

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 768**

51 Int. Cl.:

A61F 2/14 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2010 E 10707705 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2389137**

54 Título: **Implantes pseudoendoteliales hidrófobos para tratar un edema corneal**

30 Prioridad:

18.01.2009 US 355781

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

13.02.2014

73 Titular/es:

**MOR RESEARCH APPLICATIONS LTD. (100.0%)
38 Habarzel Street Ramat Hahyal
69710 Tel Aviv, IL**

72 Inventor/es:

DAPHNA, OFER

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 442 768 T3

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

DESCRIPCIÓN

Implantes pseudoendoteliales hidrófobos para tratar un edema corneal

CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La presente invención hace referencia generalmente a implantes endoteliales para tratar una córnea edematosa hidratada en exceso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La calidad de la función sensorial del ojo depende en gran medida de la calidad de la conducción de la luz por la córnea y a través del cristalino y también de la calidad óptica de estos órganos y la transparencia de la córnea y el cristalino, así como otros factores.

10 [0003] Los expertos en el campo de la oftalmología saben que la transparencia de la córnea normalmente depende de la capacidad de la córnea para permanecer en un estado deshidratado. El estado deshidratado de la córnea se ve afectado por varios factores interdependientes, siendo el más importante un bombeo activo presente en la capa celular más profunda de la córnea, el endotelio. Cualquier alteración de la función endotelial más allá de un determinado nivel como resultado de una cirugía, traumatismo, infección o predisposición congénita tiene
15 como resultado una entrada de agua hacia todas las capas de la córnea distorsionando así su transparencia. La morbosidad de esta situación no es solo una disminución significativa en la visión, sino también, en un estado avanzado, puede tener como resultado un dolor y cicatrices significativas, situación conocida como queratopatía bullosa.

[0004] Otro mecanismo fisiológico importante para deshidratar la córnea es la evaporación de agua desde la película lagrimal mientras que el ojo está abierto durante la vigilia. La deshidratación funciona por evaporación del agua desde la película lagrimal, lo que deja atrás una solución más concentrada en la superficie del ojo, haciendo que la película lagrimal sea más hipertónica. La película lagrimal hipertónica atrae más agua por osmosis de la propia córnea; ocurre lo contrario durante la noche. Existen gotas oculares de solución hipertónica disponibles en el mercado para aumentar este mecanismo pero, desafortunadamente, su acción se acorta
20 debido al parpadeo de los ojos.

[0005] Actualmente, no existe tratamiento conservador para un estado edematoso dañino. Se han desarrollado varios procedimientos quirúrgicos para hacer frente a este problema: desde el clásico trasplante total del grosor de córnea hasta un procedimiento quirúrgico desarrollado más recientemente denominado queratoplastia endotelial lamelar profunda (DLEK, por sus siglas en inglés) y queratoplastia endotelial con pelado de la membrana de Descemet (DSEK, por sus siglas en inglés). Posteriormente, se elimina una fina parte posterior o lenticulo de tejido estromal (junto con la membrana de Descemet y las células endoteliales adjuntas) de la córnea del ojo enfermo. Se lleva a cabo un procedimiento similar sobre un ojo donante para obtener tejido donante. Cuando el tejido del donante se coloca en el ojo del receptor, no se necesitan suturas para sujetar el injerto a la córnea receptora. Todos estos procedimientos tienen la desventaja de ser dependientes del donante.
30

35 [0006] El documento US 4 842 599 revela un implante ocular que consiste en un implante pseudoendotelial y un agente aglutinante, siendo dicho agente aglutinante capaz de unir dicho implante a una parte posterior de una córnea de forma que dicho implante sirva como una barrera acuática que permita la deshidratación de la córnea.

RESUMEN DE LA INVENCION

40 [0007] La presente invención hace referencia a la implantación de un implante pseudoendotelial hidrófobo artificial en una superficie posterior de la córnea para el tratamiento de ojos edematosos, como se describe con más detalle a continuación.

[0008] De acuerdo con un modo de realización de la presente invención, se proporciona un implante ocular que incluye un implante pseudoendotelial hidrófobo y un agente aglutinante aplicado al mismo, agente aglutinante capaz de unir el implante a una parte posterior de una córnea de forma que el implante sirva como una barrera acuática que permita la deshidratación de la córnea.
45

[0009] De acuerdo con un modo de realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar un edema corneal que incluye unir un implante pseudoendotelial hidrófobo a una parte posterior de una córnea con un agente aglutinante, de forma que el implante sirva como una barrera acuática que permita la deshidratación de la córnea.

50 [0010] El implante se crea a partir de un material claro, transparente y biológicamente compatible y puede ser rígido, semirrígido o plegable.

[0011] El agente aglutinante puede colocarse entre el implante y la superficie posterior de la córnea solo en la periferia de contacto de la córnea de implante o en toda la superficie de contacto o cualquier otra combinación.

5 [0012] Puede extraerse una parte de la parte posterior de la córnea (aunque no es necesario extraerla) antes de unir el implante a la parte posterior de la córnea, como por ejemplo, una fina parte posterior de tejido estromal junto con la membrana de Descemet y las células endoteliales adjuntas a la misma, o solo una fina parte posterior de la membrana de Descemet y las células endoteliales adjuntas a la misma.

[0013] Se puede tener en cuenta el estado refractivo del paciente para el diseño del implante, permitiendo así una corrección refractiva que incluye la corrección astigmática así como el alivio del estado edematoso.

10 [0014] El implante puede diseñarse en varios tamaños, tales como desde un radio de 1-2 mm hasta 6 mm o más cubriendo toda la superficie de la córnea posterior o cualquier tamaño intermedio.

[0015] El grosor del implante puede ser desde unos pocos micrones hasta más de 100 micrones. El grosor puede ser igual en todo el diámetro del implante o puede ser distinto en diferentes partes del mismo con el fin de tener poder refractivo, por ejemplo, siendo más fino en la periferia en comparación con el centro o el caso opuesto.

15 [0016] Se puede tener en cuenta la curvatura de la superficie posterior de la córnea, sobre todo en el caso de un implante rígido para proporcionar una mejor adhesión.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0017] La presente invención se entenderá y comprenderá de forma más completa a partir de la siguiente descripción detallada junto con los dibujos, en los que:

20 Las figs. 1 y 2 son ilustraciones de una vista frontal y lateral simplificada de un implante pseudoendotelial hidrófobo, creado y operativo según un modo de realización de la presente invención; y
La fig. 3 es un diagrama de flujo simplificado de un método para unir los implantes de las figs. 1 y 2 a la parte posterior de la córnea, según un modo de realización de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN

25 [0018] Cabe destacar que Dohlman C.H., Brown S.I., Martola E.L., "Replacement Of The Endothelium With Alloplastic Material: A New Technique In Corneal Surgery", *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.*, 1967 71 (5), 851- 864, a lo que aquí se hace referencia como Dohlman-Brown-Martola, describe los procedimientos de barrera de fluido llevados a cabo en los ojos de pacientes que padecen queratopatía bullosa (edema corneal). En
30 Dohlman-Brown-Martola, se sutura una membrana de silicona transparente a la superficie posterior de la córnea del paciente o a un injerto de córnea. En algunos pacientes, se extrajo la membrana de Descemet y el endotelio antes de unir la membrana de silicona. Dohlman C.H., Freeman H.M., "Recent Advances In The Use Of Alloplastic Materials In Ocular Surgery", *Journal Documenta Ophthalmologica*, 1968, 25 (1), 1-20, también habla del uso de materiales aloplásticos, concretamente PMMA (polimetilmetacrilato) y silicona en el ojo como
35 implantes de córnea. Este artículo menciona un endotelio artificial hecho de caucho de silicona que se sutura directamente en la superficie posterior de la córnea, que es la misma que en Dohlman-Brown-Martola.

[0019] Sin limitarse a ninguna teoría, se cree que el uso de suturas es perjudicial al éxito del implante hidrófobo. Por lo tanto, a diferencia de la técnica anterior, la presente invención no utiliza suturas, sino que se usan diferentes materiales adhesivos para unir el implante a la parte posterior de la córnea, como se explica posteriormente.

40 [0020] A continuación se hace referencia a las figs. 1 y 2, que ilustran un implante pseudoendotelial hidrófobo 10, creado y operativo según un modo de realización de la presente invención. Se puede usar el implante pseudoendotelial hidrófobo 10 en lugar de un implante de un donante en una cirugía DSEK. El implante 10 sirve como una barrera acuática que permite la deshidratación de la córnea.

45 [0021] El implante 10 puede crearse a partir de un material claro, transparente y biológicamente compatible, como por ejemplo y sin carácter limitativo, polimetilmetacrilato (PMMA), silicona, caucho de silicona, colágeno, ácido hialurónico (incluidos sodio, potasio y otras sales de estos), hidrogel, como hidrogeles acrílicos o metacrílicos, p. ej., metacrilato de hidroxietilo o copolímero de ácido metacrílico/poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) parcialmente hidrolizado (conocido como poliHEMA), polisulfonas, materiales termolábiles y otros materiales ópticos relativamente duros o relativamente blandos y flexibles y biológicamente inertes o cualquier combinación
50 de dichos materiales, tal como un gel encapsulado en un polímero. Por lo tanto, el implante 10 puede ser rígido, semirrígido o plegable, por ejemplo.

5 **[0022]** Antes de unir el implante 10 a la parte posterior de la córnea, como en PLK (queratoplastia lamelar posterior) o DSEK, se extrae una fina parte posterior o lentículo de tejido estromal (junto con la membrana de Descemet y las células endoteliales adjuntas) de la córnea del ojo del paciente. De forma alternativa, como en la endoqueratoplastia de la membrana de Descemet, solo se extrae la membrana de Descemet y las células endoteliales adjuntas. De forma alternativa, el implante puede unirse al endotelio de la córnea sin ningún pelado de la superficie posterior.

10 **[0023]** El implante 10 se une a la parte posterior de la córnea 12 con un agente aglutinante 14 (la fig. 1 muestra el lado posterior de la córnea 12). El agente aglutinante 14 puede colocarse entre el implante 10 y la superficie posterior de la córnea 12 solo en la periferia de contacto de la córnea de implante o en toda la superficie de contacto o cualquier otra combinación (fig. 3). Entre los agentes aglutinantes adecuados para usarse de acuerdo con la presente invención se encuentran, sin carácter limitativo, la poli-L-lisina y la poli-D-lisina. Para que sea más sencillo, a continuación se denominará "polilisina" tanto a la poli-L-lisina como a la poli-D-lisina. Otros agentes aglutinantes adecuados incluyen, sin carácter limitativo, fibronectina, laminina, colágeno tipo I, II, III y IV, trombospondina, poliestireno, vitronectina, poliarginina y factor plaquetario IV. El agente aglutinante puede incluir uno de los mencionados anteriormente o una combinación de estos. De acuerdo con un modo de realización de la presente invención, se pueden conjugar uno o más agentes aglutinantes con uno o más agentes citotóxicos que pueden aplicarse sobre la superficie interna del implante o sobre la superficie externa en el centro o ambos o en ningún lado, con el fin de evitar opacidades que podrían darse por el crecimiento de nuevo tejido sobre el implante. Entre los agentes citotóxicos adecuados se encuentran, sin carácter limitativo, proteínas inhibitoras ribosómicas, como por ejemplo, sin carácter limitativo, saporina y ricina. Otros agentes citotóxicos que parecen ser eficaces cuando se usan en relación con la presente invención incluyen, sin carácter limitativo, fármacos antimitóticos como metotrexato, 5-fluorouracilo, daunomicina, doxorubicina, mitoxantrona, alcaloides de la vinca, vinblastina, colchicina y citocalasinas e ionóforos como monensina y ouabaína.

25 **[0024]** Con el fin de impedir la atrofia de la córnea por un bloqueo total de material trófico como la glucosa, etc., el implante 10 puede formarse con uno o más agujeros de paso 16 para controlar un pequeño flujo de fluido desde y hacia la córnea, que será suficiente para el apoyo nutricional pero que no provocará edema corneal.

30 **[0025]** En otro modo de realización de la presente invención, la superficie externa del implante 10 (orientada hacia la córnea) puede tener propiedades hidrófilas con el fin de mejorar la adhesión a la córnea, creando así un implante hidrófilo-hidrófobo. Se puede tener en cuenta el estado refractivo del paciente a la hora de diseñar el implante, permitiendo así una corrección refractiva junto con el alivio del estado edematoso.

35 **[0026]** Las personas expertas en la técnica entenderán que la presente invención no se limita a lo que se ha mostrado concretamente y descrito anteriormente. El alcance de la presente invención incluye más bien tanto combinaciones como combinaciones secundarias de las características descritas anteriormente así como modificaciones y variaciones de las mismas que se le ocurrirán al experto en la técnica cuando lea la descripción anterior y que no se encuentran en la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un implante ocular (10) que comprende:
 - 5 un implante pseudoendotelial hidrófobo (10) y un agente aglutinante (14) aplicado al mismo, siendo dicho agente aglutinante (14) capaz de unir dicho implante (10) a una parte posterior de una córnea (12) de forma que dicho implante (10) sirva como una barrera acuática que permita la deshidratación de la córnea (12).
2. Implante (10) de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho implante (10) se crea a partir de un material claro, transparente y biológicamente compatible.
3. Implante (10) de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho implante (10) es rígido.
- 10 4. Implante (10) de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho implante (10) es plegable.
5. Implante (10) de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho material comprende al menos uno de entre polimetilmetacrilato (PMMA), silicona, caucho de silicona, colágeno, ácido hialurónico, hidrogel acrílico, hidrogeles metacrílicos, metacrilato de hidroxietilo, copolímero de ácido metacrílico/poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) parcialmente hidrolizado, polisulfona y materiales termolábiles.
- 15 6. Implante (10) de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho implante (10) se forma con al menos un agujero de paso (16).

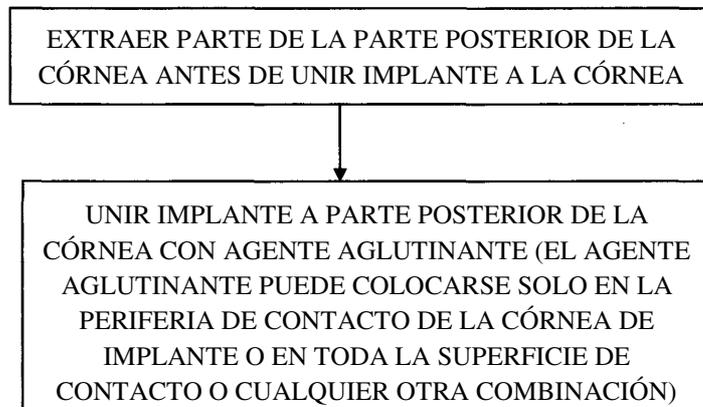
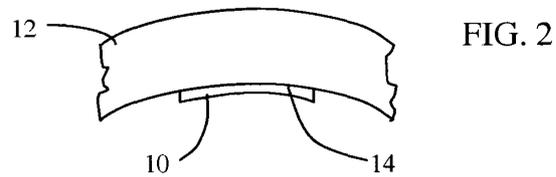
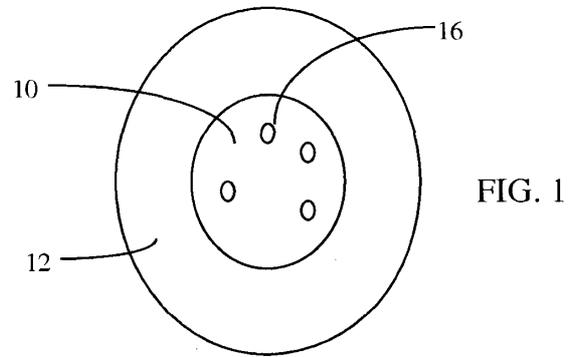


FIG. 3