



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①① Número de publicación: **2 327 636**

⑤① Int. Cl.:  
**A61N 1/30** (2006.01)  
**A61F 9/00** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **04011635 .2**  
⑨⑥ Fecha de presentación : **17.12.1998**  
⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1452203**  
⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

⑤④ Título: **Dispositivo de iontoforesis ocular para la transferencia de varios productos activos.**

③⑩ Prioridad: **05.01.1998 FR 98 00009**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.11.2009**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.11.2009**

⑦③ Titular/es: **Eyegate Pharma S.A.S.**  
**Tour de l'Horloge, 4 place Louis Armand**  
**75012 Paris, FR**

⑦② Inventor/es: **Parel, Jean-Marie y**  
**Behar, Francine**

⑦④ Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

**ES 2 327 636 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo de iontoforesis ocular para la transferencia de varios productos activos.

5 La presente invención tiene por objeto un dispositivo de transferencia intraocular de unos productos activos por iontoforesis.

10 La iontoforesis es una técnica que ha sido propuesta desde 1747 por VERRATI y que consiste en la administración en particular de medicamentos en el organismo a través de los tejidos con ayuda de un campo eléctrico que hace actuar una pequeña diferencia de potencial. El electrodo activo, que está en contacto con el medicamento está dispuesto en el lugar a tratar mientras que un segundo electrodo, destinado a cerrar el circuito eléctrico está colocado en otro lugar del cuerpo.

15 El campo eléctrico facilita la migración de los productos activos preferentemente ionizados. Esta técnica se utiliza corrientemente para el tratamiento de las enfermedades dermatológicas y existen para ello diferentes dispositivos disponibles en el mercado.

20 La iontoforesis aplicada al tratamiento del ojo ha sido objeto de numerosos experimentos en animales y de algunos ensayos clínicos, con la ayuda de diferentes dispositivos.

25 Unos dispositivos conocidos emplean un tampón impregnado con una solución que contiene un medicamento, y que está en contacto con la superficie de la córnea y de la esclerótica. Otros dispositivos emplean una cúpula o una pipeta. Se ha descrito por ejemplo un dispositivo que emplea una cúpula en la patente US nº 4.564.016 (David M. MAURICE). En esta patente, la administración del medicamento se realiza de forma casi puntual a través de la esclerótica.

30 De manera general, los autores constatan una mala reproductibilidad de sus resultados, que imputan o bien a la existencia de diferencias entre los animales ensayados, o bien a unos fenómenos biológicos no explicados. Además, ciertas técnicas operatorias implican el empleo de un electrodo activo de muy pequeña superficie con una densidad de corriente muy elevada que aumenta el riesgo de daños causados a los tejidos, pudiendo llegar dichos daños hasta la presencia de quemaduras. Este es el caso en particular del dispositivo descrito en la patente US nº 4.564.016 citada anteriormente que preconiza una densidad de corriente de por lo menos 50 mA/cm<sup>2</sup> pudiendo alcanzar incluso los 2.000 mA/cm<sup>2</sup>.

35 Se han realizado ciertos experimentos con unas soluciones alcalinas cuyo pH elevado ha provocado un daño localizado del tejido. Por ejemplo, el artículo de T.T. LAM *et al.* "Intravitreal Delivery of Ganciclovir in Rabbits by Transscleral Iontophoresis" publicado en el Journal of Ocular Pharmacology 10(3) p. 571-575 (1994), describe la administración puntual de una solución cuyo pH de 10,8 no es previsible fuera del laboratorio.

40 El artículo de F. BEHAR-COHEN *et al.*, titulado "Iontophoresis of Dexamethasone in the Treatment of Endotoxin-Induced-Uveitis in Rats" aparecido en la revista Experimental Eye Research, 1997-65 p. 533-545 (oct. 1997), se refiere a una iontoforesis transcorneoescleral realizada en ratas, con vistas a tratar la uveitis, es decir una patología que afecta a la uvea. Según esta técnica, la difusión del medicamento se realiza esencialmente a través de la córnea y se difunde a continuación en los medios oculares.

45 Otro dispositivo del estado de la técnica se da a conocer en el artículo de Kiselev *et al.* "Procedure for the administration of drugs in gels to ocular tissues through the use of electrophoresis", publicado por el Ministry of health of the RSFSR, 1984.

50 En la práctica, la poca reproductibilidad de los resultados experimentales generalmente obtenidos y sobre todo la descripción de quemaduras y de necrosis de los tejidos en el lugar de la aplicación de los dispositivos de iontoforesis, ha provocado que la iontoforesis transocular haya permanecido en la fase de laboratorio y no sea aún reconocida como método de tratamiento de los pacientes.

55 La invención tiene por objeto un dispositivo de transferencia de por lo menos un producto activo en el globo ocular por iontoforesis, que permita realizar unos tratamientos ambulatorios de forma reproducible.

60 La invención se refiere asimismo a un dispositivo de transferencia de por lo menos un producto activo en el globo ocular humano por iontoforesis tal como se reivindica en la reivindicación 1. Las zonas del globo ocular enfrentadas al electrodo son el limbo corneoescleral, la conjuntiva y/o la esclerótica y/o el cuerpo ciliar y/o la raíz del iris y/o la pars plana y/o el cuerpo vítreo anterior, y/o la retina no desprendible no funcional.

65 Puesto que la transferencia se realiza a través de uno o varios tejidos oculares situados en la periferia de la córnea sobre una amplia superficie de aplicación, aumenta la reproductibilidad, la homogeneidad de la transferencia y la eficacia. Estos tejidos se impregnan con el medicamento (o producto activo) que incluso puede concentrarse en los mismos, mientras que las concentraciones en los medios oculares permanecen poco elevadas. Estas concentraciones no reflejan las concentraciones intratisulares de medicamento. El medicamento no es por lo tanto eliminado rápidamente por la renovación de los líquidos oculares (humor acuoso AH y el humor vítreo V).

## ES 2 327 636 T3

Por otra parte, puesto que el producto activo no está en contacto con la córnea, se evitan los inconvenientes de la iontoforesis transcorneal y el riesgo de lesiones endoteliales, a saber la existencia después de la intervención de alteraciones de la visión asociadas, o bien a unas lesiones endoteliales, o bien a unas lesiones epiteliales transitorias, o bien a unos depósitos transitorios de productos activos, que se traducen en una visión turbia. Por ello, el tratamiento es verdaderamente ambulatorio.

Por último, realizándose el tratamiento sobre una corona periférica a la córnea, se puede liberar completamente una zona central cilíndrica del dispositivo y por ello el médico puede controlar visualmente la colocación centrada del dispositivo durante la iontoforesis.

Se pueden tratar todos los tejidos oculares: la conjuntiva, la córnea, la esclerótica, el iris, el cristalino, el cuerpo ciliar, la coroides, la retina, y el nervio óptico.

En función de los parámetros escogidos para la corriente (intensidad de la corriente, duración del tratamiento), ciertos tejidos podrán ser tratados de manera más específica.

Para un adulto (diámetro nominal de la córnea: 12 mm), el electrodo anular o los electrodos en forma de sectores anulares, realizado(s) por ejemplo por electrodeposición, puede(n) tener un diámetro interior comprendido entre 12,5 mm y 14 mm y un diámetro exterior comprendido entre 17 mm y 22 mm, lo que corresponde a una superficie comprendida entre aproximadamente 75 mm<sup>2</sup> y 250 mm<sup>2</sup>, y preferentemente entre 17 mm y 20 mm. El diámetro máximo es escogido de manera que no alcance la retina funcional. Para un niño cuyo ojo no ha alcanzado el tamaño adulto, se deben adaptar las dimensiones en proporción. En otros términos, y en el caso general, el diámetro interior di del electrodo anular o de los electrodos es superior al diámetro D de la córnea e inferior o igual a 1,2D, y el diámetro exterior del electrodo anular o de los electrodos es superior o igual a 1,4D e inferior o igual a 1,8D, y preferentemente inferior o igual a 1,7D.

El generador de corriente puede ser un generador de corriente constante de densidad nominal inferior a 10 mA/cm<sup>2</sup>, que comprende un dispositivo de mando que permite aplicar dicha corriente constante durante un tiempo comprendido entre 30 segundos y 10 minutos y más particularmente entre 1 minuto y 10 minutos.

La densidad de la corriente constante es ventajosamente regulable entre 0,1 mA/cm<sup>2</sup> y 5 mA/cm<sup>2</sup>, por ejemplo entre 0,2 mA/cm<sup>2</sup> y 5 mA/cm<sup>2</sup> o bien entre 0,8 mA/cm<sup>2</sup> y 5 mA/cm<sup>2</sup>.

La aplicación de la corriente puede realizarse de forma progresiva, por ejemplo durante los primeros segundos, lo que evita las reacciones musculares reflejas del paciente.

La corriente se suministra ventajosamente en forma de una tensión comprendida entre 1,5V y 9V y preferentemente entre 2V y 8V.

La concentración del producto activo puede ser cualquiera. En particular es inferior o igual a la concentración de saturación del producto activo en el agua. Es preferentemente superior o igual a una concentración umbral a partir de la cual se produce una acumulación en ciertos tejidos del ojo seguida de un relargado hacia otros tejidos.

El producto activo dispuesto en el depósito presenta un pH que puede estar ventajosamente comprendido entre 6 y 8 y preferentemente entre 7 y 7,6. Se observará que no estando el producto activo en contacto con la córnea, el pH escogido puede ser sustancialmente más elevado que el indicado anteriormente, porque la conjuntiva y la esclerótica son menos sensibles tanto a nivel sensitivo como a nivel de lesiones a unos pH un poco ácidos o básicos. La córnea debe permanecer transparente. Cualquier modificación de las condiciones fisiológicas corre el riesgo de alterar sus características tisulares, por lo tanto su transparencia. La conjuntiva es una mucosa, y la esclerótica es un tejido conjuntivo. Son dos tejidos muy resistentes y cuya función no está, en la zona de aplicación del tratamiento, directamente implicada en la transmisión de los fotones hacia la retina. Son unos tejidos de sujeción.

El dispositivo presenta preferentemente un dispositivo de bombeo que permite asegurar una circulación de una solución de producto activo, por ejemplo una solución medicamentosa, en el depósito. Esto permite por una parte eliminar las burbujas de gas susceptibles de formarse durante la iontoforesis, y por otra parte mantener sustancialmente constante la composición y el pH de la solución durante la duración del tratamiento y por lo tanto mejorar su reproductibilidad.

El dispositivo de la invención presenta un depósito anular que presenta una pluralidad de compartimentos en forma de sectores anulares y unos electrodos en forma de sector anular, que pueden delimitar el fondo de los sectores anulares.

Otro dispositivo dado a conocer está constituido por una lentilla corneal provista sobre su cara interna de un electrodo de superficie y en la que está dispuesto un gel que contiene por lo menos un producto activo, o que tiene a su vez una estructura esponjosa y contiene el producto activo, (por ejemplo una matriz reticulada).

Preferentemente, el dispositivo comprende sobre una cara externa un electrodo pasivo que entra en contacto con el párpado parcialmente cerrado del paciente, el cual mantiene el dispositivo en posición durante la duración del tratamiento. Esto procura también la ventaja de un contacto eléctrico mejorado, puesto que está en medio acuoso.

## ES 2 327 636 T3

Otras características y ventajas de la invención se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la lectura de la siguiente descripción, dada título de ejemplo no limitativo y haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

5 - la figura 1 representa en sección un ejemplo de dispositivo descrito en el artículo citado anteriormente de F.BEHAR-COHEN *et al.*,

- las figuras 2a a 2c representan respectivamente en sección, en vista desde arriba y en perspectiva un ejemplo de dispositivo que no forma parte de la invención,

10 - las figuras 3a, 3b y 3c representan respectivamente en sección, en vista desde arriba y en perspectiva un dispositivo según la invención que permite la administración de tres productos activos, por ejemplo tres medicamentos,

- la figura 4 representa en sección una variante del dispositivo según las figuras 3a a 3c,

15 - las figuras 5a y 5b representan un dispositivo según la invención, en forma de menisco destinado a la administración de tres productos activos, por ejemplo tres medicamentos, en forma de gel,

20 - las figuras 6a a 6c representan respectivamente en perspectiva, en sección, y en sección parcial un dispositivo del tipo menisco que no forma parte de la invención,

- la figura 7 representa un modo de realización preferido de un dispositivo destinado a la administración de varios productos activos, por ejemplo unos medicamentos,

25 - las figuras 8a y 8b son unos resultados de un ensayo realizado sobre unos conejos, con, en el eje de ordenadas, la concentración en  $\mu\text{g/g}$  de tejido seco y en  $\mu\text{g/ml}$  para los medios oculares, y en el eje de abscisas, el tiempo en horas,

- la figura 9 representa un dispositivo según la invención tal como se coloca sobre un ojo a tratar, y

30 - la figura 10 representa en vista por encima una variante preferida de realización de la invención.

35 La figura 1 representa esquemáticamente el sistema de iontoforesis empleado en el marco del artículo citado anteriormente de F. BEHAR-COHEN *et al.* Comprende un depósito 8 de polimetilmetacrilato (PMMA) delimitado por una pared cilíndrica 2 y un fondo 3 en la proximidad del cual está dispuesto un electrodo circular 4 de platino. El depósito 8 de un diámetro de 6 mm recubre la córnea, el limbo y el primer milímetro de la esclerótica de una rata. Un tubo de traída 5 permite llenar el depósito 8 con una solución dosificada a razón de 1 mg de dexametasona por ml de una solución salina estéril de pH 7, y un tubo de evacuación 6 permite extraer las burbujas de aire que se forman durante la iontoforesis. Una circulación continua de la solución permite mantener constante el pH de la solución en contacto con la córnea.

40 Un electrodo de retorno 7 es colocado en contacto con una pata de la rata.

45 El sistema comprende asimismo una fuente de tensión VS, y un regulador de corriente I. Un dispositivo IMM de medición de la impedancia permite detectar cualquier discontinuidad eléctrica y disparar una alarma A. La cantidad de cargas liberada es visualizada en el generador al final del tratamiento y permite asegurar la reproductibilidad del tratamiento administrado.

Los experimentos han sido realizados con una corriente de  $400 \mu\text{A}$  durante 4 minutos, es decir con una densidad de  $1,2 \text{ mA/cm}^2$  y una carga total de 0,12 culombios es decir  $0,4 \text{ C/cm}^2$ .

50 El dispositivo según la invención permite una transferencia de producto activo por ejemplo un medicamento, esencialmente a través de por lo menos un tejido ocular.

55 El electrodo activo es ventajosamente colocado a una distancia a de la superficie del ojo del paciente que sea suficiente para evitar un cortocircuito, o para evitar que se encuentre accidentalmente en contacto con el ojo. Esta distancia a es preferentemente por lo menos igual a 4 mm.

60 El dispositivo puede ser realizado en PMMA o preferentemente en silicona, por ejemplo PDMS de una dureza Shore 20, para una mejor estanqueidad a nivel del ojo. Otro material biocompatible que se puede utilizar es el poliuretano, en particular un poliuretano hidrófilo para mejorar la adherencia y la eliminación de las burbujas.

65 El dispositivo 10 presenta una pared anular 17 y dos paredes laterales cilíndricas interior 19 y exterior 18 que delimitan una zona anular 15 que forma un depósito para una solución activa, por ejemplo medicamentosa, a administrar por iontoforesis en la periferia de la córnea C de un ojo a tratar 20. El extremo de la pared 18 adyacente a la pared 17 descansa por un reborde troncocónico 16 sobre la esclerótica S y el extremo de la pared 19 adyacente a la pared 17 descansa por una zona troncocónica 19' sobre el contorno de la córnea C de tal manera que únicamente una zona periférica a la córnea C y que presenta uno o varios tejidos oculares, sea bañada por la solución medicamentosa que contiene el depósito 15. Un electrodo activo anular 11 bordea la pared 17. Dos enlaces conductores 11' y 12' permiten conectar eléctricamente el electrodo activo 11 y el electrodo de retorno 12, que está ventajosamente colocado sobre

## ES 2 327 636 T3

la cara externa de una corona 16, de tal manera que el párpado parcialmente cerrado del paciente pueda entrar en contacto con el electrodo 12 y cerrar así el circuito.

Alternativamente, el electrodo de retorno puede estar separado y dispuesto sobre la frente del paciente cerca del ojo a tratar. También en este caso, el párpado del paciente puede descansar sobre la corona 16 para mantener en posición el dispositivo.

Unas aberturas 13 y 14 practicadas en la pared 17 permiten un llenado del depósito 15 y/o una circulación de la solución medicamentosa.

El electrodo anular plano 11 recubre preferentemente la totalidad de la superficie de la pared 17 que define el fondo del depósito anular 15. Se puede prever evidentemente un recubrimiento únicamente parcial, pero solo puede influir desfavorablemente en la eficacia del tratamiento. En cualquier caso, el depósito 15 no debe recubrir la zona de la córnea C.

El dispositivo de la invención representado en las figuras 3a, 3b y 3c permite la administración de varios productos activos, por ejemplo unos medicamentos, en este caso 3, en forma líquida o de gel que están dispuestos cada uno en una de tres cavidades en forma de sector anular 45, 46 y 47 provista cada una de un electrodo activo respectivamente 41, 42 y 43. El dispositivo comprende una pared anular 27 y dos paredes cilíndricas interior 49 y exterior 48, y los sectores están delimitados por unas paredes separadoras 40. Es colocado sobre el ojo del paciente de la misma manera que el dispositivo representado en las figuras 2a y 2b. Unos enlaces conductores 41', 42' y 43' atraviesan la pared 27 para alimentar eléctricamente los electrodos activos 41, 42 y 43.

El dispositivo representado en la figura 4 se distingue por la presencia de tubos de circulación de líquidos que están presentes para cada cavidad 45, 46 y 47. Se aprecian en el dibujo los tubos 84, 85 y 86, 87 que corresponden a las cavidades 45 y 46.

El dispositivo representado en las figuras 5a y 5b es un menisco en forma de corona. Presenta tres depósitos 55, 56 y 57 estando destinado cada uno a recibir un gel medicamentoso o un material poroso, tal como una esponja, impregnado de un producto activo por ejemplo un medicamento. Se ha asociado a cada depósito un electrodo activo respectivamente 51, 52 y 53. Los depósitos 55 en forma de sectores están delimitados por unas paredes separadoras 50.

El dispositivo representado en las figuras 6a a 6c es un menisco plano en forma de corona realizado en un material que puede ser el de una lentilla corneal. El espacio central cilíndrico 63 está liberado y permite como con los otros modos de realización un control visual de la posición centrada del dispositivo. Un electrodo 61 por ejemplo formado por electrodeposición, recubre la cara interna ligeramente cóncava 63 del fondo de la cavidad anular 62. Un electrodo de retorno 64, por ejemplo formado por electrodeposición, recubre el contorno de la cara externa convexa 66 del fondo de la cavidad anular 62, de manera que permita un contacto eléctrico de retorno por lo menos por uno de los párpados cerrados 22, 24 del paciente. El paso de los hilos de contacto eléctrico 67, 68 está dispuesto de manera que permita su salida entre los párpados.

El dispositivo según la invención es conveniente en general para las moléculas simples o para los ensamblajes moleculares utilizados como producto activo (por ejemplo unos medicamentos y/o unos péptidos y/o unas proteínas y/o unos fragmentos de genes) y cuya masa molecular es inferior a 100 kilodaltons.

Se opera con corriente continua, constante y regulada con una densidad de corriente que no sobrepasa los 10 mA/cm<sup>2</sup>. Esta densidad de corriente es ventajosamente regulable entre 0,1 mA/cm<sup>2</sup> y 5 mA/cm<sup>2</sup>, y por ejemplo entre 0,2 mA/cm<sup>2</sup> y 5 mA/cm<sup>2</sup>. La horquilla de valores preferidos está comprendida entre 0,8 mA/cm<sup>2</sup> y 5 mA/cm<sup>2</sup>. La duración del tratamiento puede estar comprendida entre 30 segundos y 10 minutos. Puede estar comprendida en particular entre 1 minuto y 10 minutos.

Para el ser humano, el diámetro de la córnea (con el limbo) es de aproximadamente 12 a 13 mm con una *ora serrata* de aproximadamente 18 mm de diámetro.

A título de ejemplo se puede utilizar para el tratamiento de los adultos un electrodo anular o varios electrodos en sector de anillo que tienen un diámetro interno comprendido entre 12,5 y 14 mm y un diámetro externo comprendido entre 17 mm y 22 mm, lo que corresponde a una superficie comprendida entre 75 mm<sup>2</sup> y 250 mm<sup>2</sup>, y preferentemente comprendido entre 17 mm y 20 mm. La corriente puede ser en este caso por ejemplo de 400  $\mu$ A y puede aplicarse durante 4 minutos.

Se observará que la disposición de los electrodos activos, a saber de los electrodos de superficie dispuestos enfrente de la o de las zona(s) a tratar permite asociar a una corriente constante una densidad de corriente que es a su vez constante y homogénea sobre toda la superficie de la zona a tratar.

Esto presenta varias ventajas.

En primer lugar, se evita que la densidad de la corriente pueda alcanzar localmente unos valores elevados en ciertas zonas de la zona a tratar y por lo tanto ser el origen de efectos secundarios indeseables.

## ES 2 327 636 T3

Por otro lado, la homogeneidad de la densidad de corriente en la zona a tratar tiene como efecto que la penetración del o de los productos activos, por ejemplo de los medicamentos, es también homogénea sobre la zona a tratar.

En ningún caso, el electrodo está enfrente de la retina funcional.

En el marco de la presente invención, la administración de por lo menos un producto activo, por ejemplo un medicamento, se realiza por medio de los tejidos que permiten la mejor penetración del producto activo, en el segmento anterior y posterior: el limbo corneoescleral, la conjuntiva, la esclerótica, el cuerpo ciliar, la raíz del iris, la parsplana, el cuerpo vítreo anterior, la coroides y la retina no desprendible no funcional.

La ausencia de contacto con la córnea evita cualquier riesgo de lesión física y química y en particular unas alteraciones oculares transitorias o permanentes consecutivas al tratamiento, y permite asimismo liberar un espacio central que permite que el médico controle la posición del aparato durante todo el tratamiento.

Además, se constata que a partir de una cierta concentración de producto activo, que varía en función de la naturaleza del producto activo, el producto activo se acumula en ciertos tejidos del ojo (el espacio subtenoniano, la esclerótica, el espacio supracoroidiano y en menor medida el iris I y el cuerpo ciliar CC) antes de ser relargado progresivamente hacia otros tejidos (la coroides CH, la retina RET), aumentando así la duración de la acción (tiempo de semivida antes de la eliminación del producto activo).

Este fenómeno es ilustrado por las curvas adjuntas (Fig. 8a y 8b), obtenidas a partir de unos experimentos realizados sobre unos conejos con hemisuccinato de metilprednisolona (150 mg/ml, 2 mA). Con una solución de 62,5 mg/ml, no se ha observado el efecto de relargado. El umbral de concentración que permite un relargado es de aproximadamente 100 mg/ml.

El dispositivo según la invención puede ser de revolución, pero es preferible que sea sustancialmente oval para tener en cuenta por un lado la presencia de los párpados y por otro lado el perfil ligeramente oval de la córnea.

El dispositivo representado en la figura 7 presenta una cavidad que tiene un perfil externo elíptico de 20 mm de eje focal paralelo a la línea de cierre de los párpados, y de 18 mm de eje menor.

Un perfil interno elíptico de la cavidad de tratamiento puede presentar por ejemplo un eje mayor paralelo a la línea de cierre de los párpados e igual a 13,5 mm, y un eje menor perpendicular a esta línea e igual a 12,5 mm.

El dispositivo representado en la figura 7 presenta cuatro cavidades 71 a 74 presentando cada una un electrodo activo 75 a 78 alimentado por un circuito electrónico individual 79 a 82 análogo al representado en la figura 1 y que está integrado en el dispositivo. Los circuitos electrónicos son alimentados por una pila 84 que constituye el generador de tensión VS, y comprenden una fuente de corriente constante I regulada a un valor elegido, y una temporización T que permite fijar el tiempo de tratamiento deseado. Alternativamente, el conjunto de los circuitos puede estar dispuesto sobre un circuito integrado único, o bien también las funciones pueden estar repartidas en varios circuitos internos conectados por un bus 85.

Se observará que el depósito puede ser oval o bien presentar una forma alargada, por ejemplo elíptica.

El depósito y/o el electrodo activo puede ser anular.

Entra también en el marco de la presente invención que el depósito presente un diámetro interno  $d_i$ , siendo  $D < d_i \leq 1,2D$ , designando D el diámetro de la córnea, y un diámetro externo  $d_e$ , siendo  $1,4D < d_e \leq 1,8D$  y preferentemente  $1,4D \leq d_e \leq 1,7D$ .

El dispositivo puede ser mantenido en su lugar con ayuda de un dispositivo de succión que produce una depresión comprendida entre 35 mm Hg y 100 mm Hg y preferentemente es del orden de 50 mm Hg. Esta depresión puede ser generada en particular con ayuda de una membrana preferentemente transparente 95 (figura 9) que obtura la cara externa del espacio central 23, lo que permite crear una depresión por aspiración. Esta depresión puede ser también creada por el médico que presiona sobre la membrana 95 para expulsar aire del espacio central, lo que provoca después del aflojado una denominada depresión. Siendo la membrana 95 de puesta en depresión transparente, el médico puede controlar la posición del aparato durante el tratamiento, gracias al espacio central 23.

El producto activo puede ser inyectado por una jeringuilla o bien a partir de un contenedor de producto activo adyacente al dispositivo.

Cuando el dispositivo está realizado en un material flexible, lo que favorece la colocación y la estanqueidad, las paredes cilíndricas externa 18 e interna 19 tienden a entrar en contacto una sobre la otra.

Para evitarlo, se disponen unas aletas 90, por ejemplo unas aletas planas radiales y que, preferentemente, se extienden desde una de las paredes cilíndricas (18 ó 19) permaneciendo al mismo tiempo separadas de la otra pared (19 ó 18) cuando el dispositivo está en reposo. Para facilitar la evacuación de las burbujas de aire, se inyecta la solución activa en el depósito 15 por una entrada 13' (véase la figura 10) situada en la parte inferior ("posición 6 horas") del

## ES 2 327 636 T3

depósito colocado sobre el ojo de un paciente cuya cabeza está inclinada hacia atrás, y una abertura 14' de evacuación de las burbujas está prevista en la parte superior ("posición 12 horas"). Para ayudar a la evacuación de las burbujas, las aletas 90, que en el ejemplo representado se extienden a partir de la pared 18, están curvadas y son convexas en dirección a la abertura de entrada 13'.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

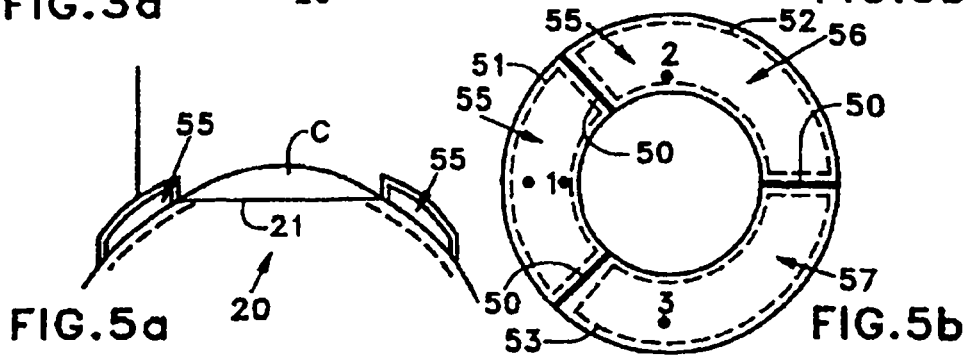
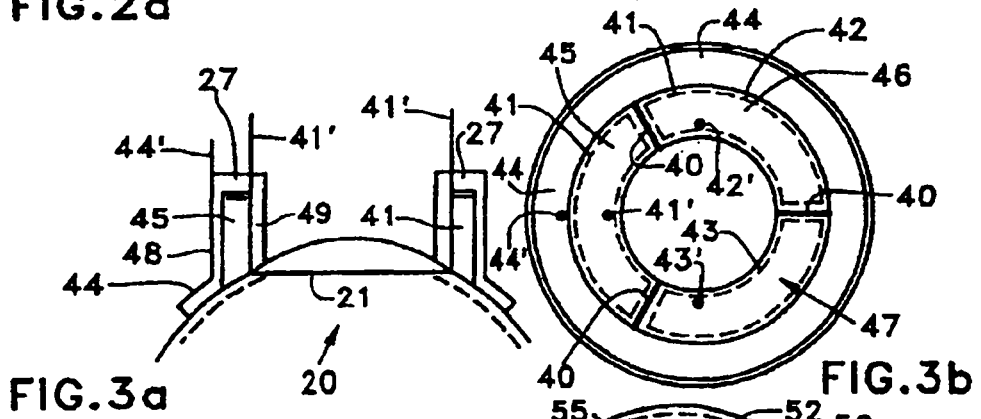
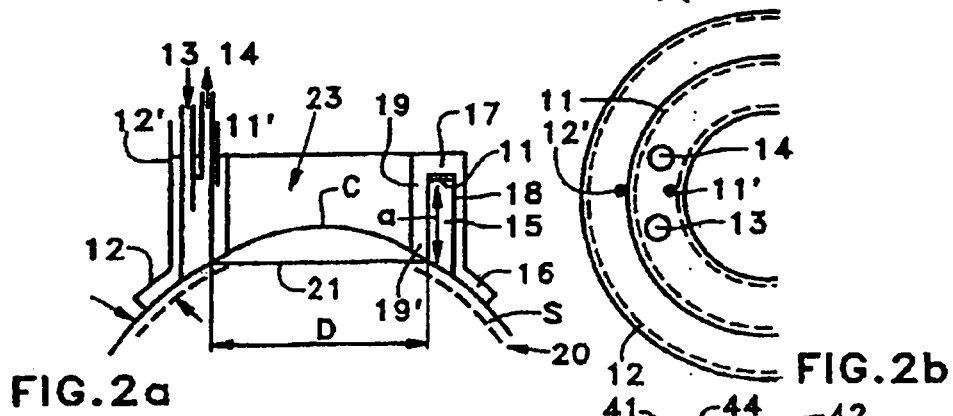
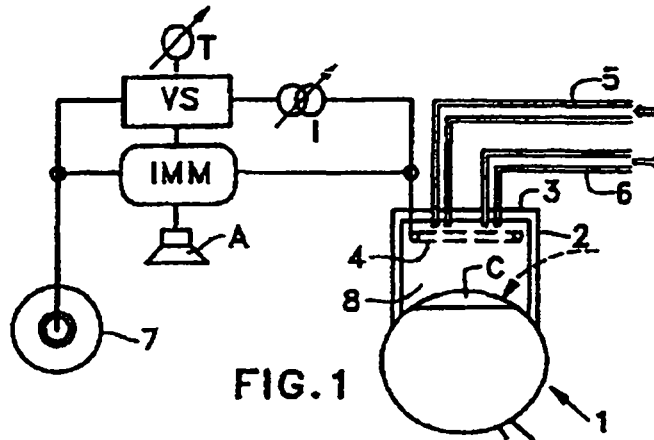
55

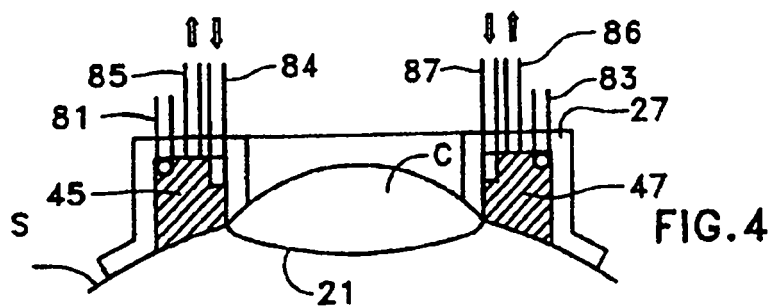
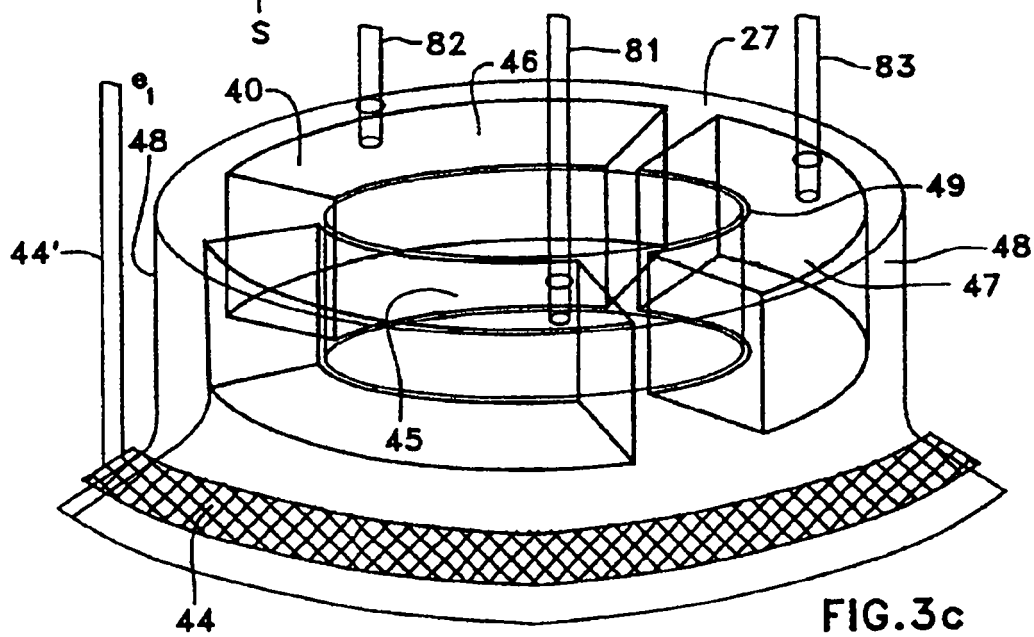
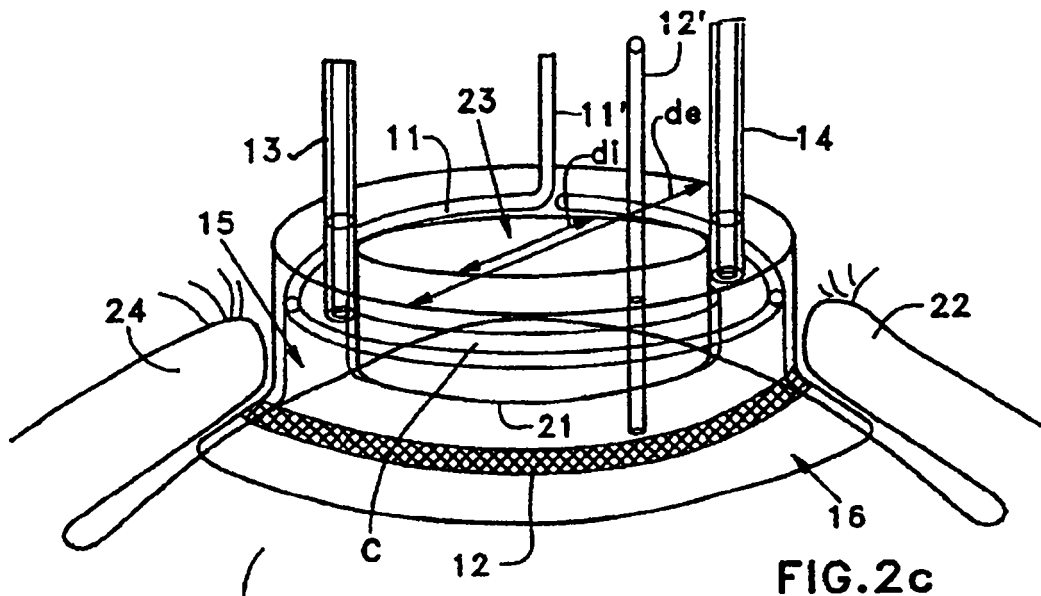
60

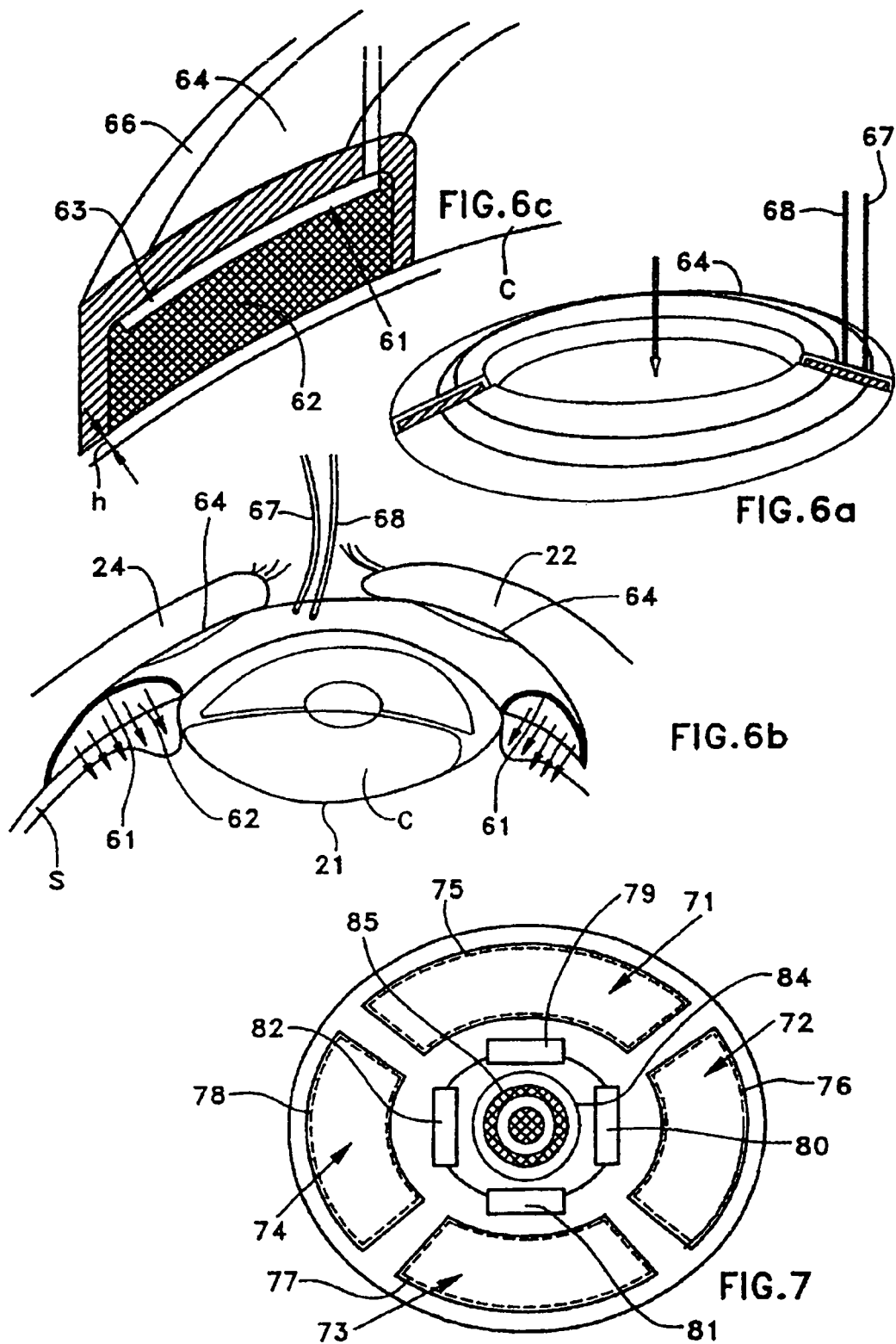
65

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo de transferencia de por lo menos un producto activo en el globo ocular por iontoforesis, que comprende un depósito anular (27, 48, 49) de producto activo susceptible de ser aplicado sobre el ojo de un paciente, y un electrodo pasivo (12), **caracterizado** porque el depósito comprende una pluralidad de compartimentos en forma de sectores anulares (45, 46, 47), y porque el dispositivo comprende además una pluralidad de electrodos activos de superficie (41, 42, 43), dispuesto cada uno en un compartimento propio de tal manera que se encuentran, en funcionamiento, frente a por lo menos un tejido ocular situado en la periferia de la córnea.
- 10 2. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque cada electrodo activo está alimentado por un circuito de control individual.
- 15 3. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado** porque comprende unos medios de llenado (84, 85, 86, 87) de compartimentos con productos activos, siendo cada medio de llenado propio de cada compartimento, comprendiendo los medios de llenado unas aberturas practicadas en una pared del depósito, así como unos tubos que se extienden desde el interior al exterior de los compartimentos.
- 20 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque comprende en cada compartimento un producto activo diferente del contenido en cada uno de los demás compartimentos, una vez dispuesto el dispositivo sobre el ojo y una vez llenados los compartimentos.
- 25 5. Dispositivo según la reivindicación anterior, **caracterizado** porque los diferentes productos activos dispuestos en los compartimentos presentan un pH comprendido entre 6 y 8 y preferentemente entre 7 y 7,6.
- 30 6. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque comprende un dispositivo de bombeo que permite asegurar una circulación de las diferentes soluciones que contienen los productos activos en los compartimentos.
- 35 7. Dispositivo según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el depósito presenta un diámetro interno  $d_i$ , siendo  $D < d_i \leq 1,2D$ , designando D el diámetro de la córnea, y un diámetro externo  $d_e$ , siendo  $1,4D < d_e \leq 1,8D$  y preferentemente  $1,4D < d_e \leq 1,7D$ .
- 40 8. Dispositivo según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el diámetro interno  $d_i$  está comprendido entre 12,5 mm y 14 mm y porque el diámetro externo  $d_e$  está comprendido entre 17 mm y 22 mm y preferentemente entre 17 mm y 20 mm.
- 45 9. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque el depósito presenta una forma alargada, por ejemplo elíptica.
- 50 10. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque el dispositivo es un menisco plano.
- 55 11. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque comprende además un generador de corriente constante (I) de densidad nominal inferior a  $10 \text{ mA/cm}^2$ , y porque comprende un dispositivo de mando que permite aplicar dicha corriente constante durante una duración comprendida entre 30 segundos y 10 minutos, y en particular entre 1 minuto y 10 minutos.
- 60 12. Dispositivo según la reivindicación 11, **caracterizado** porque dicha densidad de corriente está comprendida entre  $0,1 \text{ mA/cm}^2$  y  $5 \text{ mA/cm}^2$ .
- 65 13. Dispositivo según la reivindicación 12, **caracterizado** porque dicha densidad de corriente está comprendida entre aproximadamente  $0,2 \text{ mA/cm}^2$  y aproximadamente  $5,0 \text{ mA/cm}^2$ , y en particular entre  $0,8 \text{ mA/cm}^2$  y  $5,0 \text{ mA/cm}^2$ .
14. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el depósito es anular y presenta unas aletas de separación entre su pared interna y su pared externa, siendo estas aletas radiales, o bien curvadas de manera que sean convexas hacia una entrada de productos activos.







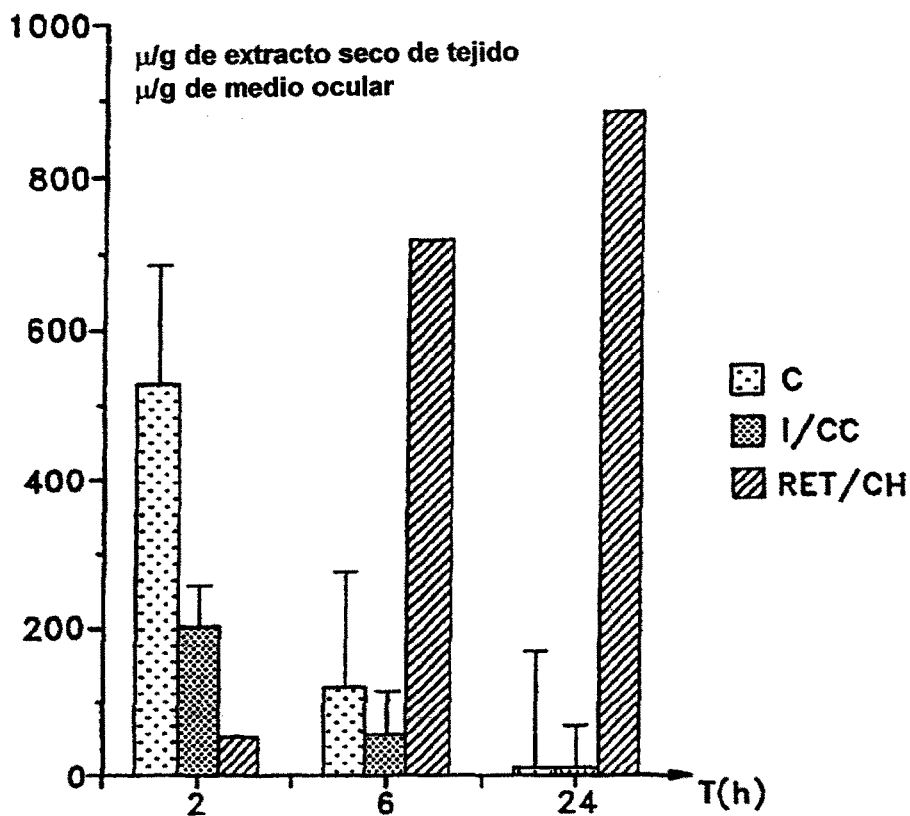


FIG.8a

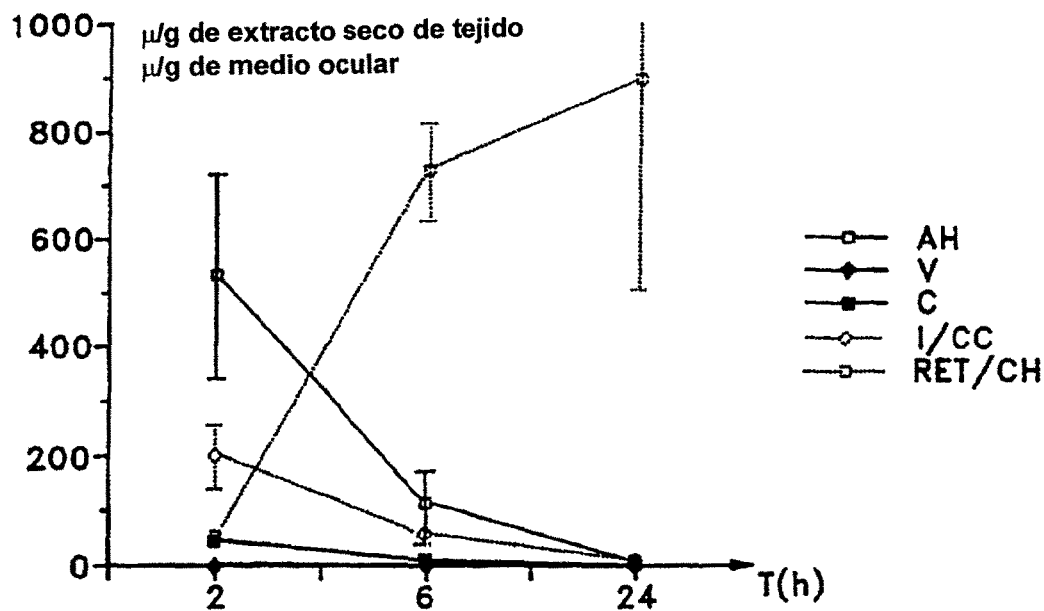


FIG.8b

