

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 329**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2005** **E 05763701 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 1758598**

54 Título: **Dispositivo de iontoforesis ocular que disminuye las irritaciones**

30 Prioridad:

30.04.2004 FR 0404673

03.06.2004 US 861117

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

10.05.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ROY, PIERRE

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 569 329 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 de iontoforesis ocular que disminuye las irritaciones

Campo técnico

La presente invención se relaciona con un dispositivo de iontoforesis ocular para liberar principios activos (en el ojo).

5 El principio de la iontoforesis ocular es la aplicación de un campo eléctrico con una sustancia electrolítica que contiene los principios activos, para transportar estos principios activos en el cuerpo o el órgano que se va a tratar, a través de las membranas biológicas del ojo.

10 El ojo, como el cerebro, está protegido del sistema venoso central por barreras biológicas (hematooculares, hematoacuosas, hematorretinoides) haciendo muy difícil la administración de medicamentos normalmente en el segmento posterior del ojo, en particular en la retina, con una concentración suficiente.

Estado tecnológico anterior

La vía sistémica (oral o intravenosa) no permite así administrar más que una muy baja fracción (algunos porcentajes %) de la cantidad inicial en los tejidos internos de los ojos y lo hace por lo tanto rápidamente insuficiente.

15 Esto obedece a que las técnicas de administración locales de medicamentos en el ojo han estado o están en desarrollo, entre las cuales se cuentan:

20 - inyecciones directas alrededor del ojo (peribulbar, retrobulbar) o en el ojo (intraoculares), que siguen siendo muy traumatizantes. Además, el fármaco es así diluido rápidamente, desapareciendo entonces del vítreo en algunos días, aunque sea vuelto a pasar por vía sistémica. Este modo de administración presenta también riesgos de infección, sangrado, cataratas y desprendimiento de retina. Finalmente, las afecciones tales como glaucoma no pueden ser tratadas de esta manera en razón del aumento de la presión intraocular.

- aplicaciones tópicas por gotas, que no tratan el segmento posterior pues la penetración es muy limitada (típicamente menos del 5%) y que no permiten alcanzar concentraciones terapéuticas más allá del segmento anterior. Además, las lágrimas lavan el fármaco rápidamente, los fluidos oculares se oponen a la penetración y el camino de difusión es entonces bastante largo. Las aplicaciones deben ser repetidas frecuentemente.

25 - la terapia fotodinámica consiste en inyectar de manera sistémica un medicamento y en activar de manera local utilizando un láser de una cierta longitud de onda, aprovechando entonces la transparencia de la córnea. Sin embargo, los inconvenientes subsisten: el paciente debe permanecer en la oscuridad, y el medicamento debe ser modificado por la adición de un agente fotosensible que bloquea su actividad hasta la activación, y el médico debe disponer de un material relativamente oneroso.

30 - los insertos son depósitos de medicamentos colocados en la superficie del ojo (de manera no invasiva), como lentes o preferiblemente en el saco conjuntivo, y permiten liberar los medicamentos de manera continua o programada. Se han desarrollado numerosos sistemas, ya sea bajo la forma de un lente o de un anillo, sea de un pequeño depósito de forma lenticular o tubular depositado en el saco conjuntivo. Los inconvenientes principales de estos sistemas son de una parte un paso limitado en el segmento posterior que limita su utilización a las patologías del segmento anterior (inflamaciones, conjuntivitis) y de otra parte, el riesgo de expulsión del inserto.

35 - los implantes intraoculares de liberación programada de medicamentos son empleados quirúrgicamente en el vítreo como el Vitraser® de Bausch & Lomb, eventualmente fijados en la esclerótica como el implante helicoidal recubierto de una capa de polímero que libera el medicamento (InnoRx/Surmodics) o bien son bioerosionables/biodegradables (Surodex® de Oculex, ahora Allergan). Uno de los inconvenientes de este tipo de dispositivos es el de moverse libremente en el vítreo y el riesgo de tocar la retina aumentando la concentración local de medicamentos hasta un nivel tóxico. Es posible suturar el implante pero esto requiere una incisión relativamente larga (5 mm). Otro inconveniente es el de tener que ser reemplazado regularmente. Finalmente, no es posible interrumpir o acelerar el tratamiento en función de la evolución de la patología que se va a tratar.

40 La iontoforesis ocular es también una técnica de administración local de medicamentos en el ojo, lo que permite paliar la mayor parte de los inconvenientes de otras técnicas precitadas. Permite además obtener concentraciones y tiempos de residencia intraocular de manera no invasiva iguales o superiores a las técnicas precedentes.

45 Los dispositivos de iontoforesis están típicamente constituidos de una fuente de campo eléctrico constante acoplada a 2 electrodos, denominados electrodos activo y pasivo. El electrodo activo actúa sobre el electrolito que contiene los

principios activos, el electrodo pasivo sirve de electrodo de retorno y permite cerrar el circuito eléctrico a través del cuerpo del paciente.

En un sistema de electrodos metálicos de reacción de óxido-reducción, en el cual las partículas metálicas tóxicas son susceptibles de pasar en solución, se ha preferido un sistema de electrodos Ag/AgCl para emplear la iontoforesis cuyo principio se ilustra en referencia en la figura 1. Una tal iontoforesis se emplea en un tejido 200 viviente a través de superficie 210, estando en contacto esta superficie 210 viva de una parte con una solución salina de un primer compartimiento 1000 (aquí anódico) que contiene el electrodo 100 activo (aquí ánodo) en Ag y de otra parte con la solución salina de un segundo compartimiento 1100 (aquí catódico) que contiene el electrodo 110 pasivo (aquí cátodo) en AgCl. El compartimiento 1000 anódico que contiene además un principio activo D bajo una forma ionizable (dando entonces un contraión A cuando ioniza). Las polarizaciones de electrodos 100 y 110 crean entonces una electromigración de las especies iónicas en solución que comprenden el principio activo ionizado que franquea entonces la superficie 210 viva, y es así introducida en el tejido 200 vivo. Esta iontoforesis implica entonces que el AgCl se deposita en el electrodo 100 activo, y que el AgCl se descompone en el electrodo 110 pasivo para suministrar una solución de iones cloruros. Este principio necesita la utilización de un medicamento en solución en agua salada, iones Na^+ y Cl^- entrando entonces en competición con el principio activo, lo que disminuye sensiblemente el rendimiento de la iontoforesis.

Aunque la iontoforesis haya sido utilizada clínicamente para liberar medicamentos en dermatología desde varias décadas, es una técnica aún relativamente reciente en oftalmología.

Siendo el ojo un órgano extremadamente diferente y particularmente más frágil en muchos aspectos (tales como la transparencia de la córnea, la sensibilidad de la mucosa,...) que la mayor parte de las otras partes del cuerpo animal, la iontoforesis ocular presenta especificaciones técnicas muy diferentes de las de otros tipos de iontoforesis (intensidad, densidad, duración y control del campo eléctrico que se va a aplicar, corrientes de fuga debidas a la presencia del líquido lacrimal (llamadas ahora "efecto de arco"), se hace vigilancia particular en cuanto a las dosificaciones de las especies químicas que se van a administrar y de la presencia de contaminantes en solución, y se da atención particular a los fenómenos electroquímicos se desarrollan en solución durante la electrólisis, etc.).

Persiste por lo tanto una necesidad de mejora de la eficacia de la liberación, con el fin de reducir los riesgos de quemaduras y de toxicidad tisular, y de irritación de los tejidos en general (eritema) que pueden limitar la utilización de la iontoforesis ocular.

Una mejora de la iontoforesis ocular podría ser encontrada:

- aplicando el campo eléctrico preferiblemente en la esclerótica más bien que en la córnea, con el fin particularmente de proteger esta última superficie muy frágil y que participa directamente en el funcionamiento de la visión;
- minimizando la densidad del campo eléctrico (relación intensidad/superficie), por lo tanto maximizando la superficie de aplicación y la superficie del electrodo;
- controlando más precisamente la intensidad del campo eléctrico aplicado, lo que permitiría una buena reproducibilidad;
- limitando el tiempo de aplicación para permitir una buena circulación del fluido lacrimal;
- facilitando el paso de los iones en el ojo.

El documento FR 2 773 320 divulga un dispositivo de iontoforesis de liberación de principios activos alrededor de la córnea, que comprende un depósito de principios activos en el cual está dispuesto un electrodo activo de superficie en material conductor, que procura precisamente las ventajas precitadas. Este dispositivo permite así principalmente el hecho de tener un electrodo activo de superficie y situado a una distancia determinada del ojo, una repartición del campo eléctrico de manera suficientemente homogénea y constante en la superficie de su aplicación.

Sin embargo, al utilizar este último dispositivo avanzado se ha constatado durante los ensayos clínicos que las irritaciones oculares sin duda habían disminuido, pero permanecían presentes. Los resultados de tales experimentos se describen en "Iontophoresis: from the lab to the bed side" de Halhal et coll. ("Experimental Eye Research" 78 (2004) 751-757).

Además, sería deseable disminuir aún el tiempo de utilización de la iontoforesis, con el fin de disminuir los riesgos potenciales durante la utilización y mejorar la comodidad del paciente.

Un objetivo de la invención es disminuir los riesgos de irritaciones oculares con respecto al estado de la técnica.

Otro objetivo de la invención es prever un dispositivo de iontoforesis ocular que pueda funcionar con soluciones que no contienen o contienen poco de iones concurrentes al principio activo ionizado, tales como soluciones salinas, alcanzando así, para un campo eléctrico dado, un rendimiento de liberación del principio activo más grande.

- 5 Otro objetivo es lograr alcanzar el objetivo precedente no disminuyendo sensiblemente la intensidad y la homogeneidad del campo eléctrico aplicado a la solución electrolítica, permitiendo así administrar de manera homogénea el principio activo, y reducir sensiblemente el tiempo de utilización de la iontoforesis (y por lo tanto disminuir los riesgos al respecto).

Por otra parte, otro objetivo es proponer un dispositivo de iontoforesis ocular que resista a las presiones ejercidas por los párpados que se cierran.

- 10 Otro objetivo es proponer un dispositivo de iontoforesis ocular que contenga un principio activo presente bajo una forma más fácilmente ionizable.

Resumen de la invención

- 15 Así, según un primer aspecto, se ha propuesto un dispositivo de iontoforesis ocular, para la liberación de principios activos, que comprende un depósito de principios activos apto para llegar a posicionarse en el ojo, principios activos en solución en el depósito, un electrodo activo dispuesto en el depósito, y un electrodo pasivo, que comprende principios activos disueltos en el agua no salina, conteniendo la solución, que tiene un pH comprendido entre 6.5 y 8.5, los principios activos que tienen pKa comprendido entre aproximadamente 5.5 y 9.5 y estando ligados a un adyuvante, tal como dendrímeros, polímeros, nanopartículas, microesferas, liposomas o emulsiones y que tiene una forma iónica de valencia superior o igual a 1.

- 20 Se ha propuesto igualmente un procedimiento de tratamiento para iontoforesis ocular según el cual, para la liberación de principios activos, en posición sobre el ojo, un dispositivo de iontoforesis que comprende un depósito de principios activos, en solución, un electrodo activo dispuesto en el depósito, y un electrodo pasivo, y porque se utiliza una iontoforesis ocular por medio de este dispositivo, estando disueltos los principios activos en el agua no salina, conteniendo la solución que tiene un pH comprendido entre 6.5 y 8.5, teniendo los principios activos un pKa comprendido entre aproximadamente 5.5 y 9.5 y estando ligados a un adyuvante, tal como dendrímeros, polímeros, nanopartículas, microesferas, liposomas o emulsiones y que tienen una forma iónica de valencia superior o igual a 1.

- 25 Por otro lado, según otro aspecto independiente y en el caso dado complementario, se propone un dispositivo de iontoforesis ocular, caracterizado porque el electrodo activo comprende una capa eléctricamente conductora dispuesta de manera que recibe un campo eléctrico apto para polarizar suficientemente por electrólisis los principios activos en solución y comprende además una capa de protección situada entre la capa conductora y la solución, reaccionando esta capa de protección sensiblemente menos que la capa conductora durante una electrólisis en la solución considerada.

- 30 La invención se define por las reivindicaciones.

La invención se define por las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

- 35 Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán más evidentes con la lectura de la descripción en ilustración de las siguientes figuras:

La figura 1 representa un esquema de principios de iontoforesis según el estado de la técnica.

La figura 2 representa esquemáticamente un ejemplo de sistema de iontoforesis ocular.

La figura 3 representa un electrodo activo de un dispositivo de iontoforesis ocular según la invención.

- 40 Las figuras 4a a 4f representan diferentes formas de electrodos activos de un dispositivo de iontoforesis ocular según la invención.

La figura 5 representa un dispositivo de iontoforesis ocular según la invención.

Las figuras 6a a 6d representan diferentes formas de la parte flexible del depósito de un dispositivo de iontoforesis ocular según la invención.

- 45 La figura 7a y 7b representan diferentes formas de la parte rígida o reforzada del depósito de un dispositivo de

iontoforesis ocular según la invención.

Las figuras 8a a 8f representan diferentes moléculas que unen el principio activo para administrar a diferentes adyuvantes.

Descripción detallada de la invención

5 En referencia a la figura 2 se representa de manera muy esquemática un sistema de iontoforesis ocular, que comprende un dispositivo 1 de iontoforesis que incluye un electrodo 10 activo, un depósito 20 y principios 30 activos almacenados en el depósito 20, un electrodo 40 pasivo que permite cerrar el circuito eléctrico, y una alimentación 300 eléctrica que suministra una corriente continua a los electrodos 10 y 40.

10 El electrodo 10 activo está dispuesto en el depósito 20 con respecto a o formado allí directamente (por ejemplo por electrodeposición).

El depósito 20 se realiza en un material aislante eléctricamente, tal como plástico, silicona, polímero o cualquier otro material de este tipo.

Los principios 30 activos están dispuestos en un gel en solución, y son ionizables por sí mismos o bajo una forma que facilita su ionización (adyuvantes adaptados).

15 El electrodo 40 pasivo puede ser colocado en una parte del cuerpo (con el fin de "cerrar" la corriente a través del cuerpo), tal como por ejemplo una oreja, la frente, una mejilla.

El dispositivo 1 se coloca en el globo ocular 500, con o sin inserción bajos los párpados.

20 Se podrán adaptar las dimensiones del dispositivo 1 al tamaño de un globo ocular 500 sabiendo que el tamaño de un ojo humano aumenta rápidamente durante los tres primeros años de vida y su diámetro pasa de 16 a 23 mm (anteroposterior), y que un ojo humano adulto tiene un volumen de 5.5 ml y un diámetro anteroposterior de 24 mm.

Sin embargo, dado que las dimensiones oculares son notablemente estables en la población humana e independientes de las variaciones de las dimensiones corporales, de la raza y que alcanza su madurez bastante rápidamente, se podrán escoger dimensiones universales para el dispositivo 1.

El dispositivo 1 puede ser adaptado para administrar los principios 30 activos a través de:

- 25 - únicamente la córnea 501, o
- la esclerótica 502 y la córnea 501, o
- únicamente la esclerótica 502.

La córnea 501 representa aproximadamente 5% de la superficie ocular total (córnea 1 cm² y esclerótica 17 cm² ± 1.5 cm²) y se une a la esclerótica 502 al nivel del limbo 503. El diámetro del limbo 503 en el hombre es de 11.7 mm.

30 La córnea 501 es un tejido transparente, avascular, su radio de curvatura en el hombre es de 7.8 mm, su espesor de 0.7 mm en el centro y 0.5 mm en la periferia y se sitúa al frente de la retina funcional. Está compuesta de 3 capas (el epitelio, el estroma, el endotelio) de las cuales una (el epitelio) es generalmente el factor limitante puesto que constituye una barrera que favorece las sustancias lipófilas y excluye casi totalmente las macromoléculas de un tamaño superior a 10 Å.

35 La esclerótica 502 es un tejido elástico y microporoso, que contiene 70% de agua, cubre prácticamente el resto de la superficie ocular y tiene un espesor medio de 0.53 mm ± 0.14 mm en el limbo corneo-esclerótica 503. Su espesor disminuye a continuación a 0.3 mm ± 0.17 mm en el ecuador y aumenta a continuación progresivamente a 0.9 a 1.0 mm hacia el nervio óptico. Comprende la conjuntiva que es una mucosa fina y vascularizada. El límite de exclusión del tamaño de las partículas está comprendido entre 20000 Da y 150000 Da.

40 Para la esclerótica 502 el factor limitante el paso de las moléculas es más el tamaño de estas moléculas que la lipofilicidad.

La esclerótica 502 es más permeable que la córnea.

El consenso actual sobre la tolerancia respectiva de la esclerótica 502 y de la córnea 501 en la densidad de corriente es de 100 y 20 mA/cm² respectivamente.

Más adelante se presentan las comparaciones de las magnitudes físicas y biológicas asociadas a la córnea 501 y a la esclerótica 502:

	Córnea	Esclerótica
Espesor mini (mm)	0.5	0.39
Espesor maxi (mm)	0.7	1.0
Superficie (cm ²)	1	16.3
Tamaño máximo de las moléculas (Da & nm)	1000 Da	150000 Da
Densidad de corriente máxima (mA/cm ²)	20	100

5

Según una variante preferida de la invención, se podrá escoger la dispensación de los principios 30 activos a través de la esclerótica 502, dado que presenta características que favorecen la iontoforesis (mayor permeabilidad, mayor superficie de administración, más favorable para la aplicación de fuertes corrientes) y que la córnea 501 es una parte del ojo mucho más crítica que la esclerótica 502.

10 Según esta última variante, se preverá entonces un dispositivo 1 particular que permite administrar principios activos a través de la esclerótica 502, y únicamente a través de la esclerótica 502, tal como un dispositivo 1 próximo de este descrito en el documento FR 2 773 320, a saber que comprende:

- un electrodo 10 activo anular de manera que esté posicionado enfrente de la esclerótica 502;

15 - un depósito 20 formado de una pared lateral externa y de una pared lateral interna de manera que el electrodo 10 activo pueda estar contenido entre ellas, siendo el fondo del depósito el electrodo 10 activo o una pared transversal que une un extremo de la pared lateral externa con un extremo de la pared lateral interna.

20 Según otra variante el electrodo 10 activo no es anular, y el depósito 20 tiene una única pared lateral externa de manera que el electrodo 20 activo pueda estar contenido en el depósito 10, estando cerrado el depósito en un extremo ya sea por una pared transversal, formando un fondo de depósito ya sea por el electrodo 10 activo (es precisamente un depósito conforme al representado en la figura 2).

En referencia a la figura 3, está presente un electrodo 10 activo según la invención, que comprende las dos capas siguientes:

- una capa 12 eléctricamente conductora dispuesta de manera que reciba un campo eléctrico apto para polarizar suficientemente por electrólisis los principios activos en solución en el depósito 20 (no mostrado aquí); y

25 - una capa 11 de protección, solidaria de la capa 12 conductora, reaccionando sensiblemente menos esta que la capa 12 conductora durante una electrólisis en la solución considerada.

Una conexión 50 eléctrica está prevista en la capa 12 conductora (por soldadura por ejemplo) permitiendo así conectar una unión 60 eléctrica con el electrodo 10 activo.

30 El material que constituye la capa 11 de protección está particularmente escogido de forma que no se oxida o se oxida muy poco o se erosiona durante una electrólisis, siendo suficientemente conductor para no reducir otra medida la aplicación del campo eléctrico provisto por la capa 12 conductora.

35 Se podrá escoger por ejemplo un material que contiene al menos en parte carbono, tal como por ejemplo un polímero intrínsecamente conductor tal como un acetileno o una polianilina o un polipirrol o un polifenileno o un politiofeno o un polímero cargado con negro de carbono, o una fibra de carbono; o un grafito; o un DLC (carbono similar a diamante) denominado por lo tanto "carbono-diamante".

Se podrá escoger por ejemplo, un material semiconductor.

La capa 11 de protección tiene un espesor que puede estar comprendido entre 0.1 nanómetros y 0.5 milímetros aproximadamente.

La capa 12 conductora puede estar constituida de cualquier material que sea buen conductor, tal como un metal, como por ejemplo plata.

La capa 12 conductora tiene un espesor que puede estar comprendido entre 0.1 nanómetros y algunos milímetros.

La capa 11 de protección recubre ventajosamente toda la capa 12 conductora.

- 5 La capa 11 de protección, una vez el electrodo 10 activo es colocado en el depósito, recubre ventajosamente todo el fondo del depósito.

Este tipo de electrodo 10 permite aumentar el rendimiento de la iontoforesis en comparación con:

- 10 - un electrodo constituido únicamente de carbono (no siendo este último suficientemente conductor, no ofrece tampoco suficiente homogeneidad de corriente cuando se alimenta localmente, y provoca una administración de medicamento no homogénea particularmente en los tejidos diana, a saber el entorno inmediato y circular del limbo córnea-esclerótica 503), mientras que la capa 12 conductora asegura aquí una fuerte densidad de corriente y una buena homogeneidad de corriente por el hecho de su fuente conductividad eléctrica;

- 15 - un electrodo AG o AgCl puesto que la solución no es aquí necesariamente salina (como es el caso con electrodos de Ag/AgCl), lo que implica una disminución de la competición entre los principios activos ionizados y los iones sodio y cloruro.

- 20 El aumento del rendimiento de la iontoforesis es muy beneficioso puesto que permite disminuir el tiempo de aplicación. En efecto, en iontoforesis ocular, es importante respetar los tiempos de aplicación limitados típicamente a 10 minutos (indicados en la Patente FR 2 773 320), puesto que un exceso de este tiempo de aplicación implicaría un riesgo de perturbar de manera significativa el papel fisiológico de la película lacrimal en la hidratación de las mucosas oculares, con el riesgo de provocar una inflamación importante de la córnea. Además esta disminución del tiempo de aplicación hace disminuir la incomodidad del paciente.

De otra parte, la capa 11 de protección no se realiza en un material oxidable por los niveles de corriente utilizados, y no genera por lo tanto iones potencialmente tóxicos (como las partículas metálicas que pueden por ejemplo perturbar el funcionamiento de la retina o irritar la conjuntiva).

- 25 Además, el electrodo 10 activo según la invención no utiliza ningún material noble, por ejemplo el platino, lo cual lo hace menos costoso económicamente. Con este fin, la Solicitante ha puesto en evidencia, durante los ensayos clínicos, que una utilización de oro como electrodo 40 pasivo provocaría no obstante una reacción de oxidación, lo cual no sería el caso cuando este electrodo pasivo 40 es de carbono.

- 30 Además, el electrodo 10 activo según la invención es aplicable a medicamentos lipofílicos, contrariamente al caso de un electrodo activo en Ag/AgCl por lo cual los iones cloruro y sodio no existen más que bajo forma acuosa.

La capa 11 de protección ofrece también una interfase perfecta con el medicamento contenido en el depósito del dispositivo para realizar el electrodo.

Este electrodo 11 activo según la invención tiene una forma adaptada a la superficie del ojo que se desea tratar.

- 35 El dimensionamiento y la forma del electrodo 10 activo son dispuestos así de manera que recubre por proyección al menos una parte de la córnea 501, o al menos una parte de la córnea 501, y al menos una parte de la esclerótica 502, o al menos una parte de la esclerótica 502.

La última eventualidad sería preferida por el hecho de las ventajas obtenidas por una iontoforesis a través de la esclerótica 502, tal como se discutió aquí más arriba.

- 40 En una primera configuración, se podrá escoger la realización el electrodo 10 activo recubriendo un hilo conductor (que representa aquí la capa 12 conductora) con un material que reacciona sensiblemente menos que el material que constituye el hilo conductor durante una electrólisis en la solución considerada, formando así la capa 11 de protección sobre la capa 12 conductora.

Un tal electrodo 10 activo podría así ser realizado a partir de un hilo conductor en plata y de una capa de protección en carbono.

- 45 Una arquitectura posible de un tal electrodo activo sería una red de hilos, realizado cada uno como se describió

precedentemente (hilo conductor recubierto) cuya consistencia podría recordar a un tejido, y donde el núcleo de las fibras (o de los hilos) sería alimentado con corriente.

En una segunda configuración, se escogerá un electrodo 10 activo de superficie, con el fin de repartir mejor la densidad de corriente de manera homogénea sobre la superficie que se va a tratar.

5 En referencia a las figuras 4a a 4f se presentan de formas particulares que podrían ser dadas a un electrodo de superficie según la invención, tal como una forma en disco o en elipse (figura 4a) o una forma en porción de anillo (figura 4b) o en anillo (figura 4c).

10 En referencia a las figuras 4d y 4e, se prevé una conexión 60 hilada para conectar eléctricamente el electrodo 10 activo a una fuente de alimentación eléctrica adaptada (no representada), estando hecha la conexión 50 eléctrica de la conexión 60 hilada con el electrodo activo localmente al nivel de la capa 12 conductora. Esta conexión 50 es realizada aquí por intermedio de una pieza 15 separada con respecto a un electrodo 10 activo de tal manera que no se encuentra dentro del depósito (una vez que el electrodo está colocado allí), estando un extremo de la pieza 15 separada en conexión eléctrica con la capa 12 conductora del electrodo 10 activo, recibiendo el extremo de la parte separada la conexión 60 hilada. Así, se puede separar la conexión 50 del depósito y enfrentar así los efectos nefastos potenciales de la conexión eléctrica (calor desprendido, corrientes de fuga locales).

Con referencia a la figura 4f, la capa 12 conductora está bajo la forma de una rejilla o de una red.

El electrodo 10 activo es opcionalmente flexible de manera suficiente para poder deformarse bajo la acción de fuerzas mecánicas del tipo de las que son ejercidas durante la aplicación del dispositivo sobre el ojo.

20 El electrodo 10 activo está dispuesto ventajosamente para tener, durante su operación, una densidad de corriente de alrededor de 10 mA/cm², y puede ser polarizado durante aproximadamente 10 minutos.

El electrodo 10 activo puede estar dispuesto en el fondo del depósito 20.

El electrodo 10 activo puede estar formado directamente sobre el fondo del depósito. Con este propósito, se podrá utilizar una de las técnicas siguientes:

25 - electrodeposición para formar la capa conductora después de la proyección de partículas para formar la capa de protección;

- depósitos sucesivos de una pantalla cargada en un material eléctricamente conductor para formar la capa conductora, después de una pantalla cargada de un material menos eléctricamente conductor para formar la capa de protección;

30 - depósitos sucesivos de una película sólida cargada en un material eléctricamente conductor para formar la capa conductora, después de una película sólida cargada en un material menos eléctricamente conductor para formar la capa de protección;

- sobremoldeos sucesivos de, respectivamente, polímeros cargados en un material eléctricamente conductor para formar capas conductoras, y de polímeros cargados de un material eléctricamente menos conductor para formar capas de protección.

35 Con referencia a la figura 5, se representa un dispositivo 1 de iontoforesis ocular en el cual el electrodo 10 activo presenta una abertura transversal de suerte que tenga una estructura anular y está colocado en el fondo del depósito 20, también de forma anular.

40 El dispositivo 1 está dispuesto ventajosamente de manera que el electrodo 10 activo está situado alrededor de 4 mm de la superficie ocular cuando el dispositivo 1 está en operación, no excediendo la corriente del electrodo 10 activo según la invención de 10 mA/cm², y no pasando el tiempo de aplicación de 10 mm.

El electrodo 10 activo comprende una parte 15 separada que permite separar la conexión 50 con la conexión 60 hilada de alimentación eléctrica fuera del depósito (y por lo tanto fuera de la solución que contiene los principios 30 activos), de la forma que ya se discutió precedentemente (en referencia a las figuras 4d y 4e).

45 El depósito 20 comprende una pared 21a lateral externa y una pared 21b lateral interna de manera que el electrodo activo puede estar contenido entre ellas.

Opcionalmente, el extremo libre de la pared 21b lateral interna está ligeramente en retroceso con respecto al extremo libre de la pared 21a lateral externa, de tal manera que la abertura del depósito 20 (entre estas extremidades libres) define así una superficie curvada cóncava que empuja de manera sensiblemente complementaria la forma curvada convexa de la superficie ocular.

- 5 Un extremo de la pared 21a lateral externa puede estar conectada a un extremo 21b lateral interno por una pared transversal formando un fondo de depósito. El electrodo 10 activo está entonces posicionado o conformado sobre este fondo de depósito.

En una variante, el electrodo 10 activo está posicionado o formado entre las paredes 21a y 21b laterales del depósito de tal manera que realiza un fondo de depósito.

- 10 Opcionalmente, la pared 21b lateral interna del depósito 20 presente un diámetro interno medio con $D < d_i \leq 1,2D$, siendo D el diámetro de una córnea 501.

En este caso, la iontoforesis se emplea exclusivamente a través de la esclerótica 502.

Opcionalmente, la pared 21a lateral externa del depósito 20 presente un diámetro externo medio de $D \cdot 1,4D < d_e \leq 1,8D$.

- 15 Según otro aspecto de la invención, y siempre en referencia a la figura 5, las paredes 21a y 21b laterales del depósito 20 son suficientemente flexibles para conformarse a la superficie del ojo.

Además, el depósito 20 tiene una parte 22 posterior reforzada o rígida apta para resistir suficientemente a las presiones ejercidas por los párpados.

El electrodo 10 activo está intercalado aquí entre estas dos partes del depósito 20, reposando sobre la parte posterior 22 rígida.

- 20 Así, cuando el depósito 20 está en posición, la distancia que separa la superficie del electrodo 10 activo de la superficie del ojo puede ser considerada casi constante independientemente de las tensiones mecánicas ejercidas por los párpados.

- 25 El anillo formado por el electrodo 10 activo debe, en efecto, bajo la presión provocada por los párpados oculares, mantener su forma, cuya superficie de aplicación y la distancia de aproximadamente 4 mm con respecto al tejido que se va a tratar (véase aquí más arriba), con el riesgo de provocar un corto circuito por la creación de líneas de corriente favorables entre el electrodo 10 activo y el tejido.

- 30 Las paredes laterales externas flexibles pueden además jugar el papel de barrera contra los contaminantes y los lacrimales líquidos exteriores pudiendo perturbar el funcionamiento del dispositivo 1 (efecto de arco). Estas paredes laterales flexibles forman así una barrera a la fuga de corriente fuera del depósito 20 y/o a la introducción de contaminantes exteriores en el depósito 20.

Las paredes 21a y 21b laterales flexibles pueden estar formadas en silicona, conviniendo bien este material a un contacto ocular.

Pero su flexibilidad no permite ciertamente un mantenimiento de la geometría de forma precisa.

- 35 Es por esto que es útil prever la dicha parte 22 posterior rígida o reforzada en un material tal como por ejemplo polimetacrilato de metilo (ahora llamado PMMA), o de silicona de tipo polidimetilsiloxano (ahora llamado PDMS).

El PMMA es un material rígido, que conviene para mantener la forma del electrodo 10 activo. Por el contrario, no convendría para realizar las paredes 21a y 21b laterales flexibles (este sería un material demasiado traumático para la delicada mucosa ocular).

La combinación de los dos materiales ofrece así una estructura de dispositivo para adaptarse a la iontoforesis ocular.

- 40 La parte 22 rígida del depósito 20 puede ser realizada por ejemplo por mecanizado, moldeo, colado bajo vacío o cualquier otro método de empleo de materiales poliméricos de naturaleza rígida o semirrígida como el poliestireno (ahora denominado PS), acrilonitrilo-butadieno-estireno (denominado ahora ABS), polietileno (denominado ahora PE), polipropileno (denominado ahora PP), poliamida (denominado ahora PA), policarbonato (denominado ahora PC), PMMA, poliuretano (denominado ahora PUR), etc.

Durante la fabricación de esta parte, se podrá prever el moldeo medios de llenado del depósito 20 con principios 30 activos y/o medios para circulación de los principios 30 activos en el depósito 20. Por ejemplo se podrá prever tubos de transporte del principio 30 activo, y eventualmente tubos de salida del principio 30 activo.

5 El electrodo 10 activo, compuesto de una capa de material 12 conductor de una capa 11 de protección, puede ser depositado enseguida sobre la superficie de la pieza formando el fondo del depósito de medicamento, y utilizando uno de los procedimientos citados más arriba.

10 Finalmente, la parte 21a-21b flexible puede ser realizada en material polimérico, tal como por ejemplo un polímero elastomérico, de tipo PUR, amida en bloque con poliéter (denominado ahora PEBA), silicona (denominada ahora SI), estirenoetileno-butadieno-estireno (denominado ahora SEBS) y puede ser aplicada sobre el ensamble según cualquier procedimiento de empleo conveniente, por ejemplo, pegado, soldadura (por ejemplo por ultrasonido, o por rotación o por reflexión) o submoldeo.

15 La parte 21a-21b flexible del depósito 20 puede ser realizada igualmente por aportes sucesivos de materiales de secciones y de dureza progresivas, respectivamente, de más gruesa a menos gruesa y de más rígida a más flexible, de manera que se realice un depósito que tenga una rigidez progresivamente creciente a partir de la superficie que se va a tratar (véase aquí más adelante).

20 Opcionalmente, las paredes internas del depósito 20 están previstas de manera que delimitan compartimientos, estando entonces el dispositivo 10 activo dividido en porciones de electrodo activo, siendo apta cada porción de electrodo activo para estar dispuesta en un compartimiento propio. Se podrán también realizar tratamientos específicos a partir de diferentes principios 30 activos, repartido cada uno en un compartimiento, y administrados simultáneamente o en diferido (en este último caso, cada porción de electrodo tiene un control de corriente propio). Ventajosamente, los medios de relleno y/o de circulación del principio 30 activo están previstos en cada compartimiento.

Según un aspecto particular de la invención, las paredes 21a y 21b laterales flexibles del depósito 20 son progresivamente más rígidas a medida que se alejan progresivamente de la superficie de aplicación del dispositivo 1 en operación (es decir de la abertura del depósito 20).

25 En referencia a las figuras 6a y 6d, están presentes varios ejemplos de estas paredes 21 laterales con rigidez creciente, teniendo, cada una, una sección progresivamente más y más grande alejándose de la abertura del depósito 20.

En referencia a la figura 6a, la pared 21 lateral forma también una rampa progresiva de alejamiento de la abertura del depósito 20.

30 En referencia a la figura 6b, la pared 21 lateral forma también un labio de sección más y más grande en alejamiento de la abertura del depósito 20, y cuyos costados son cóncavos.

Con referencia a la figura 6c, la pared 21 lateral también está formada de capas sucesivas de secciones más y más grandes (en alejamiento de la abertura del depósito 20). Eventualmente, estas diferentes capas pueden tener una dureza más y más grande.

35 En referencia a la figura 6d, se tiene aquí un ejemplo de un depósito 20 cuyas paredes 21 laterales tienen una rigidez creciente en alejamiento de la abertura del depósito 20, y en donde una parte 22 rígida viene a cerrar el depósito 20 en un extremo, reforzando así esta cara frente a las fuerzas mecánicas de los párpados oculares.

Con referencia a la figura 7a, se presentan variantes de partes 22 rígidas o reforzadas de un depósito 20.

40 En referencia a la figura 7a, el dispositivo 1 comprende un depósito 20 que tiene aquí una unidad compacta, que incluye una parte fina (flexible) que forma labios 21 destinada para entrar en contacto con el globo 500 ocular, y una parte posterior 22 más gruesa (rígida) destinada a contrarrestar las fuerzas ejercidas por los párpados que se cierran. La forma de globo del electrodo 10 activo es curva, con un radio de cobertura interno próximo al radio de curvatura de la córnea 501. El electrodo 10 activo está dispuesto en la cruz del depósito 20.

45 Con referencia a la figura 7b, el dispositivo 1 es sensiblemente idéntico al de la figura 7a, con la excepción de que, aquí, la rigidez de la parte 22 posterior se logra mediante el aporte de un nuevo material más duro que viene a reforzar el dispositivo.

Otro aspecto de la invención trata sobre el contenido del depósito 20, a saber el principio 30 activo, y la forma en que este puede ser tomado para favorecer su administración en los tejidos oculares, y particularmente en la retina.

En oftalmología, ejemplos de medicamentos que pueden ser definidos por su modo de administración se dan aquí a

continuación: antiinflamatorios (dexametasona, metilprednisolona, hemisuccinato, betametasona, triamcinolona, etc.); antialérgicos; antiglaucoma; antiangiogénicos y productos que actúan sobre el endotelio neovascular (retinoblastoma, enfermedades degenerativas de la retina relacionadas con la edad, retinopatías diabéticas); antibióticos; antifúngicos; antivirales; neuroprotectores.

- 5 Además, hay en desarrollo numerosas moléculas para frenar o bien para detener la neovascularización observada en las patologías degenerativas de la retina. Estas moléculas pueden ser transferidas igualmente por iontoforesis y entrar por lo tanto en el marco de la invención.

- 10 Además, ciertos productos pueden facilitar igualmente el diagnóstico de enfermedades con carácter proliferativo o consecuencias de la diabetes. El diagnóstico actual es efectuado por la inyección sistémica de fluoresceína que permite el diagnóstico visual del estado de los tejidos del segmento anterior del ojo. También es posible administrar estos productos por iontoforesis.

La electromigración que se presenta durante la iontoforesis es relativa al transporte de las cargas y depende de la valencia del producto.

+++ En el caso de principios activos hidrosolubles.

- 15 Es preferible asegurarse de la presencia de una especie cargada en solución, como consecuencia de la ley de disociación.

En la práctica, el ojo es capaz de soportar un rango de pH bastante grande, entre 4.5 y 11.5, esto gracias al sistema regulador del líquido lacrimal (que tiene un pH de alrededor de 7.4) y al lavado de la superficie ocular por este.

- 20 No obstante, toda aplicación de un dispositivo sobre la superficie ocular tendrá por efecto limitar fuertemente este mecanismo.

Se preferirá entonces en la práctica para la solución un rango de pH comprendido entre aproximadamente 6.5 y aproximadamente 8.5.

- 25 En consecuencia, si la constante de disociación ácida pK_a del medicamento no es superior a estos valores o la constante de disociación básica pK_b no es inferior a estos valores, la proporción de especies ionizadas en solución será baja.

Se escogerán entonces principios activos que tengan un pK_a comprendido entre aproximadamente 5.5 y aproximadamente 9.5.

- 30 Es por lo tanto posible utilizar una forma ácida o básica del medicamento que se va a administrar o de enlazar la molécula activa (llamada D) a un adyuvante (y a un ligando, denominado I, neutralizando eléctricamente ambos) de tal forma que un polímero (véase figura 8a), un dendrímero (véase figura 8b), una nanopartícula de polímero o una microesfera (véase figura 8e), o un liposoma (en referencia a la figura 8c, en donde el medicamento está contenido entonces en el núcleo 37 acuoso y no en la pared 36 del liposoma 35), presentan terminaciones iónicas.

En referencia a la figura 8f, el medicamento puede también estar modificado, y presentar entonces una estructura intermedia entre la molécula activa D y el ligando I.

- 35 +++ En el caso de principios activos lipófilos, es igualmente posible reformular el medicamento bajo la forma de emulsiones aniónicas o catiónicas (el medicamento está entonces disuelto en la fase oleosa de la emulsión de aceite en agua) o bajo la forma de liposomas (en referencia a la figura 8d, el medicamento está contenido entonces en la pared 36 del liposoma 35 y no en el núcleo 37 acuoso), igualmente cargados positivamente o negativamente.

- 40 +++ En el caso de productos neutros, no se obtiene beneficio del mecanismo de electroósmosis. En este caso, es preferible utilizar una forma ionizada para la molécula activa, tal como el fosfato de dexametasona, siempre que la dexametasona sea neutra en solución.

Finalmente, la concentración del producto deberá ser la más elevada posible, siendo el único factor limitante la solubilidad y la tolerancia ocular, tal como el peso molecular máximo de las partículas que se van a administrar permitido por la membrana esclerótica, o la irritación de las mucosas generada por el contacto del producto.

Reivindicaciones

1. Dispositivo de iontoforesis ocular para la liberación de medicamento, comprendiendo este dispositivo:

un depósito (20) de medicamento configurado de manera que almacena un medicamento (30) en solución, siendo apto este depósito para posicionarse en el ojo,

5 un electrodo (10) activo dispuesto en el depósito,

caracterizado porque este electrodo activo contiene una capa eléctricamente conductora dispuesta de manera que recibe un campo eléctrico apta para polarizar suficientemente para electrolizar el medicamento, cuando está almacenado en el depósito, en una solución que tiene un pH situado entre la zona que va de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 11.5, y un electrodo (40) pasivo, en el cual

10 el medicamento es transportado de manera eficaz a través de al menos ya sea la córnea, ya sea la esclerótica del ojo gracias a la iontoforesis inducida por los electrodos activo y pasivo.

2. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 1, en el cual la solución comprende el medicamento disuelto en agua no salina y que comprende un principio activo, que está asociado con un adyuvante, y que tiene una forma iónica de valencia superior o igual a 1.

15 3. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 2, adyuvante siendo escogida entre el grupo que comprende: un dendrímero; polímero; una nanopartícula; una microesfera; un liposoma; y una emulsión.

4. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 2, siendo adyuvante un liposoma que tiene un núcleo acuoso, estando contenido el medicamento en el núcleo acuoso del liposoma.

20 5. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 2, en el cual la solución del medicamento disuelto en el agua no salina tiene un pH situado en la zona que va de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 8.5.

6. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 2, en el cual los llamados medicamento (30) están/son de un peso molecular inferior a aproximadamente 150 000 Da.

25 7. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 1, conteniendo este dispositivo el medicamento bajo una forma ácida o básica para la administración o una molécula activa unida a un adyuvante que presenta terminaciones iónicas.

8. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 6, comprendiendo el adyuvante nanopartículas.

9. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 6, comprendiendo el adyuvante microesferas.

30 10. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 1, en el cual el electrodo (10) activo comprende además una capa (11) protectora situada entre la capa (12) conductora y la solución, reaccionando la dicha capa (11) protectora sensiblemente menos que la capa (12) conductora durante la electrolisis en la solución bajo consideración.

11. Dispositivo de iontoforesis ocular según las reivindicaciones 2 y 10, en el cual el electrodo (10) activo está dispuesto de manera que cubre en saliente al menos una parte de la córnea.

12. Dispositivo de iontoforesis ocular según las reivindicaciones 2 y 10, en el cual el electrodo (10) activo está dispuesto de manera que cubre en saliente al menos una parte de la córnea y al menos una parte de la esclerótica.

35 13. Dispositivo de iontoforesis ocular según las reivindicaciones 2 y 10, en el cual el electrodo (10) activo está dispuesto de manera que cubre en saliente al menos una parte de la esclerótica.

14. Dispositivo de iontoforesis según las reivindicaciones 2 y 10, en el cual el electrodo (10) activo está dispuesto, en el curso de utilización, de manera que presenta una densidad de corriente inferior a 10 mA/cm² y ha sido polarizada durante 10 minutos.

40 15. Dispositivo de iontoforesis ocular según las reivindicaciones 2 y 10, en el cual el electrodo (10) activo es hecho utilizando una de las técnicas siguientes:

la electroplaca para formar la capa (12) conductora seguida de la protección de partículas para formar la capa (11)

protectora;

el depósito sucesivo de un entintado de relleno de un material eléctricamente conductor para formar la capa (12) conductora, seguida de un entintado con un material que es al menos eléctricamente conductor de manera que forma la capa (11) protectora;

5 el depósito sucesivo de una película sólida rellena de un material eléctricamente conductor para formar la capa (12) conductora, seguido de una película sólida rellena de un material que es al menos eléctricamente conductor para formar la capa (11) protectora;

10 el sobremoldeo sucesivo de polímeros respectivos rellenos de un material eléctricamente conductor para formar las capas (12) conductoras, y polímeros rellenos de un material que es al menos eléctricamente conductor para formar las capas (11) protectoras; y

el recubrimiento de al menos un hilo de material eléctricamente conductor (constituyendo la dicha capa (12) conductora) en un material protector que reacciona sensiblemente menos que el material conductor durante la electrolisis en la solución bajo consideración, el dicho recubrimiento de un material protector formando la dicha capa (11) protectora.

15 16. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 10, en el cual la capa (12) conductora es hecha en metal.

17. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 10, en el cual la capa (11) protectora cubre la capa (11) conductora toda entera.

18. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 10, en el cual la capa (11) protectora contiene carbono o un material semiconductor.

20 19. Dispositivo de iontoforesis ocular según la reivindicación 18, en el cual la capa (11) protectora es: un polímero intrínsecamente conductor tal como un poliacetileno o una polianilina o un polipirrol o un polifenileno o un politiofeno o un polímero relleno de negro de carbono; o una fibra de carbono; o un grafito; o un carbono bajo forma de diamante (CDA).

25 20. Dispositivo de iontoforesis según las reivindicaciones 2 y 10, provisto de un medio para rellenar los depósitos con sustancias activas.

21. Dispositivo de iontoforesis según las reivindicaciones 2 y 10, provisto de un medio para hacer circular los medicamentos en el depósito.

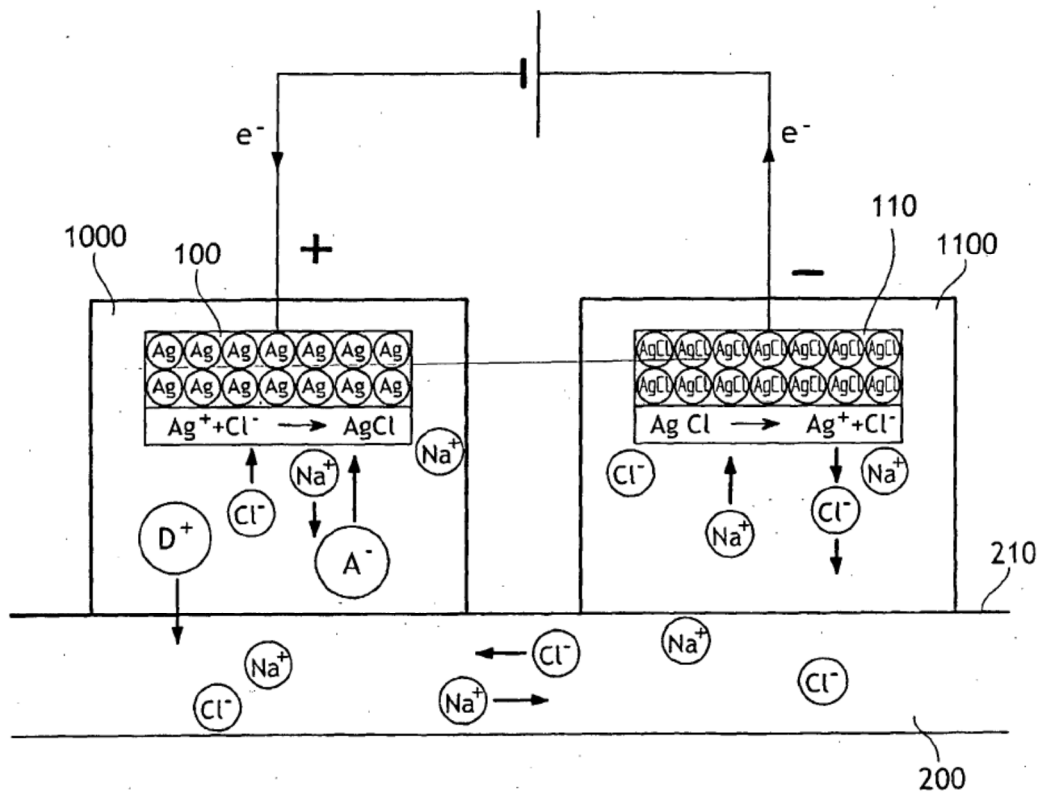


FIG.1

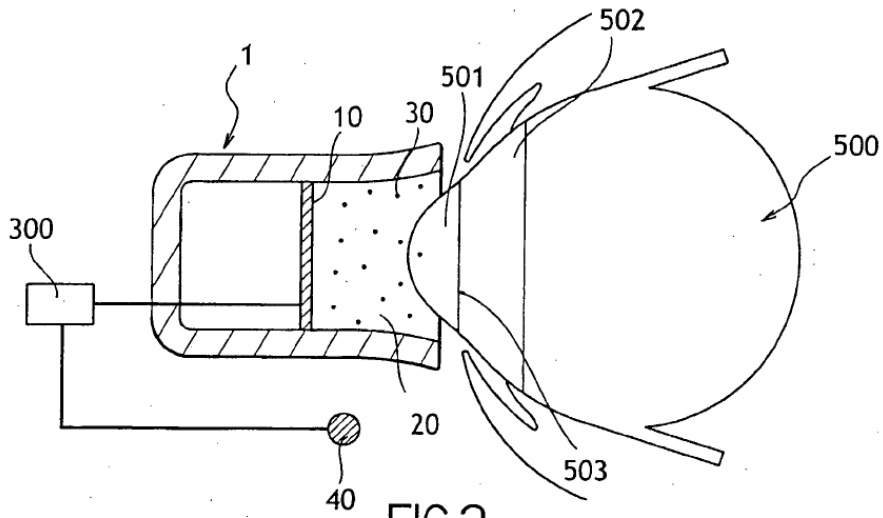


FIG. 2

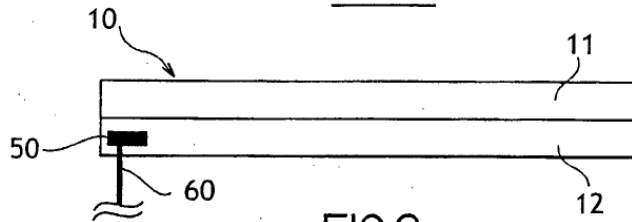


FIG. 3

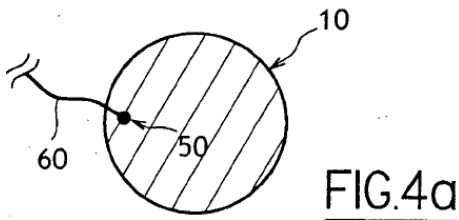


FIG. 4a

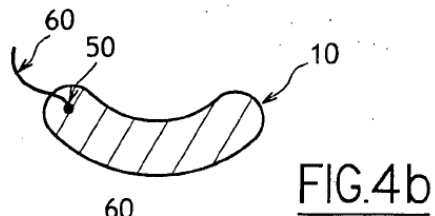


FIG. 4b

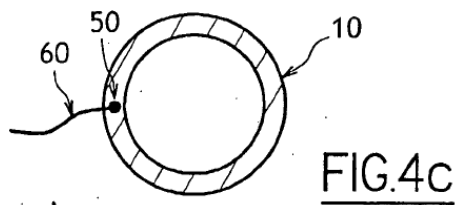


FIG. 4c

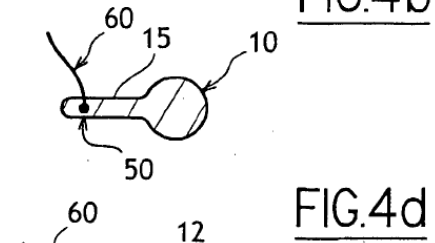


FIG. 4d

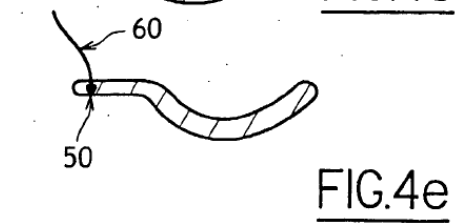


FIG. 4e

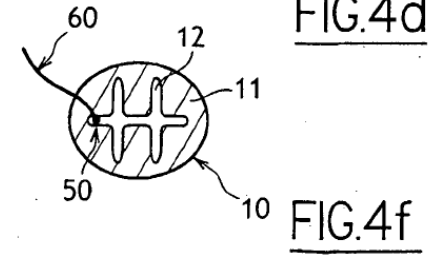


FIG. 4f

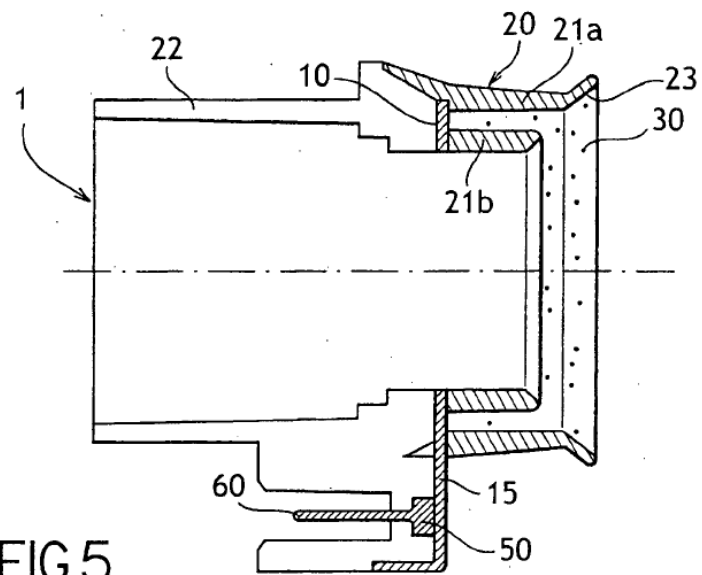


FIG. 5

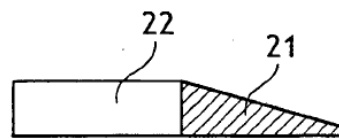


FIG. 6a

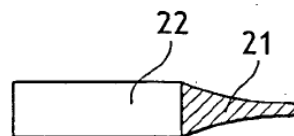


FIG. 6b

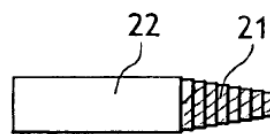


FIG. 6c

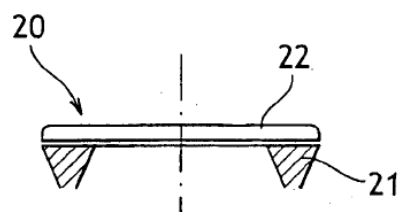


FIG. 6d

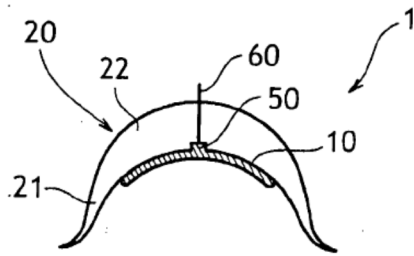


FIG. 7a

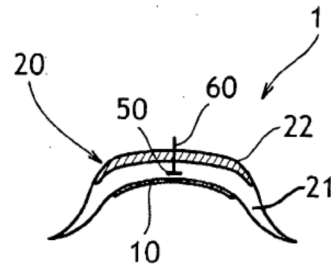


FIG. 7b

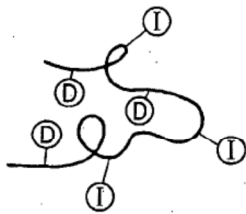


FIG. 8a

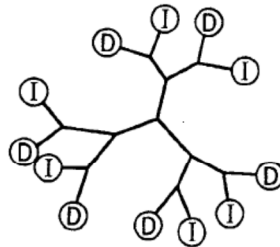


FIG. 8b

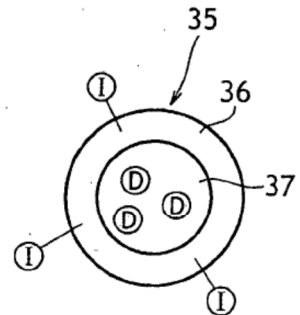


FIG. 8c

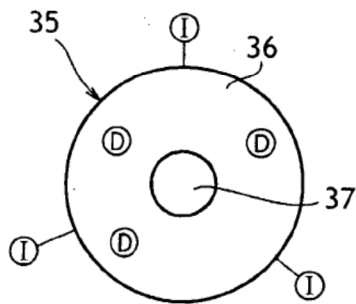


FIG. 8d

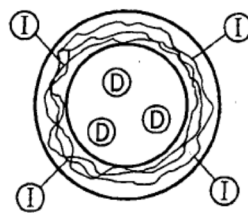


FIG. 8e



FIG. 8f