



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 456**

51 Int. Cl.:
A61F 9/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01950424 .0**
96 Fecha de presentación : **22.06.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1313415**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

54 Título: **Dispositivos para suministro intraocular de fármacos.**

30 Prioridad: **30.08.2000 US 228934 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Johns Hopkins University
School of Medicine
111 Market Place, Suite 906
Baltimore, Maryland 21202, US**

72 Inventor/es: **Varner, Signe;
Dejuan, Eugene, Jr.;
Shelly, Terry;
Barnes, Aaron y
Humayun, Mark**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 para suministro intraocular de fármacos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un dispositivo para suministro intraocular de agentes terapéuticos. Los dispositivos de la invención incluyen una porción no lineal que reside en el interior del ojo de un paciente durante su uso, que puede facilitar el suministro de un agente terapéutico.

10 **Antecedentes**

El suministro de fármacos al ojo se enfrenta a muchos retos. La absorción ocular de agentes farmacológicos administrados sistémicamente está limitada por la barrera sanguínea ocular, a saber las juntas estancas del epitelio retinal pigmentario y las células vasculares endoteliales. Dosis sistémicas altas pueden atravesar esta barrera sanguínea ocular en cantidades relativamente pequeñas, pero exponen al paciente a riesgos de toxicidad sistémica. El suministro tópico de fármacos da a menudo como resultado una absorción ocular limitada debido a las propiedades complejas hidrófobo/hidrófilas de la córnea y la esclerótica. Adicionalmente, los agentes tópicos son eliminados mecánicamente por el mecanismo del parpadeo, de tal modo que sólo aproximadamente el 15% de una simple gota es absorbido. La difusión de los fármacos administrados tópicamente a la cámara posterior tiene lugar, pero a menudo a niveles sub-terapéuticos. La inyección intravítrea de fármacos es un medio eficaz de suministro de un fármaco al segmento posterior en concentraciones altas. Sin embargo, estas inyecciones intraoculares repetidas implican el riesgo de infección, hemorragia y desprendimiento de retina. Los pacientes encuentran también este procedimiento un tanto difícil de soportar.

El suministro local sostenido de agentes terapéuticos a la cámara posterior es crítico en el tratamiento de varias enfermedades crónicas del ojo. Para abordar esta necesidad, se han desarrollado varios dispositivos de suministro de fármacos para inserción intraocular en la región vítrea del ojo.

La Patente U.S. No. 4.300.557, por ejemplo, describe un implante intraocular en la forma de una cápsula de silicona, que puede llenarse con un fármaco a suministrar. El implante se inserta a través de una incisión en la región vítrea del ojo. Después de inserción del implante, se cierra la incisión y la cápsula se mantiene en su lugar durante cierto periodo de tiempo. Unido al implante se encuentra un tubo que atraviesa la superficie del ojo. El tubo puede utilizarse para inyección subsiguiente de un fármaco mientras el implante se encuentra en el ojo. El implante puede retirarse practicando una segunda incisión quirúrgica en el ojo y recuperando el implante. Mientras se encuentra en la región vítrea, el dispositivo no está anclado y puede moverse libremente. Dado que la forma global de la cápsula es lineal, la cantidad de fármaco que puede ser retenida por dispositivo y que puede suministrarse por toda el área superficial del dispositivo es limitada. Si se aumenta la anchura de la cápsula, se requerirán incisiones de tamaño excesivo para inserción del dispositivo. Si se aumenta la longitud de la cápsula hasta más de 1 cm, el implante pasará a través del campo visual central del ojo, causando con ello puntos ciegos en el ojo del paciente, y aumentando al mismo tiempo el riesgo de deterioro del tejido retinal y la cápsula del cristalino.

La Patente U.S. No. 5.378.475 describe un dispositivo que ha sido desarrollado para inserción en la región vítrea del ojo, y se describe en T.J. Smith *et al.*, Sustained-Release Ganciclovir, *Arch. Ophthalmol.*, 110, 255-258 (1992) y G.E. Sanborn *et al.*, Sustained-Release Ganciclovir Therapy for Treatment of Cytomegalovirus Retinitis. Use of an Intravitreal Device, *Arch. Ophthalmol.*, 110, 188-195 (1992). Este dispositivo está constituido por un núcleo interior de agente farmacológico rodeado por dos revestimientos con permeabilidades diferentes. El fármaco se difunde a través de una pequeña abertura en uno de estos revestimientos alcanzando cinética de liberación de orden próximo (sic). El mismo se implanta en la región de la pars plana a través de una incisión de 3,5-5,0 mm en la esclerótica. El implante debe retirarse y reemplazarse cada seis meses en el quirófano dado que se agota el fármaco. Existe una tasa de complicación de aproximadamente 25% por estos procedimientos. El dispositivo es un sistema de suministro de fármaco por difusión membranal que está basado en polímeros EVA/PVA para mediar la tasa de liberación. Así, muchos agentes no pueden ser suministrados eficazmente por un sistema de este tipo dado que su tasa de permeación a través del material controlador de la tasa del sistema es demasiado pequeña para producir un efecto útil. Otros agentes no pueden ser suministrados satisfactoriamente por dispositivos de difusión debido a una característica química particular del agente. Éste incluye sales, debido a su carácter iónico, y compuestos polares inestables que no pueden formularse en una composición adecuada para almacenamiento y suministro de tales sistemas.

La Patente U.S. No. 5.098.443 describe ciertos implantes específicos que se insertan a través de incisiones practicadas en la pared del ojo o suturadas alrededor del globo ocular. Estos anillos en forma de C pueden estar formados por polímeros biodegradables que contienen micropartículas de fármaco. Alternativamente, el implante puede encontrarse en forma de un capullo de polímero flexible hueco con el fármaco dispuesto en su interior para liberación lenta por ósmosis. No se describe dispositivo de anclaje alguno.

La Patente U.S. No. 5.466.233 describe una especie de chincheta para suministro intraocular de fármacos. Este dispositivo tiene un extremo que se posiciona en la cavidad vítrea mientras que la cabeza permanece externa al ojo y está en contacto con la superficie escleral. La chincheta contiene una porción de fijación que trata de mantener la unión en el interior del ojo. Dado que la forma global de la cápsula es lineal, la cantidad de fármaco que puede ser contenida por el dispositivo y el área de la superficie a través de la cual puede suministrarse el fármaco es limitada. Si

se aumenta la anchura de la cápsula, se requerirán incisiones de tamaño excesivo para la inserción del dispositivo. Si la longitud de la cápsula se aumenta hasta más de 1 cm, el implante pasará a través del campo visual central del ojo, causando con ello puntos ciegos en los ojos del paciente así como riesgo incrementado de deterioro del tejido retinal y la cápsula del cristalino.

La Patente U.S. No. 5.972.369 describe un sistema de suministro implantable para el suministro de un agente que comprende un alojamiento de depósito del agente y un canal capilar que se extiende desde el depósito. El canal capilar es generalmente un conducto estrecho y alargado a través del cual el agente contenido en el depósito se desplaza hacia el exterior del sistema de suministro.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona dispositivos para el suministro intraocular de sustancias que incluyen, por ejemplo, agentes terapéuticos y medicamentos.

En particular, la presente invención proporciona un dispositivo implantable para suministro ocular de fármacos como se define en la reivindicación 1. Realizaciones preferidas del dispositivo se definen en las reivindicaciones 2-19.

Los dispositivos de la invención tienen una forma no lineal durante su residencia en el interior del ojo de un paciente. De acuerdo con la invención, los mismos comprenden una configuración espiral.

Dispositivos preferidos de la invención incluyen también aquéllos que tienen una forma de sección transversal muy pequeña, al menos con respecto a las áreas que residen en el interior del ojo de un paciente durante su utilización. Tales dispositivos pueden implantarse por procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos, que incluyen la ausencia de necesidad de cualesquiera suturas para el implante o después de uso del uso (sic).

Una realización ilustrativa del dispositivo de suministro incluye un miembro de cuerpo que tiene forma no lineal. En una realización, el dispositivo tiene una zona no lineal antes, durante y después de la inserción del dispositivo en el ojo. En otra realización, el dispositivo se fabrica de un material que posee "memoria de forma", en el cual el dispositivo es lineal cuando se inserta en el ojo y en el cual el dispositivo adquiere una forma no lineal una vez que está implantado en el ojo. Los materiales con memoria de forma preferidos incluyen materiales conocidos tales como, por ejemplo, materiales con memoria de forma (SMA) como nitinol, polímeros con memoria de forma (SMP) como retículos de polímeros AB basados en oligo(e-caprolactona)-dimetacrilatos y acrilato de n-butilo.

Se ha encontrado que la forma no lineal del miembro de cuerpo proporciona cierto número de ventajas. La forma no lineal proporciona un mecanismo de anclaje incorporado que evita el movimiento indeseable del dispositivo y la expulsión indeseable del dispositivo fuera del ojo dado que la forma no lineal del miembro de cuerpo requiere manipulación del dispositivo para extraerlo fuera de una incisión. En la realización de inventiva, en la cual el implante tiene la forma de una espiral, el dispositivo puede retirarse únicamente extrayendo el dispositivo del ojo por torsión y, por tanto, no es susceptible de ser expelido del ojo o de un movimiento indeseable dentro del ojo. Además, la simetría de forma no lineal del miembro de cuerpo proporciona una mayor área superficial por unidad de longitud del dispositivo. Es ventajoso, dado que es deseable limitar la longitud de los implantes de suministro de fármacos para evitar que el implante entre en el campo visual central (véase Fig. 6, que sigue). Si el implante entra en el campo visual central, esto dará como resultado puntos ciegos en la visión del paciente y aumentará el riesgo de deterioro del tejido de la retina y la cápsula del cristalino. Por el hecho de conformar el miembro de cuerpo en una forma no lineal, el dispositivo de la presente invención retiene un mayor volumen de materiales por unidad de longitud del dispositivo y proporciona también una mayor área superficial por unidad de longitud del dispositivo a través de la cual puede suministrarse el material.

El dispositivo de suministro puede incluir adicionalmente un reborde o casquete en su extremo proximal. Durante el uso, el dispositivo se inserta en el ojo a través de una incisión hasta que el reborde o casquete está en contacto con la incisión. Si se desea, el reborde o casquete puede suturarse luego al ojo para estabilizar adicionalmente y prevenir que el dispositivo se mueva una vez que está implantado en su localización deseada.

En una realización, el miembro de cuerpo tiene un lumen que se extiende a lo largo de su longitud para alojamiento de la sustancia a suministrar. Preferiblemente, una abertura en comunicación fluida con el lumen está localizada en el extremo proximal del dispositivo. Esto permite el llenado y rellenado del dispositivo después que el dispositivo ha sido implantado en el ojo. La sustancia contenida en el lumen puede suministrarse luego al ojo por un mecanismo de suministro. El lumen, en algunas realizaciones, puede incluir adicionalmente cierto número de divisores para formar una pluralidad de compartimientos cada uno de los cuales podría estar llenado con una sustancia diferente, permitiendo de este modo el suministro de más de una sustancia por el mismo dispositivo al mismo tiempo, en caso deseado.

En una realización, el mecanismo de suministro comprende una o más aberturas de salida localizadas en el extremo distal del miembro de cuerpo. En otra realización, el mecanismo de suministro comprende una pluralidad de aberturas a lo largo del miembro de cuerpo. En otra realización, el mecanismo de suministro comprende el material que forma el miembro de cuerpo. Por ejemplo, el material que forma el miembro de cuerpo puede ser un material que es permeable o semi-permeable para la sustancia a suministrar. En otra realización, el miembro de cuerpo está fabricado de un polí-

mero sintético biodegradable que contiene micropartículas de la sustancia a suministrar. A medida que se descompone el polímero, la sustancia a suministrar se libera en el interior del ojo.

Otros aspectos y realizaciones de la invención se exponen más adelante.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 ilustra la colocación transescleral del dispositivo de suministro de acuerdo con una realización de la presente invención.

Fig. 2a ilustra el dispositivo de suministro de acuerdo con una realización de la presente invención.

Fig. 2b es una vista ampliada de una porción del miembro de cuerpo del dispositivo de suministro que se muestra en Fig. 2a mostrando el lumen.

Fig. 2c es una vista ampliada en corte transversal del miembro de cuerpo del dispositivo de suministro que se muestra en Fig. 2a.

Fig. 3a ilustra el dispositivo de suministro que tiene un mecanismo de suministro de acuerdo con una realización de la presente invención.

Fig. 3b ilustra el dispositivo de suministro que tiene un mecanismo de suministro de acuerdo con otra realización de la presente invención.

Fig. 3c ilustra el dispositivo de suministro que tiene un mecanismo de suministro de acuerdo con otra realización de la presente invención.

Fig. 4a es una vista ampliada de una porción del miembro de cuerpo del dispositivo de suministro de acuerdo con otra realización de la presente invención que muestra una pluralidad de lúmenes.

Fig. 4b es una vista en despiece ordenado del reborde o casquete y una porción del miembro de cuerpo que se muestra en Fig. 4a, que muestra una configuración de una pluralidad de lúmenes.

Fig. 4c es una vista en despiece ordenado del casquete o reborde y una porción del miembro de cuerpo que se muestra en Fig. 4a, que muestra otra configuración de una pluralidad de lúmenes.

Fig. 4d ilustra otra realización del miembro de cuerpo que comprende una agrupación de tubos.

Fig. 5a ilustra el dispositivo de suministro de acuerdo con otra realización de la presente invención que muestra un lumen separado en una pluralidad de compartimientos.

Fig. 5b muestra el dispositivo de suministro de Fig. 5a y muestra adicionalmente un tipo de mecanismo de suministro de acuerdo con la presente invención.

Fig. 6 muestra una vista en corte transversal de un ojo que ilustra el campo visual central del ojo.

Fig. 7 muestra una vista esquemática en corte transversal de un ojo que ilustra una técnica de retirada de la conjuntiva para proporcionar acceso al ojo para inserción del dispositivo de suministro de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Como se ha expuesto anteriormente, los dispositivos de suministro de la invención tienen una forma no lineal (arqueada) durante su residencia en el interior del ojo de un paciente, que comprende una espiral.

Haciendo referencia ahora a las diversas figuras de los dibujos, en las cuales caracteres de referencia iguales se refieren a partes iguales, se muestran diversas vistas de un dispositivo de suministro 1 de acuerdo con la invención.

Como se muestra en Figs. 1-5c, el dispositivo de suministro 1 incluye un miembro de cuerpo de forma no lineal 2, que tiene un extremo proximal 4, y un extremo distal 6. De acuerdo con la invención, el miembro de cuerpo 2 tiene una forma espiral, como se muestra en Figs. 1-5c.

Como se ha expuesto anteriormente, la forma no lineal del miembro de cuerpo 2 proporciona varias ventajas. La gran área superficial intravítrea proporcionada por la geometría de forma no lineal del miembro de cuerpo 2 puede permitir una liberación sostenida más óptima de la sustancia por difusión, degradación enzimática, bombeo activo y otros tipos de suministro. Cuando está implantado en el ojo, es deseable limitar la longitud "L" de los implantes de suministro de fármaco a fin de evitar que el implante de suministro de fármaco entre en el campo visual central "A" (véase Fig. 6). Si el implante entra en el campo visual central A, esto dará como resultado puntos ciegos en la visión del paciente y aumentará el riesgo de deterioro del tejido retinal y la cápsula del cristalino. Así, por ejemplo, cuando

el implante está insertado en la pars plana, la distancia desde el sitio de implantación en la pars plana al campo visual central es aproximadamente 1 cm. Por tanto, la longitud global del implante es preferiblemente menor que 1 cm. Proporcionando un miembro de cuerpo 2 que tiene una forma no lineal, el dispositivo de la presente invención retiene un mayor volumen de materiales por unidad de longitud del dispositivo sin tener que hacer la sección transversal del dispositivo y, por tanto, el tamaño de la incisión de inserción) más grande, y ello proporciona también una mayor área superficial por unidad de longitud del dispositivo a través del cual puede suministrarse el material. Todavía más, la forma no lineal del miembro de cuerpo 2 proporciona un sistema de anclaje incorporado que previene el movimiento indeseable del dispositivo y la expulsión indeseable del dispositivo fuera del ojo dado que la forma no lineal del miembro de cuerpo requiere manipulación del dispositivo para extraerlo de una incisión (v.g. un miembro de cuerpo 2 en forma de espiral requeriría retorcer el dispositivo para extraerlo del ojo).

De acuerdo con la invención, el sistema de suministro comprende un miembro de cuerpo en forma espiral 2 como se muestra en Figs. 1-5c. La forma espiral del dispositivo proporciona una gran área superficial intravítrea a través de la cual puede suministrarse el material. Adicionalmente, la forma espiral del miembro de cuerpo permite que el dispositivo se enrosque o se retuerza en el interior del ojo a través de una incisión de aproximadamente el mismo tamaño que el diámetro exterior del tubo que forma el anillo del cuerpo 2. Todavía más, la forma espiral del miembro de cuerpo actúa como mecanismo de anclaje que retiene el dispositivo de suministro 1 dentro del ojo y previene el movimiento indeseable del dispositivo de suministro y la expulsión indeseable del dispositivo de suministro 1 fuera del ojo. Debido a la forma espiral, el dispositivo de suministro 1 tiene que retorcerse y desenroscarse para extraerlo del ojo.

En general, los materiales utilizados en la fabricación del miembro de cuerpo 2 no están limitados particularmente, con tal que estos materiales sean biocompatibles. Preferiblemente, estos materiales son también insolubles en los fluidos del cuerpo y los tejidos con los que está en contacto el dispositivo. Adicionalmente, se prefiere que el miembro de cuerpo 2 esté fabricado de un material flexible a fin de que los pequeños movimientos del dispositivo de suministro no se trasladen a la retina, minimizando con ello el riesgo de desgarro, desprendimiento y otras lesiones retinales. En algunas realizaciones, como se describe con mayor detalle más adelante, es preferible que al menos el extremo distal 6 del miembro de cuerpo 2 esté fabricado en un material rígido, no plegable. En algunas realizaciones, como se describe con mayor detalle más adelante, es preferible que al menos una porción del material utilizado para formar el miembro de cuerpo 2 sea permeable o semi-permeable para las sustancias a suministrar. En algunas realizaciones, como se ha expuesto anteriormente, es preferible que el miembro de cuerpo esté fabricado de un material que tenga memoria de forma y/o características superelásticas.

En una realización, el miembro de cuerpo 2 está fabricado de un polímero no biodegradable. Tales polímeros no biodegradables son bien conocidos y pueden incluir, por ejemplo, poli(metacrilato de metilo), un elastómero de silicona, o caucho de silicona. Otros polímeros adecuados biocompatibles y no erosionables que pueden utilizarse en la fabricación del miembro de cuerpo 2 pueden incluir poliolefinas tales como polipropileno y polietileno, homopolímeros, y copolímeros de acetato de vinilo tales como copolímero etileno-acetato de vinilo, poli(cloruros de vinilo), homopolímeros y copolímeros de acrilatos tales como poli(metacrilato de etilo), poliuretanos, polivinilpirrolidona, 2-pirrolidona, poli(acrilonitrilo-butadieno), policarbonatos, poliamidas, fluoropolímeros tales como politetrafluoretileno y poli(fluoruro de vinilo), poliestirenos, homopolímeros y copolímeros de estireno-acrilonitrilo, acetato de celulosa, homopolímeros y copolímeros de acrilonitrilo-butadieno-estireno, polimetilpenteno, polisulfonas, poliésteres, polioimidaz, caucho natural, poliisobutileno, polimetilestireno y otros polímeros biocompatibles y no erosionables.

En una realización, el miembro de cuerpo 2 del dispositivo de suministro 1 puede tener una forma no lineal antes de, durante y después de la administración del dispositivo en el ojo. Alternativamente, el dispositivo de suministro 1 puede fabricarse de un material que tenga memoria de forma y/o características superelásticas que permite que el dispositivo se deforme y se haga, por ejemplo, lineal, para inserción más fácil en el ojo y que vuelve a su forma original después que ha sido insertado en el ojo. En esta realización, el dispositivo de suministro 1 tiene una “memoria de forma” que adoptará en ciertas condiciones. El dispositivo de suministro 1 tiene una forma de memoria espiral. Entonces, cuando el cirujano desea implantar el dispositivo en el ojo, el cirujano puede deformar el dispositivo de suministro 1 en una forma lineal por la inserción rápida y fácil del dispositivo a través de una incisión que tiene el tamaño de la sección transversal del dispositivo conformado lineal. Después de la inserción del dispositivo de suministro 1, el dispositivo puede recuperar luego la forma de memoria en espiral.

Materiales que tienen memoria de forma y/o características superelásticas son bien conocidos y pueden incluir cualesquiera materiales conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, aleaciones con memoria de forma (SMA) como nitinol (aleación Ni-Ti) y polímeros con memoria de forma (SMP) como retículos de polímero AB basados en oligo(e-caprolactona)-dimetacrilatos y acrilato de n-butilo. Las aleaciones con memoria de forma tienen generalmente al menos dos fases: (1) una fase de martensita, que tiene una resistencia a la tracción relativamente baja y que es estable a temperaturas relativamente bajas, y (2) una fase de austenita, que tiene una resistencia a la tracción relativamente alta y que es estable a temperaturas más altas que la fase de martensita. Las características de memoria de forma se imparten al material por calentamiento del material a una temperatura superior a la temperatura a la que es estable la fase de austenita. Mientras el material se calienta a esta temperatura, el dispositivo se mantiene en la “forma de memoria”, que es la forma que se desea sea “recordada”. Tales materiales y métodos de impartir características de memoria de forma se describen más detalladamente en, por ejemplo, las Patentes U.S. No. 4.665.605, U.S. No. 4.925.445 y U.S. No. 6.245.100.

Preferiblemente, el dispositivo de suministro de la presente invención aprovecha la ventaja de las propiedades superelásticas del material para extender el dispositivo en una forma lineal. Una vez inyectado (sic) en el ojo en una forma no constreñida, el dispositivo recuperará su forma de memoria.

5 El extremo distal 6 del miembro de cuerpo 2 puede ser romo o, en algunas realizaciones, es puntiagudo o tiene una configuración biselada semejante a una rampa de tal manera que el extremo distal 6 puede utilizarse para perforar el ojo durante la inserción. En una realización, el extremo distal 6 tiene un ángulo semejante a una rampa de aproximadamente 30°. Si el extremo distal 6 del miembro de cuerpo 2 se utiliza para perforar el ojo durante la inserción, al menos el extremo distal 6 se fabrica de un material rígido no plegable adecuado para perforar el ojo. Tales materiales
10 son bien conocidos y pueden incluir, por ejemplo, poliimida y materiales similares.

Como se muestra en Figs. 1, 2a, 3a-c y 5a-c, un reborde o casquete 8 puede estar localizado adicionalmente en el extremo proximal 4 del miembro de cuerpo 2 para favorecer la estabilización del dispositivo 1 una vez implantado en el ojo. Preferiblemente, el dispositivo de suministro 1 se inserta en el ojo a través de una incisión hasta que el reborde o casquete 8 entra en la incisión. Si se desea, el reborde o casquete 8 puede suturarse luego al ojo para estabilizar
15 adicionalmente el dispositivo e impedir que el mismo se mueva una vez que está implantado en su localización deseada.

El tamaño y la forma globales del reborde o casquete 8 no están limitados particularmente con tal que se limite la irritación del ojo. Por ejemplo, cuando el reborde o casquete 8 se muestra en forma circular, el reborde o casquete puede ser de cualquier forma, por ejemplo, circular, rectangular, triangular, etc. Sin embargo, para minimizar la irritación del ojo, el reborde o casquete 8 tiene preferiblemente bordes redondeados. Ulteriormente, el reborde o casquete 8 está diseñado el dispositivo de tal manera que el mismo se mantenga fuera del ojo y, como tal, el reborde o casquete 8 está dimensionado de tal modo que el mismo no entre en el ojo a través de la abertura en el ojo por la cual se inserta el dispositivo. El reborde o casquete 8 puede estar diseñado adicionalmente de tal manera que el mismo pueda suturarse
20 fácilmente o asegurarse de cualquier otro modo a la superficie que rodea la abertura en el ojo y puede, por ejemplo, contener una pluralidad de orificios (no representados), a través de los cuales pueden pasar suturas.

Los materiales utilizados en la fabricación del reborde o casquete 8 no están limitados particularmente, con tal que estos materiales sean biocompatibles y preferiblemente insolubles en los fluidos y tejidos corporales con los que está en contacto el dispositivo. Adicionalmente, se prefiere que el reborde o casquete 8 esté fabricado de un material que no cause irritación a la porción del ojo con la que está en contacto. Como tales, materiales preferidos son plegables y pueden incluir, a modo de ejemplo, diversos polímeros que incluyen, por ejemplo, elastómeros y cauchos de silicona, poliolefinas, poliuretanos, acrilatos, policarbonatos, poliamidas, poliimidas, poliésteres, y polisulfonas.
30

En una realización, como se muestra en Figs. 2a-4c y 5a-5c, el miembro de cuerpo no lineal 2 está fabricado de un tubo que está enrollado en una forma espiral. Como se muestra en las Figuras, el tubo que forma el miembro de cuerpo no lineal 2 es preferiblemente de forma cilíndrica, con una sección transversal circular. Sin embargo, la forma de tubo no está limitada y, por ejemplo, puede tener alternativamente formas cuadrada, rectangular, octogonal u otras formas de sección transversal. Preferiblemente, el tubo tiene un lumen 10 que se extiende a lo largo de su longitud para alojar la sustancia a suministrar. En una realización, el lumen 10 se llena con la sustancia antes de insertar el dispositivo en el ojo. Alternativamente, el lumen 10 puede llenarse con la sustancia después que el dispositivo de suministro ha sido insertado en el ojo. Esto puede realizarse proporcionando una abertura 12 cerca del extremo proximal 4 del miembro de cuerpo 2 en comunicación fluida con el lumen 10. Esto permite ulteriormente el rellenado del dispositivo durante su uso, en caso requerido.
40

En una realización, la abertura 12 está diseñada con preferencia de tal manera que la aguja de una jeringuilla, o mecanismo de inyección similar, pueda insertarse en la abertura 12 e inyectarse la sustancia por medio de la jeringuilla o mecanismo de inyección. Así, la sustancia pasa a través de la abertura 12 y entra en el lumen 10. La abertura 12 forma preferiblemente un cierre ajustado alrededor de la aguja de la jeringuilla o mecanismo de inyección a fin de impedir la fuga de la sustancia a través de la abertura 12 alrededor de la aguja de la jeringuilla o el mecanismo de inyección y proporcionar una inyección estéril del agente en el lumen 10. Si se desea, pueden montarse en la abertura 12 insertarse adaptadores o collarines (no representados), a través de los cuales puede insertarse una aguja de jeringuilla o mecanismo de inyección y que forman un cierre ajustado alrededor de la aguja de la jeringuilla o el mecanismo de inyección. Después de la inyección de la sustancia en el dispositivo de suministro, la aguja de la jeringuilla o el mecanismo de inyección se retira de la abertura 12 y se sella la abertura 12. Esto puede realizarse proporcionando una cubierta movable (no representada) sobre la abertura 12 que puede retirarse para la inyección de la sustancia y colocarse de nuevo cuando se ha inyectado la sustancia. En una realización preferida, la abertura 12 está fabricada de un material inyectable autosellable a través del cual puede insertarse la aguja o el mecanismo de inyección y que se sella automáticamente cuando se retira la aguja o el mecanismo de inyección. Tales materiales son conocidos e incluyen, por ejemplo, caucho de silicona, elastómeros de silicona y poliolefina.
50

Una vez que se ha implantado el dispositivo en la localización deseada y se ha alojado la sustancia dentro del lumen 10, la sustancia puede suministrarse al ojo por un mecanismo de suministro.
55

En una realización, como se muestra en Fig. 3a, el mecanismo de suministro comprende una abertura de salida 16 localizada en el extremo distal 6 del miembro de cuerpo 2. Alternativamente, como se muestra en Fig. 3b, una pluralidad de aberturas de salida 16a localizadas en el extremo distal 6 del miembro de cuerpo 2 pueden formar el mecanismo de suministro. El número y tamaño de la(s) una o más aberturas de salida 16 pueden variar dependiendo de la tasa de
60

suministro deseada del agente y pueden ser determinados fácilmente por una persona con experiencia en la técnica. Las una o más aberturas de salida 16 están diseñadas de tal manera que la sustancia se difunda lentamente en lugar de ser expelida como una corriente fluida, lo cual puede deteriorar los tejidos delicados del ojo. Por ejemplo, en una realización, esto puede conseguirse, por ejemplo, disponiendo una cubierta o revestimiento interior (no representado) sobre la abertura de salida distal 16, en donde la cubierta o el revestimiento interior tiene una porosidad particular para el agente o en donde la cubierta o el revestimiento interior está fabricada(o) de una membrana, material matriz o material similar limitante de la difusión o tasa.

En otra realización, por ejemplo, como se muestra en Fig. 3c, el mecanismo de suministro comprende una pluralidad de aberturas 18 a lo largo del miembro de cuerpo 2. El número y tamaño de la(s) un o más aberturas 18 pueden variar dependiendo de la tasa de suministro deseada del agente y pueden ser determinados fácilmente por una persona con experiencia en la técnica. Adicionalmente, la localización de la pluralidad de aberturas 18 puede estar situada de tal modo que suministren la sustancia en una localización particular una vez que se ha implantado el dispositivo en el ojo. La pluralidad de aberturas 18 están diseñadas de tal manera que la sustancia se difunda lentamente en lugar de ser expelida como una corriente fluida, lo cual puede deteriorar los tejidos delicados del ojo. En esta realización, puede estar incluida también una abertura de salida 16 en el extremo distal 6 del miembro de cuerpo 2 como se ha descrito arriba.

En otra realización, el mecanismo de suministro comprende el material que forma el miembro de cuerpo 2. Por ejemplo, el material que forma el miembro de cuerpo 2 puede ser un material que es permeable o semi-permeable para la sustancia a suministrar. Tales materiales pueden variar dependiendo de la aplicación particular y de la sustancia a suministrar, y pueden ser determinados fácilmente por una persona con experiencia en la técnica. A modo de ejemplo, algunos materiales permeables adecuados pueden incluir policarbonatos, poliolefinas, poliuretanos, copolímeros de acrilonitrilo, copolímeros de poli(cloruro de vinilo), poliamidas, polisulfonas, poliestirenos, poli(fluoruros de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), polivinil-ésteres, polivinil-butirato, polivinil-acetato, poli(cloruros de vinilideno), poli(fluoruros de vinilideno), poliimidas, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, poliéteres, polite-trafluoretileno, policloroéteres, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(acetato de vinilo), nailons, celulosa, gelatina, cauchos de silicona y cauchos porosos.

El material particular utilizado para fabricar el miembro de cuerpo 2 puede seleccionarse de modo que proporcione una tasa de suministro particular de la sustancia, que puede ser fácilmente determinada por una persona con experiencia en la técnica. Adicionalmente, la tasa de suministro de la sustancia puede aumentarse o reducirse también por variación del porcentaje del miembro de cuerpo 2 formado del material permeable al agente. Así, por ejemplo, para proporcionar una tasa de suministro más lenta, el miembro de cuerpo 2 puede estar fabricado por 50% o menos de material permeable. Por ejemplo, el miembro de cuerpo 2 puede estar fabricado de 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o 50% de material permeable. Para una tasa de suministro más rápida, el miembro de cuerpo 2 puede estar fabricado de una proporción de material permeable mayor que 50%. Por ejemplo, el miembro de cuerpo 2 puede estar fabricado de 51%, 55%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100% de material permeable. Cuando una o más porciones del miembro de cuerpo 2, en lugar de la totalidad del miembro de cuerpo 2, está(n) fabricada(s) de un material permeable o semi-permeable, la localización del material permeable o semi-permeable puede estar situada de forma que suministre la sustancia en una localización particular una vez que el dispositivo se ha implantado en el ojo.

En otra realización, el miembro de cuerpo 2 está fabricado de un polímero sintético biodegradable que contiene micropartículas de la sustancia a suministrar. Así, en esta realización, a medida que se descompone el polímero, la sustancia a suministrar se libera en el ojo. El tiempo de liberación es función del polímero y de la forma y tamaño del miembro de cuerpo 2, y puede ser fácilmente determinado por una persona con experiencia ordinaria en la técnica. Tales polímeros biodegradables pueden variar dependiendo de la aplicación particular y pueden ser determinados fácilmente por una persona con experiencia en la técnica. A modo de ejemplo, algunos polímeros biodegradables adecuados pueden incluir poliésteres de peso molecular comprendido entre aproximadamente 4.000 y aproximadamente 100.000, homopolímeros y copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, policaprolactona, homopolímeros y copolímeros de polianhídridos tales como anhídrido del ácido tereftálico, bis(p-anhídrido) y poli(p-carboxifenoxi)-alquilo, homopolímeros y copolímeros de ácidos dicarboxílicos tales como ácido sebácico, adípico, oxálico, ftálico y maleico, compuestos polímeros de ácidos grasos polímeros tales como poliortoésteres de ácido polidodecanodioico, poli(alquil-2-cianoacrilato) tal como poli(hexil-2-cianoacrilato), colágeno (gelatina), poliacetales, diviniloxialquile-nos, polidihidropiranos, polifosfazenos, homopolímeros y copolímeros de aminoácidos tales como copolímeros de leucina y glutamato de metilo, polidioxinonas, polialquilciano-acetatos, polisacáridos y sus derivados tales como dextrano y ciclodextrano, celulosa e hidroximetil-celulosa.

En otra realización, en lugar de un solo lumen 10, el miembro de cuerpo no lineal 2 incluye una pluralidad de lúmenes 10a capaces de alojar y suministrar una pluralidad de sustancias. Así, por ejemplo, cada lumen 10a puede estar en comunicación fluida con una pluralidad de aberturas de 12a. Estas aberturas 12a son similares a la abertura única 12 arriba descrita (v.g. las aberturas 12a pueden incluir una cubierta que puede retirarse para la inyección de la sustancia y colocarse de nuevo cuando la sustancia ha sido inyectada, o las aberturas 12a pueden estar fabricadas de un material inyectable autosellable). Si se desea, los lúmenes 10a y las aberturas 12a pueden estar dispuestos de tal modo que cada lumen 10a puede llenarse con una sustancia diferente a través de las aberturas 12a correspondientes. Así, el dispositivo único puede utilizarse para suministrar más de una sustancia en caso deseado.

En una realización, la pluralidad de lúmenes 10a están situados en un anillo alrededor de la circunferencia exterior del miembro de cuerpo 2 como se muestra en Fig. 4b. 1a o las sustancias pueden inyectarse en los lúmenes 10a para suministro a través de un mecanismo de suministro, que puede ser cualquiera de los mecanismos de suministro arriba descritos o una combinación de los mecanismos de suministro arriba descritos.

En otra realización, una pluralidad de lúmenes 10a están agrupados dentro del miembro de cuerpo 2 como se muestra en Fig. 4c. La o las sustancias pueden inyectarse en los lúmenes 10a para suministro a través de un mecanismo de suministro. En esta realización, los lúmenes interiores 10a suministran preferiblemente sus sustancias alojadas a través de una o más aberturas 16, 16a localizadas cerca del extremo distal 6 del miembro de cuerpo 2, mientras que los lúmenes exteriores 10a localizados en la circunferencia exterior del miembro de cuerpo 2 pueden suministrar sus sustancias alojadas a través de una o más aberturas 16, 16a localizadas cerca del extremo distal 6 del miembro de cuerpo 2, una pluralidad de aberturas 18 a lo largo del miembro de cuerpo 2, y/o a través del material que forma el miembro de cuerpo 2 como se ha descrito arriba.

En otra realización adicional, el miembro de cuerpo 2 no lineal está formado por una pluralidad de tubos 20 agrupados y enrollados en una forma de espiral como se muestra en Fig. 4d. En esta realización, la o las sustancias a suministrar se inserta o se insertan en y se alojan dentro de la pluralidad de tubos huecos 20. La pluralidad de tubos 20 puede contener sustancias diferentes o la misma sustancia según se desee. Las sustancias se suministran luego por uno o más de los mecanismos de suministro expuestos anteriormente. Por ejemplo, en una realización, uno o más de los tubos 20 pueden tener una o más aberturas de salida 22 en sus extremos distales a través de las cuales pueden suministrarse la o las sustancias. Uno o más tubos 20 pueden tener también una pluralidad de aberturas 24 a lo largo de sus longitudes a través de las cuales pueden suministrarse la o las sustancias. Todavía más, uno o más tubos 20 pueden estar fabricados de un material permeable o semi-permeable para la sustancia contenida dentro de los tubos 20. De este modo, es posible que cada tubo 20 tenga uno o más de los diversos tipos de mecanismos de suministro y, además, es posible que diferentes tubos tengan diferentes tipos de mecanismos de suministro. De esta manera, cada tubo 20 puede estar diseñado para proporcionar el tipo óptimo de suministro basado en la sustancia a suministrar, la localización de suministro y la tasa de suministro deseada.

En otra realización, una pluralidad de sustancias pueden ser suministradas por un solo dispositivo proporcionando un miembro de cuerpo 2 con un lumen 10 que tenga divisores impermeables 25 localizados a lo largo de la longitud del lumen 10 como se muestra, por ejemplo, en Fig. 5a. Así, el lumen 10 podría contener una pluralidad de compartimientos 26, cada uno de los cuales podría estar lleno con una sustancia diferente. Estos compartimientos 26 podrían llenarse antes de la inserción a través de una abertura 32 localizada, por ejemplo, en el borde de cada compartimiento 16 como se muestra en Fig. 5b. En otra realización, el dispositivo puede llenarse después que se ha implantado proporcionando una pluralidad de conductos 30 cada uno de los cuales está en comunicación fluida con un compartimiento 25 correspondiente. Estos conductos 30 pueden estar localizados dentro de la pared del miembro de cuerpo 2, a lo largo de la circunferencia del miembro de cuerpo 2, por ejemplo, como se muestra en Fig. 5c. Las sustancias podrían inyectarse luego a través de una pluralidad de aberturas 34a, 34b, 34c, 34d, 34e, cada una de ellas en comunicación fluida con un conducto 30 correspondiente. Así, una sustancia podría inyectarse en el primer compartimiento 26a inmediatamente por debajo del reborde o casquete 8 por una abertura 34a en el centro del reborde o casquete 8, que suministra la sustancia directamente al primer compartimiento 26a. Una sustancia inyectada en la segunda abertura 36b, podría fluir a través del conducto 30 y fluir a través de una abertura practicada en la pared del miembro de cuerpo 2 al segundo compartimiento 26b, y así sucesivamente.

La sustancia inyectada en cada uno de los compartimientos 26a, 26b, 26c, 26d, 26e, se suministra luego al ojo por un mecanismo de suministro, que puede ser uno o más de los mecanismos de suministro arriba descritos. Por ejemplo, la sustancia contenida en el compartimiento 26a puede suministrarse a través de una o más aberturas 36 en las paredes del compartimiento 26a. El compartimiento 26b podría fabricarse de un material que es permeable o semi-permeable para la sustancia contenida en el compartimiento 26b de tal modo que la sustancia contenida en el compartimiento 26b puede ser suministrada por difusión a través de las paredes del compartimiento. Tales materiales se han expuesto anteriormente y pueden ser fácilmente determinados por las personas con experiencia en la técnica dependiendo de la sustancia contenida en el compartimiento a suministrar y la tasa de suministro deseada de la sustancia. La sustancia contenida en el compartimiento 26e, localizada en el extremo del miembro de cuerpo no lineal 2 podría suministrarse por una abertura de salida (no representada) localizada en el extremo distal del compartimiento 26e y, asimismo, podría ser suministrada por una pluralidad de aberturas (no representadas) en las paredes del compartimiento 26e. De esta manera, cada compartimiento puede estar diseñado para el suministro óptimo de la sustancia particular alojada dentro del compartimiento.

En otra realización, cada compartimiento 26a, 26b, 26c, 26d, 26e está diseñado para “abertura” o activación selectiva por un láser (por calor o fotodisrupción). Por ejemplo, podría utilizarse un láser para crear aberturas en las paredes del compartimiento 26a, 26b, 26c, 26d, o 26e deseado cuando debe suministrarse la sustancia particular. Como tal, la liberación de cada sustancia podría ser controlada a demanda por un médico.

En otra realización adicional, un sistema accionado a bomba (v.g. resorte, impulsado por gas, nitinol, piezoeléctrico, osmótico) (no representado) incluido está acoplado al dispositivo, permitiendo un suministro más sostenido. En esta realización, los uno o más lúmenes 10, 10a pueden rellenarse por inyección en el o los lúmenes 10, 10a propiamente dichos o a través de un conducto externo. Por ejemplo, un dispositivo de bomba y depósito separado que aloja una o más sustancias (no representadas) podría estar localizado dentro del ojo o a distancia (por ejemplo detrás de la

oreja por vía subcutánea). Si la bomba y el depósito están localizados detrás de la oreja, un conducto entre la bomba y el dispositivo de suministro dentro del ojo podría pasar por vía subcutánea al interior de la órbita, subconjuntivamente y a través de la esclerótica a la cámara posterior. El conducto debe tener suficiente holgura para permitir los movimientos oculares sin desplazamiento del conducto.

Para soporte estructural añadido, el dispositivo de suministro puede incluir además un sostén no biodegradable (no representado) localizado a lo largo del miembro de cuerpo no lineal 2. Por ejemplo, en una realización, uno o más miembros delgados semejantes a alambres, fabricados de un material no biodegradable, pueden estar localizados dentro de las paredes del miembro de cuerpo 2 o, por ejemplo, en el centro de la agrupación de tubos 20 representada en Fig. 4d. Tales materiales no biodegradables son bien conocidos y pueden ser fácilmente determinados por una persona con experiencia en la técnica. A modo de ejemplo, algunos polímeros no biodegradables adecuados pueden incluir, por ejemplo, polimetacrilato de metilo, un elastómero de silicona, o caucho de silicona. Otros polímeros no erosionables biocompatibles adecuados que pueden utilizarse en la fabricación del miembro de cuerpo 2 pueden incluir poliolefinas tales como polipropileno y polietileno, homopolímeros, y copolímeros de acetato de vinilo tales como copolímero etileno-acetato de vinilo, poli(cloruros de vinilo), homopolímeros y copolímeros de acrilatos tales como poli(metacrilato de etilo), poliuretanos, polivinilpirrolidona, 2-pirrolidona, poliacrilonitrilo-butadieno, policarbonatos, poliamidas, fluoropolímeros tales como politetrafluoretileno y poli(fluoruro de vinilo), poliestirenos, homopolímeros y copolímeros de estireno-acrilonitrilo, acetato de celulosa, homopolímeros y copolímeros de acrilonitrilo-butadieno-estireno, polimetilpenteno, polisulfonas, poliésteres, poliimidas, caucho natural, poliisobutileno, polimetilestireno y otros polímeros biocompatibles no erosionables similares.

En otra realización, el dispositivo de suministro 1 incluye un sostén (no representado) fabricado de un material con memoria de forma arriba descrito. En esta realización, por ejemplo, el miembro de cuerpo 2 puede estar fabricado de cualquiera de los materiales arriba descritos. En una realización, por ejemplo, el miembro de cuerpo 2 está fabricado de un material flexible y de un sostén con memoria de forma localizada dentro de la pared del miembro de cuerpo 2, por ejemplo, en el centro de una agrupación de tubos 20 representada en Fig 4d. Así, el sostén, junto con la porción de cuerpo del dispositivo, se deforma primeramente para adquirir una forma que hace más fácil su inserción en el ojo, tal como una forma lineal. El sostén mantendrá el dispositivo en esta forma deformada. Después que el dispositivo se ha insertado en el ojo, el sostén, junto con la porción de cuerpo del dispositivo, retornará luego a la forma recordada.

Las dimensiones del dispositivo de suministro dependerán de la aplicación propuesta del dispositivo, y serán fácilmente evidentes para las personas que tienen experiencia ordinaria en la técnica. A modo de ejemplo, cuando el dispositivo de suministro se utiliza para suministrar sustancias a la cámara posterior del ojo, el dispositivo está diseñado con preferencia para inserción a través de una pequeña incisión que requiere pocas suturas o que no requiere sutura alguna para el cierre de la esclerótica a la conclusión del procedimiento. Como tal, el dispositivo se inserta con preferencia a través de una incisión que tiene una sección transversal no mayor que aproximadamente 1 mm, v.g. comprendida entre aproximadamente 0,25 mm y aproximadamente 1 mm de diámetro, más preferiblemente menor que 0,5 mm de diámetro. Como tal, la sección transversal del tubo que forma el miembro de cuerpo 2, o la agrupación de tubos 20 como se muestra en Fig. 4d, es con preferencia no mayor que aproximadamente 1 mm, estando comprendida con preferencia entre aproximadamente 0,25 mm y aproximadamente 1 mm de diámetro y, más preferiblemente, no es mayor que 0,5 mm. Si el tubo que forma el miembro de cuerpo 2 no es cilíndrico, puede utilizarse una dimensión máxima de la sección transversal que se aproxime al diámetro para este propósito. Cuando se utiliza para suministrar agentes a la cámara posterior del ojo, el miembro de cuerpo 2 tiene con preferencia una longitud desde su extremo proximal 4 a su extremo distal 6 que es menor que aproximadamente 1,5 cm, v.g. comprendida entre aproximadamente 0,5 cm y aproximadamente 1,5 cm, de tal manera que cuando el reborde o casquete 8 está en contacto con la superficie exterior del ojo, el mecanismo de suministro está posicionado cerca de la cámara posterior del ojo.

El uso del dispositivo de suministro de la presente invención puede comprenderse adicionalmente a partir de la exposición que sigue relativa a un método de tratamiento de enfermedades crónicas del ojo por liberación sostenida del agente terapéutico al ojo y con referencia a Figs. 1-7.

El dispositivo de suministro se utiliza generalmente por el procedimiento siguiente: el dispositivo de suministro se prepara, sea vacío o alojando la sustancia a suministrar.

En una realización, se practica una incisión para proporcionar acceso al sitio de tratamiento. Por ejemplo, cuando se utiliza para suministrar un agente terapéutico a la cámara posterior del ojo, se crea una esclerotomía para inserción del dispositivo de suministro. Pueden utilizarse técnicas convencionales para la creación de la esclerotomía. Tales técnicas requieren la disección de la conjuntiva 44 y la creación de incisiones esclerales en la pars plana a través de la esclerótica 46. Como se muestra en Fig. 7, la disección de la conjuntiva 44 implica típicamente la retirada de la conjuntiva 44 alrededor del ojo 42 a fin de dejar al descubierto grandes áreas de la esclerótica 46 y la sujeción o el aseguramiento de la conjuntiva 44 en dicho estado retirado (posición normal de la conjuntiva representada en trazos imaginarios). Dicho de otro modo, la esclerótica 46 no se deja al descubierto únicamente en las áreas en que deben practicarse las incisiones esclerales en la pars plana. Los instrumentos quirúrgicos utilizados en el procedimiento se pasan luego a través de estas incisiones. Por tanto, las incisiones creadas para el procedimiento deben hacerse suficientemente grandes para acomodar los instrumentos requeridos para el procedimiento. Alternativamente, durante este procedimiento, en lugar de hacer una incisión a través de la cual se inserta el dispositivo, el extremo distal 6 puede estar apuntado o biselado y utilizarse para crear la incisión.

ES 2 312 456 T3

Alternativamente, la creación de la esclerotomía puede realizarse por el uso de un dispositivo y método de alineamiento, tal como el descrito en U.S. 7.077.848 B1 (U.S.S.N. 09/523.767) que permite métodos quirúrgicos sin sutura y dispositivos para los mismos. En particular, dichos métodos y dispositivos no requieren el uso de suturas para sellar las aberturas a través de las cuales se insertan los instrumentos. Los dispositivos de alineamiento se insertan a través de la conjuntiva y la esclerótica para formar una o más aberturas de entrada. Preferiblemente, los dispositivos de alineamiento son cánulas metálicas o de poliimida a través de las cuales se insertan en el ojo los instrumentos quirúrgicos utilizados en el procedimiento.

El miembro de cuerpo 2 se inserta luego en el ojo. Por ejemplo, en realizaciones en las que el miembro de cuerpo 2 tiene una forma espiral, el miembro de cuerpo 2 se inserta en el ojo por enroscado o torsión del miembro de cuerpo 2 en el ojo hasta que el reborde o casquete 8 está en contacto con la superficie exterior del ojo. En realizaciones en las cuales el miembro de cuerpo 2 o un sostén del miembro de cuerpo está fabricado en un material con memoria de forma, el material con memoria de forma se enfría primeramente a una temperatura a la cual es estable la fase de martensita y el dispositivo se deforma, por ejemplo, en una forma lineal. El dispositivo se inserta luego en el ojo. Para devolver el dispositivo a su forma de memoria, el dispositivo se deja sin restricción y se calienta simplemente a una temperatura por encima de la temperatura de la fase martensítica. Por ejemplo, el material con memoria de forma puede calentarse por medio de un láser para hacer volver el dispositivo a una temperatura superior a la temperatura de la fase martensítica. El material con memoria de forma puede seleccionarse también de tal manera que la temperatura de la fase martensítica sea inferior a la temperatura del cuerpo a fin de que el material se enfríe simplemente por debajo de la temperatura corporal, se deforme a una forma lineal y se inserte en el ojo. A continuación, a medida que el material se calienta dentro del ojo a la temperatura corporal, el dispositivo retorna a su forma recordada.

Después que el dispositivo se inserta en el ojo, el reborde o casquete 8 puede suturarse luego o asegurarse de cualquier otro modo a la esclerótica a fin de retener el dispositivo de suministro en su lugar. Si se utiliza una cubierta para cerrar la o las aberturas 12, 12a, la misma se retira en este momento, y en caso de ser utilizado, un collar para proporcionar un ajuste sin holgura alrededor de la jeringuilla u otro mecanismo de inyección se monta en la o las aberturas 12, 12a. La jeringuilla u otro mecanismo de inyección se conecta luego a la o las aberturas 12, 12a para inyección de la(s) una o más sustancias en el dispositivo de suministro. Si la o las aberturas 12, 12a se componen de un material inyectable autosellable a través del cual puede insertarse la aguja de una jeringuilla u otro mecanismo de inyección y que se sella automáticamente cuando se retira la aguja u otro mecanismo de inyección, la aguja u otro mecanismo de inyección se inserta simplemente a través de la abertura y se inyecta la sustancia. Después de la inyección, la conjuntiva puede ajustarse para cubrir el reborde o casquete 8 del dispositivo.

Cuando el dispositivo se utiliza para suministrar agentes al ojo para el tratamiento de una diversidad de afecciones oculares tales como, por ejemplo, desprendimiento de retina, oclusiones, retinopatía proliferativa, retinopatía diabética, inflamaciones tales como uveítis, coroiditis y retinitis, enfermedad degenerativa, enfermedades vasculares y diversos tumores que incluyen neoplasmas, algunas sustancias adecuadas para suministro al ojo pueden incluir, por ejemplo, antibióticos tales como tetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, ciprofloxacino, tobramicina, gentamicina, eritromicina y penicilina; antifúngicos tales como anfotericina B y miconazol; antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametizol, y sulfisoxazol, nitrofurazona y propionato de sodio; antivirales, tales como idoxuridina, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir e interferón; agentes antibacterianos tales como nitrofurazona y propionato de sodio; antialérgicos tales como cromoglicato de sodio, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetirizina, piridamina y profenpiridamina; antiinflamatorios tales como hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona 21-fosfato, fluocinolona, medrisona, metilprednisolona, metilprednisolona-21-fosfato, acetato de prednisolona, fluorometalona, betametasona y triamcinolona; anti-inflamatorios no esteroideos tales como salicilato, indometazina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno y piroxicam; descongestivos tales como fenilefrina, nafazolina y tetrahidrozolina; mióticos y anti-colinesterasa tales como pilocarpina, salicilato, carbachol, cloruro de acetilcolina, fisostigmina, eserina, fluorofosfato de diisopropilo, fosfolina-yodo, y bromuro de demecario; midriáticos tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina, e hidroxianfetamina; simpatomiméticos tales como epinefrina; antineoplásicos tales como carmustina, cisplatino y fluorouracilo; fármacos inmunológicos tales como vacunas e inmunoestimulantes; agentes hormonales tales como estrógenos, estradiol, progestacionales, progesterona, insulina, calcitonina, hormona paratiroidea y factor de liberación de vasopresina del hipotálamo; bloqueadores beta-adrenérgicos tales como maleato de timolol, levobunolol.HCl y betaxolol.HCl; factores de crecimiento tales como factor de crecimiento epidérmico; factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor beta del crecimiento transformante, somatotropina y fibronectina; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como diclorofenamida, acetazolamida y metazolamida; inhibidores de la angiogénesis tales como angiostatina, anecortave-acetato, trombospondina, y anticuerpo anti-VEGF; y otros agentes terapéuticos tales como prostaglandinas, antiprostaglandinas y precursores de prostaglandinas.

En algunas aplicaciones, pueden incluirse adicionalmente aditivos en la sustancia y, por ejemplo, algunos aditivos adecuados pueden incluir agua, solución salina, dextrosa, excipientes, conservantes, agentes estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y otros materiales similares.

Una vez que el agente terapéutico ha sido suministrado al área de tratamiento, el dispositivo de suministro puede rellenarse para suministro ulterior o retirarse si la dosis requerida del agente ha sido suministrada para el tratamiento de la afección.

ES 2 312 456 T3

La invención puede ser útil en otras regiones de acceso limitado tales como el oído interno.

La presente invención incluye también kits que comprenden uno o más dispositivos de la invención, envasados en condiciones estériles. Los kits pueden incluir también, por ejemplo, uno o más miembros de cuerpo 2, medios
5 para suturar o asegurar el dispositivo en la esclerótica, etc. para uso con el dispositivo, envasados preferiblemente en condiciones estériles, y/o instrucciones escritas para uso del dispositivo y otros componentes del kit.

La descripción que antecede de la invención es meramente ilustrativa de la misma, y debe entenderse que pueden realizarse variaciones y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención como se expone en las reivindicacio-
10 nes siguientes.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo implantable para suministro de fármacos oculares que comprende:

un miembro de cuerpo implantable de forma no lineal que tiene un extremo proximal y un extremo distal, comprendiendo dicho miembro de cuerpo implantable una forma espiral,

siendo dicho medio del cuerpo implantable en el ojo de un paciente.

2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el medio del cuerpo tiene una dimensión máxima de sección transversal de aproximadamente 0,25 mm a aproximadamente 1 mm.

3. El dispositivo de la reivindicación 1 ó 2, en donde al menos una porción del miembro de cuerpo del dispositivo está fabricada de un material con memoria de forma.

4. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el dispositivo comprende adicionalmente un agente terapéutico para ser suministrado al ojo de un paciente.

5. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el miembro de cuerpo comprende un polímero que comprende una sustancia terapéutica que debe suministrarse al ojo de un paciente.

6. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el miembro de cuerpo comprende una pluralidad de lúmenes que se extienden a través de un miembro de cuerpo para alojamiento de al menos una sustancia a suministrar.

7. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el miembro de cuerpo tiene un extremo proximal y un extremo distal, y el dispositivo comprende adicionalmente un reborde o casquete en el extremo proximal del miembro de cuerpo.

8. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde al menos una porción del miembro de cuerpo comprende un material polímero biodegradable.

9. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el miembro de cuerpo tiene un extremo proximal y un extremo distal, y en donde el extremo distal del miembro de cuerpo está adaptado para perforar el ojo durante la inserción en el ojo.

10. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la forma de sección transversal del miembro de cuerpo es circular.

11. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde al menos una porción del miembro de cuerpo está fabricada con un material con memoria de forma, con lo cual el miembro de cuerpo puede deformarse a una forma que permite la inserción más fácil del dispositivo en el ojo y con lo cual el dispositivo vuelve a una forma recordada no lineal después de su inserción en el ojo.

12. El dispositivo de la reivindicación 3 ó 11, en donde el material con memoria de forma se selecciona de aleaciones con memoria de forma y polímeros con memoria de forma.

13. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el fármaco se selecciona de inhibidores de la angiogénesis.

14. El dispositivo de la reivindicación 13, en donde los inhibidores se seleccionan de angiostatina, anecortave-acetato, trombospondina, y anticuerpo anti-VEGF.

15. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el fármaco se selecciona de anti-inflamatorios y anti-inflamatorios no esteroideos.

16. El dispositivo de la reivindicación 15, en donde el fármaco es un anti-inflamatorio seleccionado de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, dexametasona-21-fosfato, fluocinolona, medrisona, metilprednisolona, prednisolona 21-fosfato, prednisolona-acetato, fluorometalona, betametasona y triamcinolona.

17. El dispositivo de la reivindicación 16, en donde el fármaco se selecciona de metilprednisolona, prednisolona 21-fosfato y prednisolona-acetato.

18. El dispositivo de la reivindicación 16, en donde el fármaco es triamcinolona.

19. El dispositivo de la reivindicación 15, en donde el fármaco es un anti-inflamatorio no esteroide seleccionado de salicilato, indometazina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno y piroxicam.

ES 2 312 456 T3

20. Un kit de dispositivo médico, que comprende uno o más de los dispositivos de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, uno o más de los dispositivos envasado(s) en condiciones estériles.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

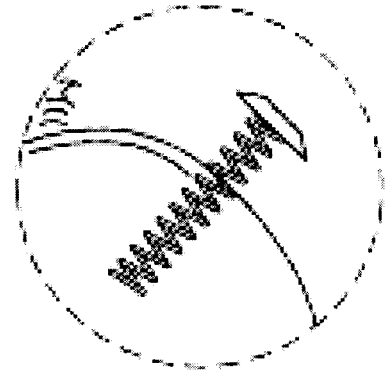


FIG. 1A

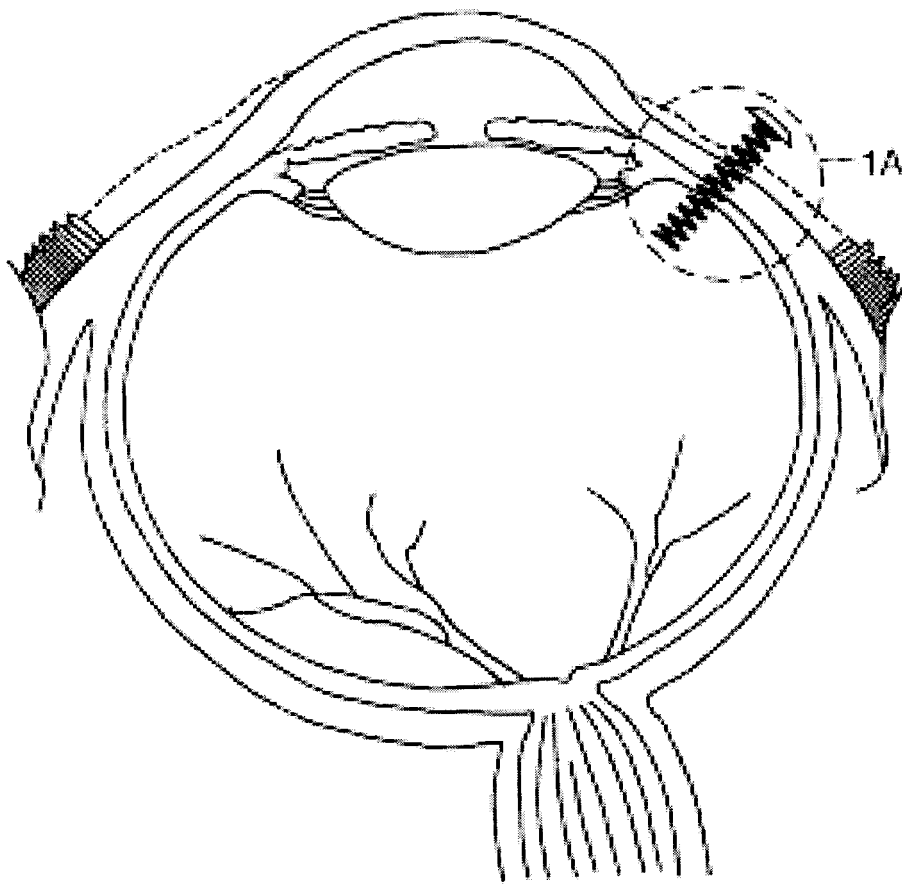
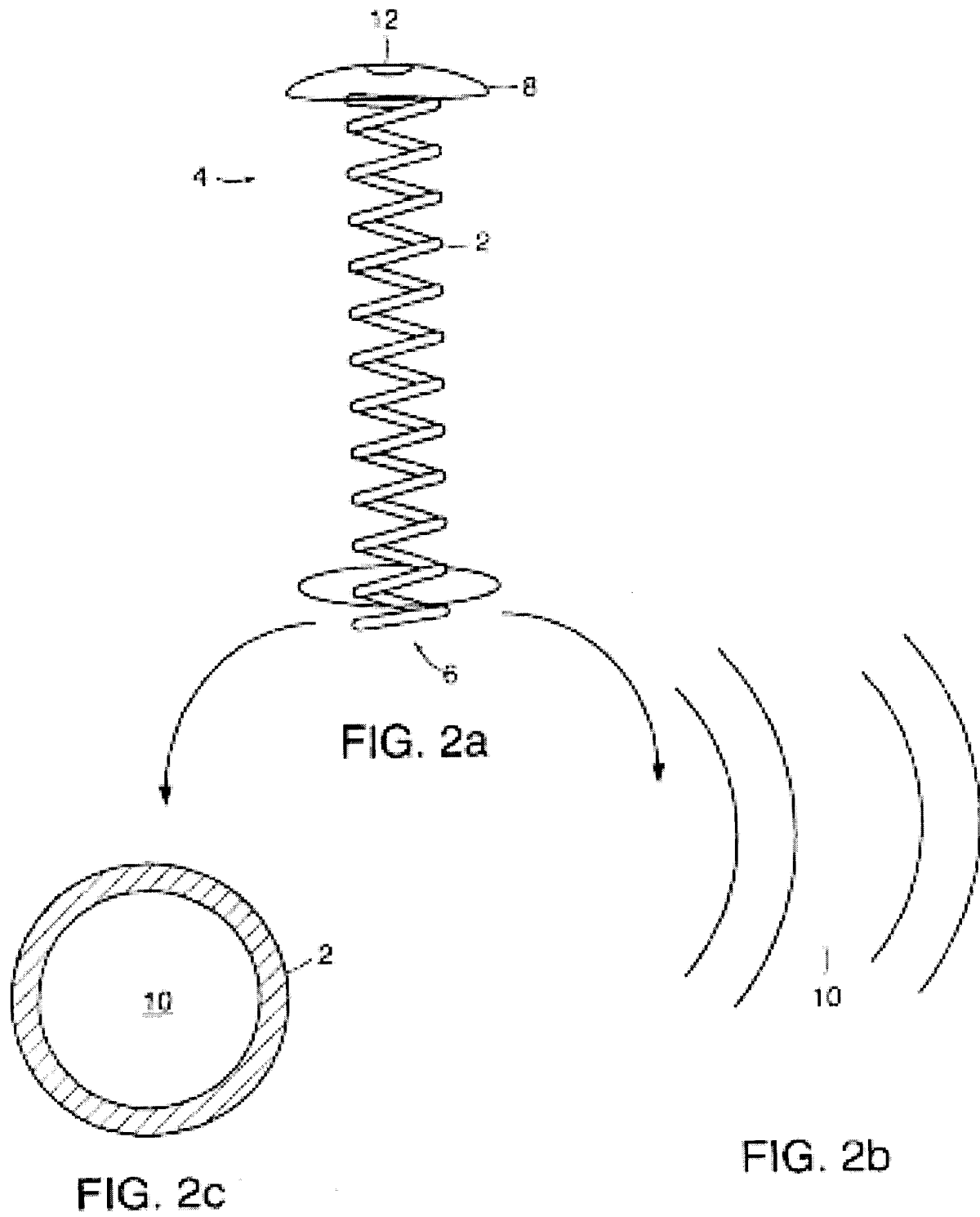


FIG. 1



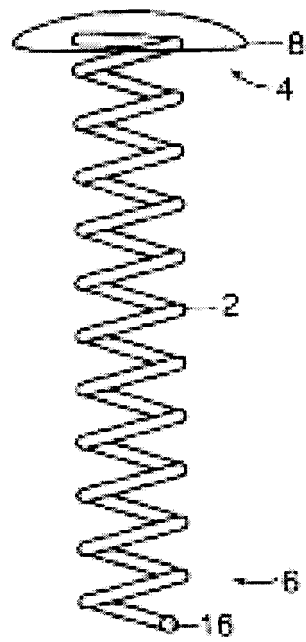


FIG. 3a

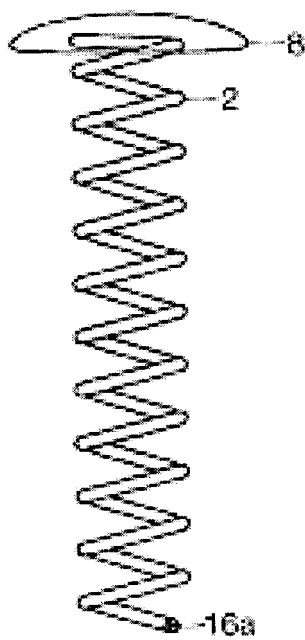


FIG. 3b

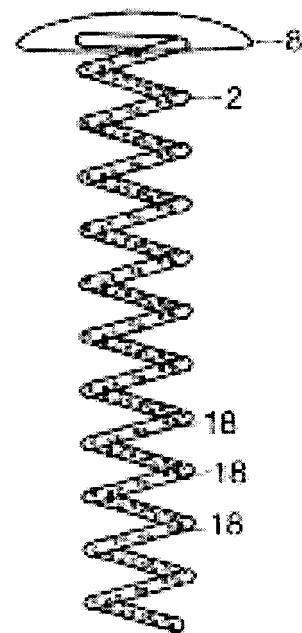


FIG. 3c

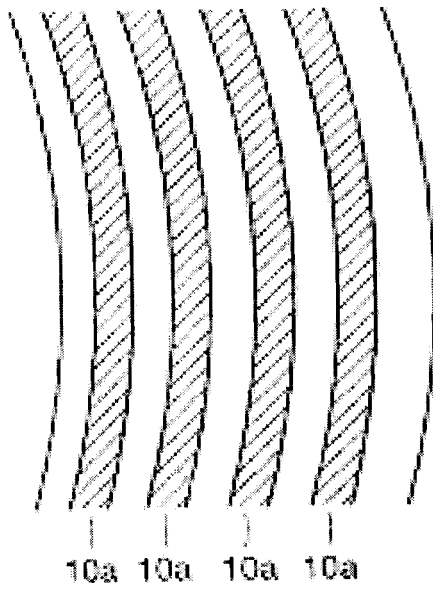


FIG. 4a

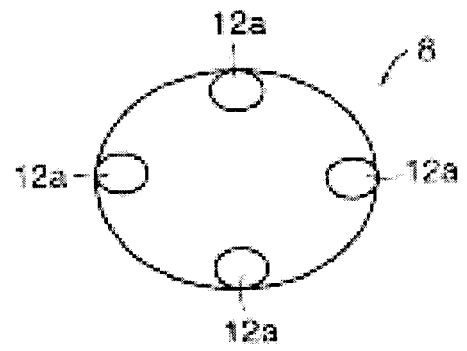


FIG. 4b-1

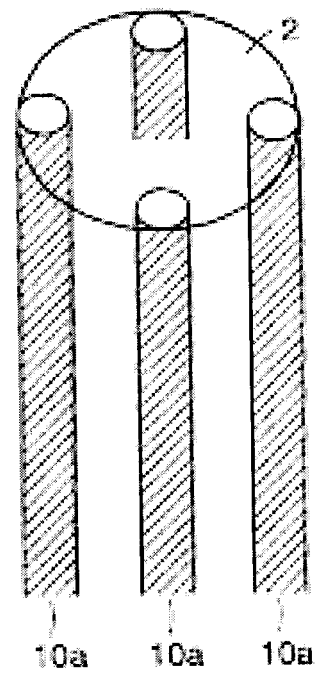


FIG. 4b

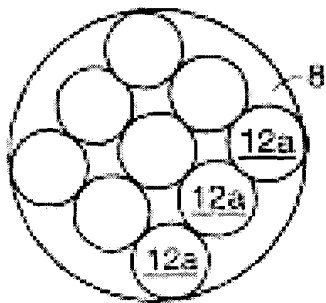


FIG. 4c-1

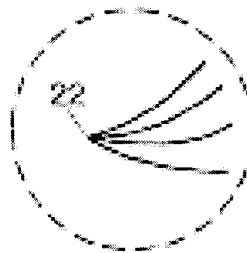


FIG. 4d-1

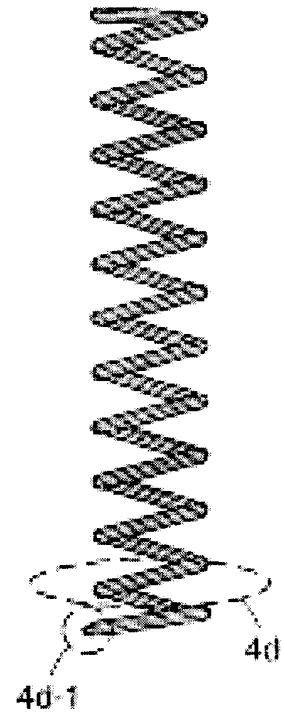


FIG. 4d-2

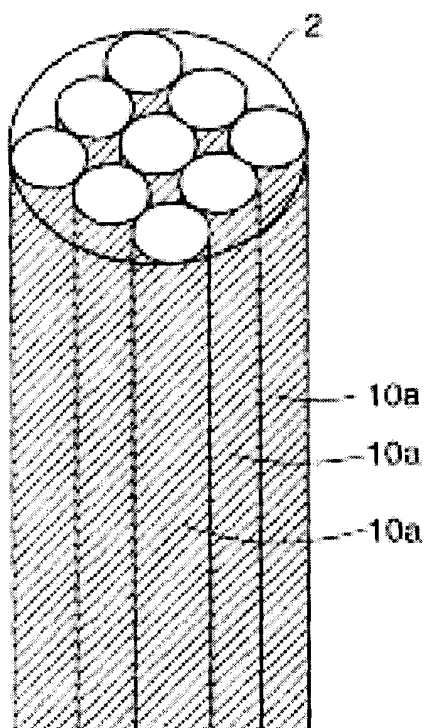


FIG. 4c

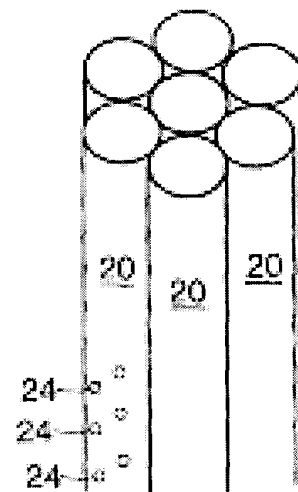


FIG. 4d

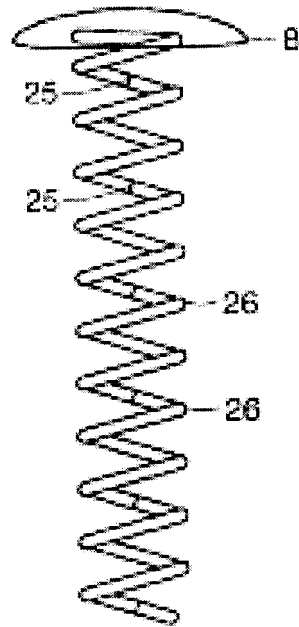


FIG. 5a

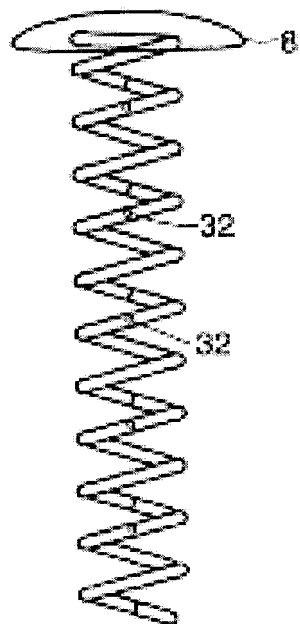


FIG. 5b

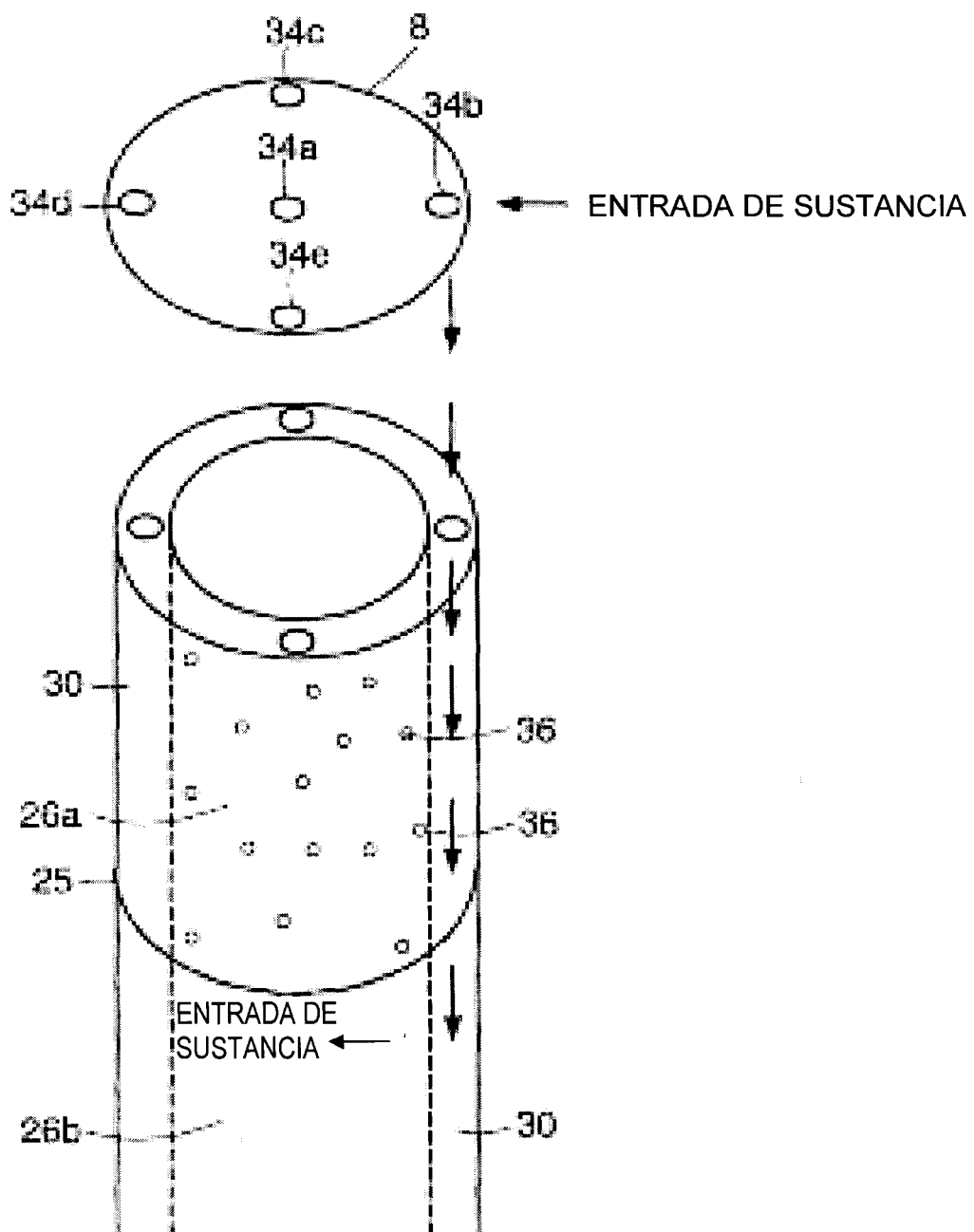


FIG. 5c

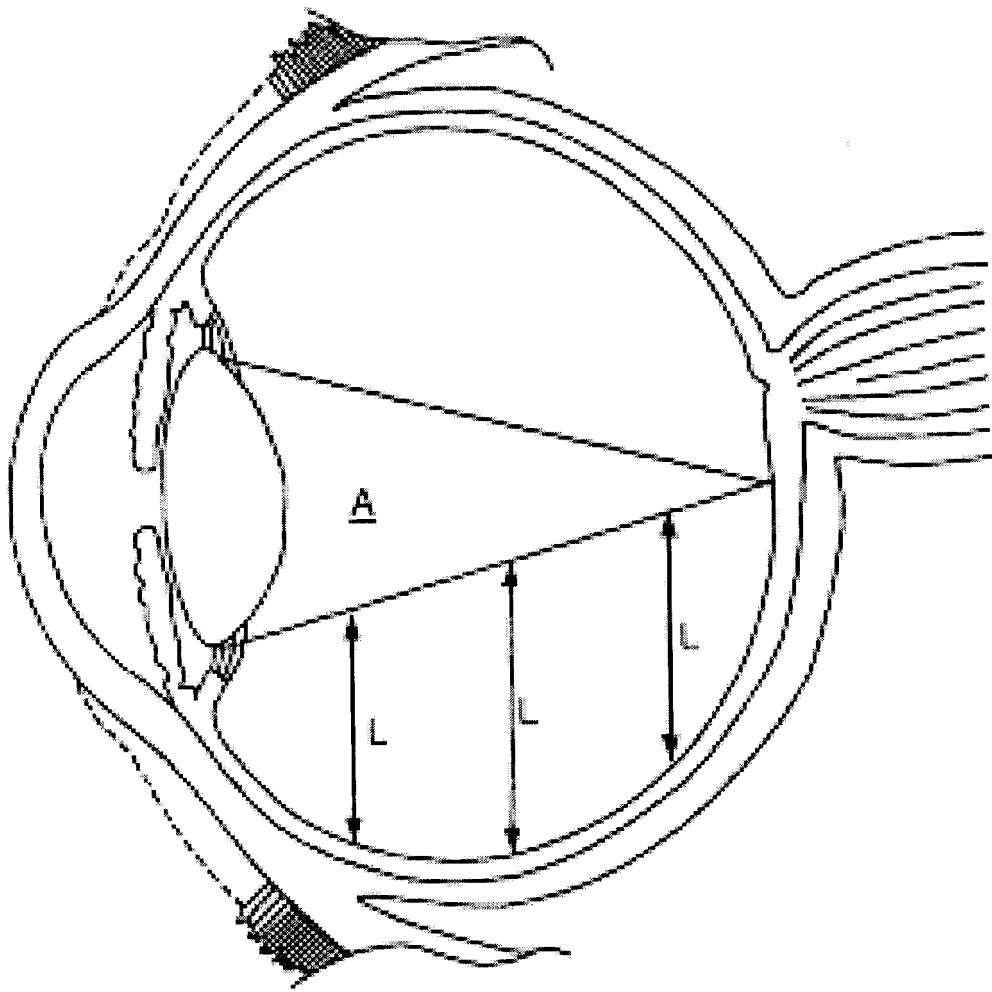


FIG. 6

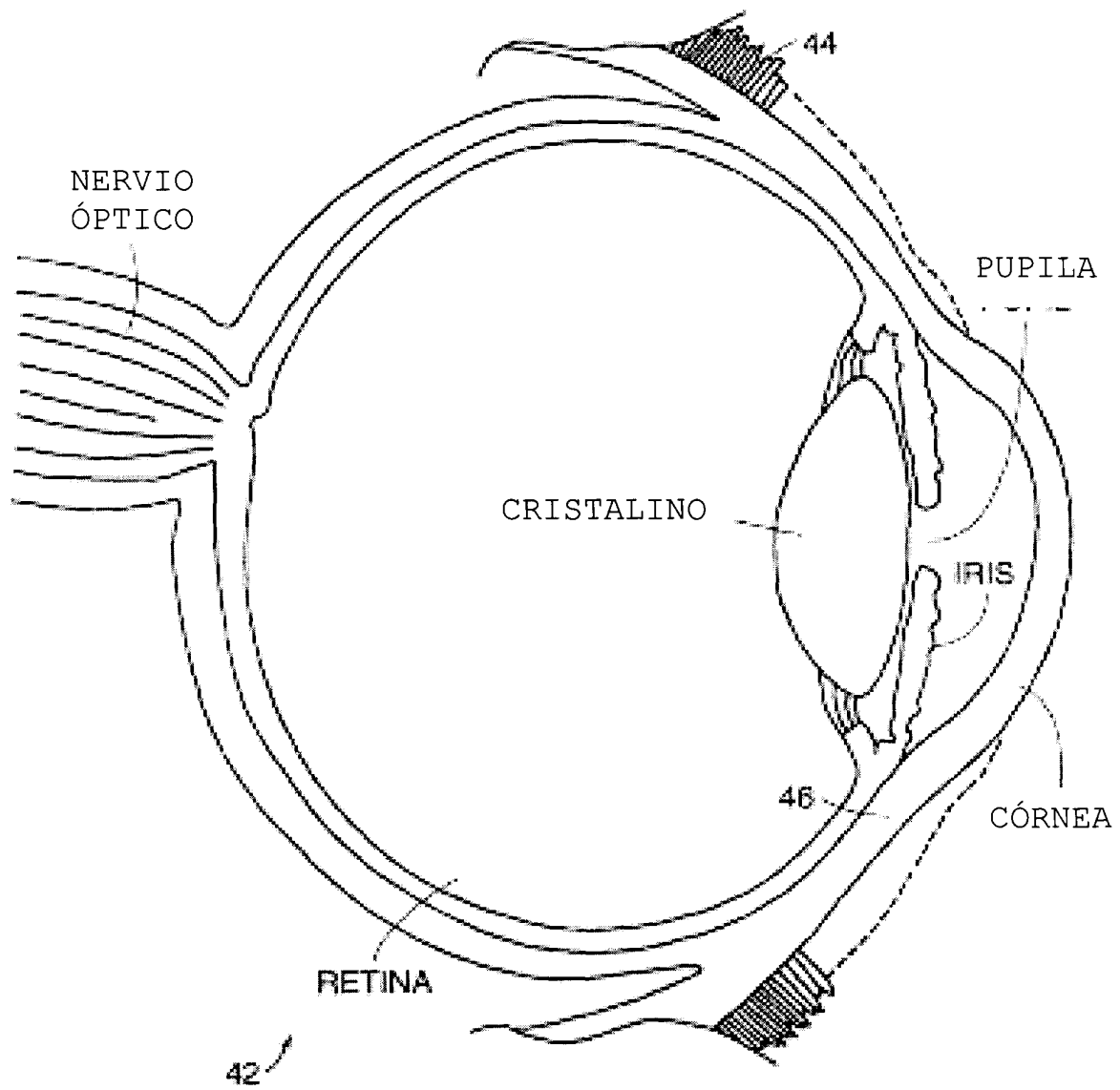


FIG. 7