

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 599**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61F 2/00** (2006.01)

**G02C 7/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2004 PCT/US2004/042660**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2005 WO05062818**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2004 E 04814801 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 1706094**

54 Título: **Tratamiento de afecciones oftálmicas**

30 Prioridad:

**19.12.2003 MX PA03011987**

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

**05.11.2018**

73 Titular/es:

**OSIO CORP. (100.0%)  
755 Boyston Street, 401  
Boston, MA 02116, US**

72 Inventor/es:

**OSIO SANCHO, ALBERTO**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 688 599 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

Tratamiento de afecciones oftálmicas

**Campo de la invención**

5 La presente invención proporciona un sistema para tratar presbicia, miopía, hipermetropía, astigmatismo y otras afecciones oftálmicas al inducir cambios en la córnea, incluyendo la potencia dióptrica de la córnea.

**Antecedentes de la invención**

10 De las cuatro superficies de contacto refractivas del ojo, la superficie anterior de la córnea proporciona la mayoría de la potencia refractiva del ojo. Por lo tanto, se han desarrollado diversas técnicas que cambian la curvatura de la córnea a fin de tratar afecciones oftálmicas que implican errores de refracción tales como miopía e hipermetropía. Estas técnicas incluyen queratotomía, queratomileusis mediante un procedimiento de congelación, queratomileusis laminar automatizada (ALK), queratomileusis fotorreactiva (PRK), queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK), queratomileusis intraestromática por láser, queratomileusis epitelial por láser (LASEK), queratoplastia conductiva (CK) y esclerotomía (véanse la Solicitud de Patente de EE. UU. publicada 2003/0139737; la Patente de EE. UU. 5.144.630; los documentos US 5.520.679, 5.484.432, 5.489.299, 5.722.952, 5.465.737, 5.354.331, 5.529.076, 6.258.082, 6.263.879). Todas estas técnicas trabajan usando diversas técnicas para cambiar la curvatura de la córnea, pero están limitadas por la cantidad de error refractivo que puede ser corregido y el tipo de pacientes que se puede tratar usando estas técnicas (p. ej., en algunos pacientes, la córnea es demasiado delgada para utilizar con seguridad técnicas que podrían adelgazar adicionalmente la córnea). Algunas de las técnicas implican realizar incisiones en la córnea con un bisturí de diamante y/o extirpar áreas de la córnea incrementando de ese modo el riesgo de infección u otras complicaciones. Estas técnicas también dependen en gran parte de la destreza del cirujano que realice la intervención, su experiencia quirúrgica y su experiencia realizando extirpaciones por láser (p. ej., con un láser de Er:YAG (a 2,94 micras), Ho:YAG (a aproximadamente 2 micras); láser en estado sólido con desplazamiento Raman (a 2,7-3,2 micras) o láser de oscilación paramétrica óptica (OPO) (a 2,7-3,2 micras).

15 Incluso las técnicas más modernas están limitadas por su capacidad para cortar tejido corneal o de la esclerótica con la precisión deseada haciendo que quede una pequeña, o incluso moderada, cantidad de error refractivo después de la intervención y no permitiendo que se alcance la visión deseada de cerca y de lejos en una sola intervención quirúrgica. El error refractivo remanente también puede ser irregular, haciéndolo más difícil de corregir en el futuro. Cuando no se pueden cubrir las demandas visuales que requiere el paciente, el oftalmólogo debe recurrir a métodos adicionales para corregir el error refractivo remanente. Esto se hace habitualmente prescribiendo gafas, prescribiendo lentes de contacto o realizando una segunda intervención quirúrgica (comúnmente conocida como "retoque"). Por lo tanto, las limitaciones sobre la corrección del error refractivo usando estas técnicas son significativas y el riesgo de tener una visión no corregible incluso con una medida secundaria es considerable.

20 Además, los intentos de tratar la presbicia usando estas técnicas también han tenido un éxito muy limitado. La presbicia, también conocida como enfermedad de los brazos cortos, es una falta de acomodación del cristalino, que impide que el ojo cambie su foco. Este fenómeno se produce finalmente en todos los individuos de más de cuarenta años. La acomodación permite que un individuo vea objetos cercanos al hacer que ambos ojos converjan sobre un punto focal cercano, la pupila se contraiga (miosis) y el cristalino incremente su potencia dióptrica, incrementando de ese modo su curvatura a fin de enfocar la imagen de objetos cercanos sobre la retina. Típicamente, los niños de corta edad tienen una acomodación total de 14 dioptrías. A medida que una persona envejece, el cristalino se hace más grande, más grueso y menos elástico. Estos cambios en el cristalino se deben en gran parte a la desnaturalización progresiva de las proteínas del cristalino. A medida que disminuye la capacidad del cristalino para cambiar de conformación, la potencia de acomodación disminuye de aproximadamente 14 dioptrías en niños de corta edad a menos de 2 dioptrías a de 45 a 50 años y a alrededor de cero a los 70 años. Una vez que una persona alcanza el estado de presbicia, el ojo queda enfocado permanentemente a una distancia casi constante, que está en gran parte determinada por las características físicas del ojo del individuo. El ojo ya no se puede acomodar para ver tanto de cerca como de lejos requiriendo que las personas mayores usen gafas bifocales con el segmento superior para ver de lejos y el segmento inferior para ver de cerca.

25 Este panorama general de la acomodación y la presbicia no tiene en cuenta otros aspectos del sistema visual. Por ejemplo, este panorama no tiene en cuenta las funciones cognitivas superiores necesarias para coordinar los ojos, el sistema muscular y el cerebro incluyendo la corteza visual en el proceso de acomodación. Las técnicas de monovisión descritas anteriormente (p. ej., la miopización de un ojo, monovisión LASIK), las diferentes técnicas que provocan áreas positivas en la zona central de la córnea al hacer cambios en la curvatura periférica y esclerotomía o implantes para cambiar la rigidez de la esclerótica, el músculo ciliar y la zónula, e incrementar la potencia de acomodación del cristalino entre otras técnicas más invasivas han tenido un éxito muy limitado para tratar la presbicia. Estos resultados decepcionantes pueden provenir de una variedad de fuentes incluyendo la falta de entendimiento total del comportamiento fisiológico del ojo y sus conexiones con el cerebro, el sistema nervioso y el

sistema muscular, la medida imprecisa de la potencia refractiva de la córnea y el cristalino y la falta de precisión en las técnicas quirúrgicas realizadas por cirujanos humanos.

5 Los oftalmólogos han empezado a usar equipos sofisticados para medir diversos parámetros del ojo a fin de tratar la presbicia. Sin embargo, incluso las medidas más sofisticadas son solo aproximaciones debido al hecho de que la córnea y otras partes del ojo son similares a una huella dactilar en la que existen numerosas variaciones que no pueden ser descritas adecuadamente por un grupo finito de parámetros. Además, es imposible saber precisamente cómo reaccionarán la córnea, el cristalino, la retina y otras partes del sistema visual después de la cirugía bajo diferentes condiciones (p. ej., estímulos visuales cercanos y lejanos). Por otra parte, es imposible saber cómo se curará la córnea después de una cirugía refractiva (p. ej., el radio de curvatura final).

15 Las limitaciones de los tratamientos existentes de la presbicia provienen del hecho de que estas técnicas consideran solamente una región anatómica del ojo (es decir, la córnea o el cristalino). Cualquier corrección de la visión de cerca hace que a su vez disminuya la visión de lejos del sujeto. Además, estas técnicas actuales modelan el ojo usando, entre otros, el modelo de Gullstrand del ojo que refleja la individualidad y unicidad de los ojos de cada sujeto. Por ejemplo, el globo ocular no es una esfera perfecta. Aunque existen muchos modelos matemáticos del ojo y sus componentes usados para calcular la potencia corneal y la potencia del globo (p. ej., seguimiento por rayos), el modelo de Gullstrand es probablemente el más popular.

20 Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de un tratamiento no invasivo satisfactorio de la presbicia. Presumiblemente, este tratamiento también se podría usar para tratar otras afecciones oftálmicas que implican errores refractivos incluyendo miopía, hipermetropía y astigmatismo.

#### Sumario de la invención

25 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende hialuronidasa y colagenasa para el uso en el tratamiento de una afección oftalmológica con una lente de contacto; en donde la lente de contacto está adaptada para ser aplicada a un ojo de un paciente que sufre una afección oftalmológica; en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser aplicada ocularmente al paciente; en donde la afección oftalmológica es presbicia.

30 La composición puede ser para el uso en el tratamiento de la afección oftalmológica al inducir cambios en la fisiología y la anatomía de la córnea con lentes de contacto moldeadoras, en donde un cambio en la potencia corneal se induce al cambiar el radio de curvatura de la superficie anterior de ambos ojos o en donde un cambio en la potencia corneal se induce al cambiar el radio de curvatura de la superficie anterior en un solo ojo.

35 La lente de contacto puede estar disponible comercialmente. La lente de contacto puede no estar hecha a medida. La lente de contacto puede no estar diseñada especialmente para ortoqueratología. La lente de contacto puede ser una lente de contacto de uso prolongado.

40 La composición puede comprender además un polímero. El polímero se puede seleccionar del grupo que consiste en metilcelulosa, celulosa, poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.

45 La composición farmacéutica puede ser un líquido o un gel. La composición farmacéutica puede ser un líquido. La composición puede estar en la forma de un aerosol o en la forma de gotas oculares. La composición farmacéutica puede ser un gel. La composición puede estar en la forma de un gel semisólido.

50 La composición para el uso en el tratamiento de la afección oftalmológica puede dar como resultado la corrección de la afección oftalmológica durante al menos 7 días. La composición para el uso en el tratamiento de la afección oftalmológica puede dar como resultado la corrección de la afección oftalmológica durante al menos 6 meses. La composición para el uso en el tratamiento de la afección oftalmológica puede dar como resultado la corrección de la afección oftalmológica durante al menos 1 año.

55 La composición para el uso en el tratamiento de la afección oftalmológica puede dar como resultado la corrección de hasta 3 dioptrías de error refractivo sin cirugía. La composición para el uso en el tratamiento de la afección oftalmológica puede dar como resultado la corrección de hasta 4 dioptrías de error refractivo sin cirugía.

La composición farmacéutica puede comprender:

hialuronidasa en el intervalo de 0,1% a 5%;

60 colagenasa en el intervalo de 0,1% a 6%; y, opcionalmente,

un polímero seleccionado del grupo que consiste en celulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.

La composición puede ser hipertónica. La composición puede ser hipotónica.

5 La composición puede comprender además al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en otras enzimas, anestésicos, vitaminas, cinc, antibióticos, agentes antialérgicos, carbamida, citocinasas, vasoconstrictores, agentes antivirales, agentes antifúngicos, agentes antiinflamatorios y lubricantes.

10 La invención también proporciona un estuche que comprende lentes de contacto y una composición farmacéutica como la descrita anteriormente. El estuche puede comprender además material de instrucciones o suministros de limpieza para lentes de contacto.

15 La presente divulgación proporciona un sistema para tratar afecciones oftálmicas tales como presbicia, miopía, hipermetropía, astigmatismo y otras afecciones que implicar errores en la refracción del ojo. El sistema altera la fisiología corneal, incluyendo la potencia dióptrica de la córnea, a través de una técnica dinámica e interactiva que altera la conformación de la córnea, alterando de ese modo su potencia refractiva. El paciente que está siendo tratado guía el tratamiento con respecto a sus necesidades visuales, y el médico u optometrista usa esta respuesta del paciente así como información referente a la edad del paciente, las necesidades visuales del paciente (p. ej., hábitos de trabajo, vida diaria), la agudeza visual del paciente, las medidas del ojo, etc., para diseñar el régimen de tratamiento apropiado. De este modo, la individualidad de cada persona que se esté tratando y sus ojos se tiene en cuenta durante el procedimiento de tratamiento. El tratamiento implica usar un grupo de lentes de contacto prescritas para remodelar la córnea y administrar una composición farmacéutica (p. ej., gotas oculares) formulada para que el paciente permita la remodelación de la córnea .

25 Una de las muchas ventajas de este sistema es que los cambios en la córnea se realizan sin utilizar ningún tipo de cirugía. Otra ventaja sobre los tratamientos actuales es que el presente sistema es dinámico, gradual e interactivo; por lo tanto, se puede ajustar o repetir tantas veces como sea necesario para cumplir las necesidades visuales del paciente. Además, los cambios inducidos en la córnea son reversibles. Por ejemplo, la técnica puede necesitar repetirse debido a la progresión de la enfermedad, cambios en la agudeza visual, envejecimiento, cambios en los hábitos de trabajo, cambios en los hábitos de lectura, etc. Preferiblemente, las necesidades visuales del paciente se cubren con el primer tratamiento.

35 En primer lugar, para alcanzar los ajustes finos en la curvatura de la córnea, se usan instrumentos para medir la potencia refractiva de la córnea, la curvatura de la córnea, el grosor de la córnea y la conformación del globo ocular (es decir, la potencia total del ojo). Después de que se realicen estas medidas iniciales y se determine el cambio en la curvatura de la córnea que se va a inducir, se prescribe un grupo de lentes de contacto para el uso por el paciente. Las lentes de contacto se eligen basándose en sus diferentes curvas de la base en el radio de curvatura posterior y anterior así como su diámetro óptico y múltiples zonas periféricas para inducir cambios en la fisiología y anatomía corneal. En ciertas realizaciones, la lente de contacto ejerce presión sobre la zona central de la córnea, aplanando de ese modo la córnea y restando potencia dióptrica. En otras realizaciones, la lente de contacto ejerce presión en la periferia de la córnea, abombando de ese modo la córnea y añadiendo potencia dióptrica. Las lentes de contacto cambian constantemente, gradualmente y uniformemente la conformación de la córnea para alcanzar la conformación deseada y de ese modo la potencia refractiva necesitada por el paciente. Las lentes de contacto usadas en el presente sistema son preferiblemente lentes de contacto rígidas o blandas estándar que ya existen comercialmente. Preferiblemente, las lentes de contacto no están diseñadas específicamente para ortoqueratología. Las lentes de contacto pueden estar hechas especialmente para el paciente que se trate, o las lentes de contacto pueden estar hechas especialmente para ortoqueratología. El uso de las lentes de contacto estará determinado por diversos factores incluyendo el cambio deseado en la córnea, la memoria visual del paciente, la edad del paciente, la tolerancia del paciente de la lente, la duración del tratamiento, la composición farmacéutica prescrita, etc. En ciertas realizaciones, las lentes de contacto se usan varias horas al día (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas al día) o todo el día durante varias semanas (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 semanas) hasta que se han realizado los cambios deseados. En ciertas realizaciones, las lentes de contacto se usan durante la noche. Las lentes de contacto usadas en el tratamiento se pueden cambiar a lo largo del curso del tratamiento según se determine por el oftalmólogo con consulta al paciente. El presente sistema puede cambiar la potencia dióptrica de la córnea en hasta 5 dioptrías, preferiblemente hasta 4 dioptrías.

60 Además de usar las lentes de contacto, el paciente también debe usar una composición farmacéutica, preferiblemente gotas oculares, adecuada para el aporte ocular que permita que la córnea se moldee más fácilmente. La composición farmacéutica también puede estabilizar, mejorar, incrementar el cambio de la curvatura corneal o reducir la incidencia de efectos secundarios no deseados. En ciertas realizaciones, la composición potencia el estrés mecánico sobre el ojo ejercido por la lente de contacto sobre la superficie de la córnea. Estas gotas oculares contienen típicamente enzimas tales como hialuronasa y/o colagenasa, y/u otros agentes tales como carbamida (urea). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica también contiene un vehículo tal como metilcelulosa o poli(alcohol vinílico). La formulación de las gotas oculares se ajusta dependiendo de diversos factores tales como la edad del paciente, el grado de cambio que se realice en la córnea, la fisiología de la córnea del paciente, la enfermedad que se trate, la duración del tratamiento, etc. Las gotas oculares también pueden

contener otros ingredientes tales como lubricantes, vitaminas, antibióticos, agentes antiinflamatorios, antialérgicos, inmunosupresores, vasoconstrictores y anestésicos. Las gotas oculares pueden estar en forma líquida de aerosol o de gel. Típicamente, las gotas oculares se administran al menos una vez al día. En ciertas realizaciones, las gotas oculares se administran una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces o cinco veces al día. En otras realizaciones, las gotas oculares se administran cada cinco minutos, cada quince minutos, cada media hora, cada hora, cada dos horas o cada tres horas. El uso de las gotas oculares se continúa durante tanto tiempo como el paciente use las lentes de contacto. El presente sistema proporciona composiciones farmacéuticas para ser usadas como gotas oculares en el método de tratamiento. Las composiciones farmacéuticas también pueden ser útiles en combinación con cirugía refractiva, en el tratamiento de pacientes con error refractivo bajo o moderado y en la prevención de la presbicia.

En ciertas realizaciones, los agentes farmacéuticos encontrados en las gotas oculares están incluidos en las lentes de contacto. Por ejemplo, las lentes de contacto están impregnadas o revestidas con los agentes de modo que el uso de las lentes de contacto proporcione un aporte continuo de los agentes. Cualquiera de los agentes descritos en la presente tales como hialuronidasa, colagenasa, vehículo, antiinflamatorio, lubricantes, antibióticos, etc. se puede añadir a la lente de contacto para el aporte de liberación con el tiempo del agente o los agentes. Este modo de aporte de los agentes es particularmente útil cuando las lentes de contacto son usadas de noche mientras el paciente está durmiendo.

El presente sistema de tratamiento es útil para tratar afecciones oftálmicas tales como presbicia, miopía, hipermetropía y astigmatismo. El sistema de tratamiento también se puede usar para tratar otras enfermedades que implican error refractivo. Preferiblemente, el presente sistema es la primera línea de tratamiento para estas afecciones. En otras realizaciones, el paciente puede haberse sometido ya a un tratamiento más tradicional tal como LASIK o PRK, y el presente sistema se puede usar para corregir adicionalmente cualquier error refractivo residual remanente después de la primera intervención. Esto permite la corrección de cualquier error remanente sin una cirugía adicional. El error refractivo residual se debe comúnmente a la falta de una medida exacta del defecto refractivo antes de la cirugía pero se puede deber a otras causas según se describe anteriormente. Por lo tanto, el mejor modo de corregir el error residual es usar una técnica dinámica e interactiva tal como el presente método a fin de cambiar gradualmente la curvatura de la córnea hasta que el paciente encuentra que se cubren sus necesidades visuales (es decir, la potencia corneal es suficiente para las necesidades visuales del paciente basándose en la memoria visual del paciente y la acomodación cerebral) para la visión de cerca y de lejos. En ciertas realizaciones, la potencia corneal no se corrige perfectamente debido a que esto puede obstaculizar la visión de cerca o de lejos. En cambio, el paciente puede confiar en otras medidas compensatorias para alcanzar una visión perfecta bajo diversas circunstancias, tales como poca luz, fatiga, visión muy lejana, visión muy cercana, lectura, etc.

La presente divulgación también proporciona un estuche que contiene artículos útiles para tratar afecciones oftálmicas tales como presbicia usando el presente método. El estuche puede contener todos o algunos de los siguientes: depósito para lentes de contacto, soluciones para limpiar y/desinfectar lentes de contacto, al menos un par de lentes de contacto, lentes de contacto de repuesto, gotas oculares como las descritas anteriormente, lubricantes, tablas optométricas, un espejo e instrucciones para el paciente. Preferiblemente, los artículos del estuche están envasados en una caja ergonómica que preferiblemente es portátil.

También se divulga en la presente software útil para el oftalmólogo, optometrista, enfermero u otro profesional sanitario responsable. Cierta información acerca del paciente se introduce en el programa ejecutado en un ordenador. Esta información puede incluir el nombre, la edad, el sexo, la profesión, la descripción de las necesidades visuales, la agudeza visual, la queratometría, la retinoscopia, etc. El usuario del software puede preguntar a continuación una serie de preguntas (p. ej., lentes de contacto rígidas o blandas. A partir de los datos introducidos en el programa, el software puede determinar el tipo de lente de contacto que se va a usar (p. ej., dura o blanda), la potencia en dioptrías, la curva de la base posterior, la curvatura periférica posterior, la curva anterior, la curva periférica anterior, el diámetro de la zona central y el diámetro de la zona periférica. El software también se puede usar para determinar la composición de la composición farmacéutica que se va a prescribir al paciente y/o el régimen de dosificación.

#### Definiciones

"Animal": El término animal, según se usa en la presente, se refiere a seres humanos así como animales no humanos, incluyendo, por ejemplo, mamíferos, aves, reptiles, anfibios y peces. Preferiblemente, el animal no humano es un mamífero (p. ej., un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, un primate o un cerdo). En ciertas realizaciones, el animal es un ser humano.

"Acomodación cerebral": Acomodación cerebral se refiere a cualesquiera funciones que controlen los movimientos de los músculos implicados en el sistema óptico-cerebral-motor. La acomodación cerebral es necesaria para enfocar la imagen a fin de ver bien objetos tanto cercanos como lejanos. En ciertos casos, la acomodación cerebral se refiere a los arcos reflejos y los estímulos musculares y nerviosos que son necesarios para alcanzar los movimientos apropiados del cuerpo (p. ej., cabeza, cuello) y los ojos a fin de ver bien de cerca y de lejos.

- 5 "Potencia corneal": La potencia corneal se refiere al valor matemático expresado en dioptrías de la potencia refractiva corneal o en milímetros cuando se refiere al radio de curvatura. La potencia corneal se refiere al valor matemático de la potencia refractiva que es necesario para cumplir las demandas del sistema visual incluyendo la memoria visual y la acomodación cerebral. Para medir la potencia corneal, es necesario determinar el radio de curvatura anterior, el grosor corneal y el radio de curvatura corneal posterior. En la mayoría de los casos, la potencia corneal no se puede medir exactamente debido a que no se pueden medir todas las diferentes áreas anatómicas que contribuyen a la potencia corneal. La potencia corneal también puede cambiar durante el día (p. ej., debido a la fatiga) y de un día a otro.
- 10 "Inducción de cambio en la potencia corneal" se refiere al cambio matemático en dioptrías o en milímetros del radio de curvatura, del valor del radio de la curvatura corneal anterior que se ha de inducir para alcanzar la potencia dióptrica necesaria para cambiar la potencia de refracción corneal y de ese modo alcanzar la visión de cerca y de lejos requerida por el paciente en cada ojo.
- 15 "Cantidad eficaz": En general, la "cantidad eficaz" de un agente activo o una composición farmacéutica se refiere a la cantidad necesaria para provocar la respuesta biológica deseada. Como será apreciado por los expertos normales en esta especialidad, la cantidad eficaz de un agente variará dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, el agente que se aporte, la enfermedad que se trate, el sujeto que se trate, etc. La cantidad eficaz de hialuronasa en la composición farmacéutica es la cantidad necesaria para degradar suficiente molécula de ácido hialurónico para permitir el moldeo de la córnea. La cantidad eficaz de colagenasa en la composición farmacéutica es la cantidad necesaria para degradar suficiente colágeno para permitir el moldeo de la córnea. La cantidad eficaz de carbamida en la composición farmacéutica es la cantidad necesaria para permitir el moldeo de la córnea
- 20 "Lentes de contacto moldeadoras": Las lentes de contacto moldeadoras son cualesquiera lentes de contacto que se usen con el método y el sistema presentes. Las lentes pueden estar particularmente diseñadas para moldear la córnea hasta una conformación en algunas realizaciones. Sin embargo, en otras realizaciones, las lentes de contacto moldeadoras no están especialmente diseñadas para el presente sistema sino que en cambio son lentes de contacto estándar usadas típicamente por un paciente para corregir la visión. Las lentes de contacto moldeadoras pueden ser rígidas o blandas, permeables o impermeables. Típicamente las lentes de contacto moldeadoras están hechas de un plástico, polímero o vidrio. En algunas realizaciones, las lentes de contacto moldeadoras incluyen agentes farmacéuticos útiles para moldear la córnea hasta una conformación particular.
- 25 "Sistema óptico-cerebral-motor": El sistema óptico-cerebral-motor se refiere a las estructuras anatómicas del cuerpo que mediante interconexiones (p. ej., nervios) interactúan para llevar a cabo los ajustes musculares del cuerpo y el globo ocular para alcanzar una posición adecuada y ser capaces de activar los reflejos, movimientos voluntarios e involuntarios necesarios para ver objetos de cerca y de lejos. El sistema puede incluir la corteza visual, la corteza motriz, los músculos de la cabeza y el cuello, los músculos del ojo, los nervios ópticos, los nervios craneales y los ojos.
- 30 "Punto de dispersión": El punto de dispersión es el punto en el que los rayos divergentes intersectarían si se trazaran hacia atrás. El punto de dispersión también se puede referir a una imagen de un objeto o un estímulo visual que caracteriza un sistema óptico.
- 35 "Deslizamiento estromático": El deslizamiento estromático es el desplazamiento del estroma corneal después de cualquier cirugía refractiva realizada en la córnea. El deslizamiento estromático se debe a la separación de las laminillas durante el corte o la extirpación del tejido corneal. Esto permite que la herida corneal se deslice aplanando a abombando de ese modo la curvatura corneal durante el proceso de curación. El deslizamiento estromático también es una parte importante de la presente técnica.
- 40 "Agudeza visual": La agudeza visual se refiere a la claridad de la visión, una medida de qué tan bien ve una persona. En ciertas realizaciones, se refiere a la agudeza de Snellen (p. ej., 20/20).
- 45 "Memoria visual": La memoria visual se refiere a la acumulación de las imágenes en el cerebro que son recibidas a través del sistema óptico-cerebral-motor durante una vida. La memoria visual se empieza a formar cuando las primeras imágenes llegan al cerebro durante la infancia. El cerebro reconoce y percibe las longitudes de onda de luz como imágenes. El cerebro organiza todas las imágenes que acumula y usa esta información para reaccionar a estímulos visuales y reconocer objetos (p. ej., letras del alfabeto). La memoria visual se desarrolla dependiendo de cuán a menudo ciertos tipos de estímulos estén frente a los ojos. El desarrollo de la memoria visual puede depender de la nitidez de las imágenes que llegan a la retina o el cerebro, el desarrollo físico y mental, las influencias ambientales, la herencia, etc. La memoria visual se forma a partir de imágenes transmitidas al cerebro con o sin corrección (p. ej., gafas o lentes de contacto). Normalmente, la memoria visual tolerará pequeñas discrepancias tales como, por ejemplo, debido a una dolencia, estrés, fatiga, etc. La memoria visual permite que el paciente se compense y lleve a cabo actividades normales tales como conducir, leer, escribir, dibujar, practicar deportes, etc. La memoria visual es importante en el desarrollo de la agudeza visual y se usa para coordinar todos los mecanismos
- 50
- 55
- 60
- 65

compensatorios del cuerpo, tales como la acomodación cerebral. Por ejemplo, cuando el ojo no puede transmitir imágenes de buena calidad al cerebro para un estímulo cercano, la memoria visual reacciona y empieza a exigir la calidad visual que ha llegado a esperar. La memoria visual puede activar ciertos mecanismos compensatorios tales como la acomodación cerebral. Cuando la acomodación cerebral no puede compensarse adecuadamente, el paciente puede necesitar recurrir a otros mecanismos compensatorios tales como entrecerrar los ojos, subir los niveles de luz, mover los ojos más lejos o más cerca, usar gafas, etc. Por ejemplo, al leer un libro, si el paciente está fatigado, puede necesitar sostener el libro más cerca o subir el nivel de luz para leer. La potencia corneal se ajusta preferiblemente de modo que las imágenes visuales transmitidas al cerebro sean aceptadas por la memoria visual. La propia satisfacción y aceptación del paciente de las nueva imágenes es preferiblemente el modo en el que la potencia corneal ha sido corregido por el presente sistema hasta el grado necesitado por la memoria visual.

**Breve descripción del dibujo**

La Figura 1 es una ilustración del modelo de Gullstrand del ojo. Este modelo se usa para calcular la potencia refractiva de la córnea así como otras partes del ojo. Este esquema es útil para determinar los ajustes en la córnea necesarios para corregir la visión del paciente.

La Figura 2 es una ilustración del conoide de Sturm usado para mostrar la formación de una imagen por una lente esferocilíndrica.

La Figura 3 es una fotografía que muestra las diferencias que existen en el grosor y el radio de curvatura de las regiones anatómicas del ojo.

La Figura 4 es una vista esquemática que muestra el deslizamiento estromático.

La Figura 5 representa un modelo matemático del ojo. El dibujo muestra las medidas teóricas necesarias para calcular la potencia corneal y la potencia dióptrica del globo ocular. Nótese que este modelo tradicional del ojo usa una esfera para presentar el globo ocular y constantes matemáticas en la córnea.

La Figura 6 muestra un ojo normal. De hecho, el ojo normal no es una esfera. Tiene diversas irregularidades y diferencias anatómicas y el eje óptico está descentrado del eje geométrico.

La Figura 7 muestra una pequeña lente de contacto centrada sobre la córnea. Usando esta lente de contacto, se aplica presión a la zona central de la córnea. La zona periférica no es tocada por la lente de contacto. La presión sobre la zona central de la córnea aplanará la córnea central y disminuirá la potencia dióptrica de la córnea.

La Figura 8 muestra una pequeña lente de contacto centrada sobre la córnea. La lente de contacto está ejerciendo presión sobre la zona periférica de la córnea. La zona central de la córnea no es tocada por la lente de contacto. La presión sobre la periferia abombará la córnea central, añadiendo de ese modo potencia dióptrica a la córnea.

La Figura 9 muestra una lente de contacto centrada más grande sobre la córnea. La lente de contacto está aplicando presión a la zona periférica de la córnea. Esta presión periférica hará que la porción central de la córnea se abombe, añadiendo de ese modo potencia dióptrica a la córnea.

La Figura 10 muestra una lente de contacto centrada más grande sobre la córnea. En esta figura, la lente de contacto está ejerciendo presión sobre la zona central de la córnea. Esta presión sobre la zona central aplanará la córnea y restará potencia dióptrica a la córnea.

**Descripción detallada de la divulgación**

El presente sistema de tratamiento se basa en inducir un cambio en la curvatura de la córnea (p. ej., el radio anterior de la córnea). El cambio permite que el paciente vea mejor de cerca y de lejos sin la necesidad de gafas, lentes de contacto u otras ayudas visuales. El sistema funcional al inducir un compuesto astigmatismo miope con un eje vertical (horizontal u oblicuo) según las necesidades visuales del paciente que se trate. El sistema es interactivo y depende de la aportación del paciente sobre cómo vaya a proceder el tratamiento. Esta es una de las diferencias entre el presente sistema y los ya conocidos en la técnica que confían esencialmente en medidas detalladas de aspectos del ojo por un oftalmólogo.

Los métodos usados para inducir cambios en el radio anterior de la córnea incluyen usar lentes de contacto moldeadoras después de técnicas quirúrgicas refractivas tales como LASIK, LASEK, PRK, CK u otras intervenciones quirúrgicas que alteran las capas anteriores de la córnea o la esclerótica o cualquier cambio o alteración en la potencia refractiva del ojo; usar lentes de contacto moldeadoras y una composición farmacéutica adecuada para la administración ocular cuando el error refractivo es de bajo a moderado, cuando el paciente ha sido operado y el proceso de curación ya es casi completo, o cuando el paciente no ha tenido cirugías pero sufre presbicia, miopía,

hipermetropía, astigmatismo u otra afección oftálmica. El método es una técnica dinámica e interactiva ya que la fisiología normal de la córnea se altera al mismo tiempo que se altera la memoria visual y la acomodación cerebral del paciente para alcanzar la potencia refractiva de la córnea necesario para alcanzar la visión de cerca y de lejos deseada del paciente. El presente método altera la córnea de un modo gradual, continuo, programado y controlado sin producir cambios irreversibles o complicaciones no deseadas. En ciertas realizaciones, el método altera la córnea de un modo uniforme. En otras realizaciones, el cambio inducido no es uniforme (p. ej., al tratar el astigmatismo). El paciente representa un papel importante en guiar el tratamiento para alcanzar la visión deseada de forma muy similar a como un fotógrafo enfoca la lente de una cámara.

Cualquier paciente con un error refractivo se puede tratar usando el presente sistema. Afecciones oftálmicas tratables usando el presente sistema incluyen presbicia, hipermetropía, miopía, astigmatismo y otra afección oftálmica que se pueda tratar al cambiar la conformación de la córnea. En ciertas realizaciones, el paciente sufre o está en riesgo de sufrir presbicia. Ciertos pacientes han tenido buenas visiones para la visión de cerca y de lejos, nunca han necesitado gafas o lentes de contacto, pero podrían desarrollar presbicia con el aumento de la edad dando como resultado una disminución de la visión de cerca. En otras realizaciones, el paciente ha nacido con un defecto refractivo (p. ej., un defecto refractivo genético) y el paciente desea corregir el defecto en una cualquiera de las diferentes distancias - cerca, intermedia o lejos. En otras realizaciones más, el paciente ha sido sometido a cirugía para corregir un error refractivo pero queda un defecto residual en la refracción en la visión de cerca, de lejos y/o intermedia. En ciertas realizaciones, el paciente por debajo de 18 años de edad se trata de un defecto refractivo de modo que cuando alcanza los 40 años de edad y comienzan los síntomas de presbicia, los cambios en la potencia refractiva de la córnea se puedan minimizar y por lo tanto sean mejor aceptados por el paciente (p. ej., memoria visual, acomodación cerebral) sin incomodidad o molestias.

La acomodación cerebral es un proceso natural. La acomodación cerebral se basa en una función del cerebro, específicamente la función que permite que las imágenes se formen a través del órgano visual y se ejecuten las acciones musculares usadas para iniciar y completar los reflejos que interconectan los sistemas óptico y motor. Una vez que las imágenes son capturadas por el ojo, se envían al cerebro (corteza visual) y se almacenan en la memoria visual. Los estímulos visuales durante el desarrollo normal de cada individuo varían y esto es por lo que la acomodación cerebral representa un papel clave para llevar a cabo acciones que el individuo aparentemente lleva a cabo inconscientemente. Por lo tanto, el presente sistema tiene en cuenta la acomodación cerebral en el tratamiento del paciente. La transmisión de imágenes borrosas desenfocadas se hace muy difícil de asociar e interpretar con las otras imágenes de la memoria visual al inicio de la presbicia cuando el ojo y el sistema nervioso no están sincronizados. Como resultado, el paciente requiere el uso de gafas. La presente técnica moldea la córnea para alcanzar la visión de cerca y de lejos que requiere el paciente para cubrir las demandas del sistema visual incluyendo la corteza visual y la memoria visual.

la divulgación se entiende mejor al considerar el modelo de Gullstrand del ojo (Figura 1) y el conoide de Sturm (Figura 2). Como será apreciado por otros expertos en la técnica, también se pueden usar otros modelos del ojo para modelar matemáticamente el sistema visual. El modelo de Gullstrand muestra los elementos para el cálculo de la potencia refractiva de la córnea según la presente divulgación usando conceptos matemáticos antiguos y tradicionales. Este cálculo de la potencia refractiva de la córnea se basa en el radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea, el grosor corneal y la relación de curvatura de la superficie posterior de la córnea.

La medida inicial del radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea se obtiene mediante medidas con el queratómetro. La medida se realiza directamente en dioptrías si el índice de refracción que se determina mediante el queratómetro es el mismo que el usado en el cálculo por el médico responsable. Preferiblemente, la medida se realiza en las mismas unidades que son usadas por el médico responsable. Además, es preferible que todos los instrumentos usados en la divulgación se calibren conjuntamente. En ciertas realizaciones, la medida del radio inicial ( $R_i$ ) se realiza en milímetros y a continuación se convierte a dioptrías usando la siguiente fórmula:

$$D = [(n-n') \times 1,000]/R$$

donde  $D$ =dioptrías,  $n$ =índice de refracción del aire,  $n'$ =índice de refracción de la córnea,  $R$ =radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea,  $R_i$ =radio inicial y  $D_i$ =dioptría inicial.

Estimación del defecto de refracción

La cantidad del defecto refractivo en el ojo se mide en el vértice corneal con la siguiente fórmula:

$$D_v = D_c / [1-(xD_c/1,000)]$$

donde  $D_v$  = dioptrías hasta el vértice y  $D_c$  = dioptrías de corrección.

A continuación, las dioptrías finales se calculan mediante la siguiente fórmula:

$$D_f = D_i + D_v = 332/R_i + D_v$$

donde  $D_f$  = dioptría final,  $D_i$  = dioptría inicial,  $R_i$  = dioptría inicial y  $D_v$  = dioptrías hasta el vértice.

Radio final

5 El radio de curvatura final de la superficie anterior de la córnea moldeada se calcula en milímetros, en lugar de dioptrías, para facilitar el uso con diferentes equipos de medida. El radio final se calcula usando la siguiente fórmula:

$$R_f = 332 / [(332/R_i) + D_v]$$

10 donde  $R_f$  = radio final,  $R_i$  = radio inicial y  $D_v$  = dioptrías hasta el vértice.

Grosor corneal

15 El grosor corneal se calcula basándose en la diferencia entre el radio de curvatura de la superficie anterior y el radio de curvatura de la superficie de contacto (la extirpación obtenida en el estroma anterior).

Radio de la superficie posterior

20 El radio de curvatura de la superficie posterior es igual al radio final menos el grosor estromático posquirúrgico ( $R_{sp} = R_f - E_d$ ).

25 La calibración del equipo óptico se basa en el modelo de Gullstrand del ojo. Cuando existe un gran cambio en una cualquiera de las partes del ojo que se mide (p. ej., el radio de curvatura, el grosor de la córnea, el índice de refracción), ya no es posible medir precisamente la potencia refractiva de la córnea en la mayoría de los equipos ópticos automáticos (p. ej., el autoqueratorrefractómetro). Por consiguiente, para poder llevar a cabo los cálculos matemáticos exactos, es necesario utilizar un equipo que mida realmente el radio de curvatura de la superficie anterior, el grosor corneal y el radio de curvatura de la superficie posterior (p. ej., ORBSCAN II, disponible comercialmente de Bausch & Lomb Surgical). Este tipo de equipo, en general, mide la potencia refractiva de la córnea en incrementos muy grandes (p. ej., 0,25 D), lo que provoca errores para la medida correcta de la visión del paciente y por consiguiente para obtener la fórmula matemática para el cálculo de la potencia refractiva de la córnea que se requiere para alcanzar la visión de cerca y de lejos deseada para el paciente.

35 En la presente divulgación, la potencia refractiva inducida de la córnea se considera similar a una esfera (miopía) y un cilindro miope (astigmatismo) de 0,100 de dioptrías a 0,999 de dioptrías, esto es, el intervalo recomendable para poder corregir la visión de cerca sin disminuir significativamente la visión de lejos. El astigmatismo miope es de esfera -0,100 a -0,999 D. El astigmatismo hipermetrope es de esfera +0,100 a +0,999 D. El cilindro en el astigmatismo es de -0,100 a -0,999. El eje de astigmatismo puede ser de 0° a 360°. Como será apreciado por un experto en esta especialidad, la calidad visual y la capacidad visual también estarán relacionadas con el diámetro de la pupila.

40 Todo el sistema visual, incluyendo el cristalino, la zónula, el músculo ciliar, el cuerpo ciliar, la esclerótica, el cerebro, la corteza visual y la memoria visual, se considera en el sistema dinámico e interactivo de la presente divulgación. Cada parte del ojo representa un papel importante en la visión, y las modificaciones de cada una de estas partes bien iatrogénicamente o bien por envejecimiento provoca cambios en la visión del paciente.

45 Una vez que se han medido las medidas y los cálculos anteriores, el paciente es consultado para determinar sus necesidades visuales para la visión tanto de cerca como de lejos. Esto se basa en el hecho de que el paciente es el que realmente mide, siente y confía en su potencia refractiva de la córnea. La persona que administra el tratamiento puede usar a continuación esta información en el enfoque de las fórmulas matemáticas descritas anteriormente. Este enfoque combinado guía el tratamiento del paciente al determinar el abombamiento o la llanura que se va a inducir en la córnea del paciente

50 Para llevar a cabo el remodelado de la córnea del paciente, el presente sistema combina el uso de lentes de contacto moldeadoras y un agente farmacéutico adecuado para la administración ocular (p. ej., gotas oculares). En ciertas realizaciones, se usa software informático para determinar las lentes de contacto más adecuadas para el paciente y/o determinar la formulación del agente farmacéutico.

55 El software de la divulgación solicita al profesional sanitario (p. ej., oftalmólogo, optometrista, enfermero, etc.) que introduzca cierta información acerca del paciente. Esta información puede incluir nombre; edad; sexo; profesión; distancia de trabajo de cerca; tolerancia a lentes de contacto (si el paciente las ha usado antes), datos optométricos; agudeza visual (p. ej., cerca, lejos, con ambos ojos, cada ojo separadamente, corregida o no corregida); queratometría; topografía; paquimetría (grosor de la córnea); frente de onda; medidas de seguimiento de rayos; retinoscopia con pupila normal; refracción con pupila normal; la agudeza visual mejor corregida (p. ej., cerca o lejos, ambos ojos o cada ojo separadamente); retinoscopia con midriasis; refracción con midriasis; mejor visión de cerca para la visión a de 45 a 55 cm, para Jaeger 3, para Jaeger 4 o para Jaeger 5; etc. Cualquiera de los datos introducidos descritos anteriormente se pueden incluir o excluir de la determinación del programa de las lentes de

contacto o la composición farmacéutica se van a ser usado por el paciente. El software también puede permitir la conversión de queratometría de dioptrías a milímetros. Se le puede solicitar al usuario que elija una queratometría más plana, más abombada o media. Se le puede pedir al usuario que elija entre lentes de contacto blandas o duras para el paciente. Se le puede pedir al usuario que introduzca la curva de la base posterior, la curva posterior periférica, la curva anterior y/o la curva periférica anterior. También se le puede pedir al usuario que elija la potencia. En ciertas realizaciones, el software usa los datos introducidos para determinar las lentes de contacto que van a ser usadas por el paciente. El software puede determinar lentes de contacto blandas frente a duras, la potencia en dioptrías, la curva de la base posterior, la curva periférica posterior, la curva anterior, la curva periférica anterior, el diámetro de la zona central y/o el diámetro de la zona periférica. En ciertas realizaciones, el software determinará la composición de la composición farmacéutica y/o el régimen de dosificación para la composición farmacéutica.

En una cierta realización, el software empieza a solicitar al usuario los siguientes datos del paciente: nombre, edad, queratometría del ojo derecho, paquimetría (grosor de la córnea) del ojo derecho, defecto ocular del ojo derecho, queratometría del ojo izquierdo, paquimetría (grosor de la córnea) del ojo izquierdo, defecto ocular del ojo izquierdo y si el paciente ha usado lentes de contacto anteriormente. Si el paciente ha usado lentes de contacto anteriormente, se le solicita al usuario que introduzca información relativa a qué tipo de lentes de contacto era y si eran cómodas. Para el paciente que nunca ha usado lentes de contacto, se le pide al usuario que seleccione el nivel de sensibilidad del paciente (p. ej., alto, bajo, nulo). Después de que se introduzca la información, el software confirma que se han introducido todos los datos y que la información se encuentra dentro de ciertos intervalos. Por ejemplo, la edad del paciente debe estar entre 1 y 100 años. La queratometría de los ojos derecho e izquierdo debe estar entre 34,09 y 55,32 D. La paquimetría de ambos ojos debe ser un valor entre 450 y 650 micras. Se le pide al usuario que confirme todos los datos introducidos para reducir la posibilidad de error. Después de que se hayan introducido todos los datos, el software calcula a continuación los resultados usando la fórmula descrita en la presente. El software determina el tipo o las lentes de contacto recomendadas para el paciente y la curva de la base expresada en milímetros. Cuando el defecto sea mayor de 2 D, el mensaje "Defínase la potencia de la lente dependiendo del paciente". Cuando el valor queratométrico de cualquier ojo sea menor de 40 o mayor de 48 D, aparecerá el siguiente mensaje "Defínase la curva de la base periférica". El Apéndice A muestra diversas capturas de pantalla de un ordenador que ejecuta este software.

El presente método para tratar a un paciente que sufre un trastorno que implica error refractivo tal como presbicia incluye valorar al paciente (p. ej., edad, necesidades laborales del paciente, enfermedad ocular, etc.), prescribir el uso de lentes de contacto moldeadoras para inducir los cambios necesarios en el radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea y prescribir el uso de una composición farmacéutica que se ha de usar junto con las lentes de contacto.

El presente sistema se puede usar para inducir un cambio en la potencia refractiva de la córnea al inducir un cambio en el radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea con un intervalo miope (esfera) de -0,25 D a -0,75 D o con un astigmatismo miope (cilindro) de -0,25 D a -0,75 D. Al inducir un cambio en la potencia refractiva de la córnea con miopía (esfera) mayor de 1,00 D o mayor de 1,00 D en astigmatismo (cilindro), la visión de cerca se mejora pero la visión de lejos disminuye. En ciertas realizaciones preferidas, el intervalo para corregir la visión de cerca sin disminuir la visión de lejos sustancialmente es de 0,100 D a 0,999 D. Para determinar el mejor eje de astigmatismo que requiere el paciente para la visión de cerca, cada ojo se evalúa separadamente.

En otras realizaciones, el cambio se induce en la potencia refractiva de la córnea con un eje vertical de astigmatismo miope (p. ej., en el caso del astigmatismo vertical con menos de 45° con respecto a la vertical (90°)).

El presente método es particularmente útil debido a que permite que el tratamiento de cualquier ojo de cada paciente sea completamente personal. El médico responsable no está limitado al equipo de medida o las gafas o lentes de contacto disponibles para tratar el error visual del paciente. Por lo tanto, la precisión de la corrección no se limita a 0,100 D sino que en cambio se puede realizar con un grado de precisión mayor (p. ej., 0,01 D, 0,005 D, 0,001 D, 0,0005 D o 0,0001 D). El paciente guía el tratamiento según sus necesidades visuales. El médico responsable puede detener o alterar el tratamiento según sea necesario.

Según se describe anteriormente, los instrumentos actualmente existentes que se usan para medir el grado de miopía o astigmatismo no miden el valor del radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea, el grosor corneal o el radio de curvatura de la superficie posterior de la córnea con la precisión requerida.

Las lentes de contacto moldeadoras que se prescriben y son usadas por el paciente ejercen una fuerza mecánica sobre la superficie anterior de la córnea induciendo de ese modo un cambio en la potencia refractiva de la córnea. En ciertas realizaciones, las lentes de contacto moldeadoras son lentes de contacto moldeadoras duras o rígidas. En otras realizaciones, las lentes de contacto moldeadoras son lentes de contacto blandas.

Una vez que la lente de contacto moldeadora se pone en el ojo del paciente, una composición farmacéutica (p. ej., gotas oculares) que permite el moldeo de la córnea se administra ocularmente ojo y/o reduce las conexiones entre las laminillas corneales. Las lentes de contacto y la composición farmacéutica producen conjuntamente el cambio en la potencia refractiva de la córnea. Cuanto más frecuentemente se administre la composición farmacéutica, más

rápidamente las laminillas corneales adoptarán el cambio de conformación deseado. En ciertas realizaciones, la composición se administra al menos cada 8 horas. En otras realizaciones, la composición se administra cada 6 horas. En ciertas otras realizaciones, la composición se administra aproximadamente cada 3 horas. En otras realizaciones más, la composición se administra aproximadamente cada dos horas. En otras realizaciones, la composición se administra cada hora. La composición puede ser hipertónica (5% a 40%, preferiblemente aproximadamente 10, 20, 30 o 40%) o hipotónica (0% a 5%, preferiblemente aproximadamente 1, 2, 3 o 4%) dependiendo de las necesidades del paciente (p. ej., necesidades laborales, horas de descanso, sueño, etc.). Una composición farmacéutica hipertónica (p. ej., 40%) se usa típicamente cuando se desea un resultado más rápido.

Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que el presente sistema trabaja mediante el siguiente mecanismo. Después de cualquier técnica quirúrgica refractiva que provoque espacios entre las laminillas estromáticas bien mediante cortes, bien mediante resecciones o bien mediante extirpaciones, un deslizamiento estromático hará que el estroma se deslice hacia la periferia para corregir un defecto más miope o se deslice hacia el centro de la córnea para corregir hipermetropía o presbicia (véase la Figura 4). Cuando se usan lentes de contacto moldeadoras junto con una composición farmacéutica que mejora la fuerza mecánica de las lentes de contacto, el estroma corneal se altera junto con sus estructuras anatómicas e histológicas. Las lentes de contacto y la composición farmacéutica inducen cambios en la fuerza mecánica de la estructura molecular (p. ej., laminillas) e inducen cambios en las células y proteínas tales como colágeno y ácido hialurónico encontradas en el estroma corneal. La superficie de la córnea se hace más uniforme al moldear el estroma corneal. Todas las córneas sanas tienen algunas irregularidades en la superficie según se ha observado mediante tomografía isométrica y ultrasonidos. En el presente sistema, la calidad y la claridad de todas las imágenes (es decir, agudeza visual) se mejora al hacer más uniforme la superficie de la córnea.

Para el cálculo de las lentes de contacto moldeadoras, se toma la queratometría más plana. Un experto en la especialidad también podría usar la queratometría de abombamiento o una media de ambas y, basándose en esta curvatura corneal, hacer los cálculos necesarios para aplanar o abombar el radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea y así corregir el defecto refractivo del ojo. La curva de la base de las lentes de contacto moldeadoras se calcula basándose en el cambio en la potencia refractiva para cada ojo separadamente. La curva de la base de las lentes de contacto moldeadoras se calcula partiendo de una a cuatro dioptrías más planas o más abombadas, más preferiblemente de una a tres dioptrías más planas o más abombadas, aún más preferiblemente de una a dos dioptrías más planas o más abombadas, dependiendo del error refractivo que se requiera. La curva de la base periférica depende de la adaptación de las lentes de contacto moldeadoras y se calcula que es 0,5 mm de radio mayor que la zona central pero puede variar dependiendo del diseño. El diámetro de las lentes de contacto moldeadoras usadas en el presente sistema es aproximadamente de 8,0 mm a 18,0 mm. Estos diámetros están disponibles comercialmente. En ciertas realizaciones, la lente de contacto moldeadora es una lente de contacto dura con un diámetro que varía de 8,0 mm a 12,0 mm. En otras realizaciones, la lente de contacto moldeadora es una lente de contacto blanda con un diámetro que varía de 13,0 mm a 15,0 mm. La lente de contacto blanda puede cubrir toda la córnea e ir de esclerótica a esclerótica. En ciertas realizaciones, la lente de contacto moldeadora es una combinación de materiales duros y blandos. Puede ser dura en el medio hasta aproximadamente 12,0 mm, 13,0 mm, 14,0 mm o 15,0 mm, y a continuación blanda en la periferia hasta 16,0 mm, 17,0 mm y 18,0 mm. Una lente de contacto más grande, preferiblemente una lente de contacto blanda, se puede usar por la noche como una lente de contacto moldeadora. La potencia de la lente de contacto moldeadora se determina hasta la potencia refractiva más cerca posible que requiera el paciente para ver cómodamente. Durante el proceso de adaptación con la lente de contacto moldeadora, si la visión no es adecuada para las necesidades del paciente, se le prescriben gafas al paciente mientras el paciente está siendo sometido a tratamiento.

Cuando la córnea se está adaptando o se ha adaptado, diversas medidas optométricas se repiten opcionalmente para confirmar que el tratamiento esté progresando según esté planeado y sea adecuado. Estas medidas pueden incluir agudeza visual para la visión de cerca y de lejos, la distancia para ver un tipo pequeño (J-3 a J-4) (p. ej., el tipo de un periódico o una revista) satisfactoriamente, ortotipos, medidas de queratometría, retinoscopia objetiva y subjetiva, diagrama de la adaptación de las lentes de contacto moldeadoras, movimiento de las lentes de contacto moldeadoras y comodidad de las lentes de contacto moldeadoras. Después de que se tomen las medidas, se realizan cambios en el programa de tratamiento basándose en estas medidas. Se pueden realizar cambios en las lentes de contacto moldeadoras y/o en las composiciones farmacéuticas para inducir la potencia refractiva deseada en la córnea a lo largo de las siguientes semanas. En ciertas realizaciones preferidas, se realizan revisiones periódicas semanales durante las primera 8 semanas después del empezar el tratamiento. En ciertas realizaciones, si el paciente no se ha sometido a cirugía refractiva, entonces se debe prescribir la composición farmacéutica para la administración ocular.

Las lentes de contacto moldeadoras usadas en el presente sistema pueden ser duras o blandas. Si es una lente de contacto moldeadora blanda, se induce una curvatura más positiva o negativa en la córnea, y la incomodidad en los ojos del paciente disminuirá a medida que se adapta a la lente de contacto. Si se usa una lente de contacto moldeadora dura, se ejercerá más presión mecánica sobre la córnea. En ciertas realizaciones, las lentes de contacto son permeables a los gases.

La composición farmacéutica usada en el presente sistema incluye agentes que ayudan a inducir cambios en las laminillas corneales, las fibras de colágeno, el ácido hialurónico y el porcentaje de hidratación corneal. Otros aspectos de la anatomía, la histología y la fisiología de la córnea también pueden verse afectados por los agentes de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la composición puede ser hipertónica o hipotónica para inducir cambios en el porcentaje de hidratación corneal. En otras realizaciones, la composición se usa para cambiar las fuerzas de sustentación de la estructura molecular de la córnea (p. ej., laminillas) y de este modo moldear el estroma hasta la curvatura deseada. En ciertas realizaciones, los agentes usados en la composición farmacéutica han sido aprobados para el uso en seres humanos por una agencia reguladora tal como the U.S. Food and Drug Administration (FDA) o un ente regulador extranjero análogo. Preferiblemente, los agentes están aprobados para uso ocular.

En ciertas realizaciones, la composición contiene la enzima hialuronidasa que se sabe que descompone el ácido hialurónico, que funciona como un cemento entre las laminillas corneales. La hialuronidasa es una enzima que degradaba los mucopolisacáridos al catalizar la hidrólisis de uno a cuatro enlaces en ácido hialurónico, condroitina, y sulfatos de condroitina 4 A y C. El mucopolisacárido es una de las sustancias molidas intracelulares (cemento o cola) del estroma, el tejido de tipo conectivo de la capa media de la córnea. La conformación de la córnea depende en gran parte de la disposición de las fibrillas de colágeno en las capas estromáticas de la córnea y de la disposición de las capas de mucopolisacáridos entre estas fibrillas. La hialuronidasa descompone las cadenas de mucopolisacárido cuando se libera a la córnea. De ese modo, se ablanda el estroma de la córnea haciéndolo más sensible a la remodelación mediante una lente de contacto moldeadora.

La hialuronidasa se puede obtener de una variedad de fuentes naturales a partir de las cuales la enzima se puede purificar hasta al menos 90% de pureza, al menos 95% de pureza, al menos 96% de pureza, al menos 97% de pureza, al menos 98% de pureza o al menos 99% de pureza. Fuentes naturales incluyen testículos bovinos (toro), testículos ovinos (carnero) y bacterias (*Streptomyces*). En ciertas realizaciones, la hialuronidasa está disponible comercialmente. Por ejemplo, una forma de hialuronidasa está disponible bajo el nombre comercial WYDASE® (Wyeth Laboratories, Inc., Filadelfia, PA). La hialuronidasa WYDASE® es una preparación de hialuronidasa testicular bovina altamente purificada. La enzima hialuronidasa se puede suministrar como un polvo liofilizado. El polvo se puede reconstituir usando tampón de fosfato-solución salina. Proporciones típicas incluyen aproximadamente 150 unidades USP de hialuronidasa por 1 mililitro. En ciertas realizaciones, la hialuronidasa se prepara usando tecnología de ADN recombinante. La hialuronidasa puede ser una versión modificada, p. ej., una forma escindida, químicamente modificada o genéticamente modificada.

En ciertas realizaciones, la concentración (porcentaje en peso) de hialuronidasa en la composición farmacéutica varía de 0,01% a 10%, o de 0,1% a 7%, o de 0,1% a 5%, o de 1% a 5%. Incrementar la concentración de hialuronidasa incrementa la capacidad de la lente de contacto para moldear la córnea. Además, el uso de un vehículo tal como un polímero (p. ej., metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), celulosa, etc.) en la composición permite que la hialuronidasa trabaje sobre la córnea más tiempo que sin vehículo.

Se ha descubierto que una cantidad eficaz de hialuronidasa para reblandecer una córnea en un mamífero está entre aproximadamente 50 unidades de enzima por miligramo de sustrato (es decir, el mucopolisacárido de la córnea) y aproximadamente 5.000 unidades por miligramo de sustrato. Preferiblemente, la cantidad eficaz está entre 100 y 1.500 unidades por miligramo de sustrato. Se pueden administrar dosis superiores para reducir el número de administraciones necesarias.

Otras enzimas que se pueden incluir en la composición para reblandecer la córnea incluyen condroitinasa ABC, condroitinasa AC, queratanasa y estromelisinasa, que se ha mostrado que trabajan sobre diversos componentes de proteoglicano de la córnea.

En ciertas realizaciones, la composición contiene la enzima colagenasa que se sabe que descompone el colágeno, que funciona como una proteína de la matriz extracelular. En ciertas realizaciones, la colagenasa se prepara usando tecnología de ADN recombinante. En otras realizaciones, la colagenasa se purifica a partir de una fuente natural. La colagenasa puede ser una versión modificada, p. ej., una forma escindida, químicamente modificada o genéticamente modificada. Otras enzimas que descomponen los componentes de colágeno de la córnea incluyen metaloproteínasa de matriz 1 (colagenasa intersticial) y la metaloproteínasa de matriz 2 (gelatinasa). Estas enzimas se pueden usar individualmente o en combinación con otras enzimas tales como las que descomponen el componente de proteoglicano de la córnea. Véanse las Patentes de EE. UU. 5.626.865 y 6.132.735, presentadas el 6 de mayo de 1997 y el 17 de octubre de 2000, respectivamente. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica contiene una combinación de hialuronidasa y colagenasa.

En ciertas realizaciones, la concentración (porcentaje en peso) de colagenasa en la composición farmacéutica varía de 0,01% a 10%, o de 0,1% a 7%, o de 0,1% a 6%, o de 1% a 5%. Incrementar la concentración de colagenasa incrementa la capacidad de la lente de contacto para moldear la córnea. Además, el uso de un vehículo tal como un polímero (p. ej., metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), celulosa, etc.) en la composición permite que la colagenasa trabaje sobre la córnea más tiempo que sin vehículo.

En otra realización, se usan enzimas endógenas al ojo para reblandecer la córnea. Estas enzimas endógenas se activan para comenzar el proceso de reblandecimiento. Las metaloproteinasas se activan mediante la administración de interleucina-1 $\alpha$ , factor de necrosis tumoral, monohidrato de urato monosódico, acetato 4-aminofenilmercúrico, amiloide sérico humano A, microglobina B<sub>2</sub> humana y cloruro de cobre. Véanse las Patentes de EE. UU. 5.626.865 y 6.132.735, presentadas el 6 de mayo de 1997 y el 17 de octubre de 2000, respectivamente.

En ciertas realizaciones, la composición contiene la carbamida (urea). En ciertas realizaciones, la carbamida se obtiene de fuentes comerciales. En otras realizaciones, la carbamida se purifica de una fuente natural. La carbamida puede ser un derivado de carbamida o una sal de carbamida.

La composición farmacéutica también pueden contener enzimas que degradan otros azúcares o proteínas encontrados en la córnea. En ciertas realizaciones, las enzimas actúan a nivel de las uniones de las laminillas de la córnea. En otras realizaciones, la composición farmacéutica altera la hidratación estromática de la córnea o el grosor corneal. En otras realizaciones, un agente que se sabe que cambia las fuerzas de sustentación de la estructura molecular de la córnea (p. ej., laminillas corneales) se incluye en la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica puede contener otros agentes útiles en el presente procedimiento. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica contiene un anestésico usado para reducir la irritación de la lente de contacto moldeadora sobre la córnea. Ejemplos de anestésicos incluyen benzocaína, bupivacaína, cocaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína, pramoxina, prilocaína, cloroprocaína, procaína, proparacaína, ropicaína y tetracaína. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye un agente antiinflamatorio tal como un esteroide o un agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo. Ejemplo de agentes antiinflamatorios incluyen aspirina, acetaminofeno, indometacina, sulfasalacina, olsalacina, salicilato sódico, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulindaco, etodolaco, tolmetina, diclofenaco, quetorolaco, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, fenoprofeno, suprofeno, oxaproxina, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, oxicams, piroxicam, tenoxicam, pirazolidinodionas, fenilbutazona, oxifentatrazona, feniramina, antazolina, nabumetona, inhibidores de COX-2 (Celebrex), apazona, nimesulida y zileutón. Glucocorticoides tales como hidrocortisona, prednisolona, fluorometolona y dexametasona también se pueden usar como agentes antiinflamatorios. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica incluye un lubricante. Estos agentes se incluyen para mejorar la comodidad del paciente durante el tratamiento. Un experto en esta especialidad, basándose en el paciente individual, determina la composición de las gotas oculares que se prescriben para el paciente.

En ciertas otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye agentes antimicrobianos tales como agentes antibacterianos, antivirales y/o antifúngicos. Agentes antimicrobianos ejemplares incluyen bacitracina-cinc, cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina, norfloxacin, sulfacetamida, sulfisoxazol, polimixina B, tetraciclina, tobramicina, idoxuridina, trifluridina, vidarabina, aciclovir, foscarnet, ganciclovir, natamicina, anfotericina B, clotrimazol, econazol, fluconazol, quetoconazol, miconazol, flucitosina, clindamicina, pirimetamina, ácido fólico, sulfadiazina y trimetoprim-sulfametoxazol.

La composición farmacéutica también puede incluir vasoconstrictores. Los vasoconstrictores pueden incluir dipivefrina (propina), epinefrina, fenilefrina, apraclonidina, cocaína, hidroxianfetamina, napazolina, tetrahidrozolina, dapiprazol, betaxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol y timolol.

La composición farmacéutica también puede incluir vitaminas u otros nutrientes tales como vitamina A, vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E, vitamina K y cinc.

La composición farmacéutica se puede proporcionar en cualquier forma adecuada para la administración ocular. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede estar en forma de gotas oculares, un gel semisólido o un aerosol. En ciertas realizaciones, las lentes de contacto moldeadoras están impregnadas con los agentes necesarios para moldear el estroma. De este modo, los agentes se pueden aportar a la córnea continuamente y de un modo de liberación con el tiempo a medida que el paciente está usando las lentes de contacto.

Una composición farmacéutica ejemplar de la divulgación puede incluir 5-10% de anestésico, 10-20% de antibiótico, 10-20% de agente antiinflamatorio, 20-30% de agente antialérgico, 20-30% de vitamina A, 2-6% de hialuronidasa, 3-5% de carbamida (urea), 2-5% citocinasa y 10-20% de vasoconstrictor. Estos agentes se pueden combinar en una solución hiper- o hipotónica. La composición también puede incluir un vehículo tal como un polímero (p. ej., metilcelulosa, celulosa, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, etc.). Los agentes se pueden administrar en combinación o separadamente. Como será apreciado por un experto en esta especialidad, uno o más de los agentes se pueden retirar de la composición farmacéutica según se determine por el médico responsable. Además, como será apreciado por un experto en esta especialidad, se pueden realizar diversas sustituciones de los agentes de la composición farmacéutica. Por ejemplo, se pueden usar diferentes antibióticos de amplio espectro dependiendo de factores tales como alergias del paciente, costes, organismos probables, etc. Además, se pueden usar diversos anestésico, agentes antiinflamatorios, vasoconstrictores, agente antialérgico y citocinasa.

En ciertas realizaciones, las lentes de contacto moldeadoras y la composición farmacéutica se proporcionan en un estuche. El estuche puede incluir opcionalmente gotas oculares lubricantes, soluciones limpiadoras para las lentes de contacto, un envase para llevar las lentes de contacto, un par de lentes de contacto adicional e instrucciones para usar las lentes de contacto y usar la composición farmacéutica.

Con todos los elementos considerados anteriormente, las fórmulas matemáticas para corregir la presbicia con el presente método son como sigue:

$$R_f = [332/(332/R_i + D_v)] + R_{\text{(esfera y cilindro de memoria visual)}}$$

$$D_f = D_i + D_v = (332/R_i) + D_v + D_{\text{(esfera y cilindro de memoria visual)}}$$

Donde  $R_f$ ,  $R_i$ ,  $D_f$ ,  $D_i$  y  $D_v$  son como se definen previamente. Se debe tener en cuenta que los cálculos para la prescripción de las lentes de contacto moldeadoras pueden ser realizados por un ordenador programado con la fórmula descrita en la presente.

En pacientes con presbicia y que requieren cirugía refractiva, es necesario inducir los cambios en la córnea sugeridos por la fórmula matemática de astigmatismo miope compuesto con un eje vertical (u horizontal u oblicuo) de modo que el sistema visual del paciente (incluyendo la memoria visual) empiece a aceptar las nuevas imágenes y junto con la acomodación cerebral entrenen y eduquen al paciente para cambiar sus hábitos para la visión de cerca y de lejos.

Una vez que se ha alcanzado el criterio de valoración deseado usando el presente sistema, el uso de las lentes de contacto moldeadoras y la composición farmacéutica se interrumpe. El tratamiento se puede repetir su la visión o las necesidades visuales del paciente cambian a lo largo del tiempo. Por ejemplo, si la presbicia se incrementa, puede ser necesario un nuevo tratamiento. O si el paciente cambia sus hábitos de trabajo, puede ser necesario un nuevo tratamiento. El envejecimiento también puede provocar cambios en la visión que requieren un nuevo tratamiento. Como ya se mencionó, el paciente guía el tratamiento para alcanzar la visión deseada. Por consiguiente, basándose en la información proporcionada por el paciente y los resultados obtenidos al medir la potencia refractiva de la córnea, si el paciente quiere, si la visión de lejos es mejor que la visión de cerca, entonces el radio de curvatura de la superficie corneal anterior (tanto en esfera como en cilindro) necesita abombarse. Si el paciente tiene mejor visión de cerca que visión de lejos, el radio de curvatura de la superficie corneal anterior necesita aplanarse. Si la imagen está distorsionada, se induce un cambio en el eje de astigmatismo (cilindro) hasta que la visión mejora.

Con cada evaluación, se toma la decisión de si continuar con las mismas lentes de contacto moldeadoras o si se deben usar una nuevas lentes de contacto. Además, se debe tomar la misma decisión con respecto a la composición farmacéutica que se usa con las lentes de contacto moldeadoras.

Otro aspecto importante del presente método es que se puede usar para cambiar la potencia refractiva de la córnea para mejorar el resultado de cualquier cirugía refractiva u otra técnica para corregir errores refractivos. En pacientes que se han sometido recientemente a cirugía refractiva, la potencia refractiva de la córnea se puede afinar o mejorar. Según se describe anteriormente, en casi todas las cirugías refractivas queda un error refractivo residual que se puede corregir o mejorar para alcanzar la visión que requiera el paciente. Durante las cuatro primeras semanas después de la cirugía refractiva (que es el tiempo aproximado que lleva que la herida corneal se cure completamente), se pueden inducir cambios en la potencia refractiva de la córnea. En ciertas realizaciones, el presente tratamiento se inicia 24 horas, 48 horas, 73 horas o una semana después de la cirugía. La presión externa sobre la córnea provocada por una lente de contacto moldeadora puede cambiar el radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea para mejorar la visión del paciente y fijar o reducir cualesquiera errores refractivos que queden después de la cirugía refractiva. Puesto que cualesquiera defectos residuales en la refracción se pueden corregir usando la presente técnica, las cirugías refractivas se complementan mediante la presente técnica. En ciertas circunstancias la presente técnica se convierte en un complemento obligatorio a la cirugía refractiva.

En la Figura 2, se muestra el conoide de Sturm que muestra matemáticamente hablando el círculo de menor confusión producido por una lente esferocilíndrica (p. ej., la córnea en el ojo humano), que es el punto en el que se cruzan todos los haces de luz. El conoide de Sturm considera la lente esferocilíndrica como una superficie lisa y uniforme como si estuviera hecha de vidrio o plástico.

Los oftalmólogos continúan refiriéndose a astigmatismo miope compuesto como una solución incorrecta para la corrección de la presbicia debido a que piensan que se van a producir dos imágenes a nivel de la retina y por lo tanto el paciente no puede ver bien con la miopía y el astigmatismo que se va a inducir. El oftalmólogo y el optometrista también realizan las medidas en la base de los dos plano del conoide de Sturm y en el círculo de menor confusión. Sin embargo, esta interpretación se debe hacer de diferente modo que implica una de las ventajas del presente sistema. Los haces de luz que forman cualquier imagen a nivel de la retina se pueden interpretar para una óptica paraaxial que consiste en considerar la medida de una pequeña zona central de la córnea y en el ápice o eje axial, que incluye solamente los haces de luz cercanos al haz central, el llamado eje de potencia, y no pueden predecir aberraciones en las imágenes excepto el astigmatismo y errores refractivos como miopía. Los cálculos de la

5 óptica paraaxial son relativamente fáciles de realizar y se pueden realizar a mano, con una calculadora o con un ordenador. Además, los cálculos se realizan basándose en la óptica geométrica, que tiene la limitación de que no considera la luz como una onda sino que en cambio considera la propagación de luz como un haz (es decir, una línea recta en un medio uniforme con un índice de refracción constante). El método para el cálculo de la geometría óptica consiste en trazar los haces e implica típicamente usar un ordenador programado para realizar estos cálculos. La teoría más importante, útil y fundamental es la que incorpora óptica y física. Esta teoría tiene en cuenta el hecho de que la luz es una onda. Esta teoría predice la interferencia de la onda y la difracción (cuando la onda cruza superficies de diferentes radios, grosores y/o índices de refracción como la córnea, el cristalino y otros elementos del ojo). Los cálculos de la óptica usando este enfoque son más difíciles. No obstante, este enfoque todavía no contempla las irregularidades de la retina y las diferencias en el radio y el grosor de cada elemento que interviene y las diferencias en los índices de refracción en cada ojo separadamente. Por lo tanto, este cálculo tampoco es perfecto.

15 Con la presente técnica, las desventajas descritas anteriormente se pueden minimizar o eliminar debido a que este presente sistema tiene en cuenta la memoria visual y la acomodación cerebral del paciente particular y la función de dispersión del punto (PSF) en la retina. Como se muestra en los mapas topográficos isométricos de la Figura 3 (Rabinowitz y cols., *Color Atlas of Corneal Topography, Interpreting Videokeratography*, Igaku-Shoin Medical Publishers, Inc., p. 65), las superficies tanto anterior como posterior de la córnea tienen superficies irregulares para las que solo es posible usar el enfoque del círculo de menor confusión hasta lo más nítido posible. La superficie anterior de la córnea se hace más uniforme a través del presente sistema. Al hacer la superficie anterior de la córnea más uniforme e inducir cambios en la potencia refractiva de la córnea, el presente sistema es guiado por las necesidades visuales y la memoria visual del paciente para la visión tanto de cerca como de lejos.

25 Según se describe anteriormente, todas las superficies de la córnea son diferentes en sus radios de curvatura y grosores. El círculo de menor confusión y la función de dispersión del punto en la retina es más borroso que los que se calcula típicamente. La razón por la que ciertos individuos no necesitan gafas o lentes de contacto antes se debe simplemente a que su error refractivo es muy bajo, p. ej., miopía de 0,690 dioptrías y astigmatismo de 0,712 dioptrías (las medidas reales serían miopía de 0,50 D y astigmatismo de 0,75 D). El cerebro con la memoria visual y acomodación cerebral que incluye el sistema óptico-cerebral-motor puede compensar estos pequeños defectos refractivos con los músculos de las zonas del ojo que permiten el foco o la acomodación adecuados del defecto en la refracción.

35 El círculo de menor confusión que se encuentra en la retina del ojo humano no corresponde a un círculo completamente uniforme y no es esférico en su circunferencia. Además, las irregularidades anatómicas de la córnea producen un número infinito de puntos focales muy pequeños pero diferentes que son imposibles de calcular. Como se aprecia por un oftalmólogo y optometristas, esto es complicado aun cuando se entienda que estas pequeñas irregularidades se encuentran en cada estructura anatómica del ojo.

40 Se debe apuntar que durante una cirugía LASIK típica, el disco corneal se eleva y el rayo láser se aplica para producir una extirpación. En otras técnicas quirúrgicas que implican cortes o extirpaciones estomáticas como la técnica LASIK, se deja que el disco corneal se deslice al espacio estromático resecaado. La presente técnica hace uso del deslizamiento estromático. La composición farmacéutica administrada ocularmente permite o preferiblemente mejora el deslizamiento estromático, lo que permite que la córnea se abombe o aplane por la presión ejercida por la lente de contacto moldeadora. Solo cuando la presente técnica se usa después de una cirugía refractiva se puede observar el deslizamiento estromático. El deslizamiento estromático se produce en todas las superficies de la queratectomía y cuando solo son necesarias una décima de micras o micras para corregir el defecto refractivo residual dejado por la cirugía. El presente sistema permite que la visión alcance el óptimo para ambos ojos, p. ej., en la esfera miope de 0,567 D y en el astigmatismo miope 0,682 D, con un eje de 122,5°.

50 El disco corneal se desplaza hacia la periferia para corregir más miopía al aplanar el radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea o se desplaza hacia el centro de la córnea para mejorar la hipermetropía o la presbicia al abombar el radio de curvatura de la superficie anterior de la córnea (véase "Cirugía Refractiva de la Cornea", Instituto Barraquer de América, Bogotá, Colombia, 1999, p. 171), La fórmula para el deslizamiento estromático ya se desarrolla en "Cirugía Refractiva de la Cornea", Instituto Barraquer de América, Bogotá, Colombia, 1999, p. 171.

Apéndice A

Especificación de las lentes de contacto

Manual del usuario

Ventana para capturar los datos de los pacientes. (véase la figura 1).

5

Figura 1. Ventana para capturar los datos genéricos de los pacientes

Si el paciente ha usado lentes de contacto anteriormente, la siguiente ventana capturará la tolerancia y otra información. (Véase la figura 2)

10

Figura 2. Pacientes que han usado lentes de contacto antes del tratamiento.

Si el paciente no ha usado lentes de contacto anteriormente, entonces se necesita información adicional como: sensibilidad.

The screenshot shows a web browser window titled 'Página HTML de prueba - Microsoft Internet Explorer - Prodigy Internet'. The address bar shows 'Dirección: C:\AppleLentes.html'. The main content is a form titled 'Contact Lenses Specification'. Under 'Patient Data', there are input fields for 'First name', 'Last name', and 'Age'. Below these is a question 'Have you worn contact lenses before?' with radio buttons for 'Yes' and 'No'. A 'Sensitivity level:' section has radio buttons for 'High', 'Low', and 'Null'. The form is divided into two columns: 'Right Eye' and 'Left Eye'. Each column has three rows: 'Keratometry:' with a text input and 'dipters' label; 'Paquimetry:' with a text input and 'micra' label; and 'Ocular defect:' with a radio button for '0', a text input, and 'dipters' label. At the bottom center is a 'Review data' button.

Figura 3. Pacientes que no han usado lentes de contacto.

- 5 Cuando el doctor pulsa el botón **Review data**, la información se valida siguiendo estas condiciones:
  - Todos los datos necesitan capturarse.
  - La edad necesita estar entre 1 y 100 años.
  - La queratometría del ojo derecho e izquierdo necesita tener un valor entre 34,09 y 55,32 D.
  - La paquimetría de ambos ojos necesita tener un valor entre (ambos ojos) 450 y 650 micras.
  
- 10 Una vez que se ha capturado y validado la información, aparece una ventana de confirmación (véase la figura 4). En esta ventana, el doctor tiene la oportunidad de comprobar todos los datos en caso de cualquier error.

Cuando todos los datos se han revisado y confirmado, el doctor pulsará el botón Process. La Figura 5 muestra los resultados de la información capturada.

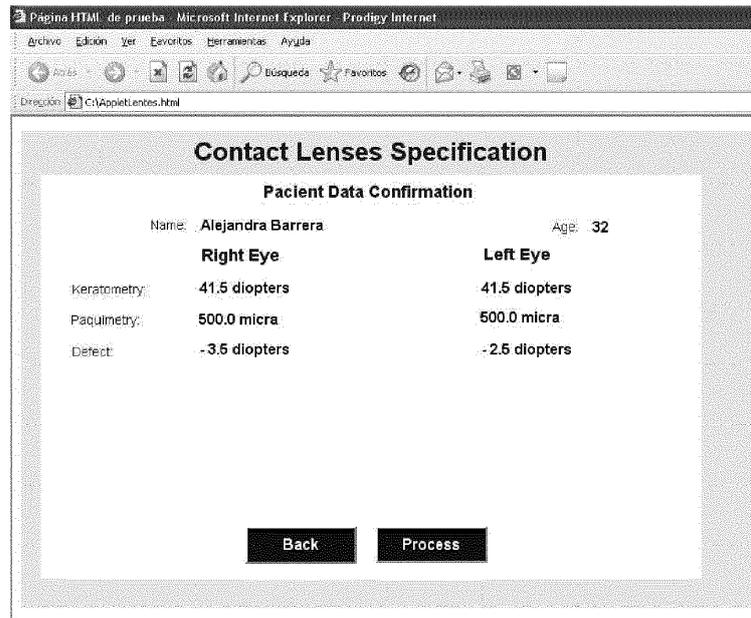


Figura 4. Ventana de confirmación

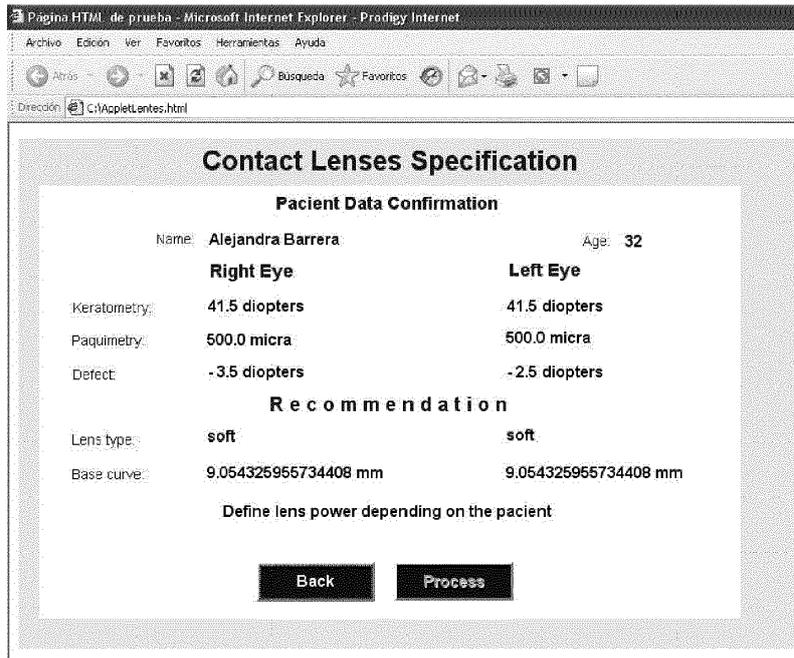


Figura 5. ventana de resultados.

5 Como se observa en la figura 5, cada ojo lee la lente de contacto recomendada apropiada, y el valor de la curvatura de la base se expresa en milímetros. Además, cuando el defecto es mayor de 2 D, aparecerá el siguiente mensaje "*Define lens power depending on the patient*", y cuando el valor queratométrico de cualquier ojo sea menor de 40 o  
10 mayor de 48 D, aparecerá el siguiente mensaje "*Define peripheral base curve*".

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende hialuronidasa y colagenasa para el uso en el tratamiento de una afección oftalmológica con una lente de contacto;
- 5 en donde la lente de contacto está adaptada para ser aplicada a un ojo de un paciente que sufre una afección oftalmológica;  
en donde la composición farmacéutica está adaptada para ser aplicada al ojo del paciente;
- 10 en donde la afección oftalmológica es presbicia.
2. La composición según la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento de la afección oftalmológica al inducir cambios en la fisiología y la anatomía de la córnea con lentes de contacto modificadoras, en donde se induce un cambio en la potencia corneal al cambiar el radio de curvatura de la superficie anterior de ambos ojos.
- 15 3. La composición según la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento de la afección oftalmológica al inducir cambios en la fisiología y la anatomía de la córnea con lentes de contacto modificadoras, en donde se induce un cambio en la potencia corneal al cambiar el radio de curvatura de la superficie anterior en un solo ojo.
- 20 4. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde las lentes de contacto están disponibles comercialmente, o en donde la lente de contacto no está hecha a medida, o en donde la lente de contacto no está especialmente diseñada para ortoqueratología, o en donde la lente de contacto es una lente de contacto de uso prolongado.
- 25 5. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende además un polímero.
6. La composición para el uso según la reivindicación 5, en donde el polímero se selecciona del grupo que consiste en metilcelulosa, celulosa, poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.
- 30 7. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde la composición farmacéutica es un líquido o un gel.
8. La composición para el uso según la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica es líquida.
- 35 9. La composición para el uso según la reivindicación 8, en donde la composición está en la forma de un aerosol o en la forma de gotas oculares.
10. La composición para el uso según la reivindicación 7, en donde la composición farmacéutica es un gel.
- 40 11. La composición para el uso según la reivindicación 10, en donde la composición está en la forma de un gel semisólido.
12. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el tratamiento da como resultado la corrección de la afección oftalmológica durante al menos 7 días.
- 45 13. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el tratamiento da como resultado la corrección de la afección oftalmológica durante al menos 6 meses.
14. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el tratamiento da como resultado la corrección de la afección oftalmológica durante al menos 1 año.
- 50 15. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el tratamiento da como resultado la corrección de hasta 3 dioptrías de error refractivo sin cirugía.
16. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en donde el tratamiento da como resultado la corrección de hasta 4 dioptrías de error refractivo sin cirugía.
- 55 17. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende:
- 60 hialuronidasa en el intervalo de 0,1 a 5%;
- colagenasa en el intervalo de 0,1% a 6%; y, opcionalmente,
- un polímero seleccionado del grupo que consiste en celulosa, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol.
- 65

18. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2, 3 o 17, en donde la composición es hipertónica.

19. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2, 3 o 17, en donde la composición es hipotónica.

5 20. La composición para el uso según la reivindicación 1, 2, 3 o 17, que comprende además al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en otras enzimas, anestésicos, vitaminas, cinc, antibióticos, agentes antialérgicos, carbamida, citocinasas, vasoconstrictores, agentes antivirales, antes antifúngicos, agentes antiinflamatorios y lubricantes.

10 21. Un estuche que comprende lentes de contacto y una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

22. el estuche según la reivindicación 21, que comprende además material de instrucciones o suministros de limpieza de lentes de contacto.

15

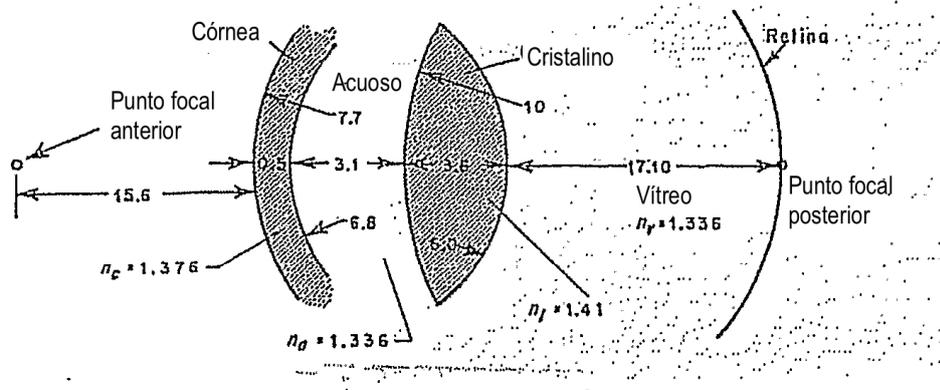


FIG. 1

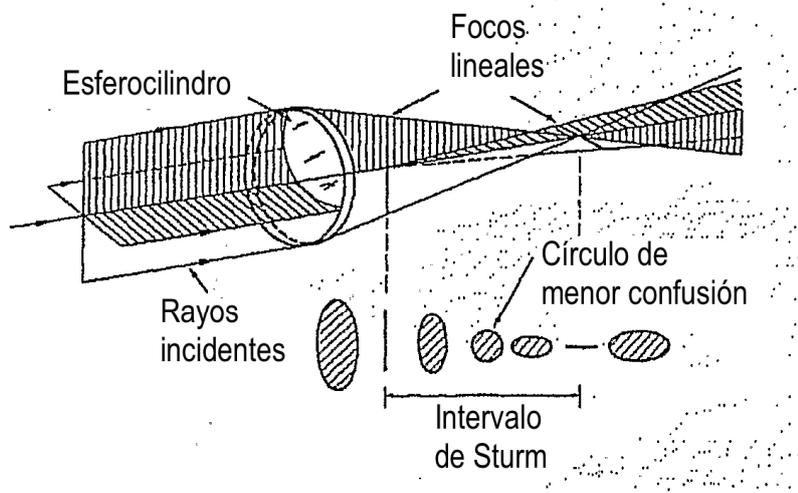


FIG. 2

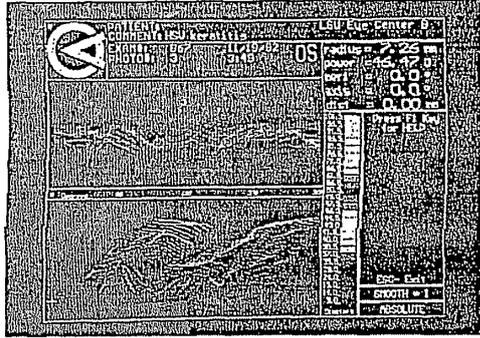


FIG. 3

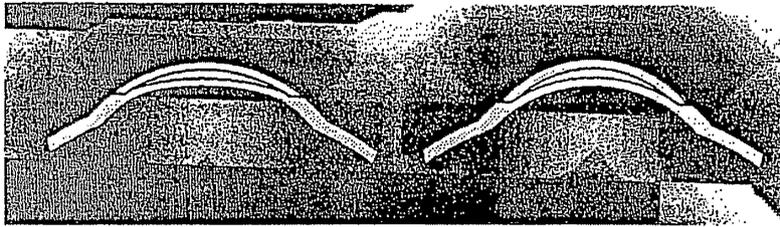


FIG. 4

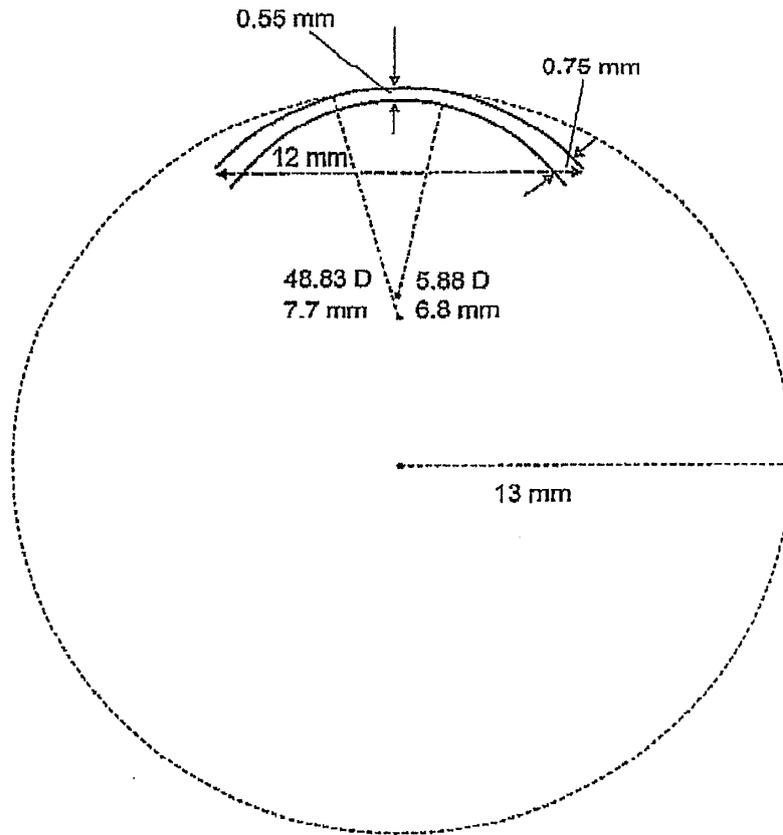


FIG. 5

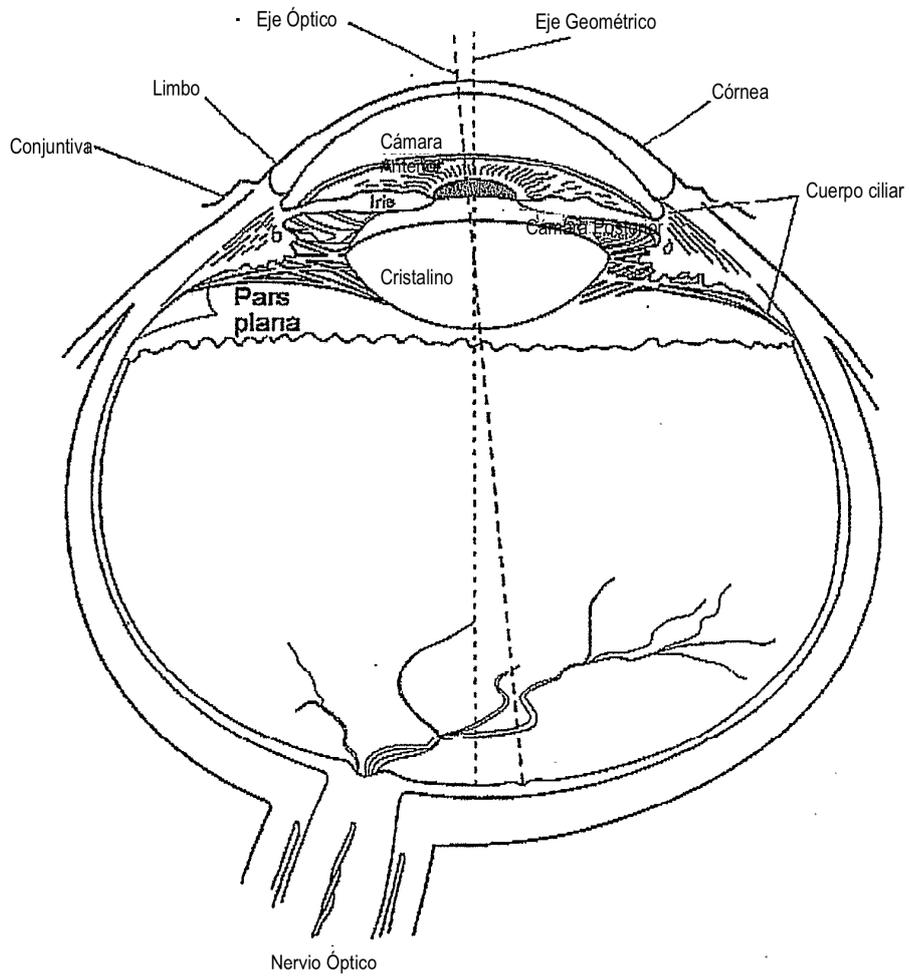


FIG. 6

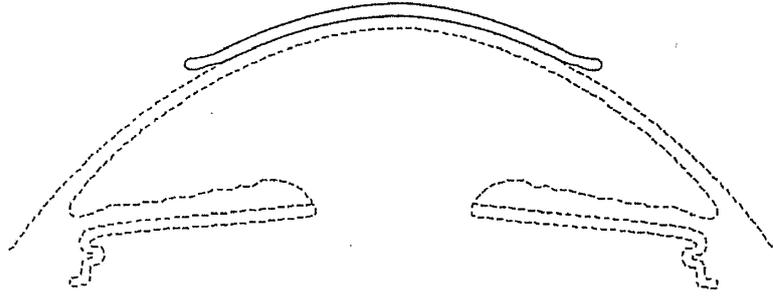


FIG. 7

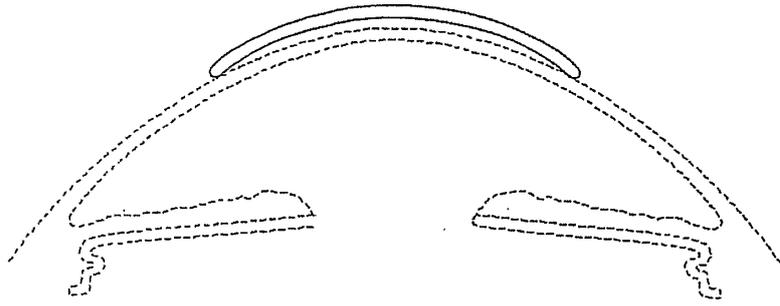


FIG. 8

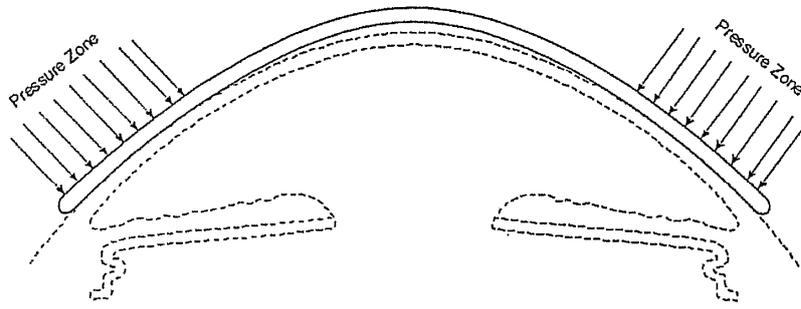


FIG. 9

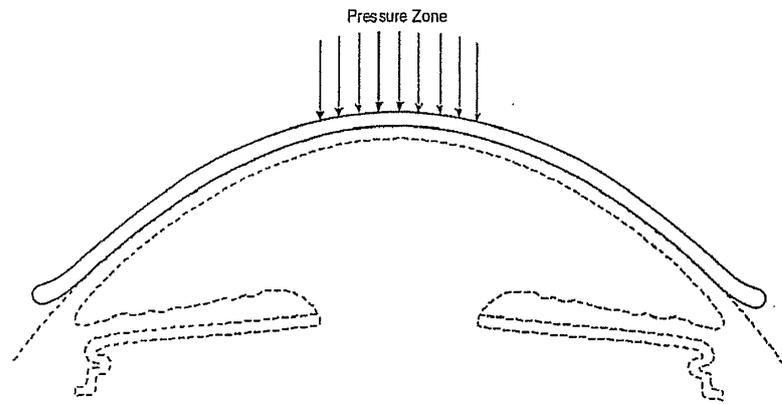


FIG. 10