

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 927**

51 Int. Cl.:

A61K 31/525 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

A61F 9/007 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2013 PCT/US2013/034187**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13148896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 13767439 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024 EP 2830627**

54 Título: **Soluciones de tratamiento ocular, dispositivos de administración y métodos de aumento de la administración**

30 Prioridad:
29.03.2012 US 201261617339 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2024

73 Titular/es:
**EPION THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
1500 District Ave
Burlington, MA 01803, US**

72 Inventor/es:
**RUBINFELD, ROY, S.;
HARTMAN, RAYMOND, A. y
TRATTLER, BILL**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 978 927 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

Soluciones de tratamiento ocular, dispositivos de administración y métodos de aumento de la administración

5 ANTECEDENTES

La reticulación del colágeno es un tratamiento paraquirúrgico para múltiples trastornos oftálmicos. En algunos casos, el entrecruzamiento de colágeno también puede combinarse con otros tratamientos para mejorar la resistencia corneal o la refracción óptica. Los métodos de tratamiento incluyen la mini queratotomía radial asimétrica, las inserciones de segmentos de anillos corneales o el láser guiado por topografía. Normalmente, después de estos tratamientos se necesitan lentes correctoras, pero con graduaciones más pequeñas y normalizadas. El aumento de la simetría corneal permite un uso más cómodo de las lentes de contacto, a menudo de las desechables diarias. El entrecruzamiento de colágeno limita el deterioro de la visión, aumenta la visión sin ayuda y sin corrección, y puede reducir la necesidad de un trasplante de córnea.

15 SUMARIO

En ciertas realizaciones, se divulga en el presente documento una composición para promover la reticulación fotoquímica en el tejido ocular, que comprende: 0,5 % en peso de riboflavina en un vehículo acuoso y de 0,001 % a 6,0 % en peso de yoduro de sodio. En algunas realizaciones, el yoduro está en la forma ionizada (I⁻). En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,4. En algunas realizaciones, la composición es un polvo seco. En algunas realizaciones, la composición se almacena en un recipiente de plástico permeable al oxígeno. En algunas realizaciones, el recipiente de plástico permeable al oxígeno comprende poliuretano o polietileno de baja densidad. En algunas realizaciones, la composición comprende además oxígeno presurizado. En algunas realizaciones, la composición comprende de 350 a 500 Torr de oxígeno. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente reductor. En algunas realizaciones, el agente reductor comprende uno o más de tiosulfato sódico, vitamina C y bisulfato sódico.

En el presente documento se divulga un método para mejorar la reticulación fotoquímica en el tejido ocular, que comprende: introducir en el tejido ocular una composición que comprende 0,5 % en peso de riboflavina y de 0,001 % a 6,0 % de yoduro de sodio en un portador acuoso, la composición descrita anteriormente. En el presente documento se describe un método de aplicación de una composición oftálmica a un ojo, que comprende la aplicación de la composición oftálmica después de pulir el epitelio de un ojo. El método puede comprender el pulido del epitelio del ojo mediante el contacto del ojo con un dispositivo de esponja que comprende una esponja. El método puede comprender el pulido del epitelio del ojo mediante el frotamiento del ojo con un dispositivo de esponja. El método puede comprender la eliminación de lípidos, moco y microvellosidades. La esponja puede estar seca o contener una composición oftálmica. El dispositivo de esponja puede comprender una composición de riboflavina como la descrita en el presente documento, lágrimas artificiales o una combinación de estas. La esponja puede ser redonda. El método puede comprender además la aplicación de la composición oftálmica con una segunda esponja o dispositivo de esponja. El método puede comprender además la colocación de la segunda esponja o dispositivo de esponja sobre el ojo para que actúe como depósito o reservorio de la composición oftálmica.

En ciertas realizaciones, se divulga en el presente documento un dispositivo de esponja que comprende una esponja redonda que cubre operativamente la totalidad o una porción del ojo. En algunas realizaciones, el tamaño de la esponja no supera el tamaño del ojo. En algunas realizaciones, el diámetro de la esponja es de unos 3 mm a unos 12 mm. El dispositivo de esponja comprende 0,5 % en peso de riboflavina y 0,001 % a 6,0 % de yoduro de sodio en un portador acuoso, y opcionalmente, catalasa, lágrimas artificiales, o cualquier combinación de estos. En algunas realizaciones, la esponja comprende además microfilamentos. En algunas realizaciones, la esponja está hecha de celulosa o acetato de polivinilo. En algunas realizaciones, el dispositivo de esponja comprende un mango conectado operativamente a la esponja. En algunas realizaciones, el dispositivo de esponja no comprende un mango.

En el presente documento se divulga un dispositivo de esponja para la introducción de microabrasiones en un ojo, que comprende una esponja con una superficie conformada para frotar sobre la superficie de un ojo. La esponja tiene poco o ningún riesgo de alterar o perforar el epitelio. En algunas realizaciones, la esponja es redonda. En algunas realizaciones, la esponja no tiene una punta puntiaguda. En algunas realizaciones, la esponja no tiene bordes afilados. En algunas realizaciones, la esponja tiene una punta puntiaguda. En algunas realizaciones, la esponja tiene forma de lanza o de flecha. En algunas realizaciones, la esponja tiene una punta en forma de pluma. En algunas realizaciones, la esponja tiene un borde biselado. En algunas realizaciones, la esponja tiene un borde biselado de 10 a 80 grados. En algunas realizaciones, la esponja tiene bordes planos. En algunas realizaciones, la esponja está hecha de celulosa o acetato de polivinilo. En algunas realizaciones, la esponja comprende además microfilamentos. En algunas realizaciones, los microfilamentos están orientados verticalmente. En algunas realizaciones, los microfilamentos están orientados horizontalmente. En algunas realizaciones, los microfilamentos no están dispuestos en un patrón ordenado. En algunas realizaciones, los microfilamentos están dispuestos en un patrón desordenado. En algunas realizaciones, la esponja no contiene microfilamentos. En algunas realizaciones, el dispositivo de esponja comprende además un mango conectado operativamente a la esponja. En algunas realizaciones, el dispositivo de esponja no comprende un

mango. El dispositivo de esponja comprende 0,5 % en peso de riboflavina y 0,001 % a 6,0 % de yoduro de sodio en un portador acuoso, y opcionalmente, catalasa, lágrimas artificiales, o cualquier combinación de estos.

5 En ciertas realizaciones, se divulga aquí una solución de riboflavina que tiene una mayor concentración de riboflavina que las soluciones actuales de riboflavina utilizadas en el tratamiento fotoquímico de la córnea, concretamente 0,5 % en peso de riboflavina en una solución portadora acuosa. La solución contiene aproximadamente un 0,5 % en peso de riboflavina y entre un 0,001 % y un 6,0 % de yoduro sódico. En algunas realizaciones, la mayor concentración de riboflavina aumenta la reticulación corneal si se asocia con mayores cantidades de oxígeno en la córnea. En algunas realizaciones, la solución de riboflavina y yoduro sódico también contiene componentes adicionales para mejorar la reticulación, como la enzima catalasa. En algunas realizaciones, la solución de riboflavina incluye de 0,001 % a 6,0 % en peso de yoduro de sodio, manteniéndose el yoduro en la forma ionizada (I⁻) mediante un control adecuado de la solución básica a un pH de 7,0 a 8,4 sin ácidos ni otros agentes oxidantes. El ion yoduro es un agente reductor del peróxido de sodio y actúa convirtiendo el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Así, la inclusión del ion yoduro en la solución de riboflavina puede reducir el peróxido de hidrógeno tóxico en el ojo y también aumentar la cantidad de oxígeno disponible para la reticulación.

15 En ciertas realizaciones, se divulga aquí una riboflavina saturada de oxígeno o una solución lagrimal para aplicación tópica en el ojo, que puede utilizarse para diversas afecciones oculares, así como junto con el tratamiento fotoquímico de reticulación.

20 En el presente documento se divulgan además métodos para saturar con oxígeno una solución de riboflavina o de lágrimas para aplicación tópica en el ojo. Los viales de solución de riboflavina o solución lacrimógena en recipientes de plástico permeables al oxígeno, como recipientes de poliuretano o polietileno de baja densidad, se colocan en una cámara de oxígeno que tiene una entrada de oxígeno presurizado y una salida de escape. Después de colocar los contenedores en la cámara de oxígeno, la entrada se conecta a un suministro de oxígeno presurizado, y el oxígeno se hace pasar a través del contenedor y luego se apaga, de forma que las válvulas unidireccionales de entrada y salida en la entrada de oxígeno y la salida de escape se cierran y la cámara queda sellada. En algunas realizaciones, los viales se dejan en la cámara de oxígeno durante un periodo de tiempo prolongado para permitir que el oxígeno impregne las paredes de los viales de plástico y sature las soluciones contenidas. Al final del periodo de tiempo prolongado o de forma intermitente, se hace pasar de nuevo oxígeno a presión por la cámara para refrescar el oxígeno o eliminar otros gases. Las soluciones oxigenadas se retiran de la cámara cuando se necesitan, y se utilizan en el plazo de una hora tras su retirada de la cámara para reducir la pérdida de oxígeno.

25 En ciertas realizaciones, las esponjas divulgadas en el presente documento mejoran 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 en algunas realizaciones provocan más alteración del tejido de la necesaria para que el procedimiento sea eficaz. En algunas realizaciones, la esponja es estéril. La reducción de las molestias del paciente, combinada con un restablecimiento más rápido de la agudeza visual, hacen que un procedimiento transepitelial sea mejor para el paciente. En algunas realizaciones, la esponja es una esponja seca con un borde perfilado. En algunas realizaciones, las esponjas que cumplen esta función también incorporan microfilamentos para mejorar la permeabilidad epitelial mediante la eliminación suave de lípidos, mucosidad y células epiteliales superficiales muertas. En algunas realizaciones, las esponjas tienen poco o ningún riesgo de interrumpir o perforar el epitelio, lo que resulta en la menor interrupción posible del epitelio, al tiempo que aumenta la penetración de la riboflavina u otra solución en las capas más profundas de la córnea sin interrumpir o causar defectos epiteliales en la superficie corneal.

35 Además, en ciertas realizaciones, se divulga en el presente documento una esponja compuesta de un material diseñado para aumentar la permeabilidad del epitelio y actuar simultáneamente como depósito para cargar la córnea con una solución oftálmica (por ejemplo, solución de riboflavina). En algunas realizaciones, la esponja es estéril. En algunas realizaciones, la esponja es redonda. En algunas realizaciones, las esponjas que cumplen esta función también incorporan microfilamentos para mejorar la permeabilidad epitelial mediante la eliminación suave de lípidos, mucosidad y células epiteliales superficiales muertas. En algunas realizaciones, las esponjas tienen poco o ningún riesgo de interrumpir o perforar el epitelio, lo que resulta en la menor interrupción posible del epitelio, al tiempo que aumenta la penetración de la riboflavina u otra solución en las capas más profundas de la córnea sin interrumpir o causar defectos epiteliales en la superficie corneal. En algunas realizaciones, esta esponja se envasa junto con un árbol de plástico romo u otra herramienta para ayudar a "girar" esta esponja alrededor de la córnea o la esclerótica u otra parte del ojo a tratar en un esfuerzo por mejorar la penetración de la riboflavina u otra solución en el ojo.

40 Además, se divulga en el presente documento un método de uso de una esponja divulgada en el presente documento para mejorar la penetración de riboflavina u otros fármacos oftálmicos a través de la barrera epitelial para evitar las complicaciones quirúrgicas que surgen de la desepitelización, que en algunas realizaciones resultan en más disrupción del tejido de lo necesario para que el procedimiento sea eficaz. La reducción de las molestias del paciente, combinada con un restablecimiento más rápido de la agudeza visual, hacen que un procedimiento transepitelial sea mejor para el paciente. La esponja puede frotarse suavemente sobre la superficie del ojo en forma 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. Esto puede formar microrrayaduras sutiles o muy finas en el epitelio para permitir que la solución de riboflavina penetre más fácilmente en la córnea a través del epitelio. El método puede eliminar lípidos, mucosidad y microvellosidades. El

método tiene poco o ningún riesgo de alterar o perforar el epitelio, lo que resulta en la menor alteración posible del epitelio, al tiempo que aumenta la penetración de la riboflavina u otra solución en las capas más profundas de la córnea. El método puede comprender además la aplicación de una solución oftálmica (por ejemplo, una solución de riboflavina) al ojo de cualquier manera adecuada. La solución oftálmica puede aplicarse a través de una segunda esponja más blanda colocada sobre el ojo para que actúe como depósito o reservorio de la solución oftálmica, ya que la propia película lagrimal sólo tiene unas 5 micras de espesor, lo que sólo ofrece un reservorio muy pequeño de solución de riboflavina.

Otras características y ventajas de la presente divulgación se harán más evidentes para aquellos con conocimientos ordinarios en la materia después de revisar la siguiente descripción detallada y los dibujos que la acompañan.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los detalles de la presente divulgación, tanto en lo que se refiere a su estructura como a su funcionamiento, pueden deducirse en parte mediante el estudio de los dibujos adjuntos, en los que números de referencia similares se refieren a partes similares, y en los que:

La figura 1 ejemplifica un método de saturación con oxígeno de soluciones tópicas oculares en viales de plástico permeables. La figura 2 ejemplifica una vista en alzado frontal de una esponja para su uso en la preparación del epitelio corneal para la posterior aplicación de una solución de tratamiento ocular en el ojo.

La figura 3A y 3B ilustran formas de borde ejemplares para la esponja.

La figura 4 ilustra un uso ejemplar de la esponja de la figura 2 para pulir la superficie corneal en forma de remolino.

La figura 5 es una ilustración ejemplar de una esponja con punta de lanza. La figura 6 es una ilustración de una esponja con un borde biselado en la punta que puede utilizarse con las realizaciones de la divulgación.

La figura 7 es una fotografía del uso de una esponja redonda.

La figura 8 es una ilustración ejemplar de una esponja en punta de lanza con microfilamentos alineados verticalmente. La figura 9 es una ilustración ejemplar de una esponja en punta de lanza con microfilamentos alineados horizontalmente.

La figura 10 es una ilustración ejemplar de una esponja con un borde biselado de 10 a 80 grados.

La figura 11 ilustra el tiempo de saturación corneal (en minutos) de una solución de riboflavina al 0,1 % y de una solución de riboflavina al 0,5 %.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Ciertas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan soluciones de tratamiento ocular y dispositivos de suministro para dichas soluciones. Por ejemplo, se describen un dispositivo y un método para preparar el epitelio corneal para una mejor penetración de la solución de riboflavina en la córnea. Otras realizaciones incluyen soluciones mejoradas de riboflavina. También se divulgan métodos para producir soluciones de lágrimas saturadas de oxígeno y soluciones de riboflavina.

Un tratamiento popular de las enfermedades de la córnea, incluidos el queratocono, la ectasia post-LASIK y la degeneración marginal pelúcida, consiste en la extirpación del epitelio seguida de la administración de una solución de riboflavina y la irradiación mediante luz ultravioleta A. La riboflavina actúa como fotosensibilizador y facilita la reticulación de la fibra de colágeno estromal, lo que impide una mayor progresión de la enfermedad. Sin embargo, la extirpación del epitelio conlleva numerosos riesgos para el paciente, como dolor postoperatorio, riesgo de infección, retraso en la cicatrización de la herida, opacidad estromal y queratitis herpética. Por lo tanto, sería más seguro tratar al paciente sin tener que extirpar quirúrgicamente el epitelio. Desgraciadamente, hay muchos obstáculos para este enfoque porque el epitelio impide que la córnea absorba la solución de riboflavina. La riboflavina es una molécula grande que no penetra bien en el epitelio. Esta invención divulga las composiciones y los métodos de la novela para tratar enfermedades córneas con las soluciones de riboflavina sin quitar el epitelio.

Un problema adicional del tratamiento actual de las enfermedades de la córnea con soluciones de riboflavina es que se produce peróxido de hidrógeno en el ojo como producto secundario. El peróxido de hidrógeno es perjudicial para los ojos. Esta invención da a conocer una composición y métodos para minimizar este producto secundario perjudicial. Después de leer esta descripción, será evidente para un experto en la materia cómo implementar la divulgación en diversas realizaciones alternativas y aplicaciones alternativas.

Soluciones de riboflavina

Según realizaciones de la divulgación, una solución de riboflavina ocular para uso en tratamiento corneal tal como reticulación fotoquímica contiene 0,5 % en peso de riboflavina y 0,001 % a 6,0 % de yoduro de sodio en una solución portadora acuosa. La solución contiene aproximadamente un 0,5 % en peso de riboflavina. La mayor concentración de riboflavina puede aumentar la reticulación corneal si se asocia a mayores cantidades de oxígeno en la córnea. En muchas realizaciones, la solución de riboflavina se coloca en un vidrio actínico o en recipientes de plástico protegidos contra los rayos UV y la luz visible, para evitar la activación de la riboflavina por la luz ambiental.

5 En algunas realizaciones, la riboflavina es riboflavina-5'-fosfato. En algunas realizaciones, la solución de riboflavina es hipotónica con el ojo. En algunas realizaciones, la solución de riboflavina comprende aproximadamente 0,4 % - aproximadamente 0,9 % de una sal. En algunas realizaciones, la solución de riboflavina comprende aproximadamente 0,4 % - aproximadamente 0,9 % de NaCl. En algunas realizaciones, la solución de riboflavina tiene un pH neutro, por ejemplo alrededor de 7.

10 En otros ejemplos, la solución de riboflavina comprende además componentes adicionales para aumentar la reticulación, como la enzima catalasa. En algunas realizaciones, la solución de riboflavina incluye de 0,001 % a 6,0 % en peso de yoduro de sodio, manteniéndose el yoduro en la forma ionizada (I⁻) mediante un control adecuado de la solución básica a un pH de 7,0 a 8,4 sin ácidos ni otros agentes oxidantes. La solución contiene suficiente ion yoduro y/o catalasa para descomponer 20 micromoles de peróxido de hidrógeno en un minuto.

15 El ion yoduro es un agente reductor del peróxido de sodio y actúa para convertir el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Así, la inclusión del ion yoduro en la solución de riboflavina reduce el peróxido de hidrógeno tóxico en el ojo y también aumenta la cantidad de oxígeno disponible para la reticulación.

20 En algunas composiciones, se añaden a la solución agentes reductores como tiosulfato sódico, vitamina C o bisulfato sódico para reducir cualquier yodo formado de nuevo a iones yoduro. Estos aditivos son ingredientes no activos aprobados por la FDA para soluciones oftálmicas.

25 Cuando la catalasa y el ion yoduro se incluyen en la solución de riboflavina, la mezcla resultante es en algunas realizaciones liofilizada para una mayor estabilidad durante el almacenamiento y el transporte, y luego reconstituida con una mezcla diluida de peróxido de hidrógeno, por ejemplo en el rango de 100 a 500 micromolar. La ventaja de este método es que el peróxido de hidrógeno añadido se convierte en oxígeno molecular en la solución de riboflavina reconstituida, y pueden alcanzarse altas presiones parciales de oxígeno. Por ejemplo, el uso de una solución de peróxido de hidrógeno de 400 micromolar para reconstituir la mezcla liofilizada de riboflavina que contiene catalasa o anión yoduro proporciona suficiente oxígeno para saturar la solución a 300 mm de Hg de oxígeno. Esto proporciona el doble de capacidad de oxígeno disponible en la solución en comparación con una solución de riboflavina expuesta a la atmósfera. Las soluciones de riboflavina y peróxido deben colocarse en recipientes de vidrio actínico o de plástico impermeable al gas protegidos contra los rayos UV y la luz visible si no están destinados a un uso inmediato.

35 La figura 1 ilustra un aparato y un método alternativos para saturar de oxígeno una solución de tratamiento ocular inmediatamente antes de su aplicación en el ojo. Añadir oxígeno a la solución tiene muchas ventajas tanto para los tratamientos tópicos como para las soluciones destinadas a impregnar los tejidos subyacentes de la córnea. Este método se utiliza para preparar soluciones de riboflavina saturadas de oxígeno, así como soluciones lagrimales saturadas de oxígeno para su uso durante o después de un tratamiento o cirugía ocular.

40 En este método, los viales 10 de solución de riboflavina o solución lacrimógena en recipientes de plástico permeables al gas se colocan en una cámara de oxígeno presurizada 12 durante un periodo de tiempo prolongado para permitir que el oxígeno atraviese las paredes de los recipientes y sature las soluciones contenidas. Las soluciones lacrimógenas suelen envasarse en recipientes de distintos plásticos con diferente permeabilidad al oxígeno, como el polietileno de baja densidad (LDPE). Por ejemplo, Systane® Balance se envasa en LDPE (polietileno de baja densidad), que es un plástico muy permeable al oxígeno, y el frasco tiene un tapón de poliestireno. En este método se utilizan todos los recipientes o viales permeables al oxígeno.

45 El aparato comprende una abertura 13 que tiene una entrada de oxígeno presurizado 14 y una salida de escape 16 en la tapa extraíble 15 como se ilustra en la figura 1, pero pueden utilizarse otras cámaras de presión. En el ejemplo de la figura 1, la tapa 15 comprende una tapa de rosca sellada con una junta de goma o similar para sellar la cámara 12. Una válvula de retención unidireccional adecuada en la entrada para el flujo de gas hacia la cámara y una segunda válvula de retención unidireccional en la salida para el flujo de gas fuera de la cámara. Una vez colocada y apretada la tapa para sellar la cámara, la entrada 14 se conecta a un suministro 18 de oxígeno a presión, como una botella de oxígeno. El regulador de la botella de oxígeno puede ajustarse a unos 2 psig (o 16,7 lbs psia).

50 La válvula de retención de entrada a la cámara se abre entonces automáticamente, y el oxígeno fluye hacia la cámara 12, mientras que el exceso de aire sale por la salida 16, abriendo la válvula de retención de salida. Después de permitir que el oxígeno fluya a través de la cámara 12 durante un periodo de tiempo suficiente para agotar todo el aire de la cámara y sustituirlo por oxígeno presurizado, normalmente de 10 a 15 segundos, se desconecta el suministro de oxígeno. A continuación, las válvulas de retención de entrada y salida se cierran automáticamente, y el frasco puede almacenarse durante un tiempo suficiente para permitir que el oxígeno penetre en las paredes de los viales de plástico y sature las soluciones contenidas. Transcurridas 12 o 24 horas, se vuelve a conectar oxígeno a presión a la entrada de la cámara para purgarla de nuevo. Para obtener los mejores resultados, los viales se dejan en la cámara llena de oxígeno durante un mínimo de 24 a 48 horas. Las soluciones oxigenadas pueden tener un contenido de oxígeno de 350 a 500 Torr. Esta cantidad es de dos a tres veces superior al contenido de oxígeno de las películas lagrimales normales del ojo que se han equilibrado con el oxígeno atmosférico. El mayor contenido de oxígeno permite un aporte más rápido y mayor de oxígeno al estroma. Los envases de soluciones lagrimales oxigenadas o de soluciones de riboflavina se extraen de la cámara cuando es necesario, y se aplican en el ojo en la hora siguiente a su extracción de

la cámara para reducir la pérdida de oxígeno.

En un procedimiento de tratamiento fotoquímico ocular convencional con soluciones de riboflavina estándar, el estroma se vuelve hipóxico a los pocos segundos de iniciarse la irradiación, debido a la tasa de absorción de oxígeno relativamente lenta de la córnea. La tasa máxima de captación de oxígeno corneal (COU) para un ojo abierto es de aproximadamente 10 microlitros-O₂ cm²/hora o aproximadamente 1,2 x10⁻¹⁰ moles-O₂ cm²/segundo. La energía aplicada a 3,0 mw/cm² consume oxígeno en el proceso fotoquímico a una velocidad 30 veces superior al COU máximo registrado. Dado que el oxígeno se repone en la córnea a partir de la película lagrimal suprayacente, y que la película lagrimal sólo tiene un grosor medio de 5 micras (1/100 del grosor del estroma), se necesitaría el contenido de oxígeno de 100 películas lagrimales individuales totalmente oxigenadas para reponer todo el oxígeno de un estroma de 500 micras de grosor. La reposición del oxígeno en la película lagrimal requiere el parpadeo o el reequilibrio de la película lagrimal desde la atmósfera. El parpadeo suele ser difícil durante el entrecruzamiento fotoquímico porque los párpados suelen mantenerse abiertos mediante una pinza durante el procedimiento. La bibliografía informa de que una película lagrimal no oxigenada puede necesitar hasta 60 segundos para restablecer su nivel de oxígeno disuelto procedente de la atmósfera. Esto conduce a un estado hipóxico continuo del estroma durante la irradiación y crea las condiciones para una elevada producción de peróxido de hidrógeno de tipo I en el estroma. En algunos casos, otras condiciones de estrés ocular debidas a enfermedades o lesiones oculares también dan lugar a la producción de peróxido de hidrógeno.

La aplicación de soluciones altamente oxigenadas al ojo evita o reduce el problema de la reducción del oxígeno corneal durante el tratamiento fotoquímico al añadir oxígeno extra al ojo. Las soluciones oxigenadas también son beneficiosas para la cicatrización, ya que reducen la cantidad de peróxido de hidrógeno tóxico en el ojo. La aplicación de soluciones oxigenadas de riboflavina y lágrimas en el ojo para el tratamiento fotoquímico tiene lugar antes de que comience el tratamiento con una longitud de onda de luz seleccionada, durante el tratamiento, o ambas cosas.

Las soluciones tópicas pueden comprender fluidos a base de lípidos o aceites que son preoxigenados a altas presiones parciales de oxígeno (150-760 mm Hg) como se ilustra en la figura 1 y descrito anteriormente, para su aplicación tópica en la córnea. El aceite puede comprender un perfluorocarbono o un aceite a base de silicona aprobado para uso in vivo en humanos, o un aceite mineral o vegetal de pureza suficiente para el consumo humano. La solución puede comprender una emulsión de aceites aprobados para uso in vivo en humanos, con la porción acuosa de la emulsión conteniendo catalasa y/o ion yoduro en cantidad suficiente para descomponer 20 micromolar de peróxido de hidrógeno en un minuto. Entre los ejemplos de un fluido adecuado se incluye el aceite sintético perfluorodecalina, que al menos en algunos casos transporta 100 veces más oxígeno por volumen que una solución salina acuosa. La perfluorodecalina también es transparente a la luz UVA/azul, biológicamente inerte y está aprobada por la FDA para uso humano. Una película lagrimal de 5 micras de perfluorodecalina preoxigenada a 300 mm Hg de oxígeno podría reoxigenar completamente todo el estroma y seguir teniendo una presión parcial de oxígeno restante igual a la presión parcial de oxígeno de la atmósfera. La elevada presión parcial proporciona la fuerza motriz para transferir el oxígeno al estroma. Otros fluidos de base oleosa que se utilizan con este fin son los aceites de silicona, que tienen entre 50 y 75 veces la capacidad de transporte de oxígeno de la solución salina, y el aceite de oliva o el aceite mineral, con unas 25 veces la capacidad de transporte de oxígeno de la solución salina. Los aceites pueden utilizarse en estado puro o como parte de emulsiones. En estado puro, los aceites como el aceite mineral flotan sobre la capa de mucina epitelial si el epitelio está intacto, o sobre la membrana de Bowmans si se ha eliminado el epitelio. Ventajosamente, estas soluciones oleosas hidrófobas no migran al estroma acuoso. Una ventaja adicional de los fluidos oleosos oxigenados es que todos ellos permiten el paso del CO₂ del estroma corneal y no absorben iones de la córnea que pudieran alterar el equilibrio osmótico o el grosor del estroma. Un efecto conocido de la aplicación de aceites sobre la córnea es que los aceites pueden alterar la función de barrera del epitelio. Sin embargo, esta interrupción de la barrera es deseable en la reticulación fotoquímica, ya que facilita la infusión de riboflavina en el estroma.

Las soluciones de riboflavina y lágrimas pueden estar en botellas de plástico permeables al gas y deben utilizarse poco después de retirarlas de la cámara de oxígeno para evitar o reducir la pérdida de oxígeno. Cuando se requiere almacenamiento y transporte, las soluciones se oxigenan primero de cualquier manera adecuada, por ejemplo, burbujeando oxígeno a presión a través de la solución. A continuación, las soluciones oxigenadas se almacenan en recipientes de vidrio actínico o marrón con cierres adecuados de papel de aluminio o tapones sellados con gas para evitar el equilibrio con el aire.

Pulido oftálmico

El periodo de tiempo para que penetre suficiente riboflavina en la córnea sin eliminar o tratar la capa de epitelio puede ser de hasta tres horas. El pulido de la superficie ocular reduce el tiempo inicial necesario para que una solución oftálmica (por ejemplo, una solución de riboflavina) penetre lo suficiente en la córnea a tan sólo siete u once minutos sin necesidad de retirar el epitelio, lo que reduce significativamente las molestias del paciente y el tiempo necesario para completar el tratamiento.

El "pulido" o preparación del epitelio lo prepara para una mejor penetración del epitelio por la solución oftálmica (por ejemplo, una solución de riboflavina), sin tener que eliminar el epitelio por completo. La córnea absorbe bien la riboflavina hasta que el estroma corneal está suficientemente cargado.

El "pulido" o preparación del epitelio junto con el uso de las soluciones altamente oxigenadas de lágrimas y riboflavina aumenta sustancialmente el suministro de oxígeno y riboflavina al ojo.

5 Las figuras 2 a 10 ilustran un dispositivo y un método ejemplares para mejorar la penetración de la riboflavina u otros fluidos tópicos a través de la barrera epitelial, evitando al mismo tiempo las complicaciones quirúrgicas que surgen de la desepitelización profunda, que puede dar lugar a una mayor disrupción del tejido de la necesaria para que el procedimiento sea eficaz. La reducción de las molestias para el paciente, el restablecimiento más rápido de la agudeza visual y el menor riesgo de infección o de opacidad estromal hacen que un procedimiento transepitelial sea mejor para el paciente.

10 Un dispositivo "esponja" 20 como se ilustra en la figura 2 puede frotarse suavemente sobre la superficie del ojo 26, por ejemplo en un patrón circular, tras la aplicación de un anestésico tópico, con el fin de "pulir" el ojo hasta obtener un brillo opaco, como se ilustra en la figura 4. El dispositivo de esponja 20 puede comprender una esponja 22 seca y relativamente rígida. La esponja puede fijarse al mango 25. Es posible que el dispositivo de esponja no esté fijado a un mango. La esponja 22 puede tener un borde en ángulo 24. La esponja puede ser redonda. Cuando la esponja es redonda, la esponja no incluye un mango, por ejemplo, como se ilustra en la figura 7. El borde de la esponja puede inducir la microabrasión del epitelio, y el proceso de abrasión forma pequeñas microrrayaduras en el epitelio para permitir que la solución de riboflavina penetre más fácilmente a través del epitelio en la córnea. El pulido del ojo puede eliminar lípidos, mucosidad y microvellosidades, así como células epiteliales muertas que, de otro modo, resistirían la penetración de líquido a través del epitelio.

15 Tras el pulido, puede aplicarse una solución oftálmica en el ojo de cualquier forma adecuada. La solución oftálmica puede aplicarse a través de una segunda esponja más suave colocada sobre el ojo. La solución oftálmica puede gotearse sobre la esponja, o la esponja puede empaparse previamente con la solución oftálmica. La segunda esponja puede actuar como depósito para aplicar solución adicional. La solución oftálmica es una solución de riboflavina o una lágrima artificial o una combinación de ambas. Si la esponja está precargada con riboflavina, se almacena en un material de envasado oscuro antes de su uso para evitar o reducir la degradación por la luz. La esponja puede ser redonda. La esponja puede estar hecha de celulosa o de cualquier otro material adecuado. La esponja puede estar hecha de cualquier material de rápida absorción y que no suelte pelusa, como el acetato de polivinilo, por ejemplo una esponja redonda Merocel® que también fabrica Beaver-Visitec International, Inc.

20 El dispositivo de esponja puede comprender una esponja húmeda que comprende una solución oftálmica, en lugar de la esponja seca descrita anteriormente. La esponja húmeda puede frotarse suavemente sobre la superficie del ojo, por ejemplo en forma circular. Puede aplicarse un anestésico tópico en el ojo antes de la aplicación y el uso de la esponja húmeda. El dispositivo de esponja húmeda puede inducir la microabrasión del epitelio, con el proceso de abrasión formando pequeños microarañazos en el epitelio para permitir que la solución de riboflavina penetre más fácilmente a través del epitelio en la córnea. El pulido del ojo puede eliminar lípidos, mucosidad y microvellosidades, así como células epiteliales muertas que, de otro modo, resistirían la penetración de líquido a través del epitelio.

25 Cualquier forma de esponja o material adecuado se contempla para su uso con los métodos aquí divulgados, ver por ejemplo, las figuras 2, 3A, 3B, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. En algunas realizaciones, la esponja es redonda, véase, por ejemplo, la figura 7. En algunas realizaciones, la esponja no tiene una punta puntiaguda. En algunas realizaciones, la esponja no tiene bordes afilados. En algunas realizaciones, la esponja tiene una punta puntiaguda, por ejemplo, la esponja tiene forma de lanza o de flecha. En algunas realizaciones, la esponja tiene una punta en forma de pluma. En algunas realizaciones, el dispositivo de esponja tiene una punta puntiaguda, por ejemplo, la esponja tiene forma trapezoidal. En algunas realizaciones, la esponja tiene un borde biselado, véase por ejemplo, figuras 6 y 10. En algunas realizaciones, la esponja tiene un borde biselado de 10 a 80 grados, véase, por ejemplo, figura 7 y la figura 10. En algunas realizaciones, la esponja tiene bordes planos.

30 Cuando la esponja es redonda, la esponja cubre operativamente todo o parte del ojo o la córnea. En algunas realizaciones, el tamaño de la esponja no supera el tamaño del ojo o de la córnea. En algunas realizaciones, el diámetro de la esponja es de unos 3 mm a unos 12 mm. En algunas realizaciones, la esponja tiene entre 1 mm y 5 mm de grosor.

35 En algunas realizaciones, la esponja tiene una punta puntiaguda. En algunas realizaciones, la punta puntiaguda se utiliza con fines de mecha. En la figura 2, la esponja se modifica específicamente para tener un borde angular plano 24 adecuado para el patrón circular, procedimiento de pulido descrito anteriormente.

40 En algunas realizaciones, la esponja tiene unos bordes extremos 28 y 29 no puntiagudos. Tales esponjas se ilustran en la figura 3A y 3B.

45 En algunas realizaciones, una esponja adecuada que se utiliza para el procedimiento de pulido está hecha de una celulosa relativamente rígida, altamente absorbente o material similar, por ejemplo una esponja Weck-Cel® fabricada por Beaver-Visitec International, Inc. de Waltham, MA.

En algunas realizaciones, la esponja comprende además microfilamentos, por ejemplo los microfilamentos están incrustados dentro de la esponja. En algunas realizaciones, la esponja no contiene microfilamentos. En algunas realizaciones, los microfilamentos están hechos de cualquier polímero fuerte y flexible adecuado. En algunas realizaciones, los microfilamentos están hechos de poliéster o poliamida. En algunas realizaciones, los microfilamentos están dispuestos en un patrón ordenado. En algunas realizaciones, los microfilamentos están orientados verticalmente, véase, por ejemplo, la figura 8. En algunas realizaciones, los microfilamentos están orientados horizontalmente, véase, por ejemplo, la figura 9. En algunas realizaciones, los microfilamentos no están dispuestos en un patrón ordenado. En algunas realizaciones, los microfilamentos están dispuestos en un patrón desordenado.

Ejemplo

Se probaron dos formulaciones de solución de riboflavina para determinar el tiempo de saturación. La formulación 1 tenía una concentración de riboflavina del 0,1 %. La formulación 2 tenía una concentración de riboflavina del 0,5 %.

La saturación se determinó mediante "evaluaciones seriadas 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 utilizando luz visible revelan la profundidad y uniformidad de la riboflavina en todo el espesor corneal.

Medidas de resultado:

UCVA, BSCVA y K Max en las visitas de seguimiento de 6 meses y 1 año.

Criterios de inclusión:

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

Criterios de exclusión:

Se excluyeron de este análisis los pacientes con RK previa, INTACS, más de un procedimiento de reticulación por ojo y/o pacientes pseudofáquicos o con diagnóstico de catarata esclerótica nuclear

Resultados - Formulación 1, 0,1 % Riboflavina

El tiempo de carga con la formulación 1 osciló entre 30 minutos como mínimo y 100 minutos como máximo, con un tiempo medio de carga de 56,33 minutos.

Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

		6 meses	1 año
Tiempo medio de seguimiento		6,67 meses	11,84 meses
Tiempo mínimo y máximo de seguimiento		4 meses, 9 meses	9 meses, 15 meses
UCVA	Mejora de 1 o más líneas	54 %	61 %
	Empeorado	10 %	12 %
	Sin cambios	36 %	27 %
BSCVA	Mejora de 1 o más líneas	48 %	54 %
	Empeorado	13 %	15 %
	Sin cambios	39 %	31 %
K Máx. (cambio medio desde preoperatorio)		0,44D aplanamiento	0,65D aplanamiento

Resultados - Formulación 2, 0,5 % Riboflavina

El tiempo de carga con la formulación 2 osciló entre 8 minutos como mínimo y 60 minutos como máximo, con un tiempo medio de carga de 22,17 minutos

Los resultados se presentan en la Tabla 2.

ES 2 978 927 T3

Tabla 2

		6 meses	1 año
Tiempo medio de seguimiento		5,89 meses	11,33 meses
Tiempo mínimo y máximo de seguimiento		4 meses, 9 meses	9 meses, 13 meses
UCVA	Mejora de 1 o más líneas	49 %	67 %
	Empeorado	11 %	13 %
	Sin cambios	41 %	20 %
BSCVA	Mejora de 1 o más líneas	48 %	47 %
	Empeorado	14 %	7 %
	Sin cambios	38 %	40 %
K Máx. (cambio medio desde preoperatorio)		1,36D aplanamiento	2,29D aplanamiento

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para promover el entrecruzamiento fotoquímico en el tejido ocular, la composición comprende 0,5 % en peso de riboflavina y 0,001 % a 6,0 % en peso de yoduro de sodio en un portador acuoso.
2. La composición para uso de la reivindicación 1, en la que el yoduro está en su forma ionizada (I⁻).
3. La composición para uso de la reivindicación 1, que tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,4.
- 10 4. La composición de uso de la reivindicación 1, almacenada en un recipiente de plástico permeable al oxígeno.
5. La composición de uso de la reivindicación 4, en la que el recipiente de plástico permeable al oxígeno comprende poliuretano o polietileno de baja densidad.
- 15 6. La composición para uso de la reivindicación 1, que comprende además oxígeno presurizado.
7. La composición para uso de la reivindicación 6, que comprende oxígeno de 350 a 500 Torr.
- 20 8. La composición de uso de la reivindicación 1 comprende además un agente reductor.
9. La composición de uso de la reivindicación 8, en la que el agente reductor comprende uno o más de tiosulfato sódico, vitamina C y bisulfato sódico.
- 25 10. La composición de uso de la reivindicación 1, en la que la riboflavina es riboflavina-5'-fosfato.
11. Un dispositivo de esponja, que comprende una esponja cargada con la composición de uso según la reivindicación 1 y que actúa como reservorio de la composición, y opcionalmente, catalasa, lágrimas artificiales, o cualquier combinación de estas.

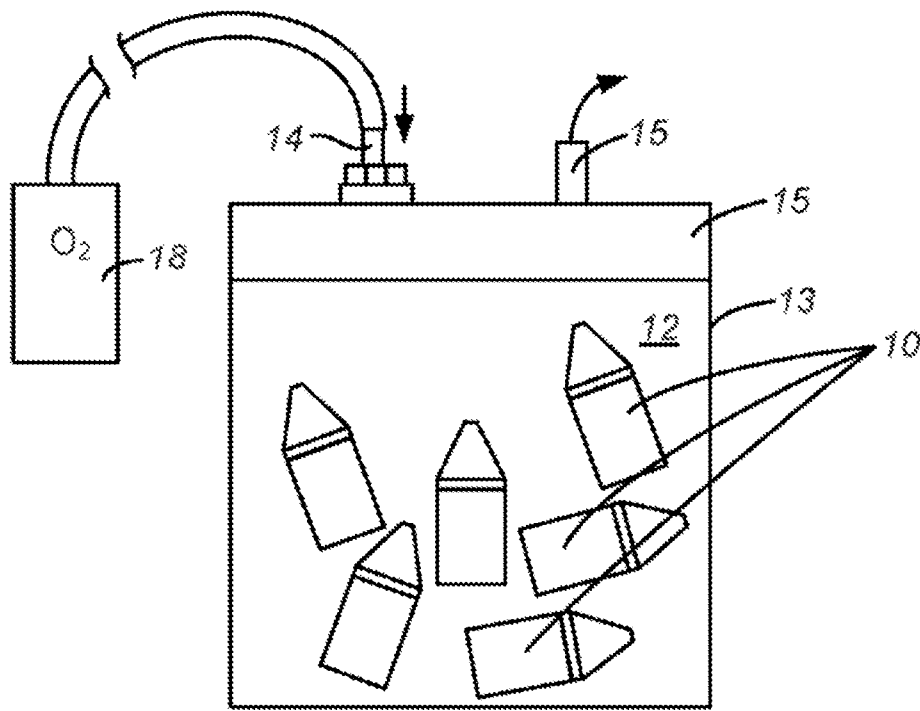


FIG. 1

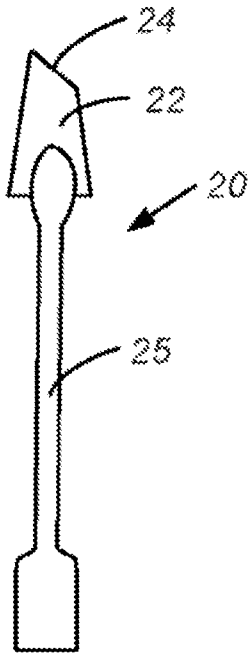


FIG. 2

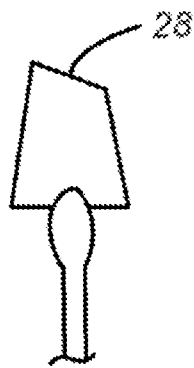


FIG. 3A

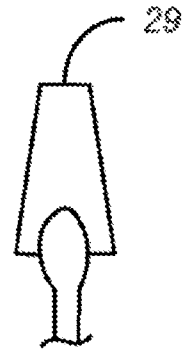


FIG. 3B

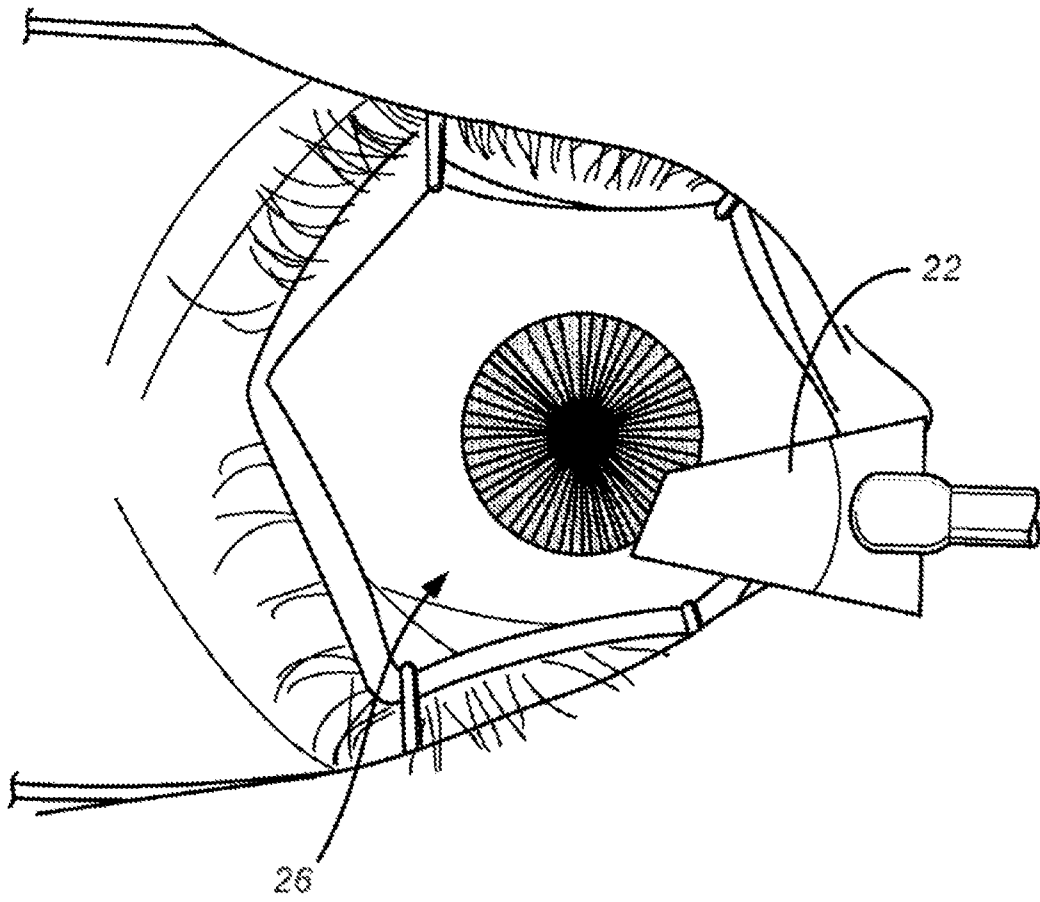


FIG. 4

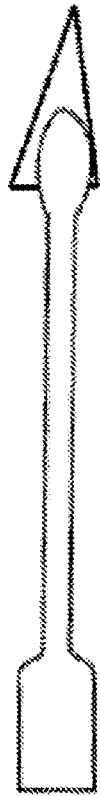


FIG. 5

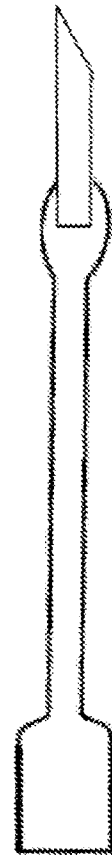


FIG. 6

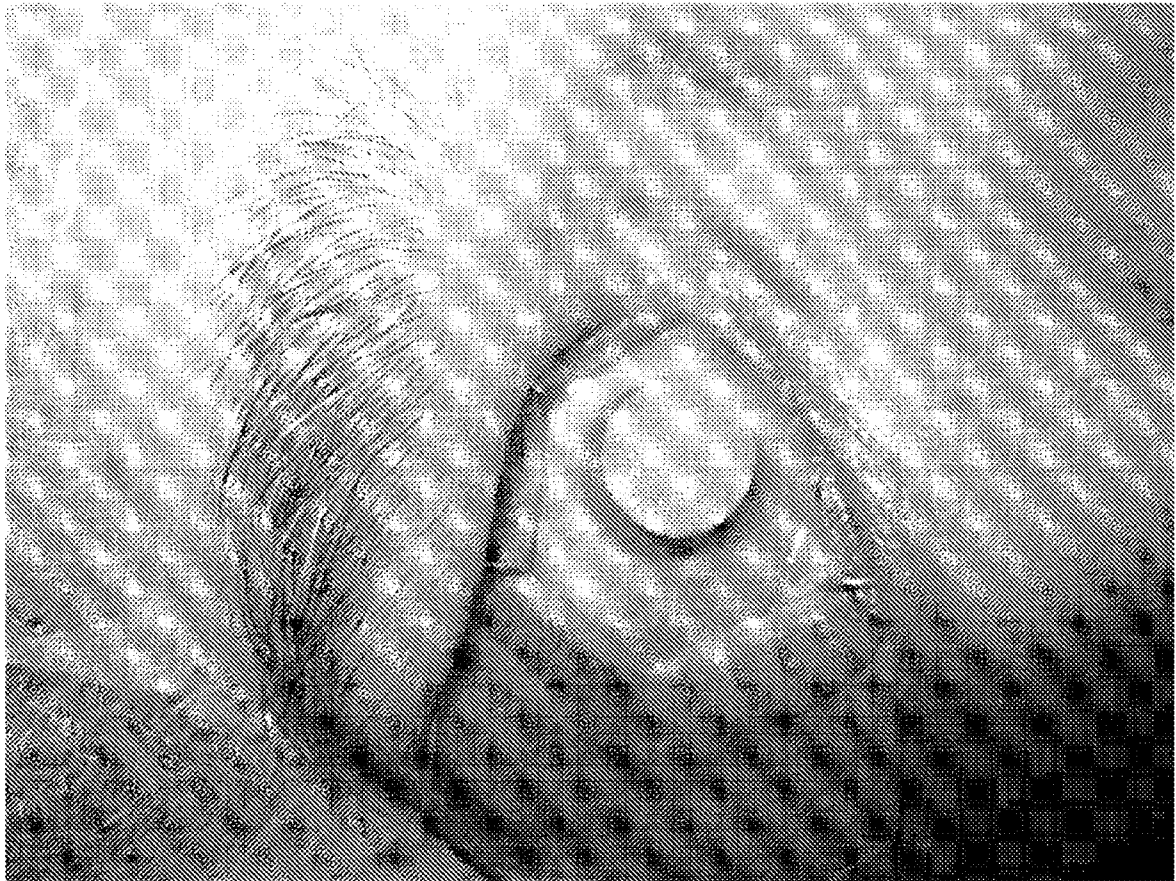


FIG. 7



FIG. 8



FIG. 9

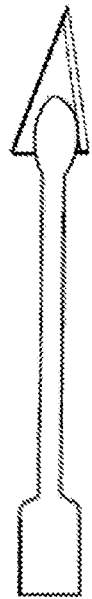


FIG. 10

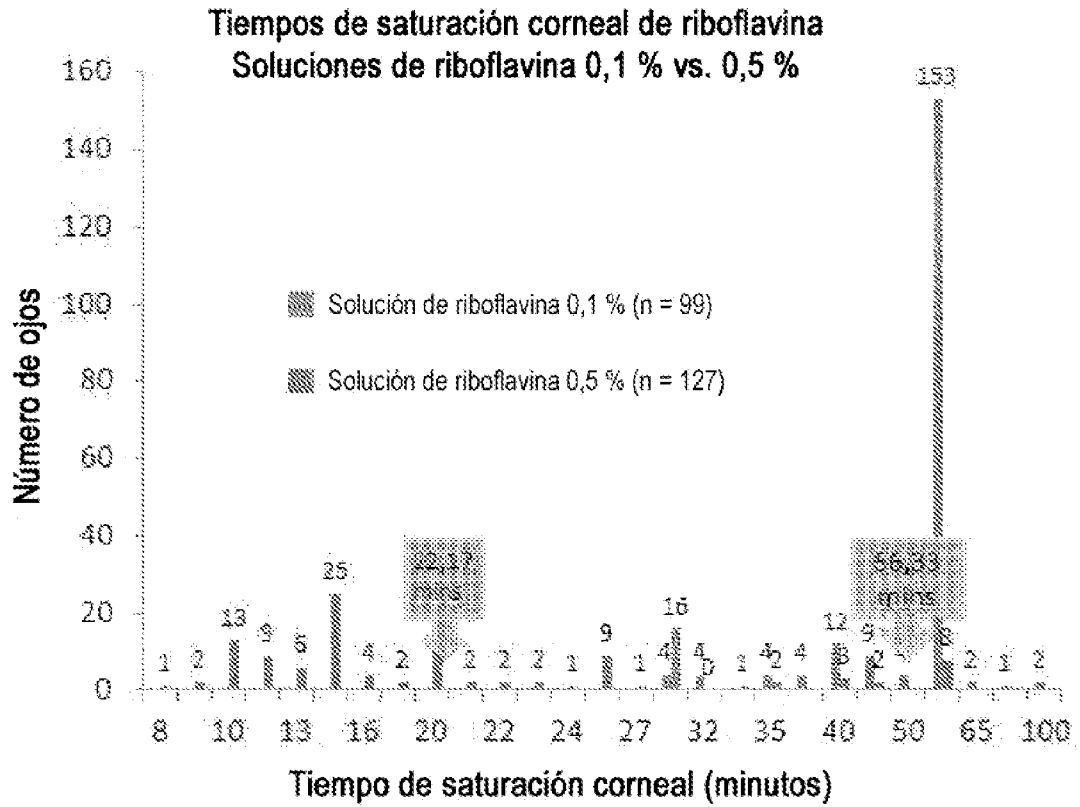


FIG. 11