



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 621**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05740578 .9**

96 Fecha de presentación : **04.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1796624**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Uso de una composición viscoelástica para tratar la presión intraocular incrementada.**

30 Prioridad: **05.05.2004 SE 0401182**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.10.2011

73 Titular/es: **Q-MED AB.**
Seminariegaten 21
752 28 Uppsala, SE

72 Inventor/es: **Ågerup, Bengt**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Uso de una composición viscoelástica para tratar la presión intraocular incrementada

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere al campo de la medicina. Más particularmente, la invención concierne al campo de la oftalmología. La invención proporciona un nuevo método de tratar la presión intraocular incrementada (IOP) en el ojo de un humano o un animal y un medicamento, tal como un dispositivo médico, que es útil en el método.

Antecedentes de la invención

- 10 El glaucoma es provocado por una serie de diferentes enfermedades del ojo que, en la mayoría de los casos, producen presión incrementada dentro del ojo. Esta presión elevada es provocada por una acumulación de fluido en el ojo y, a medida que pasa el tiempo, provocará daños en el nervio óptico.

El glaucoma puede ser tratado diariamente con medicamentos con el fin de regular hacia abajo la producción del humor acuoso o incrementar el flujo de salida del humor acuoso. Alternativamente, el glaucoma puede ser tratado con cirugía a fin de permitir el drenaje del humor acuoso y reducir así la IOP.

- 15 La cirugía con láser (trabeculoplastia con láser) es actualmente la principal técnica quirúrgica empleada. Esta intervención no invasiva lleva entre 10 y 20 minutos, es indolora y puede realizarse en la consulta del médico o en una instalación de pacientes externos. El calor intenso del láser hace que algunas áreas del drenaje del ojo se encojan, dando como resultado áreas adyacentes que se estiran abriéndose y que permiten que el fluido se drene más fácilmente. Son pocas las complicaciones, lo cual es la razón de que esta intervención haya llegado a ser cada vez más popular.

- 20 La técnica quirúrgica invasiva mayor es una intervención de filtración de glaucoma denominada trabeculectomía. En esta intervención, el cirujano hace una abertura retirando una pequeña sección de la malla trabecular, el drenaje del ojo. Se alcanza la cámara anterior por penetración de la esclerótica y puede liberarse fluido acuoso hacia un espacio subconjuntivo. Esta intervención se realiza usualmente con anestesia local. En algunos pacientes, la cirugía es efectiva en alrededor de 80-90% para reducir la presión. Aunque la trabeculectomía es una intervención quirúrgica relativamente segura, alrededor del 30-50% de los pacientes desarrollan cataratas en los cinco años siguientes a la cirugía. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes requieren cirugía adicional.

- 30 Las técnicas quirúrgicas más nuevas, tales como la viscocanalostomía y la esclerectomía profunda, evitan la penetración de la malla trabecular (DH Johnson and M Johnson, Glaucoma surgery and aqueous outflow: how does non-penetrating glaucoma surgery work?, Arch Ophthalmol (2002) 120(1): 67-70). En la viscocanalostomía, se utilizan composiciones de ácido hialurónico altamente viscosas para impedir la curación y la cicatrización postoperatoria del canal que se forma dentro del tejido. Esta intervención reduce complicaciones vistas con la trabeculectomía. La viscocanalostomía implica la creación de un colgajo escleral grande (después de la apertura conjuntiva) de alrededor de un tercio del espesor escleral; la realización de una segunda escisión escleral dentro del primer colgajo hasta una capa escleral delgada que cubre la coroides; la preparación de este colgajo dentro del conducto de Schlemm (destechado) y dentro de la córnea, creando así una "ventana de Descemet"; la expansión del canal de Schlemm con ácido hialurónico; y la sutura del primer colgajo escleral. Los muchos pasos hacen que la intervención sea difícil y consuma tiempo.

- 40 En una minoría de pacientes, se insertan diversos tipos de implantes de drenaje hechos, entre otros, de metal, plástico, silicona o colágeno. Estos pueden ayudar a evitar la inflamación y la formación de cicatrices que impidan el drenaje exitoso del fluido acuoso.

Opcionalmente, la curación del canal creado y la formación de cicatrices pueden impedirse por la adición de productos químicos, tales como Mitomicina C y 5-fluorouracilo (5-FU).

La publicación de la solicitud de patente US 2002/0072673 A1 y las patentes US 5.360.399 y 6.375.642 B1 se ocupan de la viscocanalostomía.

- 45 La patente US 6.558.342 B1 describe un tubo intraocular que, tras la implantación, puede utilizarse para inyectar fluido o material viscoelástico dentro de la cámara anterior o bajo la conjuntiva.

La patente US 6.142.969 describe la implantación de un dispositivo de desvío de fluido dentro de la cámara anterior. Durante la intervención, se crea un canal que, opcionalmente, se llena temporalmente con una sustancia viscoelástica para impedir el reflujo de humor acuoso antes de que se inserte el dispositivo.

- 50 La patente US 5.360.425 describe la inserción de una aguja en el espacio subconjuntivo y la infusión de un fluido, tal como hialuronato de sodio. A continuación, se crea una fístula por ablación de la esclerótica empleando pulsos de láser procedentes de una fibra óptica.

La patente US 4.955.883 describe que puede perpetuarse una fístula en la esclerótica utilizando una combinación de goniopuntura y cauterización. Durante esta intervención, la cámara anterior puede llenarse con un material viscoelástico.

5 La patente US 4.716.154 describe que puede utilizarse un gel de ácido hialurónico reticulado como sustitutivo del humor vítreo. La patente US 5.092.837 describe que puede instilarse una sustancia viscoelástica en la cámara anterior para impedir el colapso durante la inserción de un implante permanente. La patente US 5.811.453 describe que la inyección de materiales viscoelásticos en la cámara anterior mejora las condiciones inflamatorias que resultan de la cirugía de filtración del glaucoma.

10 El documento EP 1 129 683 A1 describe composiciones inyectables de gel de ácido hialurónico que sean útiles como cuerpos vítreos artificiales. La patente US 5.827.937 describe un gel viscoelástico que comprende ácido hialurónico reticulado que es útil en cirugía del ojo. El documento WO 98/26777 describe una composición que se inyecta en la cámara anterior durante la cirugía del ojo.

La patente US 6.383.219 describe un implante hecho de ácido hialurónico reticulado que es útil en esclerectomía profunda para drenar humor acuoso durante el tratamiento quirúrgico del glaucoma.

15 La publicación de la solicitud de patente US 2003/0211166 A1 describe composiciones de microesferas formadas de ácido hialurónico reticulada. Las composiciones están supuestamente diseñadas para inyectarse en el canal de Schlemm.

La patente US 6.495.608 y el documento WO 92/00745 describen la inyección de una composición viscoelástica en la cámara anterior o posterior, cuya composición se retira al final de la cirugía.

20 C Raitta et al, Acta Ophthalmologica 66:544-551 (1988), describe la inyección subconjuntiva de ácido hialurónico reticulado en conejos sin cambio de IOP.

El documento WO2004/026347 describe la creación quirúrgica de un canal entre la cámara anterior y venas oculares de la esclerótica.

25 El documento FR 2 819 722 A describe la inyección de ácido hialurónico en una incisión no penetrante de la esclerótica para el tratamiento de ambliopía larga. La sección de antecedentes de este documento menciona también un método de H. Fukasaku que implica la sutura de un implante de silicona a las paredes de incisiones esclerales. Se considera que los pasos de este método son una carga para esta técnica quirúrgica.

30 Los tratamientos invasivos conocidos tienen algunos inconvenientes puesto que son complicados y consumen tiempo. Además, el tratamiento invasivo del glaucoma no es muy efectivo, puesto que los canales creados tienden a curarse y formar cicatrices.

Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un nuevo método de tratar la presión intraocular incrementada en el ojo de un humano o animal con necesidad de ello.

35 Es también un objeto de la presente invención proporcionar un método de tratar la presión intraocular incrementada en el ojo de un humano o un animal con necesidad de ello, que sea rápido y barato.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método mejorado de esclerostomía penetrante que evite los inconvenientes y/o complicaciones de los métodos conocidos.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar un método mejorado de esclerostomía penetrante que proporcione un descenso duradero de la presión intraocular incrementada.

40 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un método de tratar la presión intraocular incrementada en el ojo de un humano o un animal con necesidad de ello por la administración de un medio adecuado.

Es todavía otro objeto de la presente invención proporcionar el uso de un medio para la fabricación de un medicamento, tal como un dispositivo médico, para el tratamiento de la presión intraocular incrementada.

45 Para estos y otros objetos que serán evidentes a partir de la siguiente descripción, la presente invención proporciona un medio viscoelástico para uso en un método de tratar la presión intraocular incrementada en el ojo de un humano o un animal con necesidad de ello, comprendiendo los pasos de:

(i) crear al menos una fístula escleralmente penetrante en dicho ojo; y

(ii) inyectar un medio viscoelástico en dicha al menos una fístula de tal manera que dicha fístula se llene de dicho medio.

En una realización preferida de este método, dicha creación de al menos una fístula del paso (i) es seguida inmediatamente por dicha inyección de dicho medio del paso (ii).

En métodos preferidos según la invención, la fístula es creada por penetración de la esclerótica después del desplazamiento quirúrgica de la conjuntiva. En otros métodos preferidos según la invención, la fístula es creada por penetración escleral y la conjuntiva. En todos los métodos, la fístula de la esclerótica resultante se llena con el medio viscoelástico según la invención.

Así, la invención reside en el hallazgo de que puede realizarse ventajosamente un tratamiento de la presión intraocular incrementada por administración de un medio viscoelástico a una o más fístulas penetrantes, es decir, fístulas de espesor completo. Las fístulas según la invención se extienden a través de la esclerótica, es decir, de manera distal con respecto al limbo esclerocorneal, y, opcionalmente, a través de la conjuntiva, y se inyecta un medio viscoelástico en las fístulas. Esta rápida intervención deja el medio viscoelástico en las fístulas escleróticamente penetrantes, lo que impide la curación de las fístulas y la formación de cicatrices acompañante.

Según una realización de la invención, dicha al menos una fístula se extiende entre una posición distal con respecto al limbo esclerocorneal y la cámara anterior de dicho ojo. Según otra realización de la invención, dicha al menos una fístula se extiende entre una posición distal con respecto al limbo esclerocorneal y la cámara posterior de dicho ojo. Según todavía otra realización de la presente invención, dicha al menos una fístula se extiende entre una posición distal con respecto al limbo esclerocorneal y el cuerpo vítreo de dicho ojo.

En una realización específica de la presente invención, dichos métodos según la invención son para el tratamiento del glaucoma en el ojo de un humano o un animal.

Según todavía otro aspecto de la presente invención, se proporciona un nuevo uso de un medio viscoelástico para la fabricación de un medicamento, tal como un dispositivo médico, para el tratamiento de la presión intraocular incrementada en el ojo de un humano o de un animal por administración de dicho medicamento a al menos una fístula escleróticamente penetrante de dicho ojo de tal manera que dicha fístula se llene de dicho medicamento.

Según una realización de la presente invención, dicho medio viscoelástico se selecciona del grupo que comprende medios que incluyen polisacáridos estabilizados y derivados de los mismos. En realizaciones particulares, dicho medio viscoelástico se selecciona de medios que comprenden glicosaminoglicanos estabilizados y derivados de los mismos. En otras realizaciones particulares, dicho medio viscoelástico se selecciona del grupo que comprende medios que incluyen ácido hialurónico estabilizado, sulfato de condroitina estabilizado, heparina estabilizada y derivados de los mismos. En una realización específica, dicho medio viscoelástico se selecciona del grupo que comprende medios que incluyen ácido hialurónico reticulado y derivados del mismo.

En realizaciones preferidas de la invención, dicho medio viscoelástico está presente como partículas de gel.

Preferiblemente, dicho medicamento es para el tratamiento del glaucoma en el ojo de un humano o un animal.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa vistas en sección transversal de un globo ocular y la creación de fístulas según la invención.

La figura 2 es una fotografía que representa la creación de una fístula según la invención.

La figura 3A es una fotografía de una sección de tejido histológico que engloba una fístula según la invención, teñida con proteína de fijación de ácido hialurónico marcado con biotina (HABP) utilizando peroxidasa de avidina-biotina y DAB.

La figura 3B es una fotografía de una sección de tejido histológica que engloba una fístula según la invención, teñida con hematoxilina y eosina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención concierne a un método mejorado para el tratamiento de la presión intraocular incrementada que está asociada típicamente al glaucoma. En esencia, el método implica la administración de un medio viscoelástico a una fístula escleróticamente penetrante. Según otro aspecto, la invención reside en una combinación innovadora de esclerostomía penetrante y administración de un medio viscoelástico a la fístula resultante.

En su forma más general, la invención proporciona un medio viscoelástico para uso en un método de tratar la presión intraocular incrementada en el ojo de un humano o un animal con necesidad de ello, que comprende los pasos de:

(i) crear al menos una fístula escleróticamente penetrante en dicho ojo; y

(ii) inyectar un medio viscoelástico en la al menos una fístula de tal manera que dicha fístula se llene de dicho medio.

En métodos preferidos según la invención, la fístula es creada por penetración de la conjuntiva y la esclerótica. En otros métodos preferidos según la invención, la fístula es creada por penetración de la esclerótica. En los últimos métodos, se ha hecho que la conjuntiva no cubra la esclerótica en el sitio de penetración. Por motivos prácticos, esto significa que la conjuntiva se ha desplazado temporalmente por una intervención quirúrgica adecuada. Después de la formación de una fístula escleral llena del medio viscoelástico según la invención, se restablece quirúrgicamente la conjuntiva o se la permite que se cure espontáneamente.

Tal como se utiliza aquí, el término "tratamiento" implica cualquier clase de tratamiento preventivo, paliativo o curativo.

Tal como se utiliza aquí, el término "presión intraocular" o "IOP" se refiere a la presión dentro del ojo. La presión intraocular es medida rutinariamente por los oftalmólogos utilizando el supuesto de que es la presión requerida para aplanar un área dada de la córnea. Las presiones normales del ojo oscilan de alrededor de 10 a 21 mm Hg. En consecuencia, el término "presión intraocular incrementada" se refiere a presiones intraoculares que exceden el rango normal de 10-21 mm Hg.

En una realización de la invención, el método es para tratar el glaucoma o la presión intraocular elevada asociada con el glaucoma. La invención es útil para el tratamiento de todos los tipos de glaucoma en los que el tratamiento invasivo es una opción, incluyendo glaucoma de ángulo abierto, glaucoma de cierre de ángulo, glaucoma secundario, etc.

El termino "crear" significa cualquier tipo de actividad invasiva que dé como resultado la creación de una fístula, incluyendo el uso de instrumentos tradicionales. Los instrumentos que son útiles según la presente invención incluyen agujas, cánulas, bisturíes, escalpelos, etc. La fístula se crea desde el exterior del ojo, es decir, desde el exterior de la conjuntiva o la esclerótica, hasta el interior del ojo, es decir, hasta las cámaras anterior o posterior o el cuerpo vítreo.

El término "fístula escleróticamente penetrante", tal como se utiliza aquí, significa un pasaje creado no natural, es decir, un canal o tracto, formado directamente en el tejido de la esclerótica. Así, la fístula no implica ningún tubo artificial o similar. Utilizando un canal de tejido en vez de un tubo artificial, la irritación y el atasco del canal pueden reducirse o evitarse. La fístula se extiende en toda la esclerótica hasta el interior del ojo. Así, la abertura exterior de la fístula escleróticamente penetrante según la invención está dispuesta en posición subconjuntiva, distal con respecto al limbo esclerocorneal y proximal con respecto a la coroides y la retina, típicamente a 4-7 mm del limbo. La abertura interior de la fístula está dispuesta en la cámara anterior o posterior del ojo. Alternativamente, la abertura interior está dispuesta en el cuerpo vítreo del ojo.

Alternativamente, puede desplazarse quirúrgicamente la conjuntiva, se crea una fístula escleróticamente penetrante y se la llena con un medio según la invención, y se restablece la conjuntiva a su lugar original. Esto crea un drenaje subconjuntivo desde el interior del ojo, por ejemplo desde la cámara anterior, mantiene el medio según la invención en la fístula y mantiene una IOP adecuada.

Los términos "proximal" y "anterior" tienen su significado estándar en el campo de la oftalmología, es decir, hacen referencia a objetos más próximas al frente del ojo (es decir, la córnea). En contraste, los términos "distal" y "posterior" se refieren a objetos más próximas al dorso del ojo (es decir, el área que rodea el nervio óptico).

Según la invención, el oftalmólogo puede crear una o más fístulas escleróticamente penetrantes. Si se crea más de una fístula, las fístulas pueden crearse durante la misma intervención o en diferentes ocasiones. Además, las fístulas pueden terminar en la misma cámara o pueden terminar en diferentes cámaras. Opcionalmente, la fístula o fístulas pueden terminar en el cuerpo vítreo. El número y la disposición de las fístulas se deciden por el oftalmólogo dependiendo de varias consideraciones, incluyendo la anchura de la fístula y el efecto de descenso deseado de la presión intraocular.

En ciertos métodos según la invención, la fístula creada no penetra en ninguna vena ocular visible de la esclerótica. Con el fin de reducir la irritación y/o el dolor, es ventajoso evitar, en la medida de lo posible, el contacto directo con la sangre durante la intervención. Se deberá evitar también la penetración del cuerpo ciliar.

En ciertas realizaciones del método, se evita la penetración de la malla trabecular. En otras ciertas realizaciones, puede penetrarse la malla trabecular. Deberá observarse que esta penetración implica hacer una fístula escleral de espesor completo y de anchura limitada, típicamente del tamaño de una cánula, por ejemplo de calibre 32-18. Sin la administración del medio viscoelástico según la invención, la fístula se curaría rápidamente, mientras que la administración del medio viscoelástico a la fístula impide la curación y hace que la fístula sea permanente.

En contraste, la trabeculectomía implica el corte de un segmento de la esclerótica y su eliminación permanente, y se crea un lago artificial entre la esclerótica y la conjuntiva. El espacio escleral que se crea en la trabeculectomía es demasiado grande para curarse espontáneamente.

En una primera realización, se crea una fístula según la invención con un instrumento adecuado, tal como una aguja, a través de la conjuntiva y la esclerótica hacia dentro de la cámara anterior. En una segunda realización, se crea una fístula según la invención con un instrumento adecuado, tal como una aguja, a través de la conjuntiva y la esclerótica hacia dentro de la cámara posterior. En una tercera realización, se crea una primera fístula según la invención con un instrumento adecuado, tal como una aguja, a través de la conjuntiva y la esclerótica hacia dentro de la cámara anterior, y se crea una segunda fístula según la invención con un instrumento adecuado, tal como una aguja a través de la conjuntiva y la esclerótica hacia dentro de la cámara posterior.

En realizaciones alternativas, la conjuntiva se desplaza quirúrgicamente (temporalmente) y se crea una fístula según la invención con un instrumento adecuado a través de la esclerótica. Después de la administración de un medio según la invención a la fístula, la conjuntiva se restablece a su lugar original.

El término “medio viscoelástico”, tal como se utiliza aquí, significa un medio que exhibe una combinación de propiedades viscosas y elásticas. Como es bien conocido por los expertos, las propiedades viscoelásticas pueden determinarse con un reómetro. En modo oscilante, el módulo elástico (G') y el módulo viscoso (G'') pueden determinarse a una frecuencia de 1 Hz. Para un medio viscoelástico según la invención, se satisface la siguiente relación:

$$0,05 \leq \frac{G'}{(G''+G')} \leq 0,95, \text{ preferiblemente } 0,1 \leq \frac{G'}{(G''+G')} \leq 0,9.$$

Específicamente, el medio viscoelástico según la invención puede inyectarse a través de una aguja de calibre 32-18 por aplicación de una presión de 1-50 N. En particular, el medio, o un medicamento, tal como un dispositivo médico, que comprende el medio, puede inyectarse en una fístula escleróticamente penetrante según la invención de tal manera que dicha fístula se llene con dicho medio o medicamento.

Los medios viscoelásticos según la invención incluyen geles, soluciones, suspensiones, papillas y mezclas. El medio incluye una solución salina fisiológica y, opcionalmente, otras sustancias activas, tales como sustancias citotóxicas, sustancias antiinflamatorias, etc. Los medios viscoelásticos adecuados incluyen también medios que contienen dextrano estabilizado y derivados del mismo, tales como dextranómero. Los medios que contienen dextranómero pueden tener forma de partículas.

Los medios viscoelásticos según la invención incluyen, sin limitarse a ellos, medios que contienen polisacáridos estabilizados y derivados de los mismos. En tales medios, el polisacárido o al menos uno de los polisacáridos proporcionan las propiedades viscoelásticas del medio. Los medios viscoelásticos adecuados contienen derivados estabilizados de almidón. Los medios viscoelásticos adecuados pueden contener también glicosaminoglicanos estabilizados y derivados de los mismos, tales como ácido hialurónico estabilizado, sulfato de condroitina y heparina, y derivados de los mismos. El medio viscoelástico puede ser también una combinación de dos o más medios viscoelásticos adecuados.

El término “estabilizado”, tal como se utiliza aquí, significa cualquier forma de estabilización química que, en condiciones fisiológicas, hace al polisacárido más estable a la degradación que el compuesto parental. Los polisacáridos estabilizados y los derivados de los mismos incluyen, por ejemplo, polisacáridos reticulados y parcialmente reticulados y derivados de los mismos.

El término “derivado”, tal como se utiliza aquí, significa cualquier forma adecuada de derivado de un polisacárido, incluyendo polisacáridos reticulados y polisacáridos sustituidos, tal como un polisacárido sulfatado.

Los medios viscoelásticos según la invención son biocompatibles, estériles y fácilmente inyectables a través de agujas estándar utilizadas en medicina, tales como agujas de calibre 32-18. Opcionalmente, el polisacárido del medio viscoelástico es de origen no animal. Ventajosamente, los polisacáridos de los medios viscoelásticos según la invención son estables, pero no permanentes, en condiciones fisiológicas. Según una realización de la invención, al menos el 50 %, preferiblemente al menos el 70%, más preferiblemente al menos el 90% de los polisacáridos que proporcionan viscoelasticidad al medio permanece durante al menos dos semanas en vivo, más preferiblemente entre dos semanas y dos años. El polisacárido o polisacáridos que proporcionan viscoelasticidad al medio según la invención se degradan preferiblemente después de cinco años o más en vivo. El término “degradado” implica que menos del 20%, preferiblemente menos del 10% del polisacárido permanece en el cuerpo. Así, el medio viscoelástico no estará permanentemente en el tejido. Se degradará finalmente después de la formación de una fístula escleral permanente.

El polisacárido del medio viscoelástico según la invención es preferiblemente más resistente a la degradación en vivo que el ácido hialurónico natural. La presencia prolongada del polisacárido estable que proporciona viscoelasticidad impide la curación de los canales creados y mejora así el resultado del tratamiento.

Un medio viscoelástico preferible según la invención contiene ácido hialurónico reticulado y derivados del mismo. Un tipo de ácido hialurónico reticulado adecuado puede obtenerse reticulando ácido hialurónico, opcionalmente no animal, mediante la utilización del método de la patente US 5.827.937.

En resumen, dicho método implica la formación de una solución o suspensión acuosa de un polisacárido soluble en agua y reticulable; la iniciación de una reticulación del polisacárido en presencia de un agente reticulante polifuncional; el impedimento estérico de la terminación de la reacción de reticulación antes de que ocurra la gelación, con lo que se obtiene un polisacárido activado; y la reintroducción de condiciones estéricamente no impedidas para el polisacárido activado con el fin de continuar la reticulación del mismo hasta un gel viscoelástico.

El agente de reticulación a utilizar en conexión con este método particular es cualquier agente de reticulación previamente conocido útil en conexión con los polisacáridos, tomándose medidas para asegurar que se satisfagan los requisitos previos de biocompatibilidad. Sin embargo, preferiblemente, el agente de reticulación se selecciona del grupo que comprende aldehídos, epóxidos, compuestos de poliaziridilo, glicidiléteres y divinilsulfonas. De estos, los glicidiléteres representan un grupo especialmente preferido, del cual puede mencionarse como ejemplo preferido el 1,4-butanodiol-diglicidiléter.

En este método particular, la reacción de reticulación inicial en presencia de un agente de reticulación polifuncional puede realizarse a valores de pH variables, dependiendo principalmente de si deberán promoverse reacciones de éter o de éster.

En una realización preferida de la invención, el medio viscoelástico está presente como partículas de gel o partículas similares a gel de cualquier forma. Un volumen principal, o más del 50% (v/v), de las partículas tienen un tamaño de al menos 10 μm , preferiblemente en el rango de 10 μm – 5 mm, tal como en el rango de 10 μm – 0,9 mm, más preferiblemente en el rango de 0,15-0,95 mm, en presencia de una solución salina fisiológica. En realizaciones preferidas, más del 70% (v/v), preferiblemente más del 90% (v/v) de las partículas están dentro de los límites de tamaño dados en condiciones fisiológicas.

Se sigue que en ciertas realizaciones de la invención, la fístula creada se llena de un gran número de pequeñas partículas de gel. En otras ciertas realizaciones, la fístula se llena de sólo unas pocas partículas de gel. Es incluso una posibilidad que la fístula completa se llene con una partícula grande de cualquier forma adecuada.

No hay que decir que el tamaño de las partículas de gel según la invención depende de, por ejemplo, la fuerza iónica y el pH del disolvente, solución o portador que está incluido en las partículas de gel y/o que las rodea. En toda esta memoria, los tamaños de partícula dados suponen condiciones fisiológicas, particularmente condiciones isotónicas. Deberá observarse que, aunque se prefiere que las partículas de gel contengan y estén dispersadas en una solución salina fisiológica, se contempla que las partículas de gel según la invención puedan llevarse temporalmente a diferentes tamaños sometiendo las partículas de gel a una solución de otra tonicidad. Las partículas que están dentro del alcance de esta invención exhiben un tamaño de partícula dentro de los rangos dados en condiciones fisiológicas, por ejemplo cuando se administran escleralmente en el cuerpo o cuando se someten a una solución salina fisiológica o isotónica, es decir, una solución con la misma tonicidad que los fluidos biológicos relevantes, por ejemplo isoosmótica con suero.

En ciertas realizaciones de la invención, puede incorporarse esencialmente todo el fluido en partículas de gel, lo que significa que el medio viscoelástico consistirá en partículas de gel sustancialmente sin ningún fluido libre.

Tal como se utiliza aquí, una solución fisiológica o isotónica es una solución que tiene una osmolaridad en el rango de 200-400 mOsm/l, preferiblemente 250-350 mOsm/l, más preferiblemente de alrededor de 300 mOsm/l. Para fines prácticos, esta osmolaridad se consigue fácilmente por la preparación de una solución de NaCl al 0,9% (0,154 M).

Cuando el medio viscoelástico está presente como partículas de ácido hialurónico reticulado, un volumen principal, o más del 50% (v/v), preferiblemente más del 70% (v/v), más preferiblemente más del 90% (v/v) de las partículas tienen un tamaño menor que 5 mm, preferiblemente menor que 0,9 mm, preferiblemente en el rango de 10 μm -0,9 mm, tal como 0,15-0,95 mm.

Una forma adecuada de obtener un tamaño de partícula deseado implica producir un gel hecho de ácido hialurónico reticulado a una concentración deseada y someter el gel a disrupción física, tal como desmenuzándolo, amasándolo o permitiendo que el gel pase a través de un filtro con un tamaño de partículas adecuado. Las partículas de gel resultante se dispersan en una solución salina fisiológica, dando como resultado una dispersión o papilla de gel con partículas del tamaño deseado.

El tamaño de partícula puede determinarse de cualquier manera adecuada, tal como por difracción de láser, microscopía, filtración, etc., y es decidido por la distancia más larga entre dos extremos de la partícula. La forma específica de las partículas de gel no es crítica. Para partículas esféricas, el diámetro es igual al tamaño para esta finalidad. El rango de tamaños puede regularse por disrupción mecánica, tal como desmenuzamiento, amasado, filtración, etc., de un gel de una concentración adecuada del medio viscoelástico deseado.

Otro aspecto de la invención es la dureza del gel. La dureza del gel puede regularse fácilmente por ajuste, por ejemplo, de la concentración y del tipo de agente de reticulación, si lo hay. Así, pueden conseguirse geles más duros por un grado más alto de reticulación en el gel. Otros factores que influyen en la dureza del gel son, por ejemplo, el pH y la temperatura. Los geles más duros y las partículas hechas de los mismos son generalmente menos

viscoelásticos y tienen una media vida más larga en vivo que los geles más blandos. Para uso en la presente invención, es crítico que el gen retenga suficientes propiedades viscoelásticas de modo que todavía sea inyectable.

Cuando el medio inyectable es un medio de ácido hialurónico, la concentración de ácido hialurónico es 5 mg/ml o más alta. Se prefiere que la concentración de ácido hialurónico esté en el rango de 5-100 mg/ml, más preferiblemente 10-50 mg/ml, tal como aproximadamente 20 mg/ml.

Según la invención, el medio viscoelástico se inyecta en la fístula o las fístulas previamente creadas. El medio viscoelástico puede inyectarse inmediatamente después de la creación de la fístula o en una ocasión posterior. Opcionalmente, el medio viscoelástico en la fístula puede sustituirse, rellenarse o reponerse por una inyección posterior del mismo u otro medio viscoelástico.

La fístula se llena con el medio según la invención. El término "llenado" significa que el medio es administrado en al menos toda la parte escleral de la fístula. Opcionalmente, tanto la parte escleral como la parte conjuntiva, si la hay, de la fístula se llenan con el medio.

El volumen inyectado está determinado por el número y el tamaño de las fístulas. En una fístula típica creada con una aguja de calibre 27, se inyecta típicamente un volumen en el rango de 1-10 μ l. Para otros tamaños de aguja, el volumen se adapta al tamaño de la fístula, tal como en el rango de 0,1-50 μ l, típicamente 0,1-10 μ l. Sin limitarse a esto, una fístula según la invención tiene típicamente un diámetro en el rango de 0,1-2,0 mm, tal como 0,2-1,0 mm, y una longitud en el rango de 2-15 mm, tal como 3-10 mm.

El medio viscoelástico inyectado no es retirado de la fístula por el oftalmólogo; por el contrario, el medio se deja en la fístula, en donde impide la curación y/o formación de cicatrices y permite un descenso duradero de la presión intraocular. Así, un método preferido según la invención implica el paso adicional de dejar dicho medio en la fístula creada.

Con referencia a los dibujos, la figura 1a muestra una vista en sección de un ojo (1) en donde las cámaras anterior y posterior (2, 3) del ojo (1) están separadas por el iris (4) y la pupila (5). Son evidentes también en la figura la córnea (6), la esclerótica (7), la retina (8) y el nervio óptico (9). Las figuras 1b-d muestran diversas posibilidades para la fístula escleróticamente penetrante que se crea en ciertos métodos de tratamiento según la invención. La fístula se crea con una aguja (10) que se conecta a una jeringuilla (11) que contiene el medio viscoelástico según la invención.

En una realización ventajosa de la invención, se crea la fístula utilizando una aguja estándar (10) y el medio viscoelástico se inyecta continuamente en la fístula desde una jeringuilla (11) acoplada a la aguja (10) mientras se retira la aguja (10), dando como resultado una fístula penetrante llena del medio viscoelástico.

El método implica la inserción de una aguja (10) en la esclerótica (7) del ojo (1), 4-7 mm detrás del limbo (la unión entre la esclerótica (7) y la córnea (6)). Como se muestra en la figura 1b, se hace que la aguja (10) penetre en la esclerótica (7) y alcance el ángulo (12) de la cámara anterior. Durante la retirada de la aguja (10), el medio viscoelástico es expulsado continuamente por vía escleral en toda la longitud de la fístula. Por tanto, se consigue fácil y rápidamente un drenaje mejorado del humor acuoso. Asimismo, se impide que el drenaje creado se cure por la sustancia viscoelástica expulsada. De ese modo, se crea una fístula duradera o permanente que permite un drenaje suficiente de humor acuoso.

En una realización alternativa, mostrada esquemáticamente en la figura 1c, se hace que la aguja (10) penetre en la esclerótica (7) y alcance la cámara posterior (3). Durante la retirada de la aguja (10), el medio viscoelástico es expulsado continuamente por vía escleral en la fístula así creada.

En otra realización, mostrada esquemáticamente en la figura 1d, se hace que la aguja (10) penetre en la esclerótica (7) y alcance el cuerpo vítreo (13). Durante la retirada de la aguja (10), el medio viscoelástico es expulsado continuamente por vía escleral en la fístula resultante. En la figura 1d, se muestran dos formas alternativas de crear la fístula.

Deberá observarse que, aunque los tratamientos quirúrgicos implican la creación y el cierre de un colgajo escleral, la retirada quirúrgica del tejido y la creación de canales, el presente método implica la penetración directa de la esclerótica utilizando, por ejemplo, una aguja o una cánula. Esta intervención simplifica la creación de un canal de drenaje.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de ácido hialurónico estabilizado no animal

Como se ejemplifica previamente en, por ejemplo, la patente US 5.827.937, se dispersaron 10 g de ácido hialurónico preparado por fermentación de estreptococos en 100 ml de NaOH al 1%, pH>9. Se añadió un agente de reticulación en forma de 1,4-butanodiol- diglicidiléter hasta una concentración de 0,2%. La composición resultante se incubó a 40°C durante 4 h.

La composición incubada se diluyó con una solución de agua ácida hasta alcanzar un pH neutro bajo mezclado, produciendo una concentración de ácido hialurónico final de 20 mg/ml, y se la incubó de nuevo durante 12 h a 70°C. La papilla viscoelástica que resultó de esta segunda incubación se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se amasó hasta su tamaño de partícula final, de aproximadamente 0,8 mm.

5 Ejemplo 2. Estudio preclínico de ácido hialurónico estabilizado no animal en un ojo de conejo

El objetivo del estudio es mostrar que las inyecciones de una composición viscoelástica, tal como ácido hialurónico estabilizado no animal, en el ojo proporcionarán un modelo de drenaje funcional para tratamiento de glaucoma.

Se utilizaron en el estudio 18 conejos divididos en tres grupos. Los conejos se anestesiaron según procedimientos estándar. La composición, 20 mg/ml del ácido hialurónico estabilizado no animal que puede obtenerse por el método del ejemplo 1 (disponible comercialmente en Q-Med AB, Uppsala, Suecia), se inyectó en un ojo y el ojo opuesto fue el control no tratado. Como se muestra en la figura 1b y en la figura 2, se creó una fístula de aproximadamente 5 mm de largo con una aguja en la esclerótica penetrando la conjuntiva y moviendo la aguja a través de la esclerótica hasta el ángulo de la cámara anterior. La composición se inyectó en la esclerótica del ojo durante la retirada de la aguja, llenando así la fístula con la composición. Las agujas utilizadas fueron agujas de calibres 27, 23 y 18.

El objetivo fue crear un drenaje desde la cámara anterior hasta el tejido conjuntivo. Se registraron la cantidad de composición utilizada, el tamaño y el tipo de aguja y el sitio de inyección. El sitio de inyección se comprobó visualmente antes y después de la inyección. Se observaron los animales diariamente según procedimientos estándar.

En las semanas 8 y 16, se examinaron y eutanizaron nueve de los animales y se tomaron muestras histológicas de los sitios de inyección. Fotografías de las muestras histológicas se muestran en la figura 3. Las fístulas, mostradas en secciones transversales en la figura 3, se mantuvieron después de 8 y 16 semanas y todavía contenían el ácido hialurónico estabilizado, como se ve en la figura 3A (tinción utilizado proteína de fijación de ácido hialurónico). No habían penetrado células en las fístulas. No hubo evidencia de reacciones de tejido adversas ni de la formación de tejido dentro de las fístulas.

En las muestras recogidas después de 16 semanas de exposición a la composición, la tinción histoquímica (figura 3B, tinción con hematoxilina y eosina) indicó que las paredes de las fístulas estaban cubiertas con células endoteliales, es decir, un signo temprano de que las fístulas pueden ser permanentes.

Ejemplo 3. Estudio preclínico de ácido hialurónico estabilizado en un ojo de conejo.

Se anestesiaron conejos según procedimientos estándar. Las composiciones utilizadas son papillas que contienen partículas de gel de ácido hialurónico estabilizado con una concentración de ácido hialurónico de 10, 30 y 50 mg/ml, respectivamente. Las composiciones se inyectan en un ojo y el ojo opuesto es el control no tratado. En cada papilla, un volumen principal de las partículas son de aproximadamente 0,1, 0,4 y 0,8 mm, respectivamente.

Se crean 1-3 fístulas por ojo con una aguja en la esclerótica penetrando la conjuntiva y moviendo la aguja a través de la esclerótica hasta la cámara anterior (figura 1b) o posterior (figura 1c). La composición se inyecta en la esclerótica del ojo durante la retirada de la aguja.

Se registran la cantidad de composición utilizada, el tamaño y el tipo de aguja y el sitio de inyección. Se comprueba visualmente el sitio de inyección antes y después de la inyección.

Se observan los animales diariamente según procedimientos estándar. En las semanas 8 y 16, se examinan y eutanizan animales y se toman muestras histológicas de los sitios de inyección.

40 Ejemplo 4. Administración de ácido hialurónico estabilizado en un ojo de conejo

Se siguió el procedimiento general del ejemplo 2 utilizando tres tamaños de cánula diferentes: se utilizaron 18G, 23G y 27G. El diámetro del canal formado era aproximadamente igual para todas las cánulas. El tamaño del canal parece ser más dependiente de la cantidad de material inyectado que del diámetro de la cánula. Se encontraron canales persistentes en 2/3 ojos con 18G, 2/3 ojos con 27G y 3/3 ojos con una cánula de 23G.

45 Ejemplo 5. Flujo de fluido a través de partículas de gel de ácido hialurónico estabilizado

Se determinó que la fuerza de extrusión para una composición acuosa que contiene 20 mg/ml de un ácido hialurónico estabilizado no animal que puede obtenerse por el método del ejemplo 1 (disponible comercialmente en Q-Med AB, Uppsala, Suecia), en forma de partículas de gel (diámetro medio de 400 µm), era de 21 N a través de una aguja de calibre 30 y de 4 N a través de una aguja de calibre 23.

En el primer grupo de experimentos, se estudió la posibilidad de flujo a través de las partículas de gel aplicando un flujo de solución salina a través de las partículas de gel por medio de una bomba. Una columna de vidrio (diámetro de 5 mm) se llenó con partículas de gel hasta una altura de 30 mm (aproximadamente 1 ml de partículas de gel). El

flujo de solución salina a través de las partículas de gel se controló con una bomba. La solución salina fue capaz de fluir a través de esta columna con un caudal de 125 $\mu\text{l}/\text{min}$.

5 En el segundo grupo de experimentos, una columna de vidrio (10 mm de diámetro) se llenó con 1 ml de la composición, y se aplicó una solución acuosa de NaCl al 0,9% a una presión de 29 mm Hg, una presión correspondiente a la IOP con glaucoma no tratado. Esta presión dio como resultado un flujo de 160 $\mu\text{l}/\text{h}$ (2,7 $\mu\text{l}/\text{min}$) a través de la composición. En comparación, el flujo del humor acuoso en un ojo sano está en el rango de 1,8-4,3 $\mu\text{l}/\text{min}$, típicamente 2,75 $\mu\text{l}/\text{min}$ (Brubaker RF, "Flow of aqueous humor in humans [The Friedenwald Lecture]", Investigative Ophthalmology & Visual Science 32:3145-3166 (1991)).

10 Los experimentos realizados demuestran que la solución salina puede fluir a través de partículas de gel después de la aplicación de una presión de 29 mm Hg. El caudal es de la misma magnitud que el flujo del humor acuoso en ojos humanos normales. Sin vincularse a ninguna teoría particular, se contempla que la solución salina fluirá entre las partículas de gel de la misma manera que un disolvente fluye a través de perlas de gel cromatográficas, tal como Sephadex, en cromatografía de exclusión por tamaños.

REIVINDICACIONES

1. Medio viscoelástico para uso en un método de tratar la presión intraocular incrementada en el ojo de un humano o un animal con necesidad de ello, que comprende los pasos de:
 - (i) crear al menos una fístula escleróticamente penetrante en dicho ojo; y
 - 5 (ii) inyectar dicho medio viscoelástico en dicha al menos una fístula de tal manera que dicha fístula se llene con dicho medio.
2. Medio viscoelástico para uso en un método según la reivindicación 1, en el que dicha al menos una fístula se extiende entre una posición distal con respecto al limbo esclerocorneal y la cámara anterior de dicho ojo.
3. Medio viscoelástico para uso en un método según la reivindicación 1, en el que dicha al menos una fístula se extiende entre una posición distal con respecto al limbo esclerocorneal y la cámara posterior de dicho ojo.
- 10 4. Medio viscoelástico para uso en un método según la reivindicación 1, en el que dicha al menos una fístula se extiende entre una posición distal con respecto al limbo esclerocorneal y el cuerpo vítreo de dicho ojo.
5. Medio viscoelástico para uso en un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho medio viscoelástico se selecciona del grupo que comprende medios que incluyen polisacáridos estabilizados y derivados de los mismos.
- 15 6. Medio viscoelástico para uso en un método según la reivindicación 5, en el que dicho medio viscoelástico se selecciona de medios que comprenden glicosaminoglicanos estabilizados y derivados de los mismos.
7. Medio viscoelástico para uso en un método según la reivindicación 6, en el que dicho medio viscoelástico se selecciona del grupo que comprende medios que incluyen ácido hialurónico estabilizado, sulfato de condroitina estabilizado, heparina estabilizada y derivados de los mismos.
- 20 8. Medio viscoelástico para uso en un método según la reivindicación 7, en el que dicho medio viscoelástico se selecciona del grupo que comprende medios que incluyen ácido hialurónico reticulado y derivados del mismo.
9. Medio viscoelástico para uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho medio viscoelástico está presente como partículas de gel.
- 25 10. Medio viscoelástico para uso en un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho método es para el tratamiento del glaucoma en el ojo de un humano o un animal.

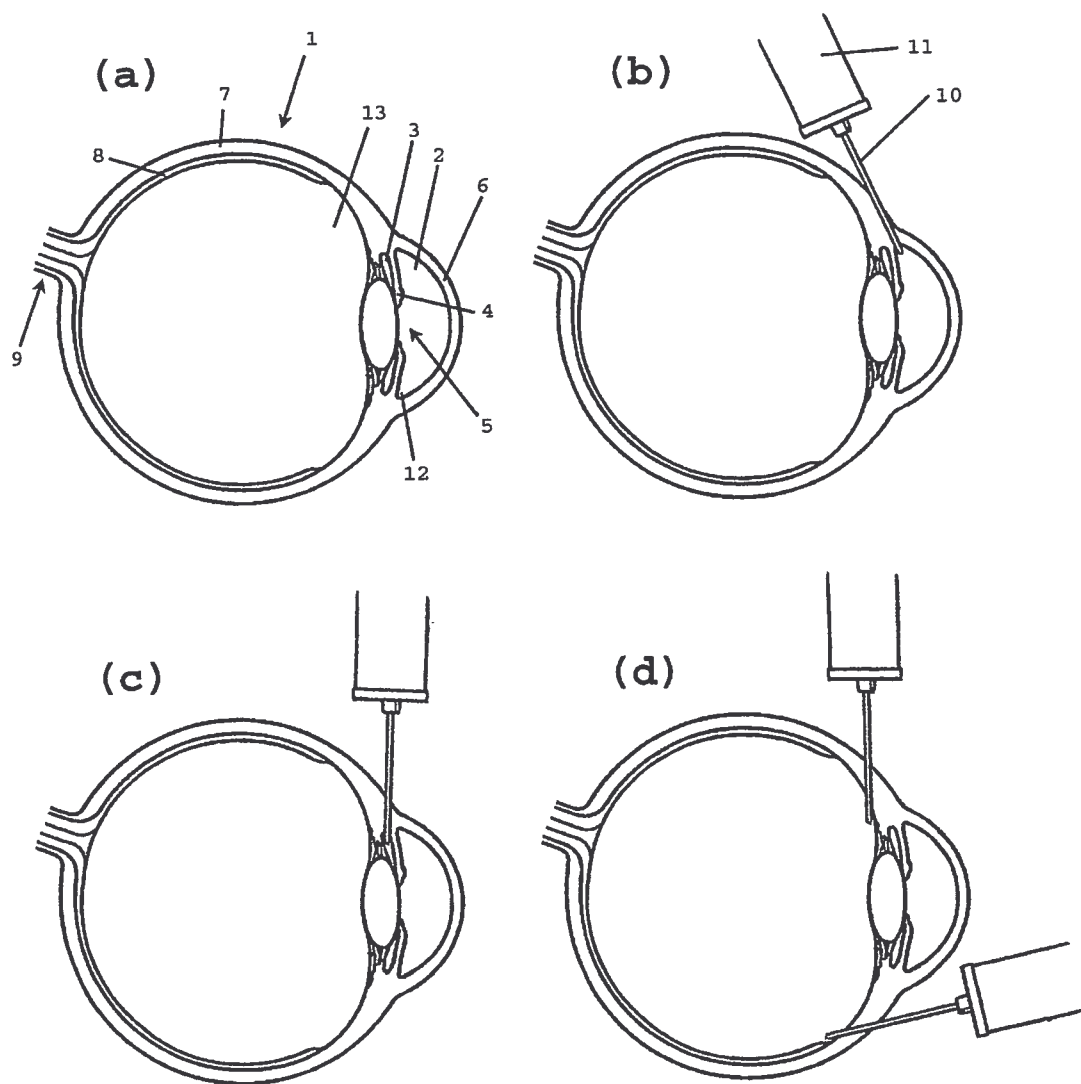


FIG 1

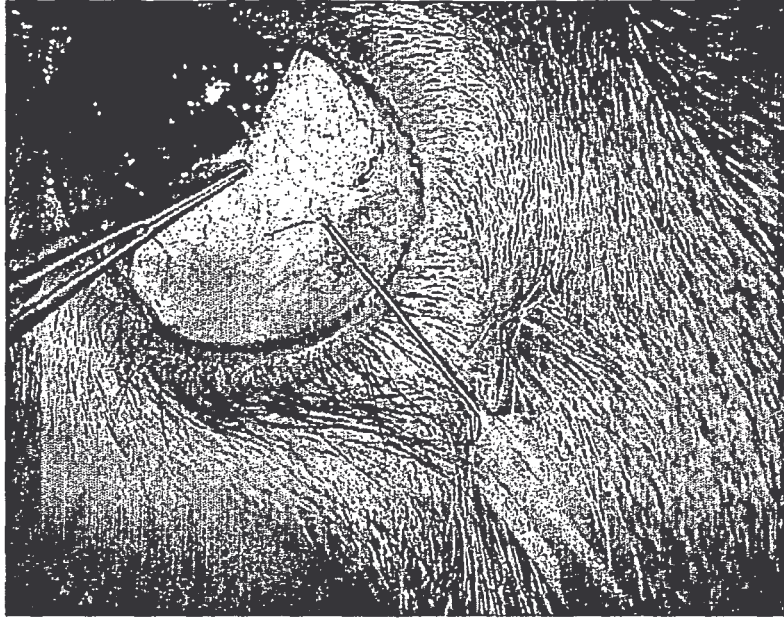


FIG 2



FIG 3A

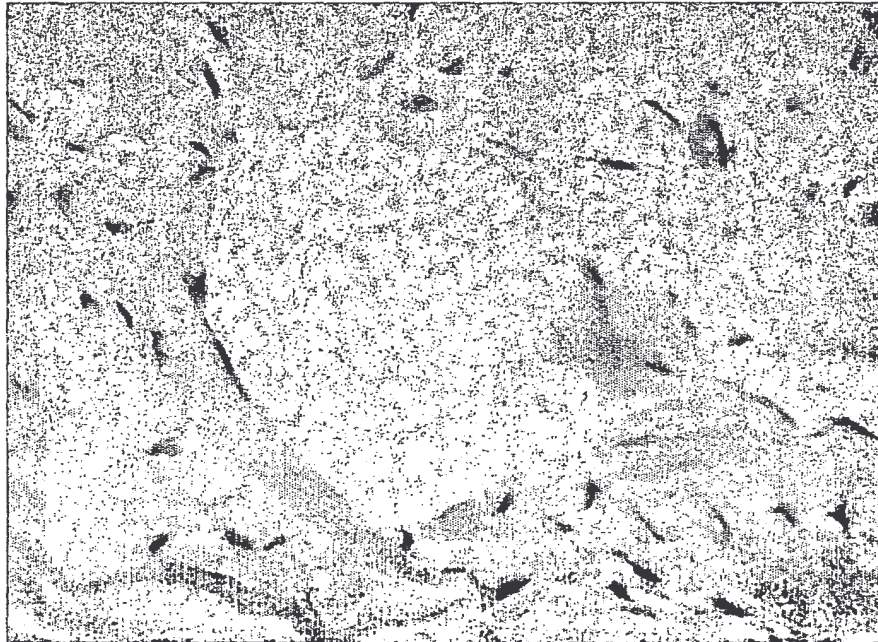


FIG 3B