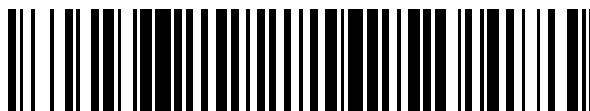


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 144**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

A61M 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2015 PCT/US2015/029011**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15175250**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2015 E 15793441 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3122296**

54 Título: **Dispositivos de administración de solución de tratamiento oftálmico y procedimientos de aumento de la administración**

30 Prioridad:
12.05.2014 US 201414275192

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2019

73 Titular/es:
**CXL OPHTHALMICS, LLC (100.0%)
4354 Manchester Avenue
Encinitas, California 92024, US**

72 Inventor/es:
**RUBINFELD, ROY S. y
KORTEWEG, WAYNE**

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 700 144 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

Dispositivos de administración de solución de tratamiento oftálmico y procedimientos de aumento de la administración

5

ANTECEDENTES

La reticulación de colágeno es un tratamiento para múltiples trastornos oftálmicos. En algunos casos, la reticulación de colágeno también se puede combinar con otros tratamientos para mejorar la resistencia corneal o la refracción óptica, tales como insertos de segmentos de anillo corneal, láser guiado por topografía y similares. Normalmente se necesitan lentes correctoras tras estos tratamientos para córneas debilitadas, pero con prescripciones menores y más normalizadas. El aumento de la simetría corneal permite el uso de lentes de contacto más cómodas, con frecuencia de lentes desechables diarias. La reticulación de colágeno limita el deterioro de la visión, aumenta la visión sin dispositivos de ayuda y no corregida y puede reducir la necesidad de trasplante de córnea. La reticulación de colágeno también puede tener una función en la estabilización y el "bloqueo" de efectos refractivos de otros procedimientos.

El documento WO 2013/148896 describe un dispositivo y un procedimiento de preparación para pulir el epitelio corneal que permite una mejor penetración del epitelio por una solución de riboflavina aplicada posteriormente al ojo; y una solución de riboflavina para uso en un tratamiento de fortalecimiento corneal y similares tiene una mayor concentración de riboflavina y puede incluir otros componentes para aumentar la reticulación corneal.

RESUMEN

En el presente documento se describe un procedimiento de aplicar una composición oftálmica a un ojo, que comprende aplicar la composición oftálmica tras preparar el epitelio de un ojo para un tratamiento más efectivo. El procedimiento comprende preparar el epitelio del ojo usando un sistema de administración como se reivindica frotando o poniendo el ojo en contacto con un primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular, para manipular o "pulir" el tejido del epitelio.

30

El procedimiento puede comprender preparar el epitelio del ojo frotando el ojo con el primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular con un patrón circular. El procedimiento puede comprender eliminar lípidos, moco y microvellosidades. El primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular comprende una empuñadura con una esponja unida a un extremo de la empuñadura para poner en contacto con el ojo. En algunas formas de realización, la primera esponja de preparación de la superficie ocular está seca o prehumedecida con una composición oftálmica. En algunas formas de realización, la esponja está prehumedecida con una composición de riboflavina, lágrimas artificiales o una combinación de las mismas. En algunas formas de realización, el uso del primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular para preparar el epitelio aumenta notablemente la permeabilidad del epitelio a las medicaciones o soluciones oftálmicas aplicadas a la superficie del epitelio tras la preparación o raspado con la esponja de pulido o raspado.

40

El procedimiento comprende además aplicar la composición oftálmica con un segundo dispositivo de esponja de carga. En algunas formas de realización, el procedimiento comprende además colocar el segundo dispositivo de esponja de carga sobre el ojo para que actúe como depósito o reservorio que retenga la composición o solución oftálmica en contacto con la superficie ocular en un área en la que la solución necesita ser absorbida por el ojo.

45

En ciertas formas de realización, el segundo dispositivo de esponja de carga comprende una esponja de carga circular en forma de disco que cubre peri- o prequirúrgicamente toda o una parte de la superficie ocular. En algunas formas de realización, el tamaño de la esponja de carga no supera la superficie ocular. En algunas formas de realización, el diámetro de la esponja es de aproximadamente 3mm a aproximadamente 12mm. En algunas formas de realización, el segundo dispositivo de esponja de carga tiene un diámetro de alrededor de 11,5mm y puede estar preformado para que siga la curvatura de la mayoría de, o toda, la superficie del ojo curvada expuesta o puede ser de material flexible diseñado para que adopte la forma de la superficie del ojo curvada expuesta. En algunas formas de realización, el segundo dispositivo de esponja de carga o esponja de carga puede estar presaturado con una solución oftálmica. En algunas formas de realización, el segundo dispositivo de esponja puede colocarse sobre la superficie ocular y se puede aplicar por goteo una solución sobre la esponja tras su colocación. En algunas formas de realización, la solución oftálmica puede comprender del 0,2% al 10,0% en peso de riboflavina en un vehículo acuoso y, opcionalmente, yoduro de sodio, catalasa, lágrimas artificiales o cualquier combinación de los mismos.

50

55

El primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular es para uso en la manipulación de tejido en la superficie de un ojo antes de la aplicación del segundo dispositivo de esponja de carga. El primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular comprende una esponja de preparación que tiene una superficie de preparación de tejido moldeada para manipular y frotar la superficie de un ojo. En algunas formas de realización, la primera esponja de preparación de la superficie ocular tiene poco o ningún riesgo de alterar o perforar el epitelio. El primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular comprende una empuñadura conectada operativamente a la esponja de preparación.

La superficie de preparación de tejido de la primera esponja de preparación de la superficie ocular es generalmente redondeada y sin bordes afilados, cuando está humedecida.

En algunas formas de realización, la esponja de preparación está fabricada de un material de esponja de celulosa. En algunas formas de realización, la esponja de preparación está fabricada de material de esponja de acetato de polivinilo (PVA). En algunas formas de realización, la esponja de preparación se humedece con una solución oftálmica antes de su uso en la preparación de la superficie ocular. En algunas formas de realización, la solución oftálmica es del 0,2% al 10,0% en peso de riboflavina en un vehículo acuoso y, opcionalmente, yoduro de sodio, catalasa, lágrimas artificiales o cualquier combinación de los mismos.

El uso del primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular seguido del segundo dispositivo de esponja de carga puede aumentar o mejorar la administración de cualquier solución de tratamiento oftálmico al ojo para uso en el tratamiento fotoquímico de la córnea o para otros tipos de tratamientos, tales como aplicación de medicaciones oculares tales como medicaciones para el glaucoma o medicaciones antiinflamatorias tales como esteroides. En ciertas formas de realización, la solución de tratamiento es una solución de riboflavina.

En el presente documento, en ciertas formas de realización, se describe un sistema de administración que mejora el paso o penetración de la riboflavina u otros fármacos oftálmicos a través de la barrera epitelial para evitar las complicaciones quirúrgicas derivadas de la desepitelización, que puede generar mayor alteración del tejido de la necesaria para que el procedimiento sea efectivo. La reducción del malestar del paciente combinada con una restauración más rápida de la agudeza visual hace que un procedimiento transepitelial sea mejor para el paciente.

En algunas formas de realización, el primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular y el segundo de carga son estériles. En algunas formas de realización, la primera esponja de preparación de la superficie ocular es de forma parcialmente circular cuando está seca y está configurada para que absorba líquido y expanda para ser generalmente redondeada y sin bordes afilados cuando está humedecida. En algunas formas de realización, la primera esponja de preparación de la superficie ocular es esférica o parcialmente esférica en su estado seco. La primera esponja de preparación de la superficie ocular puede ser de material de esponja de celulosa, PVA o uretano. El primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular o esponja de preparación tiene poco o ningún riesgo de alterar o perforar el epitelio, lo que genera tan poca alteración del epitelio como sea posible a la vez que aumenta la penetración de la riboflavina u otra solución en las capas más profundas de la córnea sin alterar o provocar defectos epiteliales significativos en la superficie corneal.

El primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular es un material de esponja absorbente y de rápida acción capilar diseñado para mejorar la permeabilidad epitelial mediante la eliminación suave de lípidos, moco y las células epiteliales superficiales muertas. En algunas formas de realización, la esponja de preparación está preparada con un eje de plástico romo u otra herramienta para ayudar a "girar" esta esponja alrededor de la córnea o la esclerótica u otras partes del ojo para manipular el tejido a tratar en un esfuerzo por mejorar la penetración de la riboflavina u otra solución en el ojo.

En el presente documento se describe además un procedimiento de usar un primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular como se describe en el presente documento para mejorar la penetración de la riboflavina u otros fármacos oftálmicos a través de la barrera epitelial para evitar las complicaciones quirúrgicas derivadas de la desepitelización, que genera más alteración del tejido de la necesaria para que el procedimiento sea efectivo. La reducción del malestar del paciente combinada con una restauración más rápida de la agudeza visual hace que un procedimiento transepitelial sea mejor para el paciente. En algunas formas de realización, la primera esponja de preparación de la superficie ocular se frota suavemente sobre la superficie del ojo con un patrón circular tras la aplicación de un anestésico tópico con el fin de preparar el epitelio para una mejor penetración de la riboflavina u otras soluciones. En algunas formas de realización, el procedimiento elimina lípidos, moco, microvellosidades y otras barreras naturales a la riboflavina u otras soluciones oculares que se cargan en los tejidos oculares más profundos. En algunas formas de realización, es posible que esta preparación pueda producir una microabrasión muy fina para permitir que la solución de riboflavina penetre a través del epitelio en la córnea más fácilmente, pero esto no es esencial y puede que no se produzca en todos los casos. En algunas formas de

realización, el procedimiento tiene poco o ningún riesgo de alterar o perforar el epitelio, lo que genera la menor alteración posible del epitelio a la vez que aumenta la penetración de la riboflavina u otra solución en las capas más profundas de la córnea. El procedimiento comprende además aplicar una solución oftálmica (p.ej., una solución de riboflavina) al ojo

- 5 a través de un segundo dispositivo de esponja de carga colocado sobre el ojo para que actúe como un depósito o reservorio para la solución oftálmica, ya que la película lagrimal por sí misma tiene un espesor de tan solo aproximadamente 5micrómetros, lo que ofrece solo un reservorio muy pequeño de solución de riboflavina. Esto también hidrata la superficie corneal.
- 10 En diversas formas de realización, el dispositivo de esponja se usa en uno o más procedimientos oftálmicos microquirúrgicos para la manipulación de tejido y la gestión de fluidos. En otras formas de realización, el dispositivo de esponja se usa en uno o más procedimientos oftálmicos microquirúrgicos para la gestión de uno o más fluidos. En algunas formas de realización, el dispositivo de esponja se coloca sobre la córnea para humedecer la córnea durante uno o más procedimientos microquirúrgicos.
- 15 Los dispositivos y procedimientos anteriores pueden usarse en diversos procedimientos oftálmicos microquirúrgicos, que incluyen la preparación del epitelio para la carga de uno o más fluidos a través del epitelio en el ojo para tratamiento fotoquímico u otro.
- 20 Otras características y ventajas de la presente descripción resultarán más fácilmente evidentes para los expertos en la materia después de consultar la siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 25 Los detalles de la presente descripción, tanto en cuanto a su estructura como a su funcionamiento, pueden deducirse en parte mediante el estudio de los dibujos adjuntos, en los que los números de referencia similares se refieren a partes similares, y en los que:
- la FIG.1 ilustra una vista en perspectiva ampliada de una forma de realización de un primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular en un estado seco para uso en la preparación del epitelio corneal para la aplicación posterior de una solución de tratamiento ocular al ojo;
- 30 la FIG.2 es una sección transversal sobre las líneas 2-2 de la FIG.1;
- la FIG.3A es una vista en planta desde arriba de una esponja en forma de lanza unida a la empuñadura de las FIGS.1 y 2 antes de cortar la esponja en la forma redondeada de las FIGS.1 y 2, según un ejemplo de un
- 35 procedimiento de fabricar el dispositivo de esponja de preparación de las FIGS.1 y 2;
- la FIG.3B es una vista en planta desde arriba de una pieza bruta de esponja unida a la empuñadura de las FIGS.1 y 2 antes de cortar la esponja en la forma redondeada de las FIGS.1 y 2, según otro ejemplo de un procedimiento de fabricar el dispositivo de esponja de preparación de las FIGS.1 y 2;
- 40 la FIG. 4 es una vista en perspectiva desde arriba recortada del dispositivo de esponja de preparación de tejido de las FIGS.1 a 3, que muestra la cabeza de la esponja con parte de la empuñadura recortada, con la cabeza de la esponja en estado seco;
- la FIG.5 es una vista lateral en alzado del dispositivo de esponja de preparación de las FIGS.1 a 4, con la empuñadura parcialmente recortada como en las FIGS.2 y 4;
- 45 la FIG.6 es una vista en perspectiva del extremo superior del dispositivo de esponja de preparación de las FIGS.1 a 5, con la empuñadura parcialmente recortada como en las FIGS.4 y 5;
- las FIGS.7 a 9 son vistas recortadas del dispositivo de esponja de preparación correspondientes a las vistas de las FIGS.4 a 6, pero con la cabeza de la esponja en estado húmedo y expandido;
- la FIG.10 ilustra un uso ejemplar de la esponja de las FIGS.1 a 9 para manipular la superficie corneal con una acción rotacional;
- 50 las FIGS.11A a 11C son vistas en planta desde arriba que ilustran algunas otras formas de realización de la cabeza del dispositivo de esponja de pulido o raspado; que es generalmente redondeada y sin bordes afilados;
- la FIG.12 es una vista en planta desde arriba que ilustra otra forma de realización de la cabeza del dispositivo de esponja de pulido o bruñido; que es generalmente redondeada y sin bordes afilados;
- 55 la FIG.13 es una vista en perspectiva que ilustra una forma de realización de un segundo dispositivo de esponja de carga colocado en un ojo para retener y cargar una solución de tratamiento oftálmico;
- la FIG.14 es una vista en sección transversal vertical que ilustra el segundo dispositivo de esponja de carga de la FIG.13 que sigue la curvatura de la mayor parte de la superficie ocular, con los detalles del propio ojo omitidos;
- la FIG.15 es una vista en perspectiva similar a la FIG.13 que ilustra una forma de realización modificada de una esponja de carga redonda;

y la FIG. 16 ilustra ejemplos tabulados de saturación corneal o tiempos de carga (en minutos) para una solución de riboflavina al 0,1% y una solución de riboflavina al 0,5% cuando el epitelio se prepara o manipula con el dispositivo de esponja de las FIGS.1 a 9 y se utiliza una de las esponjas de retención o carga de solución de las FIGS.13 a 15 para cargar la solución de tratamiento de riboflavina.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Ciertas formas de realización como se describen en el presente documento contemplan dispositivos de administración de solución de tratamiento ocular y procedimientos de aumento de la administración. Por ejemplo, según formas de realización de la descripción, se proporcionan dispositivos y procedimientos para preparar el epitelio corneal para una mejor penetración de soluciones de riboflavina u otras soluciones oftálmicas en la córnea.

Un tratamiento popular de las enfermedades corneales, que incluyen queratocono, ectasia pos-LASIK y degeneración marginal pelúcida, implica la eliminación del epitelio seguida de administración de una solución de riboflavina e irradiación con luz ultravioleta A. La riboflavina actúa como un fotosensibilizador y facilita la reticulación de la fibra de colágeno estromal, lo que impide la progresión adicional de la enfermedad. Sin embargo, la eliminación del epitelio conlleva numerosos riesgos para el paciente, que incluyen dolor posoperatorio, riesgo de infección, retardo en la curación de la herida, perforación de la córnea, neblina en el estroma y queratitis herpética. Por lo tanto, sería más seguro tratar al paciente sin tener que eliminar quirúrgicamente el epitelio. Desafortunadamente, hay muchos obstáculos para esta estrategia, ya que el epitelio intacto impide que la córnea absorba rápidamente y adecuadamente la solución de riboflavina. Esta invención describe dispositivos y procedimientos novedosos para permitir el tratamiento conveniente de enfermedades corneales con medicaciones o con soluciones oftálmicas tales como soluciones de riboflavina sin eliminar el epitelio, y puede aumentar la efectividad de tales tratamientos.

Después de leer esta descripción, resultará evidente para un experto en la materia cómo implementar la descripción en diversas formas de realización alternativas y aplicaciones alternativas. Sin embargo, aunque se describirán varias formas de realización de la presente descripción en el presente documento, se entiende que estas formas de realización se presentan solo a modo de ejemplo y no de forma limitante. Como tal, no debe interpretarse que esta descripción detallada de diversas formas de realización alternativas limita el alcance o la amplitud de la presente descripción como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

El periodo de tiempo para que la riboflavina penetre lo suficiente en la córnea cuando se aplica la solución en gotas al ojo sin eliminación o tratamiento de la capa de epitelio puede ser de una a tres horas. Esto es un problema tanto para los pacientes que se someten al tratamiento como para los cirujanos, en vista del prolongado periodo de tiempo necesario. En algunas formas de realización descritas a continuación, la preparación o manipulación de la superficie ocular reduce el tiempo inicial necesario para que una solución oftálmica (p.ej., una solución de riboflavina u otra solución oftálmica) penetre lo suficiente en la córnea en tan solo de siete a once minutos sin necesidad de eliminar el epitelio, lo que reduce significativamente el malestar del paciente y el tiempo necesario para completar el tratamiento.

40

La manipulación del epitelio lo prepara para una mejor penetración del epitelio por la solución oftálmica (p.ej., una solución de riboflavina), sin tener que eliminar el epitelio por completo. La córnea absorbe bien la riboflavina hasta que el estroma corneal está lo suficientemente cargado.

Las FIGS.1 a 10 ilustran un dispositivo y un procedimiento ejemplares para mejorar la penetración de la riboflavina u otras soluciones oftálmicas o fluidos a través de la barrera epitelial, a la vez que evitar las complicaciones quirúrgicas derivadas de la desepitelización. La reducción del malestar del paciente, la restauración más rápida de la agudeza visual y el reducido riesgo de infección o neblina en el estroma hacen que un procedimiento transepitelial sea mejor para el paciente.

50

En algunas formas de realización, un primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie de ocular (20) como se ilustra en las FIGS.1-9 se frota suavemente sobre la superficie del ojo (26) tras la aplicación de un anestésico tópico, como se ilustra en la FIG.10. La esponja puede frotarse suavemente en forma circular o giratoria con el fin de manipular la superficie ocular, en otras palabras, para "pulir" o "raspar" el ojo hasta que muestre un aspecto opaco. El primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular (20) comprende una empuñadura o eje alargado (21) con una parte para su sujeción (22) en un extremo y una cabeza de esponja (24) de material de esponja relativamente rígido unida al otro extremo del eje (21), como se ilustra en la FIG.1. Cuando está seca, la cabeza (24) de esta forma de realización es una pieza generalmente plana, parcialmente circular o parcialmente en forma de disco, de material de esponja de grado médico o quirúrgico, tal como celulosa natural muy absorbente y relativamente rígida o material de acetato de polivinilo (PVA) muy absorbente y de acción capilar

60

rápida o similares, por ejemplo, PVA Ultracell® u otros materiales de esponja utilizados en esponjas médicas para el control de fluidos Weck-Cel® fabricadas por Beaver-Visitec de Waltham, MA. El eje de la empuñadura (21) puede ser de cualquier material adecuado, tal como material plástico moldeado por inyección, y puede ser transparente u opaco.

5

La esponja (24) tiene un borde o filo redondeado (25) y un borde o filo recto (27), y se sujeta en el centro del borde recto en la cavidad (28) entre las mordazas o partes terminales separadas (29) del eje (21), como se ilustra en la FIG.2. La esponja (24) puede sujetarse en la cavidad (28) mediante adhesivo o similares. Las FIGS.3A y 3B ilustran algunos procedimientos alternativos para la fabricación del dispositivo de esponja de preparación (20). El procedimiento de fabricación puede ser similar al de las esponjas médicas con forma de lanza convencionales. En la FIG.3A, se sujeta una esponja con forma de lanza (35) a la empuñadura (21) y, a continuación, se corta la esponja (35) a lo largo de la línea (25) para formar la esponja parcialmente circular (24). El borde o filo redondeado así formado (25) forma más de la mitad del perímetro de un círculo, como se puede ver en la FIG.3A. En la FIG.3B, se une una pieza en bruto de esponja (36) a la empuñadura (21) y se corta a lo largo de la línea (25) para formar la esponja parcialmente circular (24). En cada caso, el borde redondeado (25) pasa el punto medio o semicircular y comienza a curvarse de vuelta hacia la empuñadura, como se ilustra en las FIGS.1 y 4. El espesor de la esponja puede ser de alrededor de 1mm, mientras que el diámetro de la esponja parcialmente circular puede estar en el intervalo de 4,5mm a alrededor de 8mm. En un ejemplo, el diámetro del borde parcialmente circular fue de aproximadamente 6,5mm.

20

Las FIGS.1, 2 y 4 a 6 ilustran el dispositivo de esponja (20) desde diferentes direcciones, con la esponja (24) en un estado seco y no expandido. Cuando la esponja se humedece, el material de esponja hincha y sigue hinchando hasta que crea una forma redondeada similar a una bola o sustancialmente esférica, como se ilustra en las FIGS.7 a 9. El accesorio de la empuñadura situado en el centro de la esponja restringe la hinchazón de la parte central, a la vez que permite que el resto de la esponja hinche o expanda libremente, lo que crea superficies de preparación ocular (30) que son totalmente redondas cuando la esponja está lo suficientemente humedecida, como se ve en las FIGS.7 a 9. Como la esponja comprende más de la mitad de un círculo y el borde recto de la esponja (27) mira hacia la empuñadura cuando el dispositivo está en uso, los bordes rectos a cada lado del área de unión se alejan del área de tratamiento a medida que el dispositivo de esponja se humedece y expande, formando una forma generalmente en V como se ve en las FIGS.7 y 9. Esto aleja las superficies de los bordes del área de tratamiento y evita el riesgo de que una superficie del borde entre en contacto con el ojo.

30

En algunas formas de realización, la esponja (24) se prehumedece antes de su uso para que esté en el estado expandido de las FIGS.7 a 9 antes de entrar en contacto con el ojo. Una vez humedecido, el material tiene una suavidad y redondez que reduce el riesgo de provocar defectos epiteliales cuando se frota suavemente sobre la superficie del epitelio del ojo, como se ilustra en la FIG.10. En otras formas de realización, la esponja puede no estar prehumedecida antes de su uso, pero comienza a hinchar y redondearse cuando entra en contacto con el menisco lagrimal por contacto con los fluidos oculares, de modo que se ablanda antes del procedimiento de preparación de la superficie ocular.

40

En algunas formas de realización, el hecho de frotar o pulir suavemente el epitelio con la esponja expandida (24) elimina lípidos, moco y microvellosidades, así como las células epiteliales muertas que, de lo contrario, resistirían la penetración de fluido a través del epitelio. En algunas formas de realización, la esponja húmeda se frota suavemente sobre la superficie ocular, por ejemplo, con un patrón circular. En algunas formas de realización, se aplica un anestésico tópico al ojo antes de la aplicación y uso de la esponja húmeda.

45

Las FIGS.11A a 11C ilustran dispositivos de esponja modificados (75A, 75B y 75C), respectivamente, que son similares al dispositivo de esponja de las FIGS.1 a 9, pero tienen una cabeza completamente circular (76A, 76B, 76C) unida a la empuñadura (21) en lugar de una cabeza parcialmente circular con un borde inferior recto como en la primera forma de realización. En algunas formas de realización, los diámetros de cabeza de las FIGS.11A a 11C son de alrededor de 8mm, 6,5mm y 4,5mm, respectivamente, y la cabeza de esponja seca tiene caras opuestas planas como en las primeras formas de realización. Cuando se humedecen, las cabezas de esponja de las FIGS.11A a 11C también expanden a una forma sustancialmente esférica. El dispositivo de esponja modificado (78) de la FIG.12 tiene una cabeza esférica (80) de material de espuma expandido. Este dispositivo está listo para su uso con una superficie completamente redondeada y absorbe líquido a una velocidad mayor que las cabezas de espuma comprimida seca de las formas de realización anteriores. La cabeza (80) puede estar fabricada de material de esponja de uretano, por ejemplo. Este dispositivo de esponja mantiene la rigidez estructural para la preparación del epitelio para la penetración de soluciones de riboflavina u otras soluciones o medicaciones.

55

Se contempla cualquier forma o material de esponja adecuado para su uso con los procedimientos descritos en el presente documento, que incluyen la forma de cabeza de esponja de la primera forma de realización (FIGS.1 a 10), así como las formas de cabeza de esponja alternativas de las FIGS.11A a 12, así como otras formas. En formas de realización alternativas, el dispositivo de esponja de preparación puede ser más ovalado, con forma de punta en Q, o puede comprender una esponja o una toallita de instrumento envuelta alrededor de un dedo. Sin embargo, se ha descubierto que la forma de la cabeza de esponja de las FIGS.1 a 10 funciona bien en la reducción del riesgo de provocar lesiones o defectos epiteliales a la vez que mejora la administración de solución oftálmica a la córnea, debido a su forma generalmente redondeada, así como a la eliminación de cualquier borde afilado en la parte de la superficie de preparación ocular cuando la esponja se humedece y expande como se ve en la FIG.7 a 9. Las cabezas de esponja de las FIGS.11A a 11C también expandirán a una forma redondeada, parcialmente o completamente esférica, al humedecerse. La cabeza de esponja esférica de la FIG.12 ya está completamente expandida y redondeada antes de su uso y absorbe el líquido a una velocidad de acción capilar más rápida que las cabezas de las otras formas de realización que son de espuma comprimida seca. Las cabezas de las esponjas de cualquiera de las formas de realización anteriores pueden prehumedecerse, antes de su aplicación al ojo o colocándolas en la superficie del ojo para que absorban lágrimas, después de lo cual la cabeza tiende a hinchar o expandir a una forma más redondeada y sin bordes afilados en la superficie de preparación de tejido parcialmente esférica.

Una vez completada la etapa de pulido o raspado, se aplica una solución oftálmica al ojo a través de un segundo dispositivo de esponja de carga que comprende una solución que retiene o carga/humedece la esponja (24) colocada sobre el ojo (26) como se ilustra en las FIGS.13 y 14. La esponja (40) de la FIG.13 es circular y es lo suficientemente fina para adaptarse a la curvatura de la superficie ocular (41), como se ilustra en la FIG.14. En algunas formas de realización, la esponja de retención o carga (40) es de un diámetro lo suficientemente grande como para cubrir o tapar todo o la mayor parte del ojo cuando se coloca centralmente como se ilustra en las FIGS.13 y 14, mientras que en otras formas de realización, se puede usar una esponja de carga de diámetro más pequeño (80) que cubre solo el área corneal del ojo, como se ilustra en la FIG.15, en función del área de tratamiento deseada. En la forma de realización de las FIGS.13 y 14, el diámetro de la esponja está en el intervalo de aproximadamente 10mm a aproximadamente 12mm, y tiene un espesor del orden de aproximadamente 0,5mm a aproximadamente 3mm. En una forma de realización, el diámetro de la esponja es de aproximadamente 11,5mm. La FIG.15 ilustra una esponja de retención o carga de solución de diámetro más pequeño (80) que cubre al menos el área corneal del ojo y puede tener un diámetro en el intervalo de aproximadamente 3mm a aproximadamente 9mm. En algunas formas de realización, las esponjas (40) y (80) están en el intervalo de aproximadamente 0,5mm a aproximadamente 5mm de espesor. En algunas formas de realización, la esponja se vuelve más flexible cuando se embebe en solución oftálmica, de modo que adopta la curvatura del ojo cuando se coloca y, por lo tanto, entra en contacto con la mayor parte del área del ojo para permitir que la solución penetre a través del epitelio en la córnea u otras regiones subyacentes del ojo. La esponja (40) también se puede preformar en un estado seco para que se amolde o adapte a la curvatura de la superficie ocular. Aunque las FIGS.13 y 15 ilustran que el ojo se mantiene abierto mediante un espéculo durante el procedimiento de carga de solución, frecuentemente esto no es necesario para la etapa de preparación ocular de la FIG.12 o el procedimiento de carga utilizando la esponja (40) u (80). De hecho, el cirujano puede mantener el ojo abierto manualmente durante estos procedimientos, o en algunos casos, el paciente puede simplemente intentar no parpadear.

En algunas formas de realización, la solución oftálmica se aplica en forma de gotas sobre la esponja de retención o carga mientras está colocada sobre el ojo, o la esponja se embebe previamente con la solución oftálmica, o ambas. La segunda, la esponja de carga, por ejemplo, la esponja (40) u (80), actúa como un reservorio para retener la solución contra la superficie ocular y para permitir la aplicación de solución adicional. El simple hecho de aplicar la solución oftálmica en forma de gotas directamente sobre la superficie ocular o aplicar gotas sobre el ojo hace que las gotas se salgan del ojo, y tiene un efecto limitado. Por el contrario, la esponja que retiene solución de esta forma de realización aplica la solución oftálmica directamente contra la superficie ocular en una posición en la que se necesita tratamiento a lo largo de un período de tiempo prolongado, lo que permite una penetración más eficiente en la córnea. En algunas formas de realización, la solución oftálmica es una solución de riboflavina del 0,2% al 10,0% en peso de riboflavina en un vehículo acuoso y, opcionalmente, yoduro de sodio, catalasa, solución de lágrimas artificiales o cualquier combinación de los mismos. Si la esponja está precargada con riboflavina, se almacena en un material de envasado oscuro antes de su uso para evitar o reducir su degradación por la luz. En algunas formas de realización, la solución de riboflavina contiene otros aditivos para una mayor reticulación, por ejemplo, aditivos como los descritos en la solicitud PCT con n.º de publicación WO 2013/148896. En algunas formas de realización, la esponja es redonda, pero la esponja puede ser de otras formas (tales como ovalada o en forma de ojo) en formas de realización alternativas. En algunas formas de realización, la esponja que retiene o carga solución cubre operativamente todo o una parte del ojo o la córnea. En algunas formas de realización, la esponja de retención está fabricada de cualquier material de esponja adecuado, tal como celulosa o cualquier material libre de pelusas y de

acción capilar rápida tal como acetato de polivinilo, por ejemplo, cualquiera de los materiales descritos anteriormente en relación con los dispositivos de esponja de manipulación o preparación de las FIGS.1 a 12. En una forma de realización, el material de esponja del dispositivo de esponja de preparación (20) y de la esponja de retención o carga (40) fue material de esponja de PVA con un tamaño de poro en el intervalo de aproximadamente 5 60micrómetros a aproximadamente 1000micrómetros. En una forma de realización, el tamaño de poro de ambas esponjas estuvo en el intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 120micrómetros. En un ejemplo, el tamaño de los poros fue de aproximadamente 60micrómetros. En una forma de realización, la esponja de retención o carga puede tener un tamaño de poro más grande que la esponja de preparación (24) con el fin de contener más líquido para propósitos de carga en la córnea.

10 Cuando la esponja es una esponja redonda, la esponja cubre operativamente todo o una parte del ojo o la córnea. En algunas formas de realización, el tamaño de la esponja no supera el tamaño del ojo o la córnea. En algunas formas de realización, el diámetro de la esponja es de aproximadamente 3mm a aproximadamente 12mm. En algunas formas de realización, la esponja tiene un espesor de aproximadamente 1mm a aproximadamente 5mm. Se 15 puede proporcionar una serie de esponjas de carga de diferente diámetro para su selección por parte del facultativo, en función del área de tratamiento deseada.

Las esponjas anteriores pueden usarse en el procedimiento de dos etapas descrito anteriormente para una penetración mejorada y más rápida de cualquier solución de tratamiento ocular a través del epitelio y en la córnea, al 20 mismo tiempo que reducen o minimizan el riesgo de defectos epiteliales. La solución oftálmica puede ser una solución de riboflavina ocular para uso en tratamientos corneales, tales como reticulación fotoquímica, o para otros usos oftálmicos. En una forma de realización, el procedimiento puede usarse para la aplicación de una solución de riboflavina que contiene del 0,1% en peso al 5,0% en peso de riboflavina en una solución de vehículo acuoso, o hasta el 10,0% en algunos casos. En algunas formas de realización, la solución contiene aproximadamente el 0,5% 25 en peso de riboflavina. En otros ejemplos, la solución contiene aproximadamente el 1,0% en peso de riboflavina o aproximadamente el 2,0% en peso de riboflavina. La mayor concentración de riboflavina puede aumentar la reticulación corneal si se asocia con mayores cantidades de oxígeno en la córnea. La solución de riboflavina puede almacenarse en un vidrio actínico o en recipientes de plástico protegidos frente a la luz UV y visible antes de su uso, para evitar la activación de la riboflavina por la luz ambiental.

30 Los dispositivos y procedimientos anteriores están diseñados para aumentar la permeabilidad de la capa epitelial con defectos epiteliales pequeños o mínimos derivados de la etapa de preparación o manipulación de tejido. Los resultados de ensayo muestran que el uso de la esponja de las FIGS.1 a 9 con un borde parcialmente circular, que expande a una forma parcialmente esférica o en forma de bola cuando se humedece, puede eliminar o eliminar 35 sustancialmente defectos epiteliales. Se pueden conseguir resultados similares con las esponjas de las FIGS.11A a 11C con bordes completamente circulares, que también expanden a una forma completamente o parcialmente esférica, así como con el dispositivo de esponja de la FIG.12, que preexpande a una forma esférica. Se ha descubierto que los procedimientos que utilizan el dispositivo de esponja de preparación de las FIGS.1 a 9 y el dispositivo de esponja de retención o carga de las FIGS.13 a 15 reducen significativamente el tiempo necesario para 40 que penetre suficiente solución de riboflavina y sature la córnea, en comparación con el tiempo necesario sin pretratamiento del epitelio para aumentar la permeabilidad. A continuación, se proporcionan algunos ejemplos.

Ejemplo

45 Se ensayaron dos formulaciones de solución de riboflavina para determinar la saturación o el tiempo de carga de la solución de riboflavina tras pretratamiento del epitelio utilizando los dispositivos de esponja de preparación de las formas de realización anteriores. La formulación1 tenía una concentración de riboflavina del 0,1%. La formulación 2 tenía una concentración de riboflavina del 0,5%. Los resultados se comparan en la FIG.16.

50 La saturación se determinó utilizando "evaluaciones en serie con lámpara de hendidura" de la córnea a intervalos de aproximadamente 5 minutos. La riboflavina tiene un color verde característico cuando se ilumina con luz visible. Las evaluaciones con lámpara de hendidura que utilizan luz visible revelan la profundidad y uniformidad de la riboflavina en todo el espesor corneal.

55 Criterios de inclusión:

Se incluyeron en el análisis pacientes que se habían sometido a reticulación transepitelial en uno o ambos ojos. Se incluyeron en este análisis pacientes con un diagnóstico de queratocono o ectasia pos-LASIK.

60 Criterios de exclusión:

Se excluyeron de este análisis los pacientes con QR anterior, INTACS, más de un procedimiento de reticulación por ojo, y/o los pacientes que eran pseudofáquicos o tenían un diagnóstico de catarata esclerótica nuclear.

5 Resultados – Formulación 1, riboflavina al 0,1%, Formulación 2, riboflavina al 0,5%

Los resultados se muestran en la FIG.16. El tiempo de carga transepitelial utilizando una de las esponjas de carga descritas anteriormente con la formulación 1 osciló de 30 minutos como mínimo a 56 minutos como máximo, con un tiempo de carga promedio de 40,4 minutos. El tiempo de carga transepitelial con la formulación 2 osciló de 7 a 30 minutos con un tiempo de carga promedio de 12,14 minutos.

El periodo de tiempo para una carga buena y homogénea de la solución de riboflavina en la córnea, es decir, el tiempo de carga transepitelial de riboflavina, fue de aproximadamente 10 a 30 minutos utilizando los procedimientos de aumento de administración y administración descritos anteriormente. Los tiempos de carga correspondientes sin eliminación o pretratamiento del epitelio pueden ser de hasta tres horas, lo que aumenta significativamente el tiempo total para completar un procedimiento de tratamiento corneal.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración para administración de soluciones oftálmicas al ojo, que comprende:
 5 un primer dispositivo de esponja de preparación de la superficie ocular que comprende una empuñadura y una cabeza de material de esponja absorbente y de acción capilar rápida sujeta a la empuñadura, donde la cabeza está configurada para expandir de una primera configuración que tiene una primera forma y dimensiones cuando está seca a una segunda configuración que tiene una segunda forma y dimensiones cuando está humedecida, siendo al menos la segunda configuración generalmente redondeada y sin bordes afilados y comprendiendo una superficie de preparación de tejido epitelial para frotar por la superficie del epitelio de un ojo para preparar la superficie para la
 10 penetración de soluciones oftálmicas; y
 un segundo dispositivo de esponja de carga, de material de esponja absorbente y de acción capilar rápida, que comprende una esponja circular con forma de disco de un diámetro predeterminado que tiene mayor flexibilidad cuando se humedece y carga con una solución oftálmica, y está configurado para que cubra al menos la parte corneal del ojo y para que adopte la curvatura de la superficie ocular subyacente cuando se humedece con la
 15 solución oftálmica y se coloca centralmente sobre el ojo para cargar la solución oftálmica en el ojo tras la preparación del epitelio con el primer dispositivo de esponja.
2. El sistema de administración de la reivindicación1, que comprende además un suministro de solución oftálmica para aplicación al epitelio.
 20
3. El sistema de administración de la reivindicación2, donde la solución oftálmica comprende riboflavina del 0,2% al 10,0% en un vehículo acuoso y yoduro de sodio.
4. El sistema de administración de la reivindicación1, donde la solución comprende riboflavina al 0,5%.
 25
5. El sistema de administración de la reivindicación1, donde el segundo dispositivo de esponja de carga comprende una esponja circular con forma de disco que tiene un diámetro en el intervalo de aproximadamente 8mm a aproximadamente 12mm.
6. El sistema de administración de la reivindicación1, donde la cabeza del primer dispositivo de esponja tiene superficies planas opuestas y un filo periférico de forma al menos parcialmente circular en un estado seco y está configurado para expandir a una forma sustancialmente similar a una bola cuando está húmedo.
 30
7. El sistema de administración de la reivindicación6, donde el filo periférico de la cabeza tiene una parte de filo parcialmente circular y una parte de filo recto orientada hacia afuera de la parte parcialmente circular en un estado seco, y la empuñadura está sujeta en el centro de la parte de filo recto.
 35
8. El sistema de administración de la reivindicación6, donde el espesor de la cabeza en el estado seco está en el intervalo de aproximadamente 0,5mm a aproximadamente 3mm.
 40
9. El sistema de administración de la reivindicación8, donde el espesor de la cabeza en el estado seco es de aproximadamente 1mm.
10. El sistema de administración de la reivindicación8, donde el espesor del segundo dispositivo de esponja en el estado seco es aproximadamente el mismo que el espesor de la cabeza del primer dispositivo de esponja en el estado seco.
 45
11. El sistema de administración de la reivindicación6, donde el diámetro de la parte parcialmente circular del filo periférico de la cabeza en el estado seco está en el intervalo de aproximadamente 4,5mm a aproximadamente 8mm.
 50
12. El sistema de administración de la reivindicación6, donde la parte parcialmente circular del filo periférico de la cabeza en el estado seco se prolonga en torno a un arco mayor que un semicírculo.
13. El sistema de administración de la reivindicación12, donde la parte de filo recto está configurada para crear una forma de V cuando se humedece prolongándose las partes opuestas de la forma de V sobre lados opuestos de la empuñadura.
 55
14. El sistema de administración de la reivindicación1, donde la cabeza del primer dispositivo de esponja es de forma esférica.
 60

15. El sistema de administración de la reivindicación1, donde el material de esponja de ambas esponjas tiene un tamaño de poro en el intervalo de aproximadamente 0,06mm a aproximadamente 1mm, o en el intervalo de aproximadamente 0,06mm a aproximadamente 0,12mm.
- 5
16. El sistema de administración de la reivindicación14, donde el material del dispositivo de esponja de carga tiene un tamaño de poro mayor que el material del dispositivo de esponja de preparación ocular.
17. El sistema de administración de la reivindicación1, donde el dispositivo de esponja de carga se
- 10 prehumedece con solución oftálmica.
18. El sistema de administración de la reivindicación16, donde el material de esponja del primer dispositivo de esponja y el segundo dispositivo de esponja es material de esponja de celulosa o acetato de polivinilo.

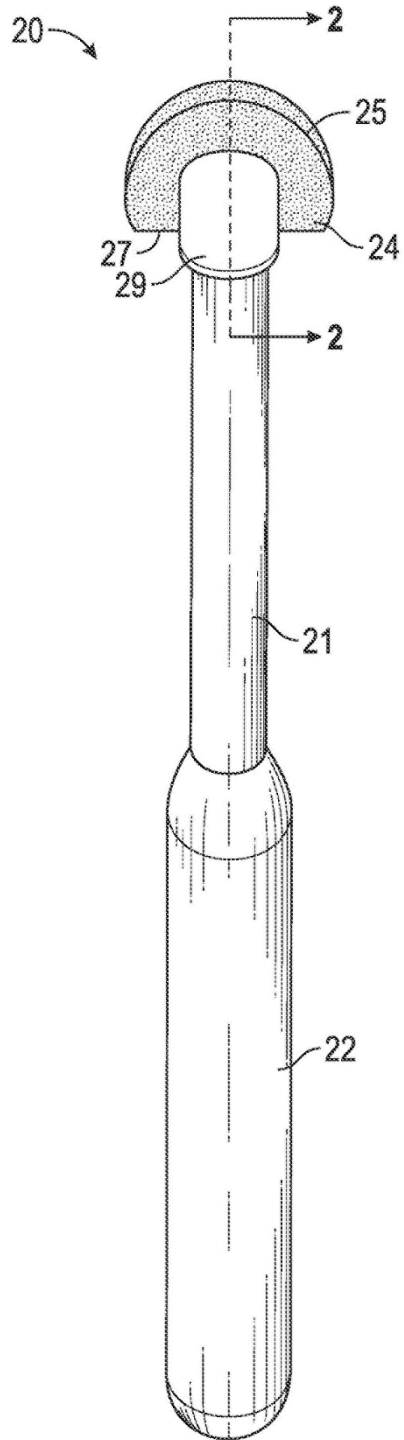


FIG. 1

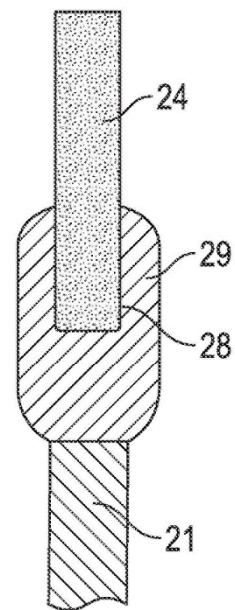


FIG. 2

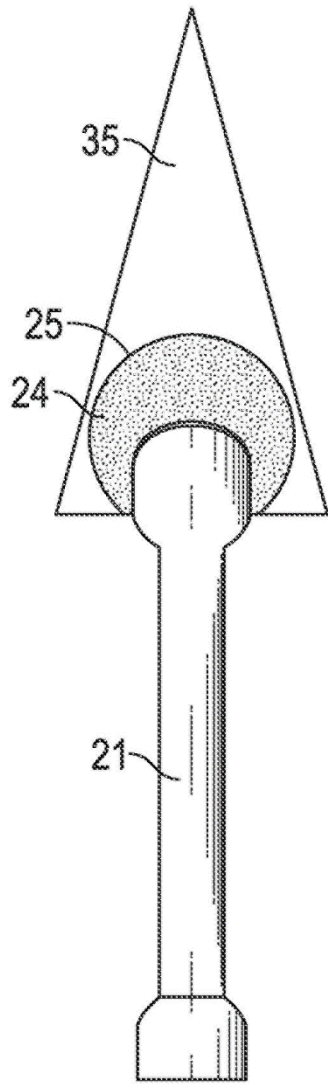


FIG. 3A

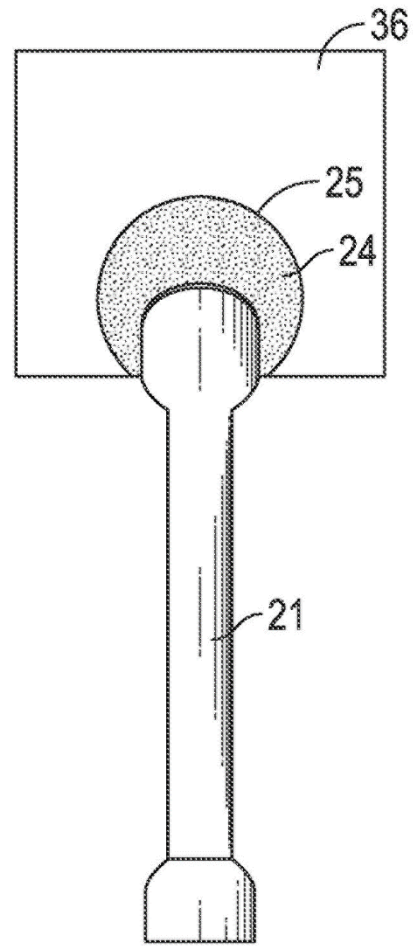


FIG. 3B

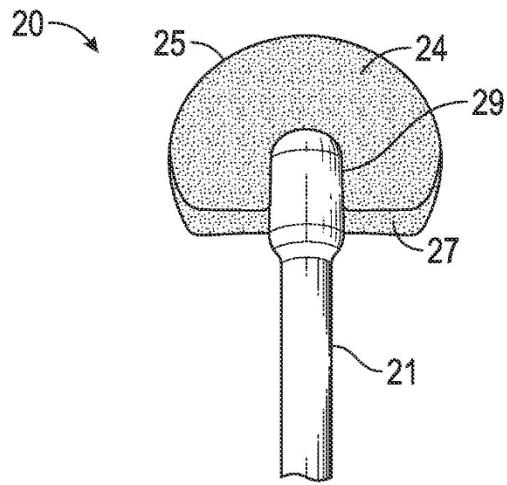


FIG. 4

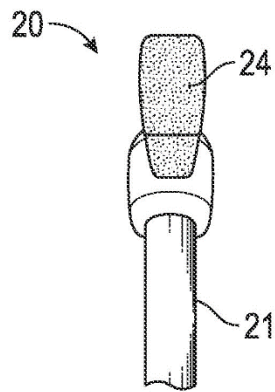


FIG. 5

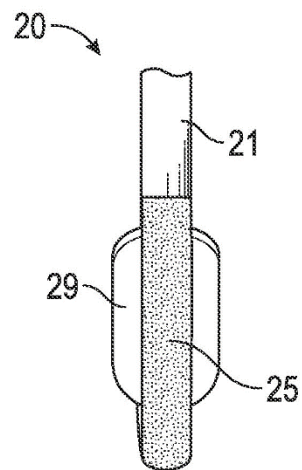


FIG. 6

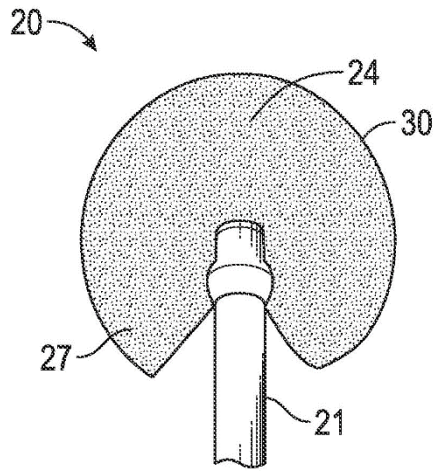


FIG. 7

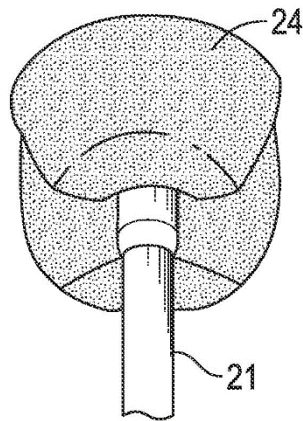


FIG. 8

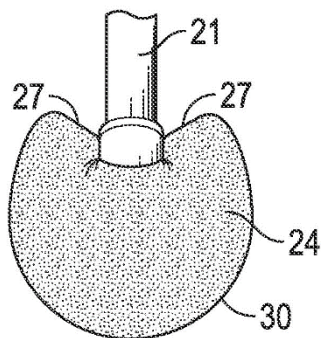


FIG. 9

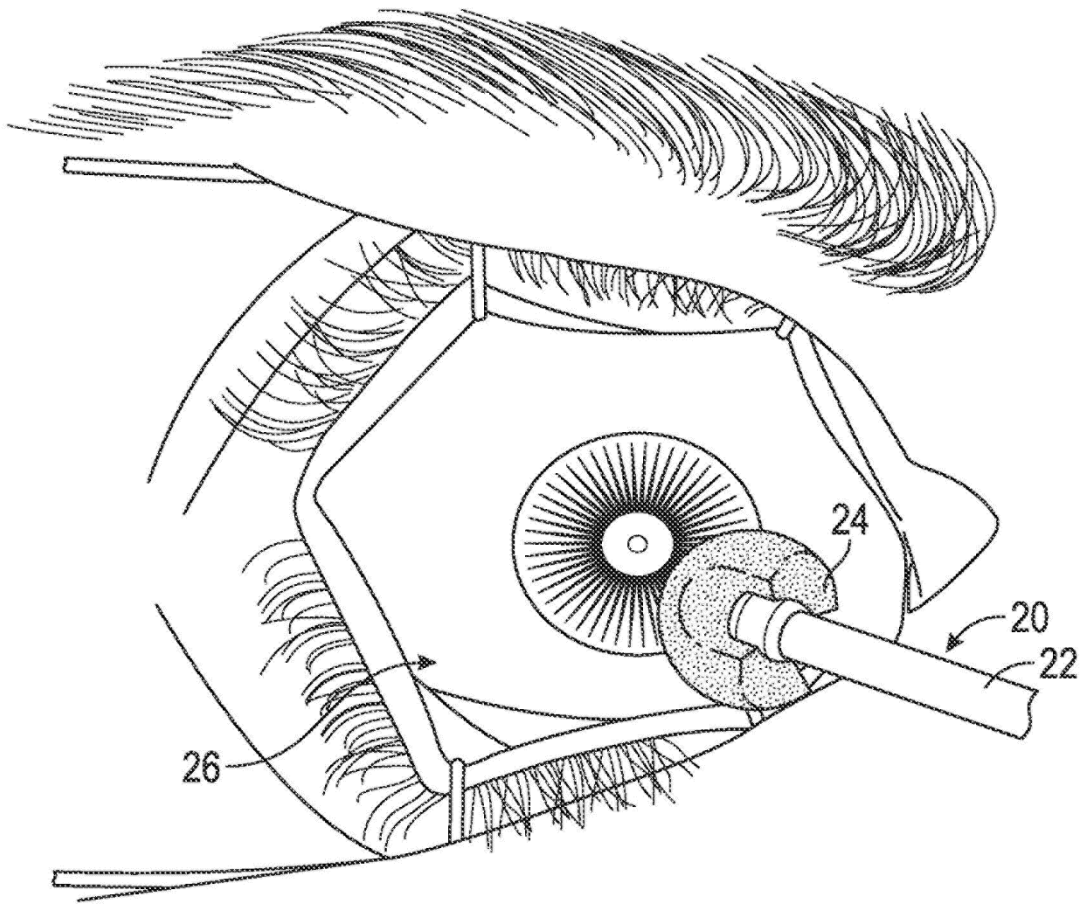


FIG. 10

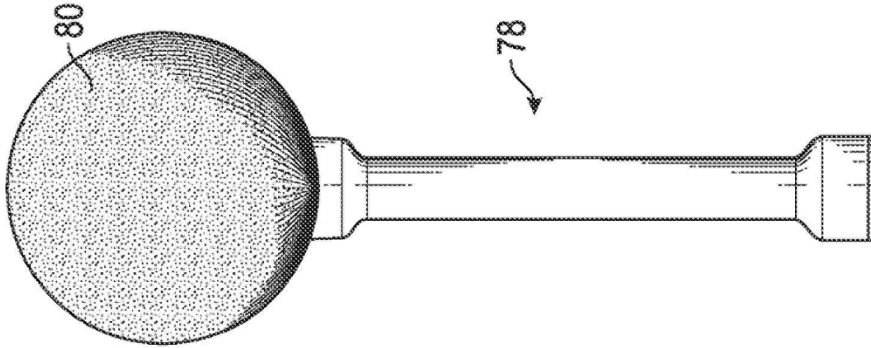


FIG. 12

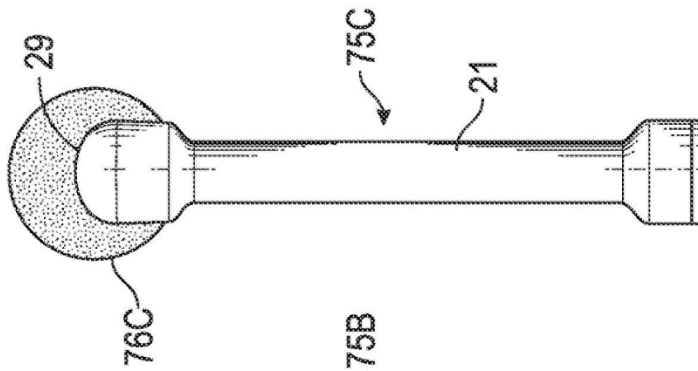


FIG. 11C

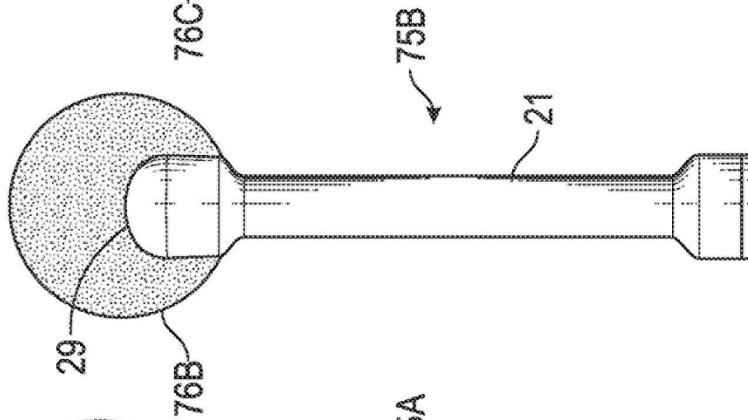


FIG. 11B

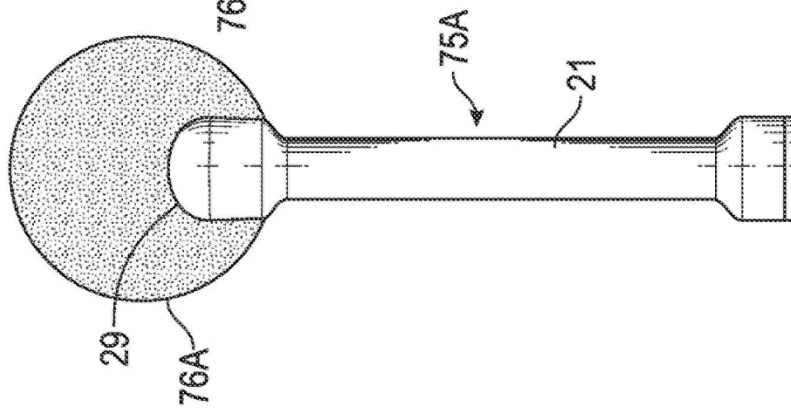


FIG. 11A

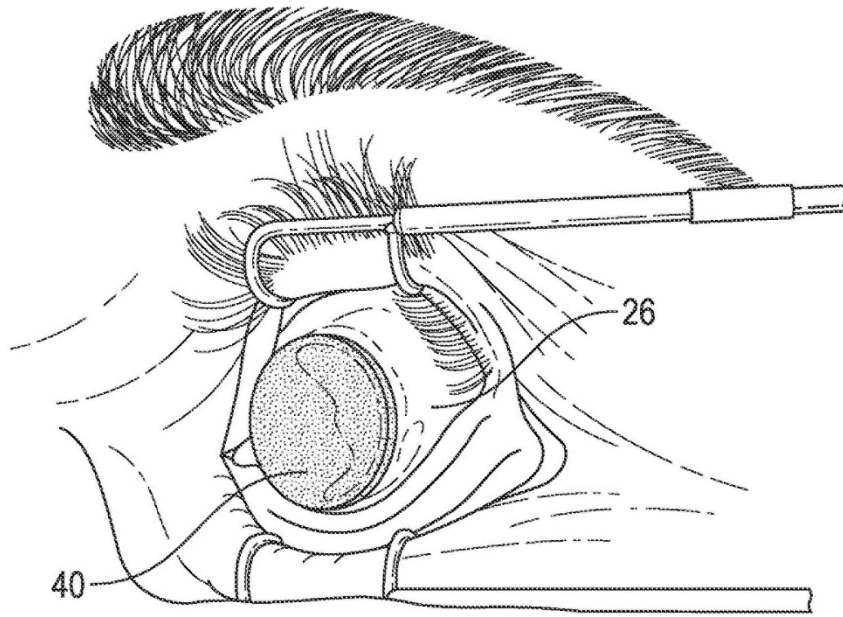


FIG. 13

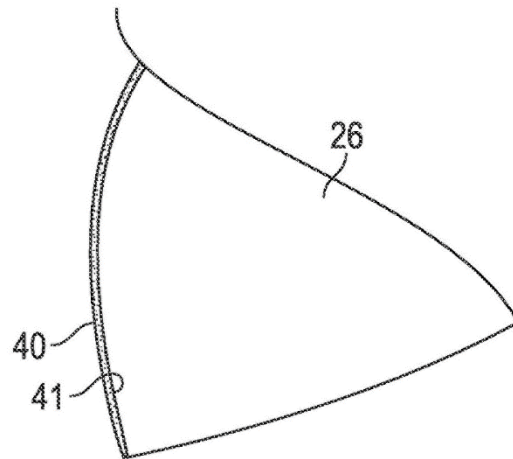


FIG. 14

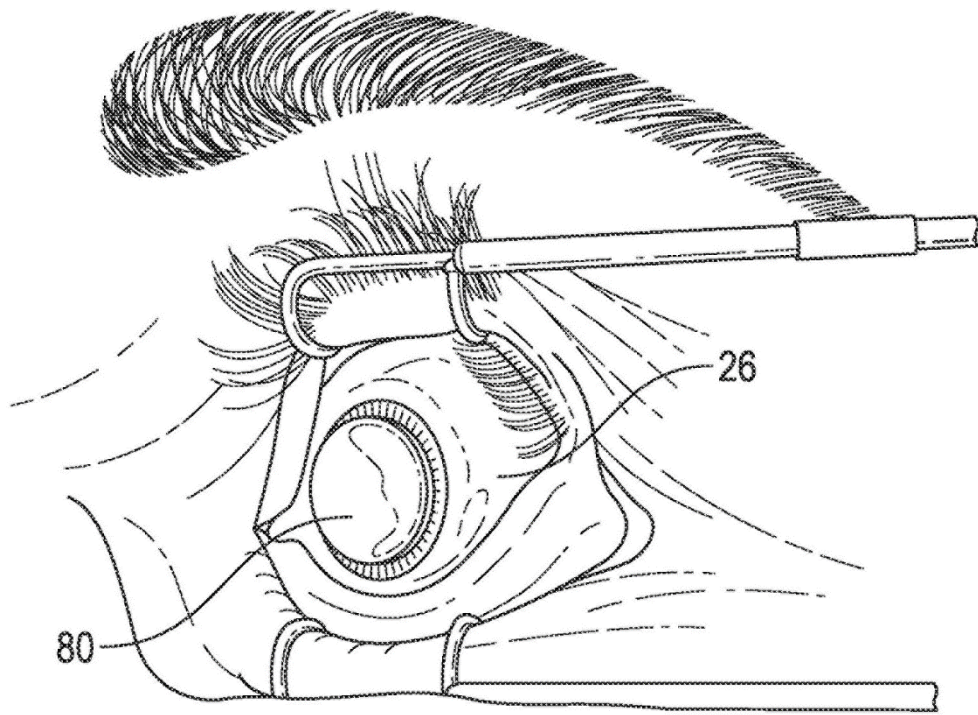


FIG. 15

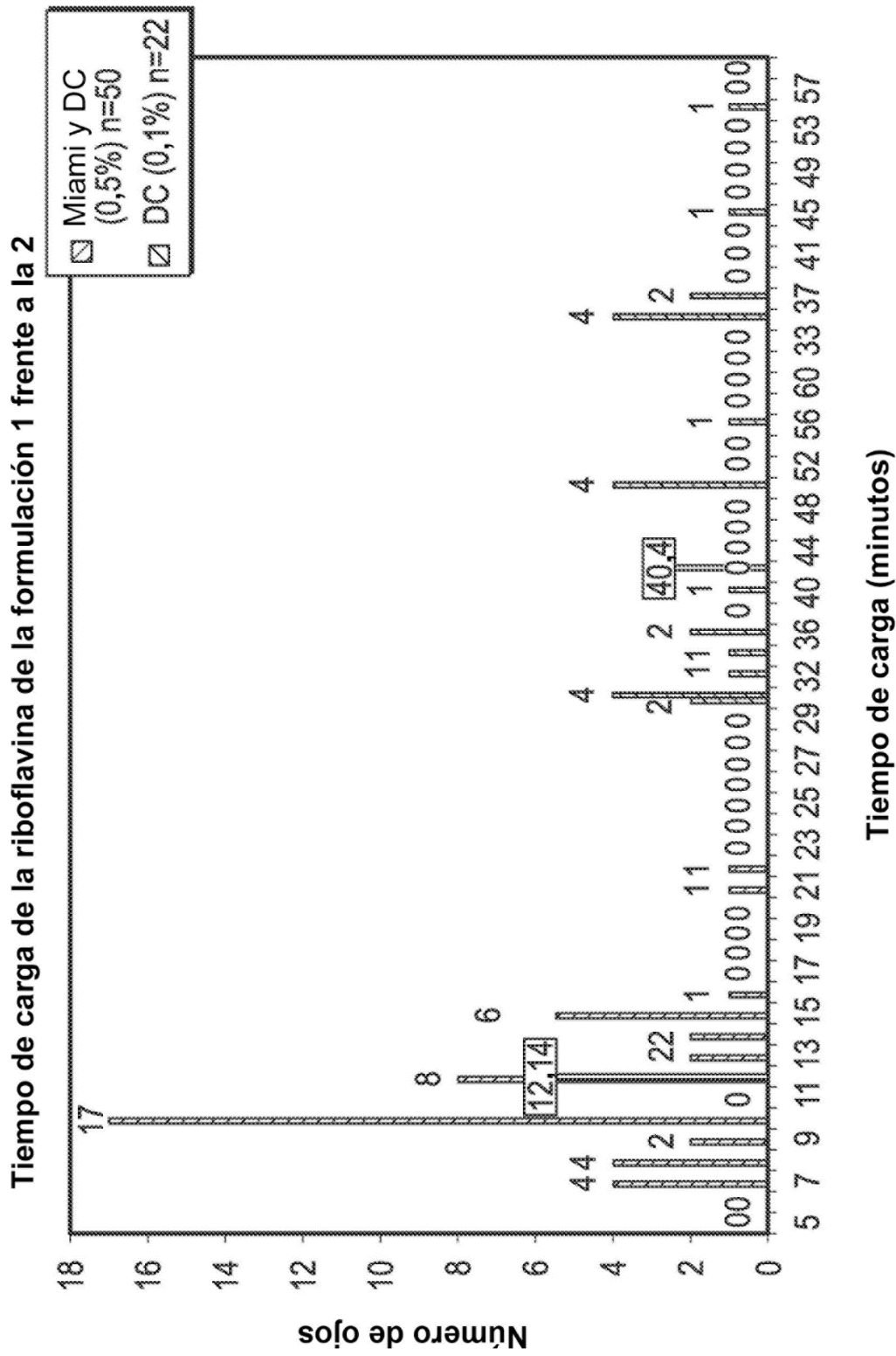


FIG. 16