcionar un dispositivo de iontoforesis diseñado para disminuir la pérdida de medicamentos antes que alcancen los tejidos objetivos, al limitar los riesgos de absorciones de los medicamentos por intermediarios y/o al aumentar la conducción de los medicamentos ionizados, para entonces tratar más suficientemente los tejidos intraoculares.

Otro objetivo de la invención es disminuir el tiempo necesario para administrar una cantidad determinada de sustancias mientras se administra la misma cantidad de sustancias activas.

El documento US-A-2002/016575 describe la materia anterior más relevante. La invención se define en la reivindicación 1.

Breve descripción de las figuras

Otras características, objetivos, y ventajas de la invención se hacen más evidentes al leer la descripción más abajo, la que se ilustra por las siguientes figuras:

La Figura 1 muestra una vista esquemática en sección transversal de un sistema de iontoforesis de acuerdo con la invención, en funcionamiento sobre un globo ocular.
Las Figuras 2A a 2E muestran diversas formas y áreas de las superficies de aplicación de los dispositivos sobre un ojo, de acuerdo con la invención.
La Figura 3 muestra una vista en perspectiva de un dispositivo de acuerdo con una primera modalidad de la invención.
La Figura 4 muestra una vista en perspectiva de un dispositivo de acuerdo con una segunda modalidad de la invención.
La Figura 5 muestra una sección transversal longitudinal del dispositivo de acuerdo con la primera modalidad una vez aplicado sobre el globo ocular.
La Figura 6 muestra una sección transversal longitudinal del dispositivo de acuerdo con la segunda modalidad una vez aplicado sobre el globo ocular.
La Figura 7 muestra una sección transversal longitudinal de un dispositivo particular de acuerdo con la segunda modalidad una vez aplicado sobre el globo ocular.
La Figura 8 muestra una sección transversal longitudinal de otro dispositivo particular de acuerdo con la segunda modalidad una vez aplicado sobre el globo ocular.
La Figura 9 muestra una sección transversal longitudinal de otro dispositivo particular de acuerdo con la segunda modalidad.
Las Figuras 10A a 10C muestran diferentes formas para la porción flexible del receptáculo de un dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la invención.
Las Figuras 11 y 12 muestran respectivamente dos tipos de dispositivos de acuerdo con una tercera modalidad del dispositivo de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la invención

Con referencia a la Figura 1, un sistema de iontoforesis ocular comprende un dispositivo de iontoforesis que incluye un electrodo activo 10, un receptáculo 20 (definido en este dispositivo como un cuerpo vacío 21 en una pared exterior 24), una parte posterior 70, y al menos una sustancia activa 30 contenida en un medio 35 almacenados en el receptáculo 20, y un electrodo pasivo 40 que permite que el circuito eléctrico se cierre a través del cuerpo del paciente, una fuente de energía eléctrica 300 que suministra DC a los electrodos 10 y 40.

La fuente de energía 300 para generar una diferencia de potencial eléctrico puede alojarse dentro del dispositivo iontoforético ocular, o alternativamente, puede asociarse de manera remota con el dispositivo iontoforético ocular a través de un conducto eléctrico convencional 60. La fuente de energía preferentemente suministra corriente directa constante de bajo voltaje que no excede los 20 mA/cm^{2}preferentemente que no excede los 10 mA/cm^2 (en dependencia de la superficie del dispositivo) para generar una diferencia de potencial eléctrico.

El electrodo activo 10 se coloca próximo al fondo 3 del receptáculo 20 al adaptarse a él o al formarse directamente en éste (*por ejemplo*, mediante galvanoplastia). En una alternativa, el receptáculo 20 y la unidad formada por el electrodo 10 y la parte posterior 70 son piezas diferentes, dicha unidad se coloca entonces sobre el receptáculo 20 justo antes de implementar la iontoforesis.

El electrodo activo 10 puede estar constituido por una superficie, por un alambre (similar a un alambre en lazo en un corto circuito), por una rejilla o conjunto estructurado para suministrar un campo homogéneo, o por una superficie (*es decir,* una película o una placa). Si el electrodo activo 10 está constituido por una superficie, su forma puede ser sustancialmente la misma que la del fondo 3 del cuerpo vacío 21 del receptáculo 20.

El electrodo activo 10 se coloca de manera que esté en una estrecha relación eléctrica con el contenido del receptáculo 20. El electrodo activo 10 puede entonces colocarse en el fondo 3 del receptáculo 20 (ver la Figura 1), o puede separarse del contenido del receptáculo 20 mediante una capa de protección formada sobre el electrodo 10 como se describe en el documento FR 2 869 531, o por una pared extrema proporcionada entre el electrodo activo 10 y el receptáculo 20.

El electrodo activo 10 puede colocarse paralelo a la superficie de aplicación 2 del receptáculo 20, para tener más eficacia sobre los tejidos a tratar.

Opcionalmente, el electrodo 10 tiene una forma cóncava predefinida complementaria a la superficie convexa del globo ocular para mantener una distancia sustancialmente constante con la superficie del globo ocular 500.

El electrodo activo 10 se dispone favorablemente, en funcionamiento, para presentar una densidad de corriente de aproximadamente 10 mA/cm^2 o menor, y para polarizarse (*es decir,* activarse o energizarse por una fuente de corriente eléctrica o voltaje) durante aproximadamente 10 minutos o menos.

El electrodo activo 10 puede formarse directamente en el fondo 3 o sobre una pared extrema del receptáculo 20. Para este propósito, es posible usar una de las siguientes técnicas:

- galvanoplastia para formar la capa conductora con un material conductor para formar por ejemplo una película metálica;
- depositar una tinta llena con un material eléctricamente conductor con el objetivo de formar la capa conductora;
- depositar una película sólida, de acetato por ejemplo, llena con un material eléctricamente conductor para formar la capa conductora; y
- sobremoldear polímeros llenos respectivamente con un material eléctricamente conductor para formar capas conductoras.

Una capa protectora se forma opcionalmente sobre el electrodo activo 10, para protegerlo o para proteger las sustancias activas 30 de los contaminantes metálicos, como se describe en el documento FR 2 869 531.

El dispositivo se dispone favorablemente de tal manera que la distancia entre el electrodo activo 10 y la superficie ocular se escoge para evitar cualquier daño al tejido ocular debido a la corriente eléctrica. Por lo tanto, esta distancia puede escogerse aproximadamente o mayor que 4 mm a partir de la superficie ocular, la corriente del electrodo activo 10 de la invención favorablemente no excede los 10 mA/cm^2, y el tiempo de aplicación preferentemente no excede los 10 minutos para conservar la función de la película lagrimal.

El medio 35 alojado en el receptáculo 20 se fabrica preferentemente a partir de un material capaz de retener temporalmente las sustancias activas 30. El medio 35 puede comprender, por ejemplo, un miembro de un gel natural o sintético, un elemento natural o reticulado que tiene una pluralidad de un retículo, como la espuma sintética que es

compatible tanto geométricamente como en su composición con las aplicaciones oculares para recibir las sustancias activas 30 en solución, o una sola solución. El medio conductor eléctrico, como agua o hidrogel, puede, además, colocarse en el receptáculo 20 con el objetivo de guiar y conducir el campo eléctrico a través del receptáculo 20 a la superficie del globo ocular 500.

Las sustancias activas 30 son preferentemente un medicamento o fármaco presente en una concentración entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 10 mg por ml de medio 35, y el medio 35 puede tener un pH en el intervalo de entre aproximadamente 6.5 y aproximadamente 8.5.

El medio 35 puede, además, contener agentes suplementarios, tales como electrolitos, aditivos de estabilidad, aditivos para conservar los medicamentos, amortiguadores para regular el pH, agentes de PEGilación, y cualquier otro agente que, cuando se asocian, deben aumentar su tiempo de vida media o biodisponibilidad intraocularmente.

Las sustancias activas 30 son ionizables por sí mismas o están en una forma que facilita su ionización. Por lo tanto, es posible unir las sustancias activas a los aditivos que presentan iones de terminación, tales como polímero, dendrímero, microesfera o nanopartícula de polímero, o liposoma (la sustancia activa se contiene entonces en el núcleo acuoso y no en la pared del liposoma). Otros diversos ejemplos de técnicas para mejorar la ionización de las sustancias activas deben encontrarse, además, en "Progress in retinal and eye research" de Le Bourlais y otros (Vol. 17, núm. 1, p 33-58, 1998; "Ophthalmic drug delivery systems - recent advances"), en "Recent developments in ophthalmic drug delivery" de Ding (PSTT Vol. 1, núm. 8 Noviembre 1998) y en "European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics" de Lallemand y otros (2003, "Cyclosporine A delivery to the eye: A pharmaceutical challenge").

El electrodo pasivo 40 puede colocarse en el área adyacente del electrodo activo 10 (con el objetivo de "cerrar" la corriente a través del cuerpo), por ejemplo sobre una oreja, sobre la frente, sobre el cuello, o sobre una mejilla. Al igual que el electrodo activo 10, el electrodo pasivo 40 puede comprender un ánodo o un cátodo en dependencia de si las sustancias activas 30 son catiónicas o aniónicas.

El cuerpo vacío 21 del receptáculo 20 se abre sobre una superficie de aplicación 2 destinada a recibir una determinada parte de la superficie del globo ocular 500.

La superficie de aplicación 2 está limitada al menos parcialmente por una línea exterior curva convexa 4 a partir de la cual la pared exterior 24 se extiende divergentemente (ver además la Figura 3).

Opcionalmente, esta línea exterior 4 puede ser sustancialmente un arco de un círculo, un lazo como un círculo.

La pared exterior 24 puede diseñarse para tener un ángulo de inclinación "α" sustancialmente constante a partir del eje óptico 1 del globo ocular 500. La pared exterior 24 delimita una forma ahusada con una sección transversal que aumenta progresivamente al alejarse de la superficie de aplicación 2.

Opcionalmente, la superficie de aplicación 2, además, está limitada al menos en parte por una línea interior 5 a partir de la que se extiende una pared interior 26 (ver la Figura 4). Esta línea interior 5 puede curvarse sustancialmente cóncava, como un arco de círculo, un lazo, o un círculo.

La pared interior 26 se extiende a partir de la línea interior 5 convergentemente, paralelamente o divergentemente con respecto al eje óptico 1. La pared interior 26 puede diseñarse para tener un ángulo de inclinación "β" sustancialmente constante a partir del eje óptico 1.

Las Figuras 2A a 2E muestran formas particulares que se le puede dar a una superficie de aplicación 2 del receptáculo 20, tal como un anillo completo (Figura 2A), una forma de disco (Figura 2B), una forma que constituye una porción de un anillo (Figura 2C), una forma de elipse (Figura 2D), o una forma de ojo (Figura 2E). Pueden escogerse otras formas en dependencia del área ocular escogida para recibir las sustancias activas 30. Estas diferentes formas deben estar cercanas o ser mayores que la forma y el área de la superficie ocular a tratar. En un caso particular, estas formas reproducen la superficie ocular a tratar.

El receptáculo 20 está limitado, además, en su fondo por una superficie 3, adyacente al electrodo 10.

La(s) pared(es) del receptáculo 20 se fabrica(n) de un material aislante eléctricamente, tal como materiales plásticos, material de silicona, polímero, o cualquier otro material equivalente.

La Figura 3 muestra una vista en perspectiva de un receptáculo 20 sin pared interior 26, que tiene una forma ahusada alrededor de dicho eje óptico 1.

La Figura 4 muestra una vista en perspectiva de un receptáculo 20 con una pared interior 26 y una pared exterior 24

cada una de las cuales tiene una forma ahusada, divergente del eje óptico 1 en, respectivamente, un ángulo "β" y un ángulo "α". El cuerpo vacío 21 se localiza entonces entre la pared interior 26 y la pared exterior 24.

Alternativamente, el receptáculo 20 se define como una porción de la dicha forma ahusada. Esta porción puede encontrarse en primer lugar al cortar transversalmente el receptáculo 20 de la Figura 4 en dos porciones (como se ilustra en la Figura 4: los cortes son a lo largo de las superficies 101 y 102). En segundo lugar, se proporcionan después algunas paredes adicionales a lo largo de las superficies de corte 101 y 102, para cerrar una de las dos porciones. Por ejemplo, se obtiene un receptáculo 20 que tiene una superficie de aplicación 2 como se muestra en la Figura 2C.

Alternativamente, este último receptáculo 20 puede obtenerse al moldearlo integralmente.

La forma y el área de la dicha superficie de aplicación 2 a cubrir por la superficie del globo ocular 500 pueden determinarse por los límites de accesibilidad del receptáculo y la naturaleza del tejido intraocular a tratar.

Por lo tanto, puede escogerse la superficie de aplicación 2 más grande para suministrar las sustancias activas 30 a los tejidos intraoculares, con el objetivo de maximizar la distribución de las sustancias activas 30 sobre una parte del globo ocular 500 que puede ser útil para la administración de las sustancias activas 30.

Alternativamente, puede escogerse una superficie de aplicación 2 limitada para suministrar las sustancias activas 30 a tejidos intraoculares especiales, con el objetivo de optimizar la administración de las sustancias activas 30 en esta parte del globo ocular 500, y por lo tanto limitar la pérdida de las sustancias 30 y maximizar la concentración de las sustancias activas 30 dentro de los tejidos oculares a tratar. Por lo tanto, la administración del producto se dirige de manera precisa a tejidos intraoculares mientras se evita la absorción sistémica.

Por ejemplo, si los tejidos afectados se localizan en la Córnea o en el Iris, la superficie de aplicación 2 puede escogerse para recibir toda la Córnea 501, extendida a menudo a la periferia de la esclerótica 502, con el objetivo de administrar las sustancias activas 30 al cuerpo ciliar que puede ser un trayecto adicional para alcanzar el Iris.

A menudo, una remoción del epitelio corneal anterior puede operarse previamente para que los tejidos corneales restantes (*es decir*, el estroma y el epitelio corneal posterior) se vuelvan más permeables a las sustancias activas 30.

En otro ejemplo, si los tejidos afectados se localizan en la Retina o en la Coroides, el área ocular escogida sobre la superficie del globo ocular 500 destinada a recibir las sustancias activas 30 desde el receptáculo 20 puede ser la parte completa de la esclerótica 502 que es accesible a las sustancias activas 30, a menudo extendida a la parte de la esclerótica localizada debajo de los párpados.

El receptáculo 20 del dispositivo puede adaptarse entonces para administrar las sustancias activas 30 a través de:

- al menos una parte de la córnea 501 solamente; o
- al menos una parte de la esclerótica 502 y al menos una parte de la córnea 501; o
- al menos una parte de la esclerótica 502 solamente.

La córnea 501 constituye aproximadamente el 5% del área total del ojo y une la esclerótica 502 en el limbo 503. En el ser humano, el diámetro del limbo 503 es de aproximadamente 11.7 mm.

En una modalidad preferida de la invención, el dispositivo se diseña de manera que dispensa las sustancias activas 30 a través de al menos una parte de la esclerótica 502 para alcanzar determinados tejidos objetivos, donde la córnea 501 es una porción del ojo mucho más crítica que la esclerótica 502.

Adicionalmente, la esclerótica 502 es mucho más permeable a partículas grandes que la córnea 501.

El volumen y la forma dados al cuerpo vacío 21 (que define un espacio relleno con el medio 35 y los principios activos 30) se diseñan para permitir que el campo eléctrico (suministrado por el electrodo activo 10) se dirija desde el electrodo 10 a la dicha superficie de aplicación 2 de manera que los principios activos ionizados 30 alcancen un determinado tejido ocular objetivo con mejor eficacia y mayor concentración.

Por ejemplo, con referencia a la Figura 5, un dispositivo de acuerdo con el de la Figura 3 se muestra en funcionamiento, este dispositivo tiene un receptáculo 20 que contiene una solución o gel conductores eléctricos 35 capaces de conducir el campo eléctrico $\vec{E}$ suministrado por un electrodo activo 10. Este medio conductor eléctrico 35 puede ser por ejemplo una solución acuosa o un hidrogel.

El receptáculo 20 es de forma ahusada alrededor del eje óptico 1 del globo ocular 500 de manera que la sección de su cuerpo vacío 21 disminuye progresivamente cuando se acerca al globo ocular 500. Como el electrodo activo 10 es en forma de disco, a menudo curvado, y tiene sustancialmente la misma área que la superficie del fondo 3 del receptáculo 20, el área del electrodo activo 10 "Se" es entonces mayor que el área de la superficie de aplicación 2 "Sa".

En consecuencia, dado que la fuerza aplicada por el campo eléctrico $\vec{E}$ generado por el electrodo 10 sobre la sustancia ionizada 30 contenida en el receptáculo 20 se define por la ley de Coulomb y depende de la carga y de la intensidad del campo, la carga y la velocidad de las sustancias ionizadas 30 aumentan, en comparación con las de un receptáculo cilíndrico que tiene la misma longitud "L" y la misma "Sa" como se conoce a partir de la técnica anterior.

La intensidad del campo aumenta entonces en un valor proporcional a la relación "Se/Sa", y conducirá a una reducción del tiempo de permanencia del dispositivo sobre el ojo para el mismo suministro de sustancias activas 30, o para una cantidad más importante de sustancias activas suministradas 30 durante el mismo tiempo de aplicación, que en un dispositivo de iontoforesis conocido.

Además, la longitud "L" del receptáculo 20 se escoge lo suficientemente larga de manera que el medio escogido 35 guíe al campo eléctrico $\vec{E}$ desde el electrodo 10 a la superficie de aplicación 2 para obtener un flujo sustancialmente aumentado a lo largo de la sección del cuerpo vacío 21, y para tener, en la superficie del globo ocular 500, un campo eléctrico $\vec{E}$ globalmente recto y convergente, con poca o ninguna corriente de fuga, particularmente en los puntos de contacto entre la pared del receptáculo 24 y la superficie ocular, y para no exceder un límite de corriente en la superficie de aplicación 2 más allá de la cual puede dañarse el globo ocular 500.

Por lo tanto, el receptáculo 20 puede disponerse de manera que el electrodo activo 10 se distancie de la superficie de aplicación 2 del receptáculo 20 orientada hacia el globo ocular 500, en aproximadamente, o más de 3 veces, la mayor dimensión lineal de "Sa".

La concentración de las sustancias activas 30 en los tejidos intraoculares entonces aumenta y se optimiza mediante el uso del dispositivo de acuerdo con la invención.

Con referencia a la Figura 6, el mismo principio puede usarse para el dispositivo de acuerdo con la Figura 4, cuya superficie de aplicación 2 aquí es anular alrededor del eje óptico 1 y la pared interior ahusada 26 que se extiende desde el lazo interior de la superficie de aplicación 2 es divergente a partir de un ángulo de inclinación "β" menor que el ángulo de inclinación "α" de la pared exterior 24 que se extiende divergentemente a partir del lazo exterior de la superficie de aplicación 2.

Como el electrodo activo 10 es en forma anular y tiene sustancialmente la misma área que la superficie anular del fondo 3 del receptáculo 20, el área del electrodo activo "Se" es entonces mayor que el área de la superficie de aplicación "Sa".

Los mismos efectos y resultados que los descritos previamente con referencia a la Figura 5 se observan entonces en el receptáculo 20, para los tejidos intraoculares orientados hacia la superficie de aplicación anular 2.

En otra modalidad de la invención, la Figura 7 muestra un dispositivo particular para suministrar algunas sustancias activas al cuerpo ciliar 510, para tratar por ejemplo problemas de glaucoma como se explicó anteriormente.

El dispositivo tiene, en funcionamiento, una superficie de aplicación anular 2 alrededor del eje óptico 1, una pared interior ahusada 26 que se extiende a partir del lazo interior de la superficie de aplicación 2, una pared exterior ahusada 24 que se extiende a partir del lazo exterior de la superficie de aplicación 2, ambas paredes 24-26 son globalmente divergentes con un mismo ángulo de inclinación "α" con respecto al eje óptico 1.

Por lo tanto aquí se considera que el receptáculo completo 20 está inclinado en un ángulo "α" con respecto al eje óptico 1, y el cuerpo vacío 21 tiene una sección sustancialmente constante.

El diámetro interior "di" del lazo interior de la superficie de aplicación 2 y el diámetro exterior "do" del lazo exterior de la superficie de aplicación 2 se escogen de manera que la superficie de aplicación 2 esté frente al cuerpo ciliar 510 (en proyección).

Puede observarse que el globo ocular 500 que se muestra aquí esquemáticamente comprende la córnea 501, la esclerótica 502, la lente 504, el Iris 508, el cuerpo ciliar 510, la coroides 505, la retina 506 y el nervio óptico 507.

El cuerpo ciliar 510 se compone de la pars plicata ciliaris anterior 511 (o "pars plicata") y la pars plana ciliaris posterior 512 (o "pars plana").

La pars plicata 511 es de aproximadamente 2.5 mm en la dimensión anteroposterior y contiene los músculos del cuerpo ciliar 510.

La pars plana 512 es de aproximadamente 3 mm de ancho nasalmente y aproximadamente 4.5 temporalmente y se extiende desde la pars plicata 511 a una región cercana al comienzo del segmento anterior de la retina 506.

Con referencia a la Figura 7, el dispositivo se diseña para tratar especialmente a la pars plicata 511, que tiene una superficie de aplicación 2 con un "di" de aproximadamente 12 mm y un "do" de aproximadamente 16 mm, lo que resulta en un receptáculo 20 de aproximadamente 2 mm de ancho.

Alternativamente, un "di" es de aproximadamente 12 mm y un "do" es de aproximadamente 21 mm, lo que resulta en un receptáculo 20 de aproximadamente 4.5 mm de ancho, para tratar todo el cuerpo ciliar 510.

El electrodo activo 10 es anular y tiene un área que es sustancialmente la misma que el fondo 3 del receptáculo 20, perpendicular a la pared exterior 24 y a la pared interior 26.

Debe señalarse que:

- $(D_e-D_i) \approx (d_e-d_i)$, si D_e es el diámetro exterior y D_i es el diámetro interior del electrodo activo 30; y
- $(D_e+D_i) > (d_e+d_e)$

$\Rightarrow$ Entonces, $(D_e-D_i)(D_e+D_i) > (d_e-d_i)(d_e+d_i)$

En consecuencia:

$$\frac{\Pi}{4}\left(D_e^2 - D_i^2\right) > \frac{\Pi}{4}\left(d_e^2 - d_i^2\right)$$

Por lo tanto, el dispositivo de la Figura 7 incluye un electrodo activo 30 que tiene un área mayor que el área de la superficie de aplicación 2.

El ángulo "α" se escoge para aplicarse al cuerpo ciliar 510, de manera que el receptáculo 20 es sustancialmente perpendicular a la superficie local del ojo. Este ángulo "α" puede escogerse entonces entre alrededor de 30° y alrededor de 40°.

En consecuencia, el campo eléctrico y las líneas de corriente se dirigen sustancialmente de manera perpendicular al cuerpo ciliar 510, y la concentración de las sustancias activas 30 en la pars plicata 511 se optimiza entonces, si la intensidad de la corriente se adapta.

Con el objetivo de tratar problemas de glaucoma mediante tratamiento por iontoforesis del cuerpo ciliar 510, pueden usarse las siguientes sustancias activas 30:

- Beta bloqueadores: betaxolol, levobunolol, timolol, carteolol befunolol, metipranolol
- Agonistas alfa adrenérgicos: brimonidina, apraclonidina, dipivefrina
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: dorzololamida, brinzolamida, acetazolamida, metazolamida
- Agonistas adrenérgicos inespecíficos o agentes simpaticomiméticos: epinefrina, fenilefrina, dipevefrin, apraclonidina
- Agonistas colinérgicos (agentes anticolinesterásicos) o parasimpaticomiméticos: pilocarpina, carbacol, aceclidina, ecotiofato
- Análogos de prostaglandinas: latanoprost, bimatoprost, travoprost.

Estos enfoques farmacológicos ayudan a restaurar la IOP a un estado normotenso al inhibir la producción de humor acuoso por el cuerpo ciliar 510 (para las tres primeras sustancias), o facilitar el flujo trabecular o uveoescleral del humor acuoso (para las tres últimas sustancias).

La Figura 8 muestra otro dispositivo para suministrar algunas sustancias activas al cuerpo ciliar 510, para tratar por ejemplo problemas de glaucoma como se explicó anteriormente.

Este dispositivo tiene, en funcionamiento, una superficie de aplicación anular 2 alrededor del eje óptico 1 del globo ocular 500, una pared interior cilíndrica 26 que se extiende a partir del lazo interior de la superficie de aplicación 2, una

pared exterior ahusada 24 que se extiende divergentemente a partir del lazo exterior de la superficie de aplicación 2 con un ángulo de inclinación "*α*" con respecto al eje óptico 1.

Por lo tanto el cuerpo vacío 21 tiene una sección que aumenta progresivamente a partir de la superficie del globo ocular 500, como ya se describió con referencia a la Figura 6.

El electrodo activo 10 tiene una forma anular, y tiene sustancialmente la misma área que la superficie anular del fondo 3 del receptáculo 20.

En consecuencia, el área del electrodo activo 10 "Se" es entonces mayor que el área de la superficie de aplicación 2 "Sa".

Adicionalmente, el electrodo activo 10 puede tener una superficie perpendicular a la pared exterior 24 o a la pared interior 26. Su ubicación puede escogerse, además, paralela a la superficie de aplicación 2.

El diámetro interior "di" del lazo interior de la superficie de aplicación 2 y el diámetro exterior "do" del lazo exterior de la superficie de aplicación 2 pueden escogerse de manera que la superficie de aplicación 2 esté frente al cuerpo ciliar 510 (en proyección).

El dispositivo se diseña aquí para tratar más específicamente la pars plana ciliaris 512, con un receptáculo 20 que tiene un "di" de aproximadamente 17 mm y un "do" de aproximadamente 21 mm, lo que resulta en una superficie de aplicación 2 de aproximadamente 2 mm de ancho.

Alternativamente, un "di" es de aproximadamente 12 mm y un "do" es de aproximadamente 16 mm, lo que resulta en un receptáculo 20 de aproximadamente 2 mm de ancho, para tratar la pars plicata 511.

El ángulo "*α*" de la pared exterior 24 se escoge de manera que la última sea sustancialmente perpendicular al cuerpo ciliar 510. Este ángulo "*α*" puede escogerse entonces entre alrededor de 30° y alrededor de 40°.

Con esta configuración, la corriente eléctrica se dirige más perpendicularmente a la pars plana 512, y tiene una mayor intensidad como se explicó anteriormente con referencia a la Figura 6.

Con referencia a la Figura 9, se muestra un dispositivo anular particular para la iontoforesis ocular de acuerdo con la invención. Comprende un electrodo activo 10 con una abertura de un lado a otro para proporcionar una estructura anular, y colocado en el fondo 3 del receptáculo 20, que es, además, de sección anular.

Como se explicó previamente, el receptáculo 20 se extiende a lo largo de una superficie de aplicación 2 destinada a cubrir un área ocular determinada del globo ocular 500. El área ocular destinada a recibir las sustancias activas 30 desde el dispositivo 1 es al menos una parte de la esclerótica 502, como se describe aquí más abajo, y en particular el cuerpo ciliar 510 o una parte de este.

El cuerpo vacío 21 del receptáculo 20 aquí se divide en dos partes:

- un primer recipiente 22 colocado en la parte frontal del receptáculo 20 (la parte frontal es la parte más cercana al globo ocular 500) delimitado por una parte frontal 24b de la pared exterior 24 y una parte frontal 26b de la pared interior 26;
- un segundo recipiente 23 colocado en la parte del fondo del receptáculo 20 delimitado por la parte posterior 24a de la pared exterior 24 y la parte posterior 26a de la pared interior 26.

El primer recipiente 22 está destinado a recibir el medio 35 que contiene las sustancias activas 30, y el segundo recipiente 23 está destinado a recibir un medio eléctricamente conductor 37 como una solución acuosa o un hidrogel. El primer y segundo recipientes 22-23 se separan por una membrana semipermeable 80 permeable a los elementos conductores eléctricos contenidos en el medio 37 y no permeable a las sustancias activas 30 del primer recipiente 22.

El medio 35 puede después limitarse en espesor para reducir el volumen de las sustancias activas 30 al mínimo, y para permitir una dosificación precisa de su contenido, lo que mejora el control en el momento de la iontoforesis y el costo de esta.

Preferentemente, la pared interior 24 y la pared exterior 26 se extienden a partir de la superficie del electrodo 10 para definir entre ellas un cuerpo vacío 21 (*es decir,* el segundo recipiente 23 y el primer recipiente 22) que tiene una sección anular que disminuye progresivamente cuando se acerca a la superficie de aplicación 2.

Además, la longitud del segundo recipiente 23 se escoge preferentemente lo suficientemente larga de manera que el

medio conductor eléctrico 37 proporcionado en la presente guíe el campo eléctrico desde el electrodo activo 10 a través del primer recipiente 22 a la superficie de aplicación 2 con un campo eléctrico recto. Las corrientes de fuga entonces se limitan.

Como se explicó previamente, la longitud del cuerpo vacío 21 puede escogerse para ser cercana o mayor que 3 veces la dimensión lineal más larga de la dicha superficie del receptáculo.

La superficie de aplicación 2 presenta opcionalmente un diámetro interno promedio d_i tal que $D < d_i \leq 1.2D$, donde D es el diámetro de una córnea 501.

En tal caso, la iontoforesis ocurre principalmente a través de la esclerótica 502.

La superficie de aplicación 2 presenta opcionalmente un diámetro externo promedio d_e donde $1.3D < de \leq 1.8D$.

El ángulo de inclinación global del diámetro exterior 24 con respecto al eje óptico 1 puede incluirse en el intervalo de 10° a 80°, y especialmente entre alrededor de 30° y alrededor de 40°.

El ángulo de inclinación global del diámetro interior 26 con respecto al eje óptico 1 puede incluirse en el intervalo de 0° a 80°, y especialmente entre alrededor de 30° y alrededor de 40°.

Un extremo de la pared exterior posterior 24a puede conectarse a un extremo de la pared interior posterior 26a mediante una pared transversal para formar una pared del fondo del segundo recipiente 23 (no mostrada). El electrodo activo 10 se ubica o se forma después sobre dicha pared extrema.

En una variante, el electrodo activo 10 se ubica o se forma para cerrar las paredes posteriores 24a y 26a del segundo recipiente 23 de tal manera que constituye la pared extrema del receptáculo 20 (como se muestra en la Figura 7).

De cualquier manera, el receptáculo 20 puede diseñarse de manera que su fondo 3 tenga un área mayor que la de la superficie de aplicación 2. Entonces, el área "Se" del electrodo activo 10 es mayor que el área "Sa" de la superficie de aplicación 2, lo que implica las ventajas discutidas previamente.

El electrodo activo 10 incluye opcionalmente una porción desplazada 15 que permite que la conexión 50 con una unión de alambre 60 que suministra la electricidad se desplace fuera del receptáculo 20 cuando se conecta a una fuente de energía eléctrica adecuada (no mostrada), donde un extremo de la parte desplazada 15 se conecta eléctricamente a la capa del electrodo 10, mientras que el otro extremo de la parte desplazada recibe la unión de alambre 60. Así pueden evitarse los efectos nocivos que pueden surgir a partir de la conexión eléctrica (calentamiento local por el efecto Joule, corrientes de fuga locales ...).

Adicionalmente, el dispositivo tiene una porción posterior 70 que es lo suficientemente reforzada o rígida para mantener todo el dispositivo cuando se coloca sobre el globo ocular 500 sin deformar significativamente el receptáculo 20, y para mantener la geometría del electrodo activo 10.

A menudo, el electrodo activo 10 es cóncavo, con el objetivo de estar sustancialmente paralelo a la superficie de aplicación 2.

En este caso, el electrodo activo 10 se interpone entre la porción posterior 70 y el receptáculo 20, apoyado contra la porción posterior rígida 70.

Por lo tanto, cuando el receptáculo 20 está en la posición, la distancia entre la superficie del electrodo activo 10 y la superficie del globo ocular 500 puede mantenerse más o menos constante a pesar de las tensiones mecánicas ejercidas por los párpados y por la mano del usuario.

El anillo formado por el electrodo activo 10 puede mantener su forma bajo la presión ejercida por los párpados y por el usuario, lo que mantiene así la distancia entre el electrodo activo 10 y la superficie de aplicación 2 mayor que una distancia límite, con el objetivo de evitar cualquier daño al tejido ocular debido al campo eléctrico. Por lo tanto, esta distancia límite puede escogerse de aproximadamente 4 mm a partir de la superficie de aplicación 2, (como se describió anteriormente), ya que de otra manera existiría un peligro de un corto circuito por líneas de corriente favorables que se establecen entre el electrodo activo 10 y los tejidos oculares.

La pared exterior frontal 24b y la pared interior frontal 26b son de un material flexible para actuar como una barrera contra contaminantes externos y el líquido lagrimal que podría perturbar el funcionamiento del dispositivo (efecto arco).

El extremo libre de la pared lateral interior frontal 26b opcionalmente se desplaza ligeramente con respecto al extremo

libre de la pared lateral exterior frontal 24b de manera que la abertura del receptáculo 20 (entre estos extremos libres) define una superficie de aplicación 2 que en su forma es globalmente complementaria a la forma curvada convexa de la superficie del globo ocular 500.

La parte flexible de las paredes laterales frontales 24b y 26b puede fabricarse de silicona del tipo de polidimetilsiloxano (PDMS), un material que es muy adecuado para hacer contacto con el globo ocular 500.

Sin embargo su flexibilidad sin duda no le permite mantener su forma de una manera geométricamente precisa.

Es por eso que es conveniente proporcionar una porción posterior rígida o reforzada 24a, 26a, 70 (y a menudo una parte posterior de las paredes frontales 24b y 26b) para fabricarlas de un material tal como, por ejemplo, polimetil metacrilato (PMMA), o cualquier material polimérico rígido con una resistencia específica (relación de módulo elástico/peso) adecuada para mantener su forma inicial bajo restricción mecánica.

PMMA es un material rígido adecuado para mantener el electrodo activo 10 en su forma. Sin embargo no es adecuado para fabricar las paredes frontales 24b y 26b destinadas a entrar en contacto con el globo ocular 500 (es un material demasiado traumático para la delicada membrana mucosa del ojo).

Por lo tanto, estos dos materiales en combinación proporcionan una estructura del dispositivo que es completamente adecuada para la iontoforesis ocular.

La porción rígida 70 y las paredes exteriores e interiores posteriores 24a-26a del receptáculo 20 pueden fabricarse, por ejemplo, mediante mecanizado, moldeo, colada al vacío, o cualquier otro método adecuado para trabajar con materiales poliméricos de tipo rígido o semirrígido tales como poliestireno (PS), acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), polietileno (PE), polipropileno (PP), poliamida (PA), policarbonato (PC), PMMA, poliuretano (PUR).

Durante la fabricación de la pieza, pueden prepararse los medios de moldeo para rellenar el receptáculo 20 con las sustancias activas 30 y/o los medios para hacer circular las sustancias activas 30 en el receptáculo 20. Por ejemplo, pueden proporcionarse tubos para la alimentación o la circulación de las sustancias activas 30, y opcionalmente tubos de salida (no mostrados).

El electrodo activo 10 puede depositarse sobre la superficie del fondo 3 del receptáculo 20, con el uso de por ejemplo uno de los métodos mencionados anteriormente.

Finalmente, las paredes frontales flexibles 24b-26b pueden fabricarse de un material polimérico tal como, por ejemplo, un polímero elastomérico del tipo de PUR, amida de bloque de poliéter (PEBA), silicona (SI), o estireno-etileno-butadieno-estireno (SEBS), y pueden adaptarse a la unidad con el uso de cualquier método adecuado, por ejemplo adhesivo, sellado por calor (por ejemplo, por ultrasonido, o por rotación, o por reflexión), o por sobremoldeo.

Las paredes frontales flexibles 24b-26b del receptáculo 20 pueden fabricarse, además, al adicionar sucesivamente secciones de material de dureza progresivamente variable, desde la más gruesa a la más fina y desde la más rígida a la más flexible, para fabricar un receptáculo de una rigidez que aumenta progresivamente al alejarse de la superficie de aplicación 2 (ver más abajo, y las Figuras 10A-10C).

Las paredes interiores del receptáculo 20 se proporcionan opcionalmente en el receptáculo 20 para definir compartimientos, el electrodo activo 10 se divide entonces en porciones del electrodo activo, donde cada porción del electrodo activo es adecuada para colocarse en su propio compartimiento. Por lo tanto pueden realizarse tratamientos específicos con el uso de diferentes sustancias activas 30, donde cada una ocupa un compartimiento diferente, y se administran simultáneamente o de manera diferida (en cuyo caso cada porción del electrodo tiene su propio control de corriente). Favorablemente, los medios de relleno y/o circulación para el medicamento 30 se proporcionan en cada compartimiento.

Con referencia a las Figuras 10A a 10C, se muestran varios ejemplos de paredes frontales 24b-26b, cada una de las cuales tiene una sección que se vuelve progresivamente más y más grande al alejarse de la superficie de aplicación 2.

Con referencia a la Figura 10A, la pared frontal 24b-26b forma una rampa que se inclina progresivamente al alejarse de la superficie de aplicación 2 del receptáculo 20 hasta que tiene el grosor de la pared lateral posterior rígida 24a-26a.

Con referencia a la Figura 10B, la pared frontal 24b-26b formada es un reborde de la sección que aumenta al alejarse de la superficie de aplicación 2 del receptáculo 20, y de lados que son cóncavos.

Con referencia a la Figura 10C, la pared frontal 24b-26b se constituye de capas sucesivas de sección cada vez mayor

(al alejarse de la superficie de aplicación 2 del receptáculo 20). Estas diversas capas pueden ser opcionalmente de dureza cada vez mayor.

El electrodo activo 10 puede ser paralelo a la pared exterior cilíndrica 24 (como se muestra en las Figuras 11 y 12) o puede estar desviado de manera cóncava con respecto a la superficie convexa del globo ocular (no mostrado). En este último caso, la deflexión del electrodo activo 10 puede escogerse para asegurar una equidistancia global entre el electrodo activo 10 y la superficie del globo ocular 500.

Con referencia a las Figuras 11 y 12, se muestra otra modalidad de un dispositivo de iontoforesis de acuerdo con la invención, en donde la sección transversal del cuerpo vacío 21 del receptáculo 20 aumenta a partir de la superficie de aplicación 2 debido a una inclinación de la pared interior 26 con respecto al eje óptico 1 del globo ocular 500, mientras que la pared exterior 24 es cilíndrica globalmente. La inclinación de la pared interior 26 se escoge tal que esta pared interior 26 sea ahusada convergentemente al alejarse del globo ocular 500.

Con referencia a la Figura 11, la pared interior 26 hace contacto con el fondo 3 del receptáculo 20. La sección transversal del cuerpo vacío 21 es entonces completamente anular a todo lo largo del eje óptico 1.

Alternativamente, con referencia a la Figura 12, la pared interior 26 se une en un punto o en una superficie 29 y no hace contacto con el fondo 3 del receptáculo 20. La sección transversal del cuerpo vacío 21 entonces es anular en una región desde esta unión puntual o de superficie 29 hasta la superficie de aplicación 2, y tiene una forma de disco en la región desde esta unión puntual o de superficie 29 hasta la superficie del fondo 3 del receptáculo 20.

Esta otra modalidad de un dispositivo de iontoforesis de acuerdo con la invención conduce a un área "Se" del electrodo activo 10 mayor que el área "Sa" de la superficie de aplicación 2. Esto implica las ventajas discutidas previamente.

Pruebas núm. 1:

El cesionario realizó algunas pruebas comparativas en conejos, llevadas a cabo con un dispositivo de iontoforesis como se muestra en la Figura 7 (*es decir*, la pared interior 26 y pared exterior 24 son ahusadas con el mismo ángulo de inclinación de aproximadamente 35° para tratar el cuerpo ciliar) y con medios tópicos (típicamente la administración de algunas gotas con fármaco sobre un ojo).

Para cada prueba comparativa, el medio 35 usado (agua) y las sustancias activas 30 administradas (^{3}H-clonidina) fueron los mismos con una concentración sustancialmente idéntica (0.25 % en peso/v para la sustancia activa 30, *es decir,* en gramos de sustancia 30 contenidos en 100 ml de solución).

Las condiciones tópicas fueron de 0.05 ml sobre un ojo.

Las condiciones de la iontoforesis fueron de una intensidad de corriente de aproximadamente 2 mA suministrada durante aproximadamente 4 minutos. El dispositivo contenía 0.5 ml de solución.

Después se tomaron muestras de los tejidos oculares de los conejos, a las 0.5 horas, 1 hora y 6 horas después de administrar las sustancias activas 30. Los tejidos muestreados incluyeron el cuerpo ciliar.

Las concentraciones de las sustancias activas 30 en estos tejidos oculares se midieron después por emisión radioactiva de la sustancia activa 30 radiomarcada previamente. La unidad de medición es en ng/g de tejido. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Tejido	**Tiempo (h)**	**Ionto.-0 mA (ng/g)**	**Ionto.-2 mA (ng/g)**	**Tópico (ng/g)**	**Relación ionto (0mA) / tópico**	**Relación ionto (2mA) / tópico**
Cuerpo ciliar	0,5	15612	84034	10587	1.5	7.9
Cuerpo ciliar	1	17064	82711	15714	1.1	5.3
Cuerpo ciliar	6	14907	41716	12767	1.2	3.3

Debe señalarse que, sin corriente, la iontoforesis (0 mA) tiene aproximadamente la misma eficacia que la administración tópica (con respecto al margen de error de cada una de estas dos técnicas). En funcionamiento, las condiciones pueden considerarse entonces como similares entre sí.

Sin embargo, se encontraron al menos tres veces más sustancias activas 30 en el cuerpo ciliar 510 cuando se usó el dispositivo de iontoforesis con aplicación de 2 mA, en comparación con los resultados cuando se usó el método tópico.

En consecuencia, la técnica de iontoforesis de la invención es claramente más eficaz que el método tópico, para tratar el cuerpo ciliar 510, y por lo tanto debe dar mejores resultados para el tratamiento del glaucoma.

Pruebas núm. 2:

El cesionario realizó algunas pruebas comparativas en conejos, llevadas a cabo con un primer dispositivo de iontoforesis que tiene paredes exteriores e interiores cilíndricas (como se conoce en la técnica anterior) y un segundo dispositivo de iontoforesis como se muestra en la Figura 7 (*es decir,* donde la pared interior 26 y la pared exterior 24 son ahusadas con el mismo ángulo de inclinación).

Los dos dispositivos se diseñaron para tener igual:

- superficie de aplicación 2;
- distancia entre el electrodo activo 10 y la superficie de aplicación 2.

El área del electrodo activo 30 del segundo dispositivo fue aproximadamente tres veces más importante que la del primer dispositivo.

Adicionalmente, para cada prueba comparativa, el medio 35 usado (agua sin amortiguador) y las sustancias activas 30 administradas (fosfato disódico de dexametasona) fueron los mismos con una concentración prácticamente idéntica (40 mg/ml para las sustancias activas 30).

Para cada prueba comparativa, las condiciones de iontoforesis fueron las mismas (2 mA-4 min).

Después de la iontoforesis, se tomaron muestras de los tejidos oculares de los conejos. Las muestras de tejidos incluyeron coroides y retina.

Después se midieron las concentraciones de las sustancias activas 30 en estos tejidos oculares.

Se encontraron al menos tres veces más sustancias activas 30 en los tejidos cuando se usó el segundo dispositivo, en comparación con los resultados cuando se usó el primer dispositivo.

En particular, el aumento de la concentración en los tejidos fue de 3.7 para la coroides y de 3.4 para la retina.

En consecuencia, el segundo dispositivo es claramente superior al primero.

Estas mejoras principales solo pueden explicarse por el aumento del área del electrodo activo 30 entre el primer y el segundo dispositivo (el área se multiplicó por aproximadamente tres).

Equivalentes

Mientras la invención se ha descrito con respecto a las modalidades específicas de ésta, se comprenderá que son posibles modificaciones adicionales. Además, esta solicitud pretende cubrir cualquiera de las variaciones, usos, o adaptaciones de la invención, que incluyen tales desviaciones de la presente descripción como que están dentro de la práctica conocida o habitual en la materia a la que pertenece la invención, y como que caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo de iontoforesis ocular para suministrar sustancias activas, que comprende un receptáculo (20) y un electrodo activo (10), en donde el receptáculo tiene un cuerpo vacío (21) capaz de recibir un medio conductor eléctrico y las sustancias activas contenidas en el medio, el cuerpo vacío tiene un primer extremo y un segundo extremo, el primer extremo es una salida que define una superficie de aplicación (2) destinada a recibir una parte determinada de una superficie del globo ocular, y el segundo extremo se opone al primer extremo, que define entonces el fondo del receptáculo, en donde al menos una pared que delimita el cuerpo vacío se extiende a partir de la superficie de aplicación hasta el fondo de manera tal que el área del fondo es mayor que el área de la superficie de aplicación, en donde el electrodo activo se asocia con el receptáculo de manera que, cuando se polariza, suministra un campo eléctrico a través del medio al globo ocular, el electrodo activo (10) se extiende próximo al fondo del receptáculo y tiene un área activa global mayor que el área de la superficie de aplicación.

2. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el receptáculo comprende una pared exterior que delimita al menos en parte el cuerpo vacío y que se extiende entre la superficie de aplicación y el fondo, en donde la superficie de aplicación se limita al menos en parte por una línea exterior cóncava hacia el eje óptico del globo ocular, en donde la pared exterior se extiende a partir de la línea exterior hacia fuera con respecto al eje óptico, en donde la línea exterior es un lazo o la línea exterior es sustancialmente un círculo.

3. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la pared exterior tiene un ángulo de inclinación sustancialmente constante, con respecto a dicho eje óptico, y opcionalmente la pared exterior es ahusada alrededor de dicho eje óptico.

4. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la superficie de aplicación está, además, delimitada por una línea interior, y en donde el receptáculo tiene una pared interior que se extiende a partir de esta línea interior, donde el cuerpo vacío se localiza entre la pared interior y la pared exterior.

5. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la línea interior es cóncava hacia dicho eje óptico y opcionalmente la línea interior es un lazo o es sustancialmente un círculo.

6. El dispositivo de iontoforesis ocular de la reivindicación 5, en donde la pared interior se extiende a partir de la línea interior, hacia afuera con respecto al eje óptico del globo ocular una vez que el dispositivo se coloca sobre él, y opcionalmente la pared interior tiene un ángulo de inclinación sustancialmente constante, con respecto al eje óptico, y opcionalmente la pared interior es ahusada alrededor de dicho eje óptico.

7. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 o 6, en donde la pared interior se extiende a partir de la línea interior, hacia fuera con respecto al dicho eje óptico, opcionalmente la pared exterior tiene un ángulo de inclinación sustancialmente constante, con respecto al eje óptico y además opcionalmente la pared interior es ahusada alrededor de dicho eje óptico.

8. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la superficie de aplicación (i) se diseña para cubrir al menos una porción de la córnea, o (ii) se diseña para cubrir al menos una porción de la córnea y al menos una porción de la esclerótica, o (iii) se diseña para cubrir al menos una porción de la esclerótica, o (iv) se diseña para cubrir en proyección al menos una porción del cuerpo ciliar, o (v) se diseña para cubrir en proyección al menos una porción de la pars plicata ciliaris anterior, o (vi) se diseña para cubrir en proyección al menos una porción de la pars plana ciliaris posterior.

9. El dispositivo de iontoforesis ocular de la reivindicación 8, en donde la pared exterior es ahusada alrededor de dicho eje óptico con un ángulo de inclinación sustancialmente constante en el intervalo de alrededor de 30° a alrededor de 40° y opcionalmente la pared interior es ahusada alrededor del eje óptico y se extiende hacia fuera a partir de dicha superficie de aplicación con respecto a dicho eje óptico, con un ángulo de inclinación sustancialmente constante con respecto al eje óptico, sustancialmente de aproximadamente 0° o en el intervalo de alrededor de 30° a alrededor de 40°.

10. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el receptáculo comprende un primer recipiente para contener las sustancias activas y el medio y un segundo recipiente para contener elementos conductores eléctricos, donde el primer y segundo recipientes se separan por una membrana semipermeable que es permeable a los elementos conductores eléctricos e impermeable a las sustancias activas.

11. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las paredes del receptáculo tienen porciones frontales flexibles a colocar sobre el globo ocular, y en donde las paredes del receptáculo tienen porciones posteriores reforzadas o rígidas que se extienden desde las porciones frontales flexibles, y en donde opcionalmente las porciones frontales flexibles de las paredes del receptáculo son progresivamente más rígidas al alejarse progresivamente de la superficie de aplicación y opcionalmente las porciones frontales flexibles de las paredes del receptáculo son progresivamente más gruesas al alejarse progresivamente de la superficie de aplicación, lo que logra así dicha rigidez progresivamente variable, opcionalmente las porciones de salida frontales flexibles de las paredes del receptáculo forman una barrera a la fuga de corriente fuera del receptáculo y/o contra la intrusión de contaminantes externos en el receptáculo.

12. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el receptáculo contiene paredes internas que se extienden a partir de la pared exterior, para definir compartimientos estrechos y opcionalmente comprende además al menos uno de los medios para rellenar el receptáculo con el medio y las sustancias activas y los medios para hacer circular las sustancias activas en el receptáculo, donde el medio se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en líquidos y geles eléctricamente conductores.

13. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 8, en donde los principios activos se seleccionan del grupo de principios activos que consisten en:

Beta bloqueadores: betaxolol, levobunolol, timolol, carteolol, befunolol, metipranolol;
Agonistas alfa adrenérgicos: brimonidina, apraclonidina, dipivefrina;
inhibidores de la anhidrasa carbónica: dorzololamida, brinzolamida, acetazolamida, metazolamida;
agonistas adrenérgicos inespecíficos o agentes simpaticomiméticos: epinefrina, fenilefrina, dipivefrina, apraclonidina;
Agonistas colinérgicos (agentes anticolinesterásicos) o parasimpaticomiméticos: pilocarpina, carbacol, aceclidina, ecotiofato; y
Análogos de prostaglandinas: latanoprost, bimatoprost, travoprost.

14. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el electrodo activo tiene globalmente la misma forma que la superficie del fondo del cuerpo vacío.

15. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el electrodo activo incluye una abertura de un lado al otro o se dispone opcionalmente, en funcionamiento, para presentar una densidad de corriente de no más de aproximadamente 10 mA/cm^2 y para polarizarse durante alrededor de 10 minutos.

16. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el receptáculo incluye además una pared extrema que cierra el fondo del cuerpo vacío, sobre la que se fabrica el electrodo activo y opcionalmente el electrodo activo se forma directamente sobre la pared extrema del receptáculo, mediante procesamiento con al menos una de las técnicas que consisten en:

galvanoplastia;
depositar una tinta de un material eléctricamente conductor;
sobremoldear polímeros llenos con un material eléctricamente conductor para formar capa conductoras; y
depositar un alambre de un material eléctricamente conductor y además opcionalmente el electrodo es sustancialmente paralelo a la superficie de aplicación.

17. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una parte posterior rígida en donde el electrodo se coloca entre la parte de entrada posterior rígida y el receptáculo.

18. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la superficie de aplicación está destinada a recibir la parte determinada de la superficie del globo ocular a través de un párpado cerrado.

19. El dispositivo de iontoforesis ocular de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la superficie de aplicación definida es anular.

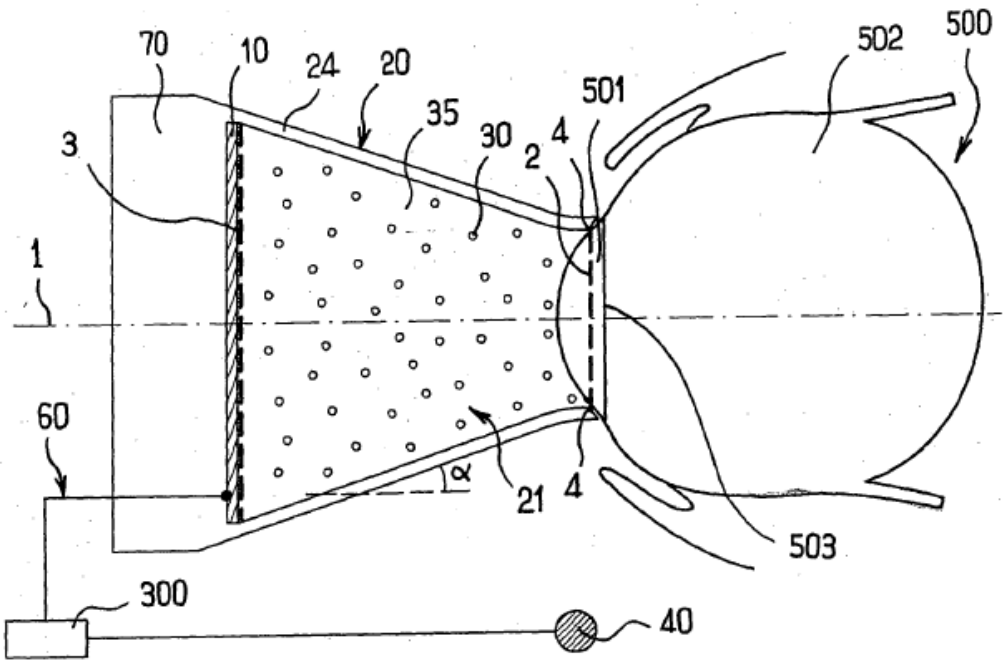

FIG.1

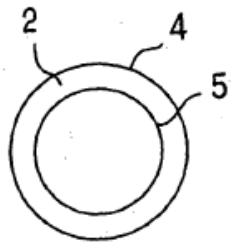

FIG.2A

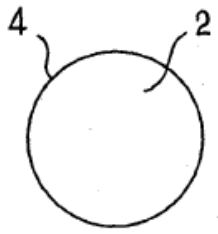

FIG.2B

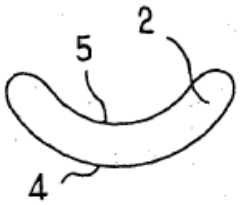

FIG.2C

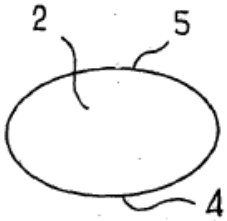

FIG.2D

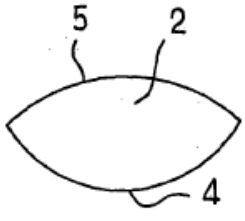

FIG.2E

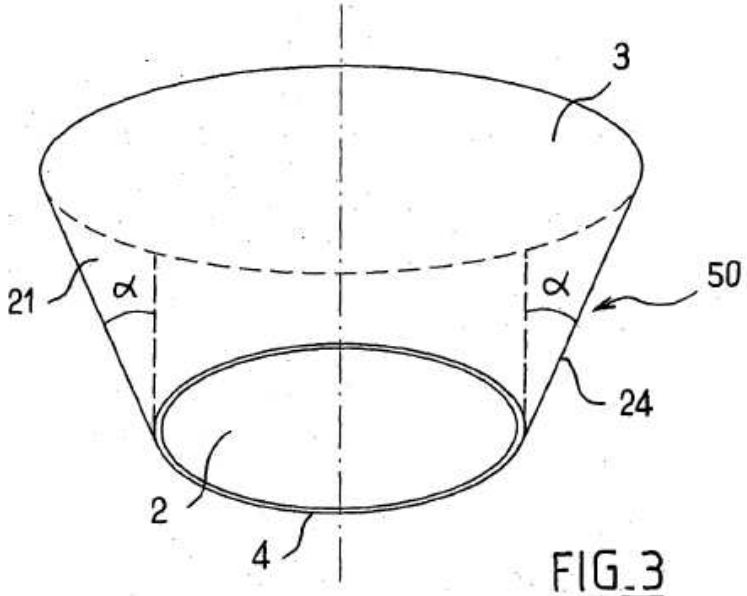

FIG.3

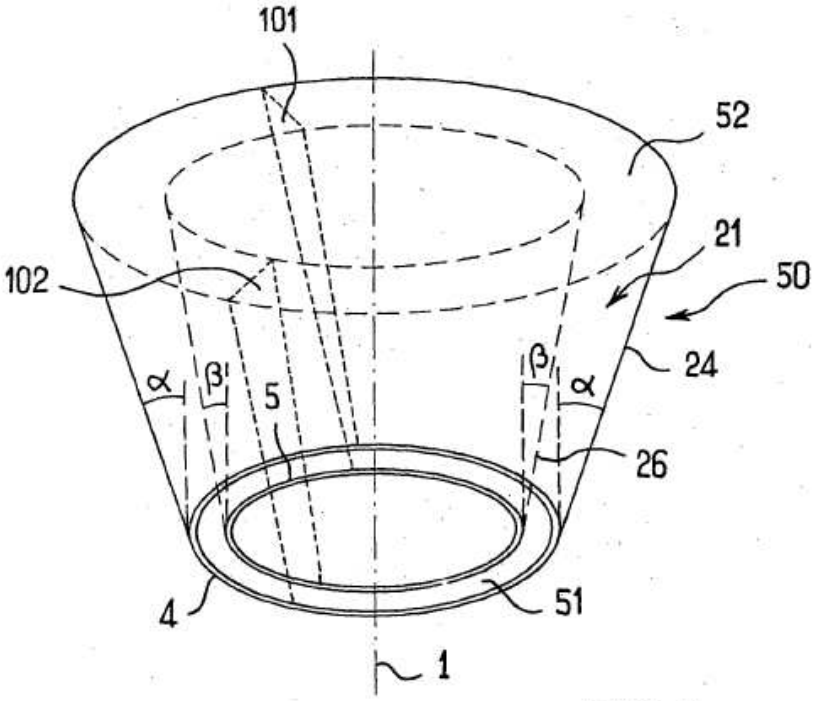

FIG.4

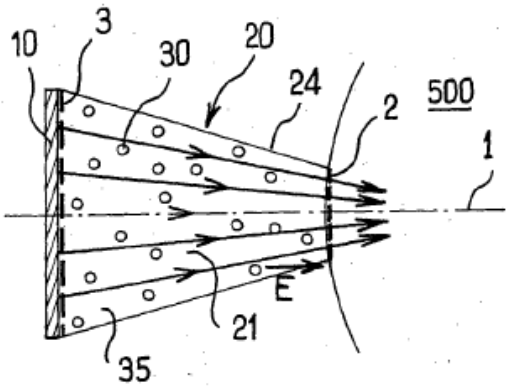

FIG.5

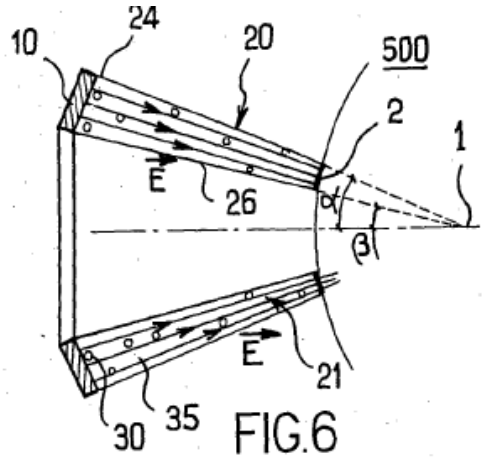

FIG.6

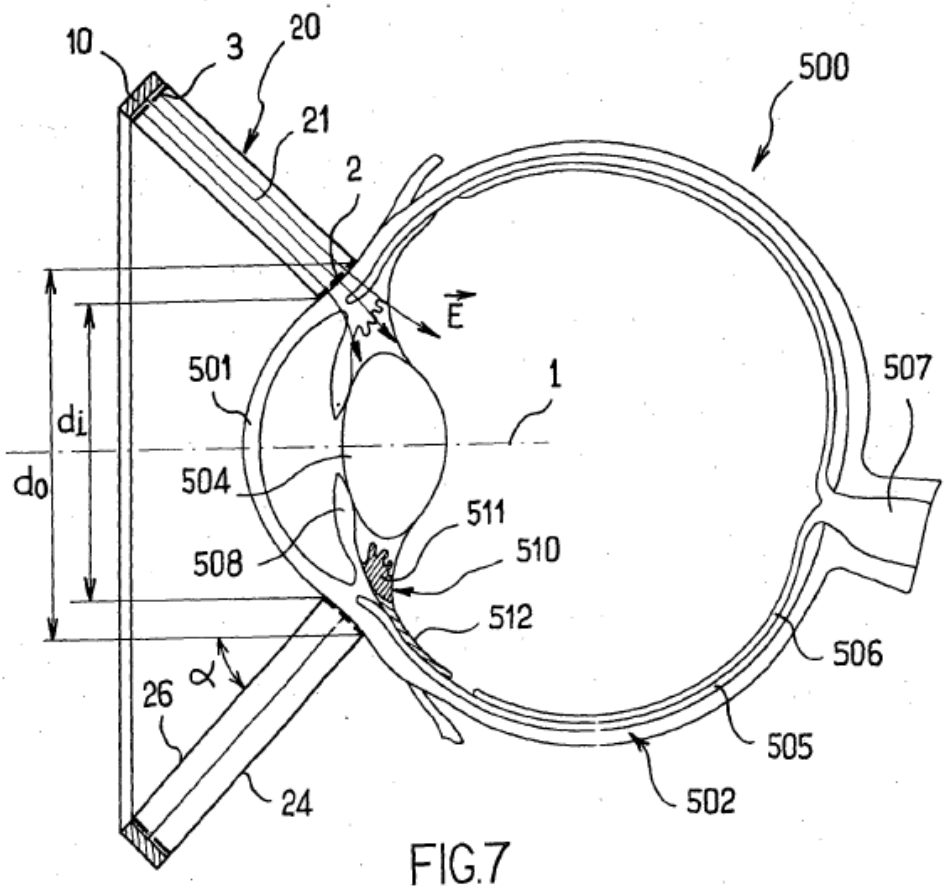

FIG.7

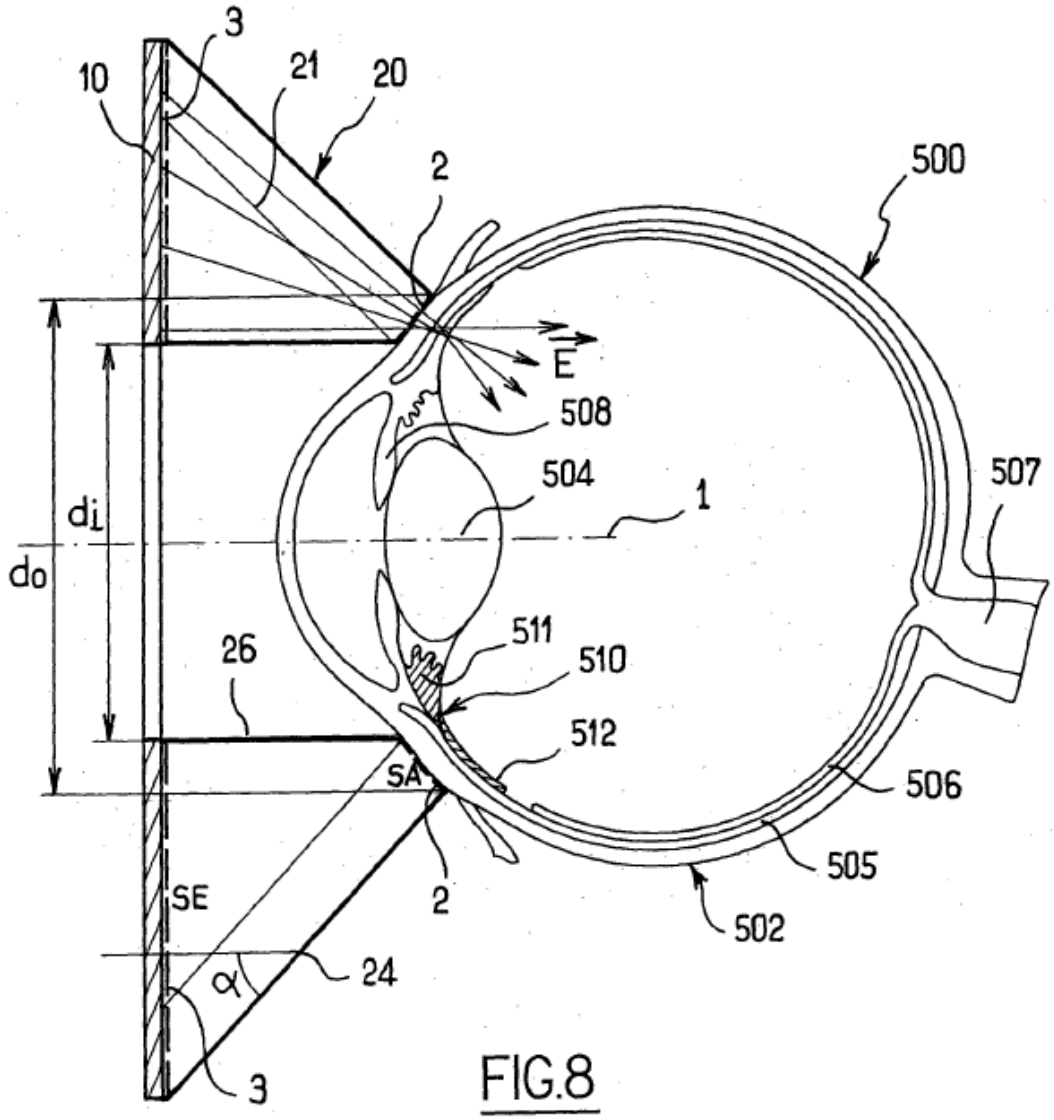
3
10
21
20
2
500
E
508
504
1
507
di
do
26
511
510
512
SA
506
505
2
SE
502
24
α
3

FIG.8

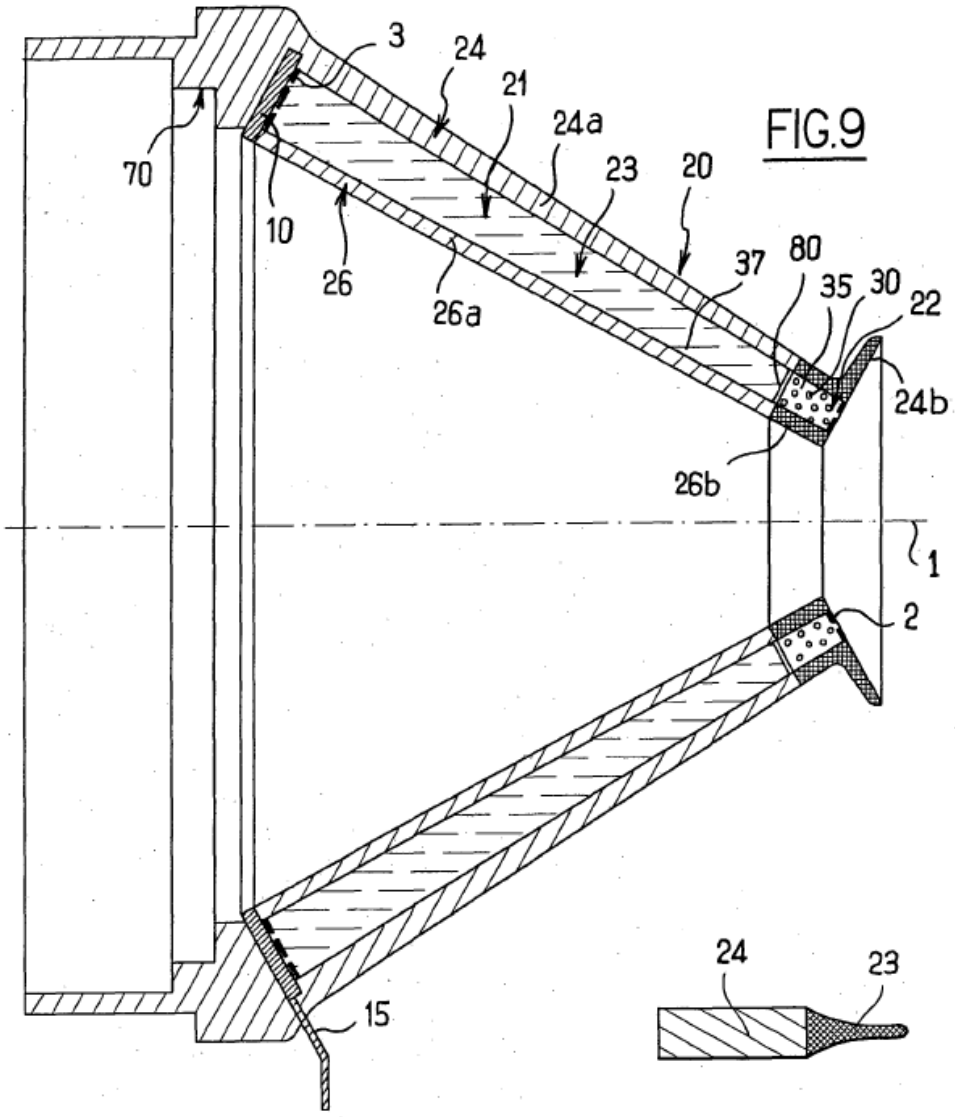

FIG.9

FIG.10B

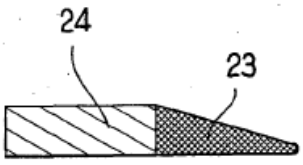

FIG.10A

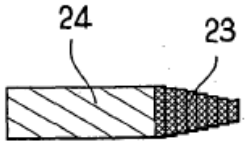

FIG.10C

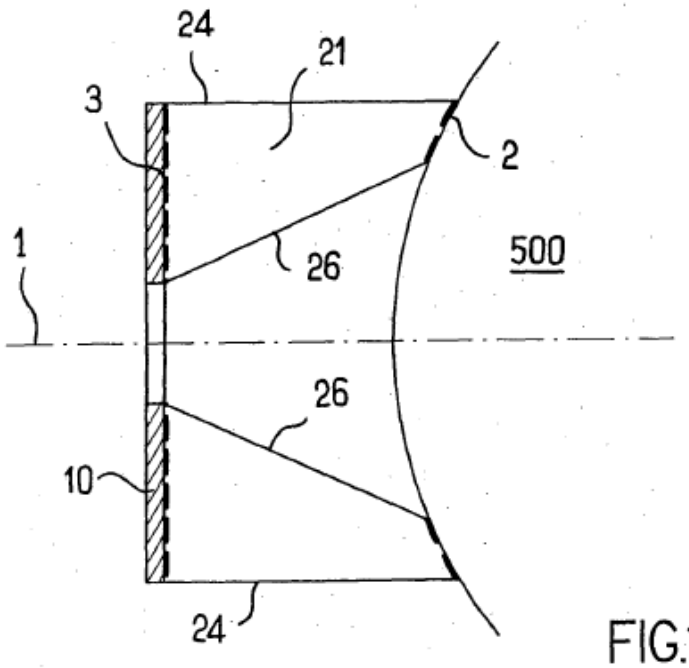

FIG.11

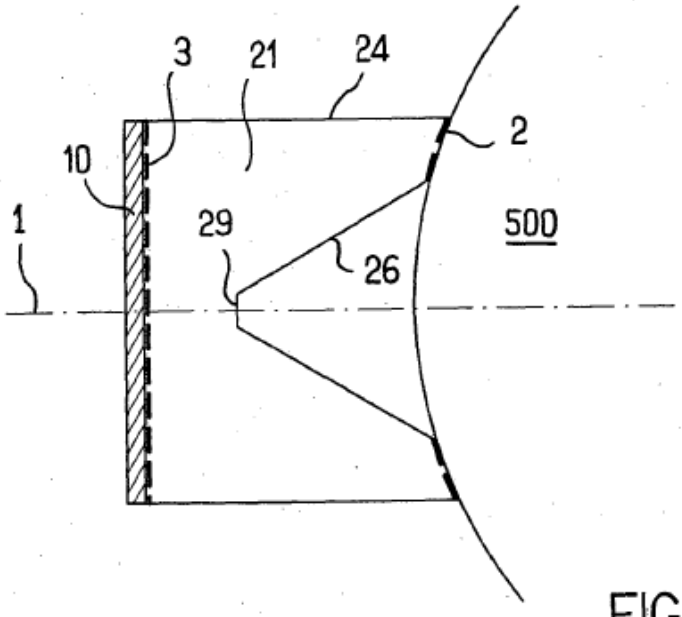

FIG.12