

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 321**

51 Int. Cl.:

A61N 1/32 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2012 E 12769495 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2744563**

54 Título: **Dispositivo para el tratamiento de una enfermedad ocular**

30 Prioridad:

16.08.2011 EP 11177640

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

21.04.2016

73 Titular/es:

**INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA
RECHERCHE MÉDICALE (100.0%)
101, rue de Tolbiac
75013 Paris, FR**

72 Inventor/es:

BEHAR-COHEN, FRANCINE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 567 321 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para el tratamiento de una enfermedad ocular

CAMPO DE LA INVENCION:

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de electrodo para el tratamiento de una enfermedad ocular en un sujeto.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

10 En los últimos años ha habido emocionantes nuevos avances para el tratamiento de enfermedades oculares tales como la degeneración macular relacionada con la edad y la retinopatía diabética, utilizando bioterapias. Debido a que el ojo es un pequeño órgano confinado, aislado por barreras, se ha identificado como un órgano de elección para la terapia génica local.

15 Por ejemplo, distrofias hereditarias de la retina se deben a mutaciones en los genes que codifican las proteínas en los fotorreceptores (conos y bastones), o en las células del epitelio pigmentario de la retina (RPE). Mientras que el reemplazo de genes en las células fotorreceptoras está todavía en pre-evaluación clínica, se han hecho los avances más notables en este campo para el reemplazo del gen RPE65 en células RPE, para el tratamiento de la amaurosis congénita de Leber (LCA). No sólo se demuestra que la transferencia de genes virales en el RPE era factible y eficaz en modelos animales, pero recientemente, los pacientes han recibido la inyección sub-retinal de rAAV4 con resultados prometedores funcionales, dando esperanzas reales para los pacientes que padecen enfermedades que provocan ceguera.

20 Los vectores virales permiten una transfección eficiente de células del RPE y han servido para la prueba validada de conceptos, pero la persistencia a largo plazo de partículas virales en la retina y el cerebro continúa planteando problemas de seguridad, particularmente cuando el tratamiento se aplica a niños pequeños.

25 Cuando se inyectan en el vítreo, los vectores virales no llegan a las células del RPE y sólo su inyección sub-retinal se mostró eficaz para atacar a las células del RPE o fotorreceptores. Además de ello, utilizando la inyección sub-retinal, células del RPE sólo son transfectadas en y en las proximidades de la zona de la retina desprendida, lo que implica separar la mácula cuando se fija como objetivo la recuperación de la visión central. Un desprendimiento macular de este tipo puede estar asociado con una amenaza para la visión. De hecho, es bien sabido que una recuperación deficiente de la visión después de desprendimiento de retina se correlaciona con un desprendimiento macular. Un trabajo reciente utilizando la OCT de dominio espectral ha traído evidencia de que después del tratamiento quirúrgico con éxito de desprendimiento de retina, el 62% de los ojos presentaba anomalías de la fóvea anatómicas y que particularmente la alteración de la membrana limitante externa sólo se observaba cuando se desprendió la mácula antes de la cirugía, se asoció con el peor pronóstico para la visión. Incluso si todavía existen controversias acerca de los factores que pueden predecir la recuperación de la visión después del desprendimiento macular, la salud de la mácula en el momento de la inserción es probablemente la variable más crítica. En ojos enfermos, conociendo la incertidumbre de la recuperación de la visión central después del desprendimiento macular, es difícil asegurar que la inyección submacular no sea arriesgada.

35 Se han desarrollado muchos vectores o métodos de transferencia génica no virales y se han adaptado para la terapia génica ocular (Andrieu-Soler C Mol Vis 2006 12:1334; Bejjani RA Surv Ophthalmol 2007 52:196; Bloquel C Adv Drug Deliv Rev 2006 58:1224). Entre ellos, la electroporación, también denominada "electrotransferencia" cuando la corriente impulsa ADN del plásmido en las células, se encuentra entre los más eficientes ((Mir LM Adv Genet 2005 54:83; Mir LM Methods Mol Biol 2008 423:3; Isaka Y Expert Opin Drug Deliv 2007 4:561) y se ha desarrollado hasta la evaluación clínica (Daud AI J Clin Oncol 2008. 26:5896). Informes previos han demostrado que después de la administración sub-retinal de los plásmidos, la electroporación permitía la transfección eficiente de RPE de murinos recién nacidos (Matsuda T Proc Natl Acad Sci USA 2004 101:16) y la degeneración demorada de la retina en modelos animales (Chen B Science 2009 323:256). Una transfección eficiente y prolongada de RPE también se logró en ratas adultas utilizando una combinación de inyección sub-retinal de plásmidos que contiene un promotor específico de RPE y la electroporación (Kachi S Gene Ther 2005 12:843; Johnson CJ Mol Vis 2008 14:2211).

El documento WO 2006/123248 describe un dispositivo para el suministro de un producto terapéutico a la esfera ocular.

5 El espacio supracoroideo es un espacio potencial en el ojo que se encuentra entre la coroides, que es la túnica vascular interior, y la esclerótica, la capa exterior del ojo. El espacio supracoroideo se extiende desde la porción anterior del ojo posterior al cuerpo ciliar hasta el extremo posterior del ojo hasta el nervio óptico. El espacio supracoroideo del ojo ha sido por tanto estudiado como una posible vía para el suministro de fármacos. Véase, p. ej., Olsen, et al., American J. Ophtalmology 142(5): 777-87 (noviembre de 2006); solicitud de patente PCT N° de publicación WO 2007/100745 expedida a Iscience Interventional Corporation. De hecho, el espacio supracoroideo puede proporcionar una vía potencial de acceso desde la región anterior del ojo para tratar la región posterior. Sin embargo, dicha vía no está prevista para la terapia génica no viral.

10 Existe la necesidad de un dispositivo de electroporación eficiente que pueda utilizarse para transferir un agente contenido en una composición farmacéutica introducida en el espacio supracoroideo.

Es un objeto de la invención es proporcionar un dispositivo de este tipo.

SUMARIO DE LA INVENCION

15 La invención se refiere a un dispositivo de electrodo que tiene una parte de inserción adaptada para ser insertada en el espacio supracoroideo de un ojo con el fin de llegar a una posición de servicio, y una parte de manipulación para la manipulación del dispositivo de electrodo, comprendiendo dicho dispositivo de electrodo:

- un soporte que tiene una parte distal;
- un conjunto de hilos soportado por dicho soporte y móvil entre una posición retraída en la que dichos hilos se extienden sustancialmente a lo largo del soporte, y una posición desplegada en la que partes respectivas de dichos hilos, llamadas "partes exteriores", se proyectan desde dicha parte distal del soporte;
- 20 - un elemento eléctricamente conductor que forma al menos una porción de dicha parte exterior o está soportado por dicha parte exterior;
- un conductor eléctrico que permite, en dicha posición desplegada, una conexión eléctrica entre dicho elemento eléctricamente conductor y un generador eléctrico; y
- 25 - un accionador adaptado para que un operador mueva el conjunto de hilos desde dicha posición retraída hasta dicha posición desplegada en dicha posición de servicio.

30 Como se verá en más detalles en lo que sigue, es posible, por lo tanto, insertar a través de una incisión mínima y entre la coroides y la esclerótica, la parte de inserción del dispositivo de electrodo de acuerdo con la invención, para desplegar el conjunto de hilos a fin de crear un electrodo de gran área, y para generar, con la ayuda de un contraelectrodo, en particular un electrodo de superficie, y de un generador eléctrico, un campo eléctrico eficaz para la electroporación.

Preferiblemente, un dispositivo de acuerdo con la invención comprende una o más de las siguientes características opcionales:

- 35 - El conjunto de hilos puede comprender 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más hilos y/o, preferiblemente, menos de 20, preferiblemente menos de 15 hilos;
- Cada una de una pluralidad de dichas partes exteriores de dichos hilos, preferiblemente cada una de dichas partes exteriores, comprende un elemento eléctricamente conductor respectivo, permitiendo el conductor eléctrico, en dicha posición desplegada, una conexión eléctrica entre dichos elementos eléctricamente conductores y dicho generador eléctrico;
- 40 - El elemento eléctricamente conductor de un cable está constituido por la parte exterior de dicho cable, y/o por dicho cable, y/o por un revestimiento eléctricamente conductor de dicha parte exterior y/o por una banda eléctricamente conductora, al menos parcialmente soportada por dicha parte exterior;
- Más de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más de dichas partes exteriores, preferiblemente la totalidad de dichas exteriores comprenden un elemento eléctricamente conductor respectivo;
- 45 - Cada una de dichas partes exteriores, preferiblemente cada uno de dichos alambres, está hecho de un material eléctricamente conductor, preferiblemente en un metal conductor no oxidativo, preferiblemente seleccionado de iridio, platino, iridio/platino y oro, o está hecho de carbono,

ES 2 567 321 T3

- La parte de inserción del dispositivo de electrodo es curva. El radio de curvatura es preferiblemente mayor que 9 mm, 10 mm u 11 mm, y/o menor que 15 mm, menor que 14 mm, menor que 13 mm o menor que 12 mm;
- 5 - La anchura y/o el espesor de la parte de inserción del dispositivo de electrodo es menor que 2,0 mm, menor que 1,5 mm, menor que 1,2 mm, menor que 1,0 mm, menor que 0,8 mm o menor que 0,5 mm;
- La parte distal del soporte está provista de un lumen que lateralmente diverge en la proximidad de un extremo distal del soporte y se abre hacia el exterior en dicho extremo distal y/o se divide (o se separa) en una pluralidad de tubos de guía que se abren hacia el exterior a través de aberturas respectivas, conteniendo dicho lumen y dichos tubos de guía, en la posición retraída, uno o varios de dichos hilos;
- 10 - El diámetro de los alambres es mayor que 0,01 mm, mayor que 0,05 mm y/o menor que 1 mm, menor que 0,5 mm, menor que 0,3 mm o menor que 0,2 mm;
- La longitud de dichas partes exteriores es mayor que 1 mm, mayor que 3 mm, mayor que 4 mm y/o menor que 15 mm, menor que 12 mm, menor que 10 mm, menor que 8 mm, menor que 6 mm (para cada una de dichas partes exteriores);
- 15 - Los alambres son elásticos;
- En la posición desplegada, las partes exteriores de los hilos tienen una forma curvada;
- En la posición desplegada, dichas partes exteriores se extienden a lo largo de una superficie esférica. El radio de curvatura de esta superficie esférica es preferiblemente mayor que 9 mm, 10 mm u 11 mm, y/o menor que 15 mm, menor que 14 mm, menor que 13 mm o menor que 12 mm;
- 20 - En dicha posición desplegada, al menos uno de dichos hilos se proyecta desde dicho soporte en forma de un bucle;
- La superficie convexa definida por las partes exteriores de los hilos es mayor que $10 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$, mayor que $15 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$, mayor que $20 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$, mayor que $30 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$ y/o menor que $50 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$;
- El dispositivo comprende un cable que, en la posición de servicio, es capaz de:
 - 25 - establecer, al menos en la posición desplegada, una trayectoria eléctricamente conductora entre dicho o dichos elementos eléctricamente conductores; y/o
 - establecer una relación mecánica entre el conjunto de hilos y el exterior del ojo de modo que un operador puede mover dicho conjunto de hilos desde la posición retraída a la posición desplegada;
- 30 - El dispositivo comprende una guía óptica que permite, en la posición de servicio, la iluminación de al menos una parte de la parte distal del dispositivo, en particular la iluminación de su extremo distal.

En una realización, el soporte es un manguito, montado de manera deslizante en un cable, de manera que una tracción o un empuje sobre el soporte hace que los hilos salgan o entren en el soporte.

- 35 La invención también se refiere a un dispositivo de electroporación que comprende un dispositivo de electrodo de acuerdo con la invención, un contraelectrodo y un generador eléctrico con el fin de polarizar de manera diferente dicho elemento o elementos eléctricamente conductores de dichos hilos del dispositivo de electrodo de acuerdo con la invención y el contraelectrodo, y adaptado para generar un campo eléctrico que permita la electroporación.

- 40 La invención también se refiere al uso de un dispositivo de electroporación de acuerdo con la invención para la electroporación de un ácido nucleico terapéutico después de suministrar una composición farmacéutica formulada con dicho ácido nucleico terapéutico en el espacio supracoroideo de un ojo enfermo.

DEFINICIONES

- Para fines ilustrativos solamente, "superior", "inferior", "horizontal" y "vertical" se definen de acuerdo con la dirección vertical V representada en la figura 2. Por supuesto, el dispositivo de electrodo puede ser utilizado en otras posiciones.
 - "Transversal" significa perpendicular a la dirección longitudinal (eje Y - Y).
- 5 - La "posición de servicio" es la posición del dispositivo de electrodo en la que la punta distal del dispositivo de electrodo ha alcanzado un lugar adecuado, dentro del espacio supracoroideo, para la electroporación.
- La "superficie convexa" definida por las partes exteriores de los hilos es la superficie de la envolvente convexa de estas partes exteriores. La "envolvente convexa" es la línea convexa, cerrada, que tiene una longitud mínima y que contiene la totalidad de dichas partes exteriores. Se puede comparar con la región que quedaría delimitada por una banda de caucho vulcanizado que descansa exclusivamente sobre estas partes exteriores. Una superficie convexa X está representada, por ejemplo, en las figuras 7 y 9.

Elementos análogos o similares pueden ser designados con la misma referencia. Pueden utilizarse signos para distinguir diferentes pero similares elementos en el mismo dibujo, por ejemplo 38₁ y 38₂. La misma referencia sin signos, por ejemplo 38, se utiliza para designar cualquiera de estos elementos.

- 15 "Que comprende" significa "que comprende por lo menos un", a menos que se describa lo contrario.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Todas las características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes al leer la siguiente descripción y examinar los dibujos adjuntos, en los que:

- La figura 1 muestra un dispositivo de electrodo de acuerdo con la invención en una posición de servicio, estando el conjunto de hilos flexibles en la posición desplegada;
- la figura 2 muestra la parte de inserción del dispositivo de electrodo de la figura 1 en una sección transversal longitudinal mediana vertical de acuerdo con el plano C, en la posición retraída;
- la figura 3 es una vista, en una sección transversal longitudinal mediana sustancialmente horizontal según el plano curvado A, de la parte de inserción del dispositivo de electrodo de la figura 2, en la posición retraída;
- las figuras 4a a 4c representan secciones transversales de acuerdo con el plano B, de acuerdo con diferentes realizaciones del dispositivo de electrodo de la figura 2;
- la figura 5 muestra la sección transversal de la figura 3 en la posición desplegada;
- las figuras 6 a 14 representan diferentes formas de realización de la parte de inserción de un dispositivo de electrodo de acuerdo con la invención, en una sección transversal longitudinal mediana sustancialmente horizontal, en posiciones retraídas (figuras 6, 8, 10) y posiciones desplegadas (figuras 7, 9, 11, 12, 13 y 14);
- la figura 15 ilustra un ejemplo de despliegue de los hilos de un dispositivo de electrodo de acuerdo con la invención;
- las figuras 16a y 16b muestran, en una sección transversal longitudinal mediana sustancialmente horizontal de acuerdo con el plano curvado A' y en una sección transversal de acuerdo con el plano B', respectivamente, el soporte del dispositivo de electrodo de la figura 15.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 40 Los autores de la invención han evaluado si la inyección supracoroidea de una disolución de plásmido en el ojo de la rata, asociada con la electroporación, podría ser eficaz para la transfección del coroides y las células del RPE y/o la neurorretina. Aportan la prueba de concepto que el uso de esta técnica mínimamente invasiva, que no requiere una inyección sub-retinal y la posterior separación, se transfectan de manera eficiente no sólo las células del RPE y las células de la coroides, sino también fotorreceptores. Un método de este tipo se puede utilizar para el tratamiento de una enfermedad ocular en un sujeto, en particular con la ayuda de un dispositivo de electroporación de acuerdo con la invención.
- 45

Dispositivo de electrodo

Un dispositivo de electrodo 10 de acuerdo con la invención, representada en la figura 1, comprende una parte de inserción 12 y una parte de manipulación 14. La parte de inserción 12 es la parte del dispositivo de electrodo que se ha de insertar en el espacio supracoroideo por el médico. La parte de manipulación 14 es la parte del dispositivo de

ES 2 567 321 T3

electrodo que es manipulada por el médico para hacer funcionar el dispositivo de electrodo, en particular para insertar la parte de inserción 12 en el espacio supracoroideo y desplegar y retraer el conjunto de hilos.

En una posición de servicio, la parte de inserción 12 está insertada entre la esclerótica S y la coroides H de un ojo. Este espacio se denomina "espacio supracoroideo" I.

5 El dispositivo de electrodo 10 comprende un conjunto 18 de hilos 20, móvil, en particular en la posición de servicio, desde una posición retraída a una posición desplegada y, preferiblemente, en sentido inverso. El dispositivo de electrodo 10 también comprende un soporte 25 para soportar y guiar dichos hilos 20. La parte de inserción 12 está adaptada para una inserción en el espacio supracoroideo en la posición retraída.

10 El dispositivo de electrodo también comprende un accionador destinado a un operador para cambiar la posición del conjunto de hilos, y un conductor eléctrico destinado a permitir el establecimiento de una conexión eléctrica de los hilos 20 con un generador eléctrico 26.

La longitud L del dispositivo de electrodo, en la posición retraída, es preferiblemente mayor que 5 cm, mayor que 8 cm y/o menor que 20 cm, menor que 15 cm o incluso menor que 10 cm.

15 La parte de inserción 12 del dispositivo de electrodo es preferiblemente curvada, a fin de adaptarse a la superficie exterior de la coroides H.

20 Como puede verse a partir de las figuras 2 y 4, la superficie externa inferior 32 de la parte de inserción 12 está preferiblemente curvada longitudinalmente (véase la figura 2) y lateralmente (véanse las figuras 4a a 4c) para adaptarse sustancialmente a la forma curvada de la coroides H. De la misma manera, la superficie exterior superior 34 de la parte de inserción está preferiblemente curvada, tanto longitudinal como lateralmente, para adaptarse sustancialmente a la forma curvada de la esclerótica S. Preferiblemente, estas superficies están, por lo tanto, curvadas esféricamente. El radio de curvatura de estas superficies es preferiblemente mayor que 9 mm, 10 mm u 11 mm, y/o menor que 15 mm, menor que 14 mm, menor que 13 mm o menor que 12 mm.

25 La sección transversal de la parte de inserción 12 puede tener una forma circular o, preferiblemente, un contorno plano, tal como se representa en las figuras 4a a 4c. Para permitir el acceso quirúrgico mínimamente invasivo en el espacio supracoroideo I, la anchura W_{25} y/o el grosor T_{25} de la parte de inserción 12 es preferiblemente menor que 2,0 mm, menor que 1,5 mm, menor que 1,2 mm, menor que 1,0 mm, menor que 0,8 mm, menor que 0,5 mm.

30 La parte de inserción 12 del dispositivo de electrodo tiene preferiblemente, en la posición retraída, una rigidez flexible definida por un módulo flexible igual a o menor que aproximadamente $5,2 \cdot 10^{-9}$ kN/m², preferiblemente menor que $4 \cdot 10^{-9}$ kN/m², menor que $3 \cdot 10^{-9}$ kN/m², menor que $2 \cdot 10^{-9}$ kN/m², menor que $1 \cdot 10^{-9}$ kN/m². La flexibilidad de la parte de inserción 12 permite conformarla a la anatomía de la esclerótica y la coroides a medida que es empujada a la posición de servicio.

35 La parte de inserción 12 tiene preferiblemente una punta distal 30 conformada de manera que sea atraumática. La punta 30 está preferiblemente redondeada para conseguir una superficie curva suave. Preferiblemente, se estrecha en espesor hacia la punta 30 de manera que sea muy adecuada para la apertura del plano de escisión entre la esclerótica S y la coroides H a medida que la parte de inserción es introducida en la posición de servicio. Preferiblemente, la punta distal 30 no es puntiaguda, de modo que el dispositivo de electrodo de la invención no está configurado para ser utilizado como una aguja.

Además de ello, preferiblemente, la superficie exterior de la parte de inserción 12 está cubierta, al menos parcialmente, preferiblemente por completo, por un revestimiento exterior lúbrico.

40 Para limitar su introducción en el espacio supracoroideo, el dispositivo de electrodo puede estar provisto de medios de tope (no mostrados).

Soporte

En la forma de realización representada, el soporte 25 se extiende, a lo largo de su eje longitudinal Y-Y, desde la punta distal 30 al extremo proximal 28 del dispositivo de electrodo.

Preferiblemente, la forma de la parte de inserción 12 está provista de una parte distal 31 del soporte 25, correspondiendo el extremo distal del soporte a la punta distal 30 del dispositivo de electrodo.

La forma de la parte distal 31 del soporte 25, es decir, su superficie exterior, está adaptada de manera que, en la posición retraída, dicha parte distal pueda ser insertada en el espacio supracoroideo de un ojo.

- 5 En una realización preferida, el soporte 25, y en particular su parte distal 31, es tubular a lo largo de más de 50%, más del 80%, más del 90% o incluso el 100% de su longitud L.

- 10 Preferiblemente, está provisto de un lumen 36 que preferiblemente diverge lateralmente en la aproximación a la punta 30. En particular, la dimensión transversal del lumen puede aumentar, por ejemplo, de modo que la divergencia del lumen sea en forma de una sección de un cono o de una boquilla (véanse las figuras 15, 16a y 16b). El lumen 36 también se puede irradiar en una pluralidad de tubos de guía 38 que se abren hacia fuera a través de aberturas 40 respectivas.

Los tubos de guía 38 se abren preferiblemente hacia el exterior lateralmente (38₁) y/o axialmente (38₂). Tal como se representa en la figura 2, los tubos de guía 38 pueden estar orientados de modo que guíen los hilos 20 hacia arriba o hacia abajo hacia la superficie de la coroides o de la esclerótica.

- 15 Cada uno de los tubos de guía puede contener, en la posición retraída, uno o varios hilos 20.

En una realización, todos los hilos salen de la misma abertura. La anchura W_{25} del soporte puede, por lo tanto, ser muy pequeña.

- 20 El soporte 25 puede estar provisto de, o puede constituir una guía óptica, de modo que la luz puede ser transmitida, en particular en la posición de servicio, desde el exterior del ojo a la parte de inserción 12, y en particular a la punta distal 30. Ventajosamente, la determinación de la ubicación de la parte de inserción 12 se hace más fácil. Una fibra óptica también puede fijarse en el soporte 25 para constituir dicha guía óptica.

- 25 Tal como se representa en las figuras 4b y 4c, algunos o la totalidad de los tubos de guía 38 pueden ser reemplazados, al menos en parte, por muescas 40. Las muescas 40 pueden practicarse en la superficie inferior externa 32 (figura 4b) o en la superficie superior externa 34 (figura 4c). La creación de muescas permite ventajosamente un espesor muy bajo T_{25} para el soporte 25.

Conjunto de hilos flexibles

El conjunto de hilos puede comprender 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más hilos. Preferiblemente, el número de hilos es 20 o menor, preferiblemente 15 o menor.

- 30 Cada uno de los hilos 20 comprende una parte exterior 64 respectiva que, en la posición desplegada, sobresale, es decir, se extiende hacia fuera del soporte 25. En la realización preferida, cada una de dichas partes exteriores comprende un elemento eléctricamente conductor. En particular, puede decirse que el elemento eléctricamente conductor de un hilo es la parte exterior propiamente dicha, o dicho hilo propiamente dicho, o un revestimiento aplicado a un núcleo del hilo. El elemento eléctricamente conductor de un hilo está hecho preferiblemente de un metal no oxidativo conductor, seleccionado de iridio, platino, iridio/platino y oro, o está hecho de carbono, acero inoxidable, plata, aluminio, wolframio...

- 35 El diámetro de cualquier hilo 20 es preferiblemente mayor que 0,01 mm y menor que 0,3 mm, preferiblemente menor que 0,1 mm.

Preferiblemente, los hilos 20 son elásticos, en particular, puede tener una memoria de forma de manera que, en la posición desplegada, pueden tener la configuración deseada, tal como se describe aquí en lo que sigue.

- 40 Cada uno de los hilos 20 tiene preferiblemente, en su extremo distal libre, un tapón 52, por ejemplo de silicona, de manera que sea atraumático.

En el extremo proximal 54 opuesto, los hilos 20 se reagrupan con el fin de minimizar su volumen, y reducir las dimensiones exteriores del soporte 25.

Posición retraída

5 Preferiblemente, más del 80%, más del 90%, más del 95%, preferiblemente el 100% de la longitud de los hilos 20 está dentro del soporte 25 en la posición retraída. Preferiblemente, los extremos distales libres de los hilos están a menos de 1 mm, o a menos de 0,5 mm del o los orificios a través de los cuales pueden salir para llegar a la posición desplegada.

En la posición retraída, los extremos distales libres de los hilos 20 pueden definir parcialmente la superficie exterior del dispositivo de electrodo.

Posición desplegada

10 La longitud de las partes exteriores 64 es preferiblemente mayor que 1 mm, mayor que 3 mm, mayor que 4 mm y/o menor que 15 mm, menor que 12 mm, menor que 10 mm, menor que 8 mm o menor que 6 mm.

En la posición desplegada, las partes exteriores de los hilos 20 pueden tener la misma longitud o las longitudes pueden diferir.

15 Preferiblemente, las partes exteriores de los hilos 20 recuperan, preferiblemente debido a su elasticidad, una forma curvada de modo que se extiendan a lo largo de una superficie esférica, cuyo radio de curvatura es preferiblemente mayor que 9 mm, 10 mm u 11 mm, y/o menor que 15 mm, menor que 14 mm, menor que 13 mm o menor que 12 mm, correspondiente a la de la interfaz entre la esclerótica y la coroides.

En una realización, los tubos de guía 38 contribuyen a la forma de las partes exteriores de los hilos 20.

Preferiblemente, la superficie convexa definida por las partes exteriores de los hilos 20 es mayor que $10 \cdot 10^6 \text{ m}^2$, mayor que $15 \cdot 10^6 \text{ m}^2$, mayor que $20 \cdot 10^6 \text{ m}^2$, mayor que $30 \cdot 10^6 \text{ m}^2$, y/o menor que $50 \cdot 10^6 \text{ m}^2$.

20 Preferiblemente, todas las partes exteriores de los hilos 20 proceden de la parte distal del soporte 25. Algunos de ellos, tal como se representa en las figuras 5, 9, 12, 13 y 14, o todos ellos, tal como se representa en las figuras 7 y 11, se pueden extender más allá de la punta 30 del soporte 25.

Se pueden proyectar desde el soporte 25 simétricamente al eje longitudinal Y-Y, o de forma simétrica respecto al plano mediano vertical longitudinal C del soporte 25, o no. Pueden emitir o no.

25 Accionador

El accionador se utiliza para mover el conjunto de hilos 20 desde la posición retraída (figura 3) a la posición desplegada (figura 5). El accionador puede comprender el mango de control 16 y un cable 60 que establece una relación mecánica entre el conjunto de hilos y el mango de control 16.

30 En particular, el soporte 25 puede ser tubular y el cable 60, unido a los extremos proximales 54 de los hilos, puede salir de la parte proximal del soporte, de manera que un operador puede empujar o tirar del cable en la posición de servicio (véase la figura 15). En esta realización, el cable 60 puede deslizarse dentro del lumen del soporte tubular 25, axialmente, con el fin de empujar o tirar del conjunto de hilos, y puede mover dichos hilos desde la posición desplegada a la posición retraída.

35 En una realización, el mango de control 16 puede estar montado de forma deslizante en el soporte 25 y puede estar fijado sobre el cable 60, por ejemplo a través de una ranura longitudinal del soporte 25.

El cable 60 puede comprender, o incluso puede estar formado por los hilos 20. Ventajosamente, el cable, por lo tanto, puede ser parte del conductor eléctrico que se describe aquí en lo que sigue. En esta realización en particular, comprende preferiblemente una funda 66 que mantiene juntos los hilos tal como un cable multi-torones eléctrico. El cable 60 también puede no comprender los hilos 20.

40 Conductor eléctrico

El conductor eléctrico se utiliza para establecer, al menos en la posición desplegada, una trayectoria eléctricamente conductora entre los elementos eléctricamente conductores de las partes exteriores de los hilos y un terminal 68 a conectar a un generador eléctrico.

5 Preferiblemente, el cable 60 del accionador permite una conexión eléctrica de los hilos 20 con el terminal 68. En particular, cuando el cable 60 no comprende cualquiera de los hilos 20, puede estar hecho de un material eléctricamente conductor, o puede estar recubierto con un material eléctricamente conductor que se extiende a fin de permitir la conducción de corriente eléctrica desde el terminal 68 a los hilos 20.

10 El conductor eléctrico también puede estar soportado por el soporte 25. En particular, puede ser el propio soporte o parte del soporte, o una capa eléctricamente conductora que cubre, al menos parcialmente, la superficie del lumen 36 del soporte. Esto haría más fácil la conexión con el generador eléctrico. Sin embargo, una conexión eléctrica con los elementos eléctricamente conductores de los hilos puede ser más difícil de establecer.

15 En algunas formas de realización, tal como la representada en la figura 11, los hilos 20 se pueden usar como un soporte para una banda 70 eléctricamente conductora conectada eléctricamente con el conductor eléctrico. El uso de una banda eléctricamente conductora como un elemento eléctricamente conductor aumenta ventajosamente la eficiencia de la electroporación.

Especialmente en esta forma de realización, los hilos 20 pueden no ser eléctricamente conductores, con la condición de que existe una conexión eléctrica entre la banda 70 y el conductor eléctrico, en particular el cable 60. La banda 70 está hecha preferiblemente de un material elástico que fomenta su despliegue. Los hilos 20 pueden entonces disponerse de manera que tensen y rigidicen la banda 70 en la posición desplegada.

20 La parte de inserción del dispositivo de electrodo, y en particular la parte distal del soporte 25, puede estar provista, en sus superficies exteriores superior y/o inferior, con contacto o contactos eléctricos 71, por ejemplo un revestimiento, conectado eléctricamente con los hilos. Como la provisión de bandas conductoras, esta realización aumenta ventajosamente la superficie útil (capaz de crear un campo eléctrico) del dispositivo de electrodo.

Variaciones

25 Se contemplan muchas variaciones de un dispositivo de electrodo de la invención.

Las aberturas del soporte 25 a través de las cual sobresalen los hilos 20 en la posición desplegada no están necesariamente posicionadas en el extremo distal del soporte y se pueden disponer en cualquier lugar de la parte distal de soporte, y en particular en los lados laterales de la parte distal del soporte 25 (véanse, en particular, las figuras 8 y 9).

30 En una realización, tal como se representa en las figuras 6 y 10, el soporte 25 es un manguito, montado de forma deslizante sobre un núcleo, estando los extremos proximales de los hilos fijados al extremo distal del núcleo.

El núcleo puede ser un cable 60, tal como se describió previamente.

35 Un tirón sobre el soporte 25 (flecha F), hace que los hilos 20 salgan de sus respectivas aberturas, es decir, desde una abertura axial 72 en la figura 6 y de las aberturas laterales en la figura 10. Ventajosamente, en la posición de servicio, el despliegue de los hilos 20 no imparte movimiento alguno de los hilos hacia delante. Por lo tanto, el riesgo de dañar el ojo se reduce.

También con un soporte deslizante, el extremo distal del soporte 25 puede estar redondeado con el fin de hacer más fácil la introducción del dispositivo de electrodo hacia la posición de servicio, tal como se representa en la figura 10.

40 En una realización, tal como se representa en la figura 12, el extremo distal de un hilo 20 puede no proyectarse del soporte 25. De hecho, el extremo distal 74 de un hilo puede ser fijado al soporte, por ejemplo el interior del soporte 25, de modo que, cuando el hilo 20 es empujado hacia la punta distal 30 (o de manera equivalente, cuando el soporte 25, actuando como un manguito de deslizamiento, se tira hacia el extremo proximal del dispositivo de electrodo), el hilo 20 es empujado hacia fuera del soporte 25 en el forma de un bucle 76. Ventajosamente, el despliegue de un bucle limita el riesgo de dañar el ojo.

5 Las dimensiones y el número de los elementos eléctricamente conductores no están limitados, siempre que el conductor eléctrico permita, en dicha posición desplegada, una conexión eléctrica entre dicho o dichos elementos eléctricamente conductores y un generador eléctrico. Preferiblemente, el conjunto de elementos eléctricamente conductores se extiende a lo largo de al menos dos dimensiones. Por ejemplo, comprende al menos dos hilos, o comprende al menos una banda conductora.

10 Por supuesto, las características de las diferentes realizaciones pueden combinarse. Por ejemplo, el mismo dispositivo de electrodo puede comprender, en la posición desplegada, bucles 76 tal como se representa en las figuras 12 ó 13, e hilos de línea curvada tal como se representa en las otras realizaciones. El dispositivo de electrodo también puede comprender uno o varios bucles 76 y un soporte en forma de un manguito deslizante adaptado para desplegar dicho o dichos bucles.

El número de hilos 20 que salen de la misma abertura no se limita, tal como se representa en las figuras 13 y 14.

Dispositivo de electroporación

15 En la figura 1 está representado un dispositivo de electroporación de acuerdo con la invención. Comprende un dispositivo de electrodo 10 de acuerdo con la invención, un contraelectrodo 80, en forma de un electrodo de superficie, y un generador eléctrico 26 con el fin de polarizar de manera diferente los hilos 20 del dispositivo de electrodo de acuerdo con la invención y el contraelectrodo 80. Esta polarización crea un campo eléctrico E entre los hilos del dispositivo de electrodo de la invención y el contraelectrodo.

20 El contraelectrodo 80 puede ser un electrodo de placa, hecho preferiblemente de un material rígido, aplicado sobre la superficie exterior del ojo. El contraelectrodo puede ser, por ejemplo, un electrodo de tipo hilo o un electrodo de tipo de contacto de placa. Preferiblemente, el contraelectrodo está curvado, preferiblemente de forma esférica, siendo el radio de curvatura preferiblemente mayor que 9 mm, mayor que 10 mm o mayor que 11 mm, y/o menor que 15 mm, menor que 14 mm, menor que 13 mm o menor que 12 mm.

El contraelectrodo está opcionalmente adaptado para ser aplicado de forma reversible en la superficie del ojo.

25 El contraelectrodo está hecho preferiblemente de un metal oxidativo no conductor seleccionado, por ejemplo, de iridio, platino, iridio/platino y oro, o está hecho de carbono, acero inoxidable, plata, aluminio, wolframio...

El generador eléctrico 26 está adaptado para generar un campo eléctrico que permite la electroporación tal como se describe de aquí en adelante, por ejemplo.

30 De acuerdo con la invención, todos los hilos 20 que están conectados eléctricamente al generador eléctrico 26 tienen la misma polaridad. Preferiblemente, todos los hilos están conectados eléctricamente entre sí. Sin embargo, en una realización, algunos de los hilos 20 pueden no estar conectados eléctricamente al generador eléctrico 26.

En una realización, el número de hilos 20 que están conectados eléctricamente entre sí se puede cambiar por el operador.

En una realización, el operador puede cambiar los hilos 20 que están conectados eléctricamente al generador eléctrico. Se hace, por lo tanto, posible cambiar la forma del campo eléctrico E.

Composición farmacéutica

Un dispositivo de electroporación de acuerdo con la invención puede utilizarse para la electroporación de un ácido nucleico terapéutico de interés después de suministrar una composición farmacéutica formulada con dicho ácido nucleico terapéutico en el espacio supracoroideo de un ojo enfermo.

40 El ácido nucleico a utilizar en la presente invención puede ser cualquier ácido nucleico de interés que exhiba una propiedad biológica. Más en particular, el ácido nucleico puede ser cualquier ácido nucleico que codifique un producto natural, truncado, artificial, quimérico o recombinante [p. ej., un polipéptido de interés (incluyendo una proteína o un péptido), un ARN, etc.] que exhiba una actividad biológica.

El ácido nucleico es preferiblemente una molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) (ADNc, ADNg, ADN sintético, ADN artificial, ADN recombinante, etc.) o una molécula de ácido ribonucleico (ARN) (ARNm, ARNt, ARNi, ARNsi,

ARN catalítico, ARN antisentido, ARN viral, etc.). El ácido nucleico puede ser ácido nucleico de cadena sencilla o de múltiples cadenas, preferiblemente ácido nucleico de cadena doble, o puede estar formando complejo. El ácido nucleico puede comprender secuencias híbridas o secuencias sintéticas o semi-sintéticas. Se puede obtener por cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica, y especialmente por el rastreo de genotecas, por síntesis química, o también por métodos mixtos que incluyen la modificación química o enzimática de secuencias obtenidas por rastreo de genotecas.

En una realización particular, el ácido nucleico terapéutico es de origen sintético o biosintético, o se extrae de un virus o de un organismo eucariota o procariota, unicelular o pluricelular.

El ácido nucleico terapéutico utilizado en la presente invención puede estar desnudo, puede formar complejo con cualquier agente químico, bioquímico o biológico, puede ser insertado en un vector, etc., cuando se administra al espacio supracoroideo.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "ADN desnudo" se refiere a cualquier molécula de ácido nucleico que no se combina con un agente sintético, biosintético, químico, bioquímico o biológico, mejorando el suministro o la transferencia de dicho ADN, o facilitando su entrada en la célula.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "vector" se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que está enlazado. Este término también se refiere en la presente solicitud a cualquier soporte de suministro tal como una composición asociada a un ácido nucleico terapéutico o profiláctico con el fin de aumentar su suministro celular.

Vectores preferidos son aquellos capaces de replicación y/o expresión autónoma de ácidos nucleicos a los que están enlazados. A vectores capaces de dirigir la expresión de genes a los que están enlazados operativamente se les alude en esta memoria como "vectores de expresión". En general, los vectores de expresión de utilidad en técnicas de ADN recombinante están a menudo en forma de "plásmidos" que se refieren a bucles de ADN de doble cadena circular que, en su forma de vector, no están unidos al cromosoma. En la presente invención, el plásmido es la forma de vector más comúnmente utilizada. El plásmido es una forma preferida de ADN desnudo de acuerdo con la invención.

Los vectores también pueden ser ADN episomal, cromosomas artificiales de levadura, minicromosomas o vectores virales en los que el vector viral se selecciona del grupo que consiste de un lentivirus, un adenovirus, un virus adeno-asociado y un vector de tipo virus.

El vector también puede ser una vesícula lipídica tal como un liposoma. Adicionalmente, se pueden usar compuestos basados en lípidos que no son liposomas. Por ejemplo, lipofectinas y citofectinas son iones positivos basados en lípidos que se unen a un ácido nucleico cargado negativamente y forman un complejo que puede transportar el ADN a través de una membrana celular. La invención pretende incluir dichas otras formas de vectores de expresión que sirven para funciones equivalentes y que se conoce en la técnica posteriormente a la presente.

Además, el ácido nucleico de acuerdo con la invención también puede contener una o más regiones adicionales, por ejemplo elementos reguladores de tamaño pequeño o grande que están disponibles para el experto en la técnica tales como una región promotora (constitutiva, regulada, inducible, específica para el tejido, etc.), por ejemplo, secuencias que permiten y/o fomentan la expresión en el tejido fijado como objetivo (p. ej., coroides o retina) o células (p. ej., RPE o fotorreceptores), una señal de terminación de la transcripción, secuencias de secreción, un origen de la replicación y/o secuencias de la señal de localización nuclear (nls) que mejoran aún más la transferencia de polinucleótidos al núcleo celular. Tales secuencias nls se han descrito en la técnica anterior, incluyendo la secuencia del antígeno T grande de SV40.

Adicionalmente, el ácido nucleico puede comprender, además, marcadores seleccionables, útiles para seleccionar, medir y vigilar los resultados de transferencia de ácidos nucleicos (transferencia a tejidos, duración de la expresión, etc.). Los tipos de sistemas de expresión y genes informadores que pueden utilizarse o adaptarse para su uso son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se utilizan comúnmente genes que codifican una actividad de la luciferasa, una actividad de la fosfatasa alcalina o una actividad de la proteína verde fluorescente.

El ácido nucleico de acuerdo con la invención puede contener cualquier secuencia de nucleótidos de cualquier tamaño. El ácido nucleico puede, por lo tanto, variar tanto en tamaño desde un simple oligonucleótido a una molécula más grande tal como una secuencia de nucleótidos que incluye exones y/o intrones y/o elementos reguladores de cualquier tamaño (pequeños o grandes), un gen de cualquier tamaño, por ejemplo de gran tamaño, o

un cromosoma, por ejemplo, y puede ser un plásmido, un episoma, un genoma viral, un fago, un cromosoma artificial de levadura, un minicromosoma, una molécula antisentido, etc.

En una realización particularmente preferida, el polinucleótido es un ADN circular, de doble cadena, tal como un plásmido, que codifica un producto con actividad biológica.

- 5 El ácido nucleico se puede preparar y producir de acuerdo con técnicas de ADN recombinante convencionales tales como la amplificación, el cultivo en células huésped procariotas o eucariotas, la purificación, etc. Las técnicas de tecnología de ADN recombinante son conocidas por los de una experiencia ordinaria en la técnica.

- 10 En una realización particular, el ácido nucleico de interés es capaz de ejercer un efecto beneficioso sobre las células diana. Puede compensar una deficiencia en o reducir un exceso de una sustancia endógena. Alternativamente, puede conferir nuevas propiedades en las células fijadas como objetivo. Puede ser, por ejemplo, una secuencia antisentido o un ácido nucleico que codifica un polipéptido que puede afectar a la función, la morfología, la actividad y/o el metabolismo de células oculares.

- 15 La regulación a la baja de la expresión génica utilizando ácidos nucleicos antisentido se puede lograr al nivel de traducción o de transcripción. Los ácidos nucleicos antisentido de la invención son preferiblemente fragmentos de ácidos nucleicos capaces de hibridarse específicamente con un ácido nucleico que codifica una sustancia activa ocular endógena o el correspondiente ARN mensajero. Estos ácidos nucleicos antisentido pueden ser oligonucleótidos sintéticos, opcionalmente modificados para mejorar su estabilidad y selectividad. También pueden ser secuencias de ADN, cuya expresión en la célula produce ARN complementario a todo o parte del ARNm que codifica una sustancia activa ocular endógena. Los ácidos nucleicos antisentido se pueden preparar mediante la
20 expresión de todo o parte de un ácido nucleico que codifica una sustancia activa ocular endógena, en la orientación opuesta. Cualquier longitud de la secuencia antisentido es adecuada para la práctica de la invención, con tal de que sea capaz de regular a la baja o bloquear la expresión de la sustancia activa ocular endógena. Preferiblemente, la secuencia antisentido es de al menos 20 nucleótidos de longitud. La preparación y uso de ácidos nucleicos antisentido, ARNs antisentido que codifican ADN y el uso de antisentido oligo y genético se describe en el
25 documento WO92/15680.

- 30 Entre los polipéptidos o proteínas biológicamente activos opcionalmente expresados por un ácido nucleico tal como se describe anteriormente y adecuado para la práctica de la invención se encuentran enzimas, derivados de la sangre, hormonas, linfoquinas, citoquinas, quimioquinas, factores antiinflamatorios, factores de crecimiento, factores tróficos, factores neurotróficos, factores hematopoyéticos, factores angiogénicos, factores anti-angiogénicos, inhibidores de metaloproteinasas, reguladores de la apoptosis, factores de coagulación, receptores de los mismos, en particular receptores solubles, un péptido que es un agonista o antagonista de un receptor o de una proteína de adhesión, antígenos, anticuerpos, fragmentos o derivados de los mismos y otros constituyentes esenciales de la célula, proteínas implicadas en el ciclo visual dentro de las células del RPE, y proteínas estructurales de células de la retina.

- 35 Diversos factores neurotróficos derivados de la retina tienen el potencial de rescatar las células fotorreceptoras degenerantes, y pueden ser suministrados a través de un método de acuerdo con la presente invención. Agentes biológicamente activos preferidos se pueden seleccionar de VEGF, angiogenina, angiopoyetina-1, DeM, factores de crecimiento de fibroblastos de carácter ácido o básico (aFGF y bFGF), FGF-2, folistatina, factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de dispersión (SF), leptina, midkina, factor de crecimiento placentario (PGF), factor de crecimiento de células endoteliales derivado de plaquetas (PD-ECGF), factor de crecimiento BB derivado de plaquetas (PDGF-BB), pleiotrofina (PTN), RdCVF (factor de viabilidad de conos derivados de bastones), progranulina, proliferina, factor de crecimiento transformante alfa (TGF-
40 alfa), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de permeabilidad vascular (VPF), CNTF, BDNF, GDNF, PEDF, NT3, BFGF, angiopoyetina, efrina, EPO, NGF, IGF, GMF, aFGF, NT5, Gax, una hormona de crecimiento, [alfa]-1-antitripsina, calcitonina, leptina, una apolipoproteína, una enzima para la biosíntesis de vitaminas, hormonas o neuromediadores, quimioquinas, citoquinas tales como IL-1, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, un receptor de las mismas, un anticuerpo que bloquea cualquiera de dichos receptores, TIMP tales como TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4, angioarrestina, endostatina tal como endostatina XVIII y endostatina XV, ATF, angioestatina, una proteína de fusión
50 de endostatina y angioestatina, el dominio de hemopexina C-terminal de la metaloproteinasas de matriz tipo 2, el dominio kringle 5 de plasminógeno humano, una proteína de fusión de endostatina y el dominio kringle 5 de plasminógeno humano, el inhibidor de ribonucleasa placentaria, el inhibidor del activador de plasminógeno, el factor plaquetario 4 (PF4), un fragmento de prolactina, la proteína relacionada con proliferina (PRP), la antitrombina antiangiogénica III, el inhibidor derivado de cartílago (CDI), un fragmento del complemento CD59, vasculostatina, vasostatina (fragmento de calreticulina), trombospondina, fibronectina, en particular fragmento de fibronectina gro-
55 beta, una heparinasa, gonadotropina coriónica humana (hCG), interferón alfa/beta/gamma, proteína inducible de

interferón (IP-10), la monoquina inducida por el interferón-gamma (Mig), la proteína inducible 10 inducida por interferón alfa (IP 10), una proteína de fusión del Mig e IP10, receptor de tirosina quinasa 1 de tipo Fms soluble (FLT-1), el receptor del dominio de inserción de quinasa (KDR), reguladores de la apoptosis tales como Bcl-2, Bad, Bak, Bax, Bik, isoforma corta Bcl-X y Gax, fragmentos o derivados de los mismos y similares.

5 En una realización particular, el ácido nucleico codifica un fragmento soluble del receptor de TNF[alfa], el receptor TGF[beta]2, de VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, CCR2 o MIP1. El ácido nucleico puede también, en otra realización preferida, codificar un anticuerpo, un fragmento variable de un anticuerpo de cadena sencilla (ScFv) o cualquier otro fragmento de anticuerpo que tenga capacidades de reconocimiento para los fines de la inmunoterapia.

10 En una realización particular de la presente invención, el ácido nucleico biológicamente activo codifica un precursor de una proteína terapéutica utilizable en la presente invención tal como los descritos anteriormente.

En otra realización particular, el dispositivo de electroporación de la invención es particularmente adecuado para realizar la sustitución de genes. Por consiguiente, el ácido nucleico puede codificar una proteína viable con el fin de reemplazar la proteína defectuosa que se expresa de forma natural en el tejido fijado como objetivo. Típicamente, los genes defectuosos que pueden ser sustituidos incluyen, pero no se limitan a genes que son responsables de las enfermedades degenerativas de la retina tales como retinitis pigmentosa (RP), amaurosis congénita de Leber (LCA), RP recesiva, retinitis pigmentosa dominante, retinitis pigmentosa ligada a X, retinitis pigmentosa ligada a X incompleta, dominante, amaurosis congénita de Leber dominante, ataxia recesiva, columna posterior con retinitis pigmentosa, retinitis pigmentosa recesiva con conservación para-arteriolar del RPE, retinitis pigmentosa RP12, síndrome de Usher, retinitis pigmentosa dominante con sordera neurosensorial, retinitis punctata albescens recesiva, síndrome de Alström recesivo, síndrome de Bardet-Biedl recesivo, ataxia espinocerebelosa dominante con distrofia macular o degeneración de la retina, abetalipoproteinemia recesiva, retinitis pigmentosa recesiva con degeneración macular, enfermedad de Refsum recesiva, forma adulta, enfermedad de Refsum recesiva, forma infantil, síndrome mejorado de conos S recesivo, retinitis pigmentosa con retraso mental, retinitis pigmentosa con miopatía, distrofia de conos y bastones de Terranova recesiva, retinitis pigmentosa sinpigmento, retinitis pigmentosa Sector, retinitis pigmentosa regional, síndrome de Senior-Loken, síndrome de Joubert, enfermedad de Stargardt, juvenil, enfermedad de Stargardt, brote tardío, distrofia macular dominante tipo Stargardt, distrofia macular de tipo Stargardt dominante, distrofia macular recesiva, fondo flavimaculatus recesivo, distrofia recesiva de conos y bastones, distrofia progresiva de conos y bastones ligada a X, distrofia dominante de conos y bastones, distrofia de conos y bastones; el síndrome de Grouchy, distrofia de conos dominante, distrofia de conos ligada a X, distrofia de conos recesiva, distrofia de conos recesiva con electroretinograma de bastones supernormal, distrofia macular atrófica ligada a X, retinosquiasis ligada a X, distrofia macular dominante, radial dominante, drusas maculares, distrofia macular dominante, ojo de buey, distrofia macular dominante, en forma de mariposa, distrofia macular viteliforme adulta dominante, distrofia macular dominante, tipo Carolina del Norte, distrofia retinal-conos dominante 1, distrofia macular dominante, cistoide, distrofia macular dominante, viteliforme atípica, atrofia foveomacular, distrofia macular dominante, tipo Best, distrofia macular dominante, tipo Carolina del Norte progresiva, distrofia macular recesiva, juvenil con hipotricosis, hipoplasia foveal recesiva y disgenesia del segmento anterior, adaptación del cono retardada recesiva, distrofia macular en monocromía azul de conos, distrofia de patrón macular con diabetes tipo II y sordera, Retina Moteada de Kandori, distrofia patrón, síndrome de Stickler dominante, síndrome de Marshall dominante, degeneración vitreoretiniana dominante, vitreoretinopatía exudativa familiar dominante, vitreoretinocoroidopatía dominante; vitreoretinopatía inflamatoria neovascular dominante, síndrome de Goldmann-Favre, acromatopsia recesiva, tritanopia dominante, monocromía de bastones recesiva, deficiencia congénita de color rojo-verde, deuteranopía, protanopía, deuteranomalia, protanomalia, enfermedad de Oguchi recesiva, distrofia macular dominante, de brote tardío, atrofia girada recesiva, atrofia greata dominante, distrofia coroidea areolar central dominante, coroideremia ligada a X, atrofia coroidea, areolar central, central, peripapilar, atrofia coriorretiniana bifocal progresiva dominante, atrofia coriorretinal bifocal progresiva, degeneración retinal de panal de abeja de Doyme dominante (Malattia Leventinese), amelogénesis imperfecta, distrofia corneoretinal cristalina de Bietti recesiva, retinopatía vascular hereditaria dominante con el fenómeno de Raynaud y migraña, enfermedad de Wagner dominante y vitreoretinopatía erosiva, microftalmos recesivos y síndrome de enfermedad retinal; nanofthalmos recesivos, retraso recesivo, espasticidad y degeneración retinal, distrofia de Botnia recesiva, pseudoxantoma elástico recesivo, pseudoxantoma elástico dominante; enfermedad de Batten recesiva (ceroid-lipofuscinosis), juvenil, síndrome de Alagille dominante, síndrome de McKusick-Kaufman, hipoprebetalipoproteinemia, acantocitosis, degeneración paladial; síndrome de Hallervorden-Spatz recesivo; distrofia del fondo de Sorsby dominante, enfermedad del ojo de Oregon, síndrome de Kearns-Sayre, retinitis pigmentosa con anomalías neurológicas y del desarrollo, síndrome de Basseb Korenzweig, enfermedad de Hurler, enfermedad de Sanfilippo, enfermedad de Scieie, retinopatía asociada a melanoma, distrofia retinal de Sheen, distrofia macular de Duchenne, distrofia macular de Becker y retinocoroidopatía de Birdshot. Ejemplos de genes incluyen, pero no se limitan a genes que codifican el transportador de la casete de unión a ATP, RPE65, RdCVF, CP290 ...

En otra realización, el dispositivo de electroporación de la invención es particularmente adecuado para realizar la omisión del exón para restablecer la función de las proteínas mutadas responsables de la enfermedad retinal degenerativa. La omisión del exón implica el bloqueo o la prevención de la incorporación en el ARNm maduro de uno o más exones fijados como objetivo que codifica secuencias de aminoácidos que son responsables de una disfunción de la proteína. Esto se logra mediante la exposición del pre-ARNm que incluye exones que codifican la proteína a oligonucleótidos antisentido (AONs) que son complementarios a motivos de la secuencia que se requieren para el correcto corte y empalme de los uno o más exones fijados como objetivo. Los AONs se unen a secuencias requeridas complementarias en el pre-ARNm e impiden un empalme normal. En su lugar, los exones fijados como objetivo se escinden y no se incluyen en el ARNm maduro que es traducido en proteínas, y las secuencias de aminoácidos codificadas por los exones fijados como objetivo han desaparecido de la proteína traducida.

Además de ello, en otra realización de la presente invención, se puede utilizar una mezcla de ácidos nucleicos que codifican distintos productos biológicamente activos. Esta variante permite la co-expresión de diferentes productos en las células oculares.

La composición farmacéutica de la invención también puede comprender un soporte, excipiente o diluyente compatible o fisiológicamente aceptable.

El término "farmacéuticamente" o la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra cuando se administra a un mamífero, especialmente un ser humano, según sea apropiado. Un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a una carga, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo sólido, semi-sólido o líquido no tóxico.

Soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente compatible o fisiológicamente aceptable incluye diluyentes y cargas que son farmacéuticamente aceptables para los métodos de la invención, son estériles y se pueden seleccionar de solución salina tamponada isotónica, de neutra a de carácter ligeramente ácido (incluyendo fosfatos, cloruro, etc.), disoluciones o suspensiones acuosas u oleaginosas, y más preferiblemente de sacarosa, trehalosa, tensioactivos, proteínas y aminoácidos. El soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente compatible o fisiológicamente aceptable se formula preferiblemente utilizando agentes dispersantes, humectantes, de suspensión, calmantes, agentes isotónicos o formadores de la viscosidad, estabilizantes, conservantes y tampón apropiado para formar una disolución isotónica. El soporte farmacéuticamente aceptable particular y la relación de compuesto activo a vehículo están determinadas por las propiedades de solubilidad y químicas de la composición, del modo particular de administración y de la práctica farmacéutica estándar. Los expertos en la técnica entenderán cómo formular tales vehículos por técnicas conocidas.

Un ejemplo de estabilizadores es edetato disódico o similares. Ejemplos de agentes isotónicos son glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro sódico, cloruro de potasio, sorbitol y manitol o similares. Ejemplos de tampones son ácido cítrico, hidrógeno-fosfato de sodio, ácido acético glacial y trometamol, o similares. Ejemplos de ajustadores del pH son ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, carbonato de sodio e hidrógeno-carbonato de sodio, o similares. Un ejemplo de agentes calmantes es alcohol bencílico o similares. Ejemplos de conservantes son cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ésteres de p-hidroxibenzoato, benzoato de sodio y clorobutanol, o similares.

Una viscosidad mayor que la de las disoluciones acuosas simples puede ser deseable para aumentar la absorción ocular del compuesto activo, para reducir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de formulación y/o de otra manera para mejorar la formulación oftálmica. Agentes formadores de la viscosidad de este tipo incluyen, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Tales agentes se emplean típicamente a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 % en peso.

Formas de preparación de la composición farmacéutica destinadas a la administración al espacio supracoroideo son preparaciones preferiblemente líquidas. Las preparaciones líquidas se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo el agente biológicamente activo en BSS (solución salina equilibrada), una disolución de glicerol, una disolución de ácido hialurónico y similares. Una composición particular comprende, por ejemplo, BBS (60%) y ácido hialurónico (40%). Un estabilizador, un agente isotónico, un tampón, un ajustador de pH, un agente calmante, un conservante, electrolitos tales como sodio, potasio, calcio, magnesio y/o cloruro o similares se pueden añadir opcionalmente en una cantidad adecuada a las preparaciones líquidas.

La composición farmacéutica puede comprender o el agente biológicamente activo se puede combinar (en un uso de acuerdo con la presente invención) con cualquier ingrediente activo adicional o adyuvante. El adyuvante puede seleccionarse de cualquier sustancia, mezcla, soluto o composición que facilite o aumente la actividad biológica del agente profiláctico o terapéutico tal como cualquier agente biológico, sintético o biosintético que mejora el suministro o la transferencia de dicho agente y puede ser asimilado a un vector (tal como un soporte de suministro) de acuerdo con la invención. El adyuvante puede estar acondicionado y puede administrarse por separado o secuencialmente a partir de la composición que contiene agente profiláctico o terapéutico y/o en un sitio distinto de la inyección. El tratamiento con múltiples agentes y/o adyuvantes de acuerdo con la invención no tiene por qué hacerse utilizando una mezcla de agentes y/o adyuvantes, sino que se puede hacer utilizando preparaciones farmacéuticas separadas. Los preparados no tienen por qué ser suministrados al mismo tiempo exacto, sino que pueden coordinarse para ser suministrados a un paciente durante el mismo período de tratamiento, es decir, dentro de una semana o un mes o entre sí.

Cualesquiera agentes terapéuticos adecuados se pueden coordinar con las composiciones de la presente invención. Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos que pueden administrarse además del o de los agentes biológicamente activos (profilácticos o terapéuticos) anteriores a través de un método de acuerdo con la presente invención también incluyen agentes permeabilizantes tales como un virus, una vesícula lipídica, ácido hialurónico, iones positivos basados en lípidos, emulsiones policatiónicas, péptidos catiónicos, polyplex, etc.; niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones de la presente invención se pueden adaptar a fin de obtener una cantidad de ingrediente activo que es eficaz para obtener una actividad biológica deseada. Debe entenderse, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo, las velocidades de absorción y excreción, la combinación con otros fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que está siendo tratada.

Kit

De acuerdo con la presente invención, se prevén kits para prevenir o tratar una enfermedad ocular. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con la invención y una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención y, opcionalmente, un contraelectrodo, opcionalmente un generador eléctrico, opcionalmente instrucciones para el uso pueden suministrarse juntos en un kit. Dentro del kit, los componentes se pueden envasar o estar contenidos por separado.

Las instrucciones pueden estar por escrito, en forma de un vídeo o de audio, pueden estar contenidas en papel, un medio electrónico, o incluso como una referencia a otra fuente tal como un sitio web o manual de referencia.

Otros componentes tales como excipientes, soportes, otros fármacos o adyuvantes, instrucciones para la administración de la sustancia activa o la composición, y los dispositivos de administración o de inyección pueden ser suministrados asimismo en el kit.

Método

De acuerdo con la invención, un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto puede comprender las etapas que consisten en

- i) suministrar una composición farmacéutica formulada con un ácido nucleico terapéutico de interés en el espacio supracoroideo del ojo enfermo y
- ii) exponer la región en donde la composición farmacéutica se suministró a un campo eléctrico generado con un dispositivo de electroporación de acuerdo con la invención.

La composición farmacéutica se elige preferiblemente entre las composiciones farmacéuticas que se describen aquí anteriormente.

Enfermedades

El método de la presente invención es particularmente adecuado para el tratamiento de enfermedades oculares que afectan a la región posterior del ojo, y más particularmente las enfermedades oculares que afectan a la retina. Ejemplos no limitantes de enfermedades oculares que se pueden tratar por el método de la presente invención incluyen enfermedades oculares que afectan a la mácula tales como la degeneración macular relacionada con la edad (húmeda y seca) o la degeneración macular heredada, edema macular de cualquier origen (degeneración

macular relacionada con la edad, diabetes, inflamación, degeneración, coriorretinitis central serosa o epiteliopatía difusa...), distrofias retinales hereditarias, tales como amaurosis congénita de Leber, retinitis pigmentosa, distrofias de conos y bastones, mejor maculopatía viteliforme de Best, inflamación intraocular tal como retinitis, coriorretinitis, coroiditis, retinopatía isquémica (en particular, retinopatía del prematuro y retinopatía diabética), enfermedades vasculares retinales, síndrome de isquemia ocular y otras anomalías vasculares, trastornos coroidales y tumores, trastornos vítreos, proliferación glial tal como retinopatía vítreo proliferativa y la proliferación glial asociada a la angiogénesis retinal pre-diabética, retinopatía diabética isquémica o proliferativa.

Distrofias retinales hereditarias o la retinitis pigmentosa son enfermedades hereditarias que causan ceguera debido a mutaciones o deleciones en genes implicados en el ciclo visual. Comienzan en la edad temprana y progresan lentamente hasta la ceguera total. La pérdida de fotorreceptores se asocia a la pérdida de células de pigmento retinales y a la atrofia vascular y del nervio óptico en las etapas posteriores. Algunas de estas degeneraciones hereditarias son debido a la mutación en el ADN mitocondrial. En particular, ejemplos no limitantes de enfermedades degenerativas retinales incluyen, pero no se limitan a retinitis pigmentosa (RP), amaurosis congénita de Leber (LCA), RP recesiva, retinitis pigmentosa dominante, retinitis pigmentosa ligada a X, retinitis pigmentosa ligada a X incompleta, dominante, amaurosis congénita de Leber dominante, ataxia recesiva, columna posterior con retinitis pigmentosa, retinitis pigmentosa recesiva con conservación para-arteriolar del RPE, retinitis pigmentosa RP12, síndrome de Usher, retinitis pigmentosa dominante con sordera neurosensorial, retinitis punctata albescens recesiva, síndrome de Alström recesivo, síndrome de Bardet-Biedl recesivo, ataxia espinocerebelosa dominante con distrofia macular o degeneración de la retina, abetalipoproteinemia recesiva, retinitis pigmentosa recesiva con degeneración macular, enfermedad de Refsum recesiva, forma adulta, enfermedad de Refsum recesiva, forma infantil, síndrome mejorado de conos S recesivo, retinitis pigmentosa con retraso mental, retinitis pigmentosa con miopatía, distrofia de conos y bastones de Terranova recesiva, retinitis pigmentosa sinpigmento, retinitis pigmentosa Sector, retinitis pigmentosa regional, síndrome de Senior-Loken, síndrome de Joubert, enfermedad de Stargardt, juvenil, enfermedad de Stargardt, brote tardío, distrofia macular dominante tipo Stargardt, distrofia macular de tipo Stargardt dominante, distrofia macular recesiva, fondo flavimaculatus recesivo, distrofia recesiva de conos y bastones, distrofia progresiva de conos y bastones ligada a X, distrofia dominante de conos y bastones, distrofia de conos y bastones; el síndrome de Grouchy, distrofia de conos dominante, distrofia de conos ligada a X, distrofia de conos recesiva, distrofia de conos recesiva con electroretinograma de bastones supernormal, distrofia macular atrófica ligada a X, retinosquis ligada a X, distrofia macular dominante, radial dominante, drusas maculares, distrofia macular dominante, ojo de buey, distrofia macular dominante, en forma de mariposa, distrofia macular viteliforme adulta dominante, distrofia macular dominante, tipo Carolina del Norte, distrofia retinal-conos dominante 1, distrofia macular dominante, cistoide, distrofia macular dominante, viteliforme atípica, atrofia foveomacular, distrofia macular dominante, tipo Best, distrofia macular dominante, tipo Carolina del Norte progresiva, distrofia macular recesiva, juvenil con hipotricosis, hipoplasia foveal recesiva y disgenesia del segmento anterior, adaptación del cono retardada recesiva, distrofia macular en monocromía azul de conos, distrofia de patrón macular con diabetes tipo II y sordera, Retina Moteada de Kandori, distrofia patrón, síndrome de Stickler dominante, síndrome de Marshall dominante, degeneración vitreoretiniana dominante, vitreoretinopatía exudativa familiar dominante, vitreoretinocoroidopatía dominante; vitreoretinopatía inflamatoria neovascular dominante, síndrome de Goldmann-Favre, acromatopsia recesiva, tritanopia dominante, monocromía de bastones recesiva, deficiencia congénita de color rojo-verde, deuteranopía, protanopía, deuteranomalia, protanomalia, enfermedad de Oguchi recesiva, distrofia macular dominante, de brote tardío, atrofia girada recesiva, atrofia greata dominante, distrofia coroidea areolar central dominante, coroideremia ligada a X, atrofia coroidea, areolar central, central, peripapilar, atrofia coriorretiniana bifocal progresiva dominante, atrofia coriorretinal bifocal progresiva, degeneración retinal de panal de abeja de Doyne dominante (Malattia Leventinese), amelogénesis imperfecta, distrofia corneoretinal cristalina de Bietti recesiva, retinopatía vascular hereditaria dominante con el fenómeno de Raynaud y migraña, enfermedad de Wagner dominante y vitreoretinopatía erosiva, microftalmos recesivos y síndrome de enfermedad retinal; nanofthalmos recesivos, retraso recesivo, espasticidad y degeneración retinal, distrofia de Botnia recesiva, pseudoxantoma elástico recesivo, pseudoxantoma elástico dominante; enfermedad de Batten recesiva (ceroid-lipofuscinosis), juvenil, síndrome de Alagille dominante, síndrome de McKusick-Kaufman, hipoprebetalipoproteinemia, acantocitosis, degeneración paladial; síndrome de Hallervorden-Spatz recesivo; distrofia del fondo de Sorsby dominante, enfermedad del ojo de Oregon, síndrome de Kearns-Sayre, retinitis pigmentosa con anomalías neurológicas y del desarrollo, síndrome de Basseb Korenzwieg, enfermedad de Hurler, enfermedad de Sanfilippo, enfermedad de Scieie, retinopatía asociada a melanoma, distrofia retinal de Sheen, distrofia macular de Duchenne, distrofia macular de Becker y retinocoroidopatía de Birdshot.

La inflamación intraocular reagrupa todos los tipos de inflamación de los tejidos intraoculares, principalmente la úvea y la retina. Las inflamaciones intraoculares pueden ser por causas inmunológicas, causas infecciosas, causas iatrogénicas o de etiologías desconocidas. Pueden ser agudas, recurrentes o crónicas. Las inflamaciones intraoculares están entre la mayoría de las causas de ceguera curable. Las inflamaciones intraoculares del segmento posterior pueden estar asociadas a vasculitis, neuritis óptica, vitritis y retinitis corio, retinitis, coriditis, neovascularización coroidea, neovascularización coroidea debida a AMD, a la miopía, la inflamación, epiteliopatía difusa, ruptura de la membrana de Bruch, vasculopatía coroidea polipoidal, postraumática..

5 Existen dos tipos principales de glaucoma: glaucoma crónico o glaucoma primario de ángulo abierto (POAG) y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Otras variaciones incluyen glaucoma congénito, glaucoma pigmentario, glaucoma neovascular y glaucoma secundario. El glaucoma es similar a la hipertensión ocular, pero con el acompañamiento de la lesión del nervio óptico y pérdida de visión. El glaucoma se trata habitualmente con gotas para los ojos, láser o cirugía ocular convencional. Si no se trata, el glaucoma provocará ceguera.

10 La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos capilares que conduce a la neovascularización. La angiogénesis es un proceso complejo que incluye una serie de etapas secuenciales, incluyendo la degradación, mediada por células endoteliales, de la membrana basal vascular y matrices intersticiales, la migración de las células endoteliales, la proliferación de las células endoteliales y la formación de bucles capilares por parte de las células endoteliales. Aunque la angiogénesis es un proceso normal para el desarrollo o el mantenimiento de la vasculatura, condiciones patológicas (es decir, enfermedades que dependen de la angiogénesis) surgir en los casos en los que el crecimiento de los vasos sanguíneos es en realidad dañino. La angiogénesis se asocia sobre todo con enfermedades importantes del tejido ocular, incluyendo retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto de córnea, glaucoma neovascular y cicatrización de la córnea. 15 Cualquier crecimiento anormal de los vasos sanguíneos en el ojo puede dispersar y bloquear la luz incidente antes de llegar a la retina. La neovascularización puede ocurrir en casi cualquier sitio en el ojo y puede alterar significativamente la función del tejido ocular. Algunas de las enfermedades neovasculares oculares más amenazantes son las que implican a la retina. Por ejemplo, muchos pacientes diabéticos desarrollan una retinopatía que se caracteriza por la formación de nuevos vasos sanguíneos permeables en la superficie anterior de la retina y en el vítreo que provoca una vitreoretinopatía proliferativa. Un subgrupo de pacientes con degeneración macular relacionada con la edad desarrollan una neovascularización sub-retinal que conduce a su ceguera final. 20

25 La retinopatía diabética se produce cuando los vasos de la retina dentro del ojo pierden sangre y fluidos hacia el tejido circundante. Alrededor del 80% de los pacientes con diabetes desarrollan una retinopatía diabética. Esta enfermedad se trata generalmente utilizando un láser. Sin embargo, la terapia con láser implica complicaciones, incluyendo la oclusión venosa de la retina, la pérdida de la agudeza visual, hemorragia vítrea y, a veces fallos. Si se deja sin tratar, la retinopatía diabética puede causar ceguera.

30 La retinopatía del prematuro (ROP) afecta a los bebés nacidos prematuramente. Consiste en el crecimiento anormal de vasos sanguíneos dentro de la retina y el vítreo. La progresión a etapas posteriores de la ROP puede conducir a la formación de tejido de cicatrización en la retina, a una hemorragia vítrea y al desprendimiento de retina. El tratamiento se realiza habitualmente mediante láser o crioterapia (congelación).

35 Las retinopatías isquémicas son retinopatías asociadas a la oclusión vascular (capilares o vasos grandes) que conducen al sufrimiento neuroretiniano, a la muerte celular y a la neo-angiogénesis. La degeneración macular es una enfermedad que afecta a la visión central y conduce a la pérdida de la visión. Aunque hay formas de degeneración macular que atacan a personas jóvenes, la afección se presenta con la mayor frecuencia en personas que tienen más de 60 años de edad. Por lo tanto, este trastorno se denomina degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Debido a que sólo el centro de la visión de una persona se ve habitualmente afectado, rara vez se produce una ceguera por esta enfermedad. Sin embargo, la lesión de la mácula en el centro de la retina puede destruir la capacidad de ver claramente recto. Formas secas se asocian a la degeneración de neuroretina, las células del RPE y la coroides. Las formas húmedas se asocian a fenómenos previamente descritos y al crecimiento de nuevos vasos a partir de los coriocapilares y/o vasos de la retina, desprendimiento sub-retinal y hemorragias, hemorragias sub-epiteliales y las lágrimas, etc. La degeneración macular se produce habitualmente después de la edad de sesenta. Mientras que se reduce la visión central, la mayoría de los pacientes conservan cierta visión y nunca se vuelven totalmente ciegos. 40

45 Un aspecto particular de la invención es un método de tratamiento de neovasos intraoculares o edema macular, que comprende suministrar al espacio supracoroideo de un sujeto que padece los mismos un ácido nucleico que codifica un anti-VEGF, un receptor anti-VEGF o un anti-PLGF.

Un aspecto particular adicional de la invención es un método para tratar o retrasar la retinitis pigmentosa, que comprende suministrar al espacio supracoroideo de un sujeto que padece la misma un ácido nucleico que codifica un factor neurotrófico tal como se describe anteriormente.

50 Otro aspecto particular de la invención es un método de tratamiento de la retinopatía diabética, que comprende suministrar al espacio supracoroideo de un sujeto que padece la misma un ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti IRS-1 o IGF-1.

Operación

A etapa i), un operador, por ejemplo un médico, inyecta una composición farmacéutica en el espacio supracoroideal I.

La composición farmacéutica de la invención puede ser suministrada al espacio supracoroideo en múltiples sitios de inyección. El suministro también se puede repetir en el tiempo.

5 Los medios para inyectar la composición farmacéutica en el espacio supracoroideo pueden ser una aguja de inyección o, preferiblemente, un catéter o microcánula flexible. Los métodos para inyectar una inyección de productos farmacéuticos en el espacio supracoroideo son bien conocidos en la técnica (p. ej., Einmahl S. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001 42:695; Galimova VU Vestn Oftalmo 2001 117:20; Olsen TW Am J. Ophthalmol 2006 142:777). Dispositivos para la inyección de una composición farmacéutica en el espacio supracoroideo también son bien conocidos en la técnica (p. ej., Olsen TW Am J. Ophthalmol 2006 142:777, documentos US 2010173866, WO 10 2007100745 y WO 2011053512).

15 Luego, el médico realiza una micro-incisión M a través de la esclerótica S en un lugar adecuado. A continuación, toma un dispositivo de electrodo de la invención, estando el conjunto de hilos en la posición retraída. El conjunto de hilos 20 está soportado y protegido por el soporte 25, al menos en la parte distal del soporte a ser insertado. Los hilos sustancialmente no sobresalen del soporte 25 con el fin de evitar la interferencia con la introducción de la parte distal del soporte 25. La forma de la parte distal del soporte hace que la parte de inserción 12 esté adaptada para una inserción en el espacio supracoroideo del ojo en la posición retraída, con el fin de llegar a la posición de servicio. El médico inserta la punta distal del dispositivo de electrodo 10 en la mini-incisión y la guía entre la esclerótica y el coroides con el fin de evitar cualquier lesión adicional. La forma y las dimensiones de la parte de inserción del dispositivo de electrodo hacen que esta inserción sea más fácil. Si el dispositivo de electrodo está provisto de una fibra óptica que permite la transmisión de la luz desde fuera del ojo a la punta distal 30 (posiblemente el soporte propiamente dicho), el médico puede acoplar esta fibra con una fuente de luz, fuera del ojo, y disponer fácilmente la punta distal 30 dentro del espacio supracoroideo, lo que le ayuda para colocarlo en la posición de servicio correcta. En la posición de servicio, la longitud L_{12} del dispositivo de electrodo que se extiende en el espacio supracoroideo es preferiblemente mayor que 5 mm, mayor que 10 mm y/o menor que 40 mm, menor que 30 mm.

25 Una vez que el dispositivo de electrodo está en la posición de servicio, el médico despliega el conjunto de hilos 20. El despliegue y la retracción del conjunto de hilos se hacen funcionar de forma remota, desde fuera del ojo. Se puede utilizar cualquier accionador conocido para fines similares, en particular, los accionadores utilizados para catéteres. Por ejemplo, el médico empuja el cable 60, tal como se representa en la figura 15. También puede manipular un mango de control 16 si está disponible.

30 El despliegue de los hilos 20 se facilita debido a la forma de los tubos de guía y/o de la memoria de forma de los hilos.

El médico también coloca el contraelectrodo 80 en una posición adaptada para que pueda establecerse un campo eléctrico E entre el electrodo formado por los elementos eléctricamente conductores de las partes exteriores de los hilos del dispositivo de electrodo de acuerdo con la invención y el contraelectrodo 80.

35 En la presente invención, cuando la coroides o la retina están fijadas como objetivo, el campo eléctrico se aplica después de aplicar el contraelectrodo en la superficie de la esclerótica en el lado opuesto en donde se realizó la inyección supracoroidea.

40 El generador eléctrico 26 está conectado al terminal 68 del dispositivo de electrodo y al contraelectrodo 80, de modo que el terminal 68 (y, correspondientemente, los elementos eléctricamente conductores de las partes exteriores de los hilos 20) y el contraelectrodo 80 tienen polaridades opuestas.

A continuación, el generador eléctrico genera un campo eléctrico E adecuado en la región en la que fue suministrada la composición farmacéutica, que provoca una electroporación del ácido nucleico terapéutico inyectado de interés dentro del coroides, el RPE y la retina.

45 La electroporación es de hecho adecuado para, o aumenta, la permeabilidad de una membrana celular y/o al menos una parte de un tejido fijado como objetivo adyacente al espacio supracoroideo a un agente biológicamente activo tal como un ácido nucleico. Además, se utiliza un breve impulso eléctrico con una intensidad de campo dada para permitir el transporte o la migración de agentes a través del tejido o a través de membranas celulares en las células, por un efecto electroforético. La técnica de electroporación es bien conocida por los expertos normales en la técnica. Sin embargo, hasta la fecha la electroporación fracasó para transfectar células fotorreceptoras adultas cuando los plásmidos fueron inyectados ya sea en la cavidad ocular o en el espacio sub-retinal.

50 En la posición desplegada, la superficie del coroides, que está cubierta por los elementos eléctricamente conductores de las partes exteriores de los hilos, es ventajosamente grande, lo que permite la generación de un campo eléctrico eficiente.

Esta superficie se puede aumentar si

55 - La parte distal del soporte está hecha por sí misma de un material eléctricamente conductor o está cubierta, al menos parcialmente, por un material de este tipo (contactos eléctricos 71), en conexión eléctrica con los elementos eléctricamente conductores de las partes exteriores de los hilos, o

- los elementos eléctricamente conductores de las partes exteriores de los hilos están en contacto con una banda 70 eléctricamente conductora, o
- elementos eléctricamente conductores de los hilos que no se proyectan desde el soporte en la posición desplegada y que están conectados eléctricamente con los elementos eléctricamente conductores de las partes exteriores de los hilos pueden entrar en contacto con el coroides (figura 4b) o con la esclerótica (figura 4c).

En una realización particular, se aplica un campo eléctrico constituido por uno o más impulsos eléctricos.

La intensidad de campo de los cuales está entre aproximadamente 1 y 600 voltios, preferiblemente 1 y 400 voltios, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 1 y 200 voltios, de manera ventajosa entre aproximadamente 10 y 100 voltios, o 15 y 70 voltios.

La duración total de la aplicación del campo eléctrico puede estar entre 0,01 milisegundos y 1 segundo, preferiblemente entre 0,01 y 500 milisegundos, más preferiblemente entre 1 y 500 milisegundos, incluso más preferiblemente más de 1 ó 10 milisegundos. En una realización preferida, la duración total de la aplicación del campo eléctrico es de entre 10 milisegundos y 100 milisegundos y es preferentemente de 20 milisegundos.

El número de impulsos eléctricos aplicados puede ser de entre por ejemplo 1 y 100.000. Su frecuencia puede estar comprendida entre 0,1 y 1000 hertzios. Es preferiblemente una frecuencia regular.

Impulsos eléctricos también se pueden suministrar de una manera irregular uno respecto de otro, siendo preferiblemente variable la función que describe la intensidad del campo eléctrico como una función del tiempo para un impulso.

Impulsos eléctricos pueden ser impulsos de onda unipolar o bipolar. Se pueden seleccionar, por ejemplo, de impulsos de onda cuadrada, impulsos de onda exponencialmente decreciente, impulsos de ondas unipolares oscilantes de duración limitada, impulsos de ondas bipolares oscilantes de duración limitada, u otras formas de onda. Preferiblemente, impulsos eléctricos comprenden impulsos de onda cuadrada o impulsos de ondas bipolares oscilantes.

Al final de la etapa de electroporación, el médico desconecta el generador, retrae los hilos dentro del soporte y tira de la parte de inserción del dispositivo de electrodo, a través de la micro-incisión M, fuera del espacio supracoroideo. Como ahora parece claramente, la posición retraída facilita la introducción de la parte de inserción del dispositivo de electrodo, su orientación en el sitio deseado del ojo a tratar, y su extracción del espacio supracoroideo, mientras que la posición desplegada proporciona una gran superficie del electrodo.

Por lo tanto, un dispositivo de electrodo de acuerdo con la presente invención permite una intervención que es los más mínimamente invasiva posible, y con la posibilidad de desplegar el conjunto de hilos, permite una electroporación eficiente.

A lo largo de esta solicitud, diversas referencias describen el estado de la técnica a la que pertenece esta invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo de electrodo que tiene una parte de inserción (12), caracterizado por que dicha parte de inserción es curvada, siendo el radio de curvatura mayor que 9 mm y menor que 15 mm, y adaptada para ser insertada en el espacio supracoroideo de un ojo con el fin de llegar a una posición de servicio, por que dicho dispositivo de electrodo comprende una parte de manipulación (14) para la manipulación del dispositivo de electrodo, y por que dicho dispositivo de electrodo comprende:
- un soporte (25) que tiene una parte distal (31);
 - un conjunto de hilos (20) soportado por dicho soporte y móvil entre una posición retraída en la que dichos hilos se extienden sustancialmente a lo largo del soporte, y una posición desplegada en la que partes respectivas de dichos hilos, llamadas "partes exteriores", se proyectan desde dicha parte distal (31) del soporte, estando la parte distal (31) del soporte adaptada para ser insertada en dicho espacio supracoroideo en dicha posición retraída;
 - un elemento eléctricamente conductor que forma al menos una porción de dichas partes exteriores o está soportado por dichas partes exteriores;
 - 10 - un conductor eléctrico (60) que permite, en dicha posición desplegada, una conexión eléctrica entre dicho elemento eléctricamente conductor y un generador eléctrico; y
 - 15 - un accionador (16, 60) adaptado para que un operador mueva el conjunto de hilos desde dicha posición retraída hasta dicha posición desplegada en dicha posición de servicio.
- 20 2. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la longitud de dichas partes exteriores de los hilos (20) es mayor que 1 mm y menor que 15 mm.
3. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la longitud de dichas partes exteriores es mayor que 4 mm y menor que 8 mm.
4. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dichas partes exteriores de los hilos (20) se extienden, en la posición desplegada, a lo largo de una superficie esférica, cuyo radio de curvatura es mayor que 9 mm y menor que 15 mm.
- 25 5. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada una de una pluralidad de dichas partes exteriores de dichos hilos, preferiblemente cada una de dichas partes exteriores, comprende un elemento eléctricamente conductor respectivo, permitiendo el conductor eléctrico, en dicha posición desplegada, una conexión eléctrica entre dichos elementos eléctricamente conductores y dicho generador eléctrico.
- 30 6. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el elemento eléctricamente conductor de un hilo está constituido por la parte exterior de dicho hilo, o por dicho hilo y/o por un revestimiento eléctricamente conductor de dicha parte exterior y/o por una banda eléctricamente conductora, al menos parcialmente soportada por dicha parte exterior.
- 35 7. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la anchura W_{25} y/o el espesor T_{25} de la parte de inserción (12) del dispositivo de electrodo es menor que 2,0 mm.
8. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con la reivindicación precedente, en el que la anchura W_{25} y/o el espesor T_{25} de la parte de inserción (12) del dispositivo de electrodo es menor que 0,5 mm.
- 40 9. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la parte distal (31) del soporte (25) está provista de un lumen (36) que
- lateralmente diverge en la proximidad de un extremo distal del soporte y se abre hacia el exterior en dicho extremo distal y/o
 - se divide en una pluralidad de tubos de guía (38) que se abren hacia el exterior a través de aberturas (40) respectivas,
- 45 conteniendo dicho lumen y dichos tubos de guía, en la posición retraída, uno o varios de dichos hilos (20).
10. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el diámetro de los hilos (20) es menor que 0,5 mm.
11. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un cable (60) que, en la posición de servicio, está configurado para:

- establecer, al menos en la posición desplegada, una trayectoria eléctricamente conductora entre un generador eléctrico y dicho elemento eléctricamente conductor; y/o
 - establecer una relación mecánica entre el conjunto de hilos y el exterior del ojo de modo que un operador puede mover dicho conjunto de hilos desde la posición retraída a la posición desplegada.
- 5 12. Un dispositivo de electrodo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el soporte (25) es un manguito, montado de forma deslizable en un cable (60), de modo que un tirón o un empuje en el soporte (25) hace que los hilos (20) salgan de o entren en el soporte, y/o en el que en dicha posición desplegada, al menos uno de dichos hilos (20) se proyecta desde dicho soporte en forma de un bucle (76).
- 10 13. Un dispositivo de electroporación que comprende un dispositivo de electrodo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, un contraelectrodo (80) y un generador eléctrico (26) adaptado para polarizar de manera diferente dicho elemento eléctricamente conductor y el contraelectrodo (80), y para generar un campo eléctrico que permita la electroporación.

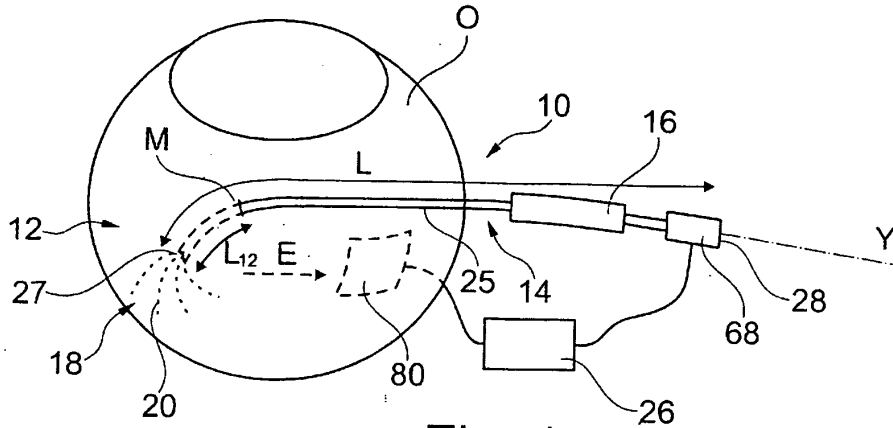


Fig. 1

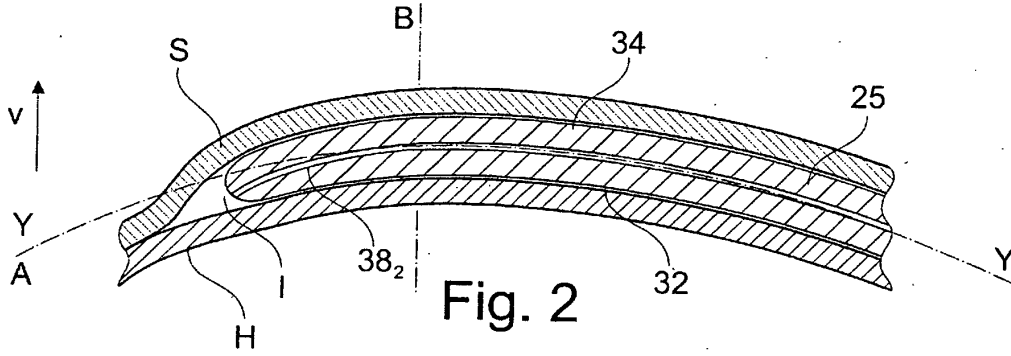


Fig. 2

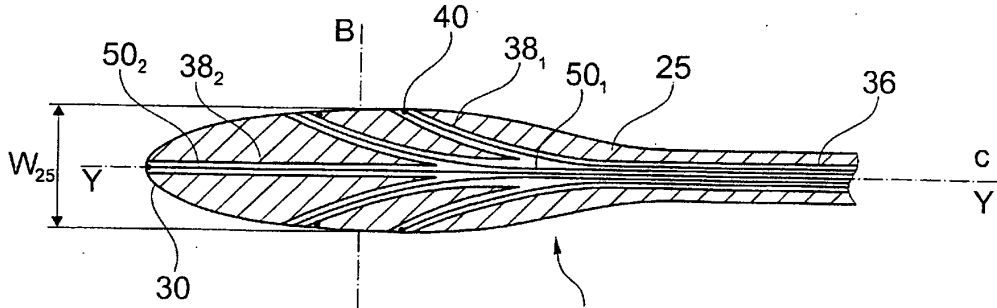


Fig. 3

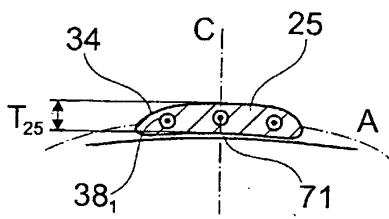


Fig. 4a

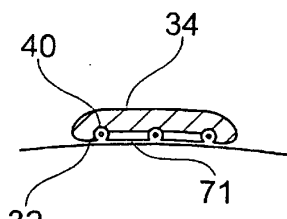


Fig. 4b

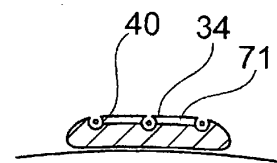


Fig. 4c

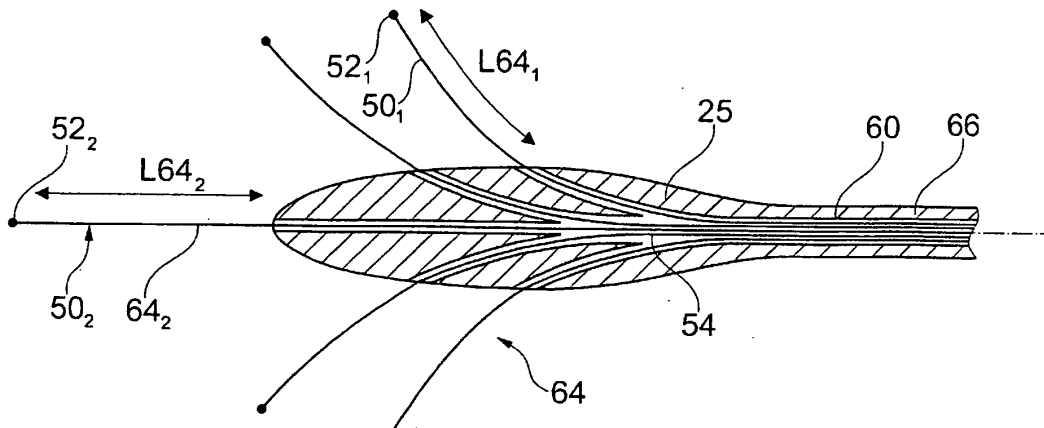


Fig. 5

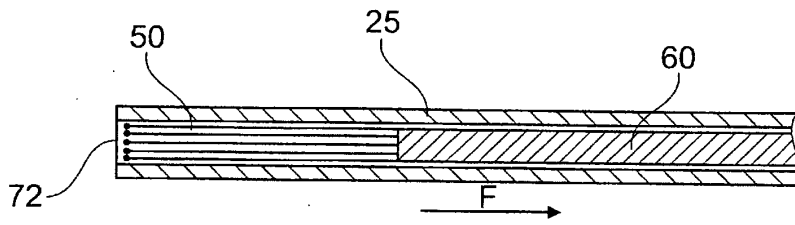


Fig. 6

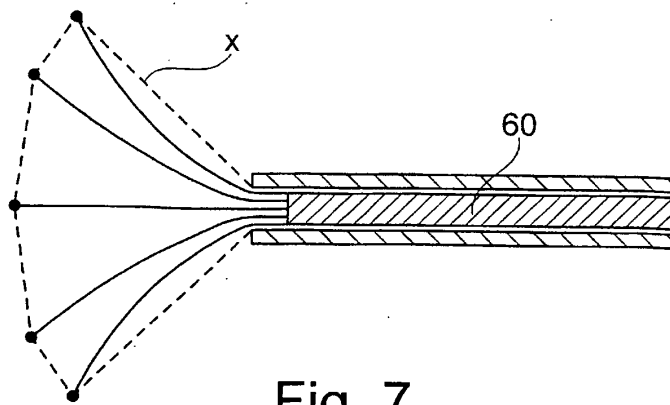


Fig. 7

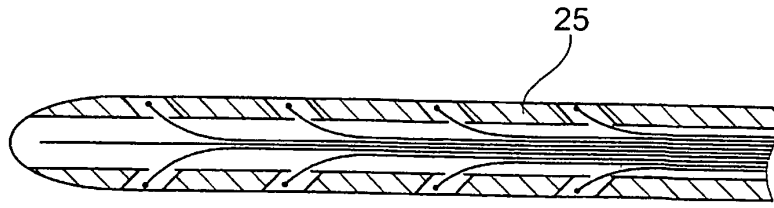


Fig. 8

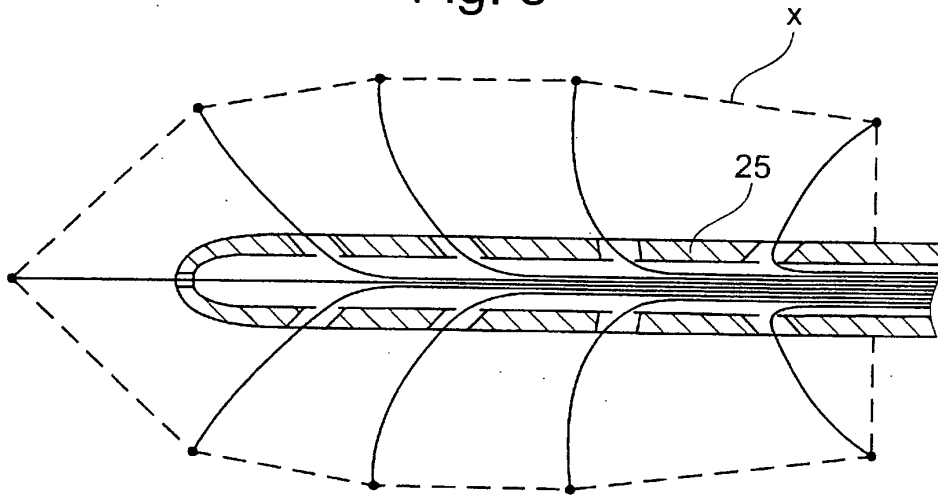


Fig. 9

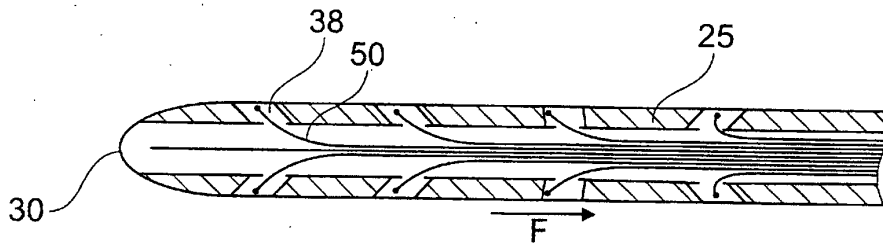


Fig. 10

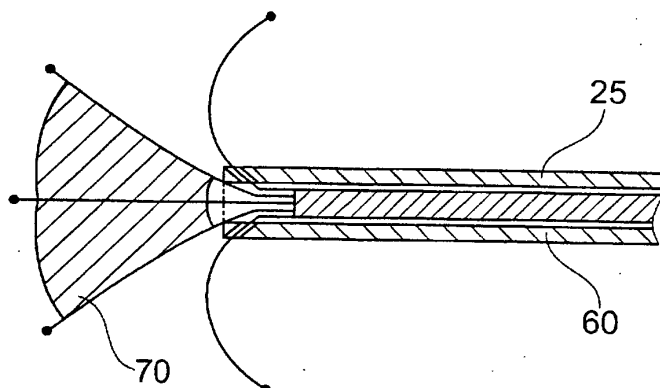


Fig. 11

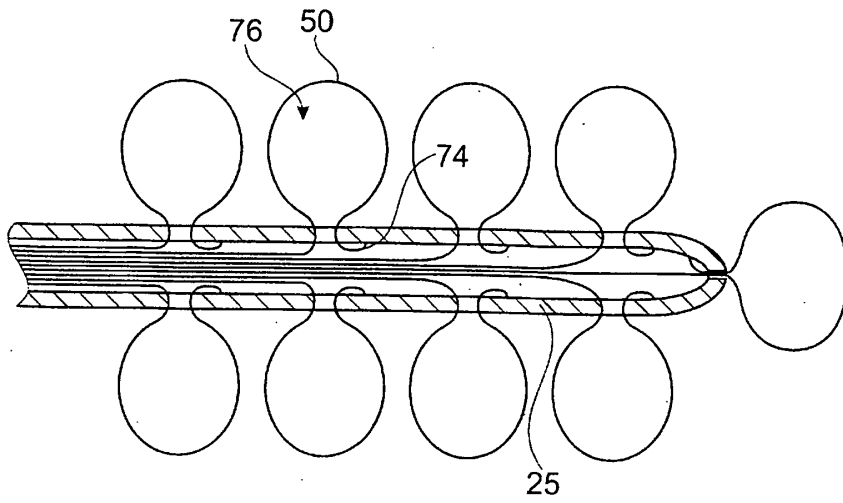


Fig. 12

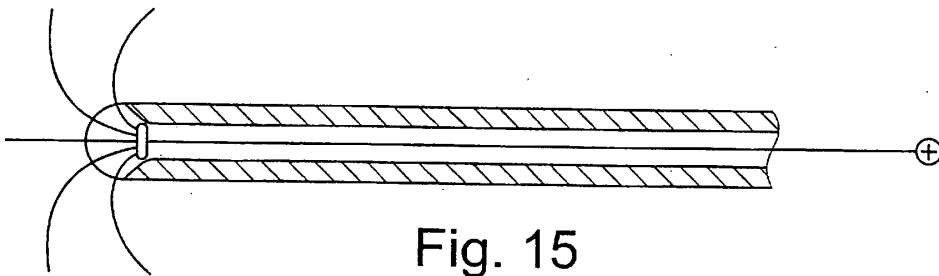
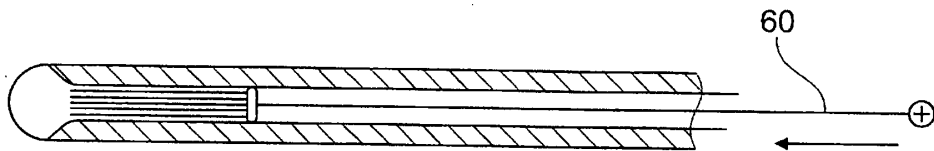


Fig. 15

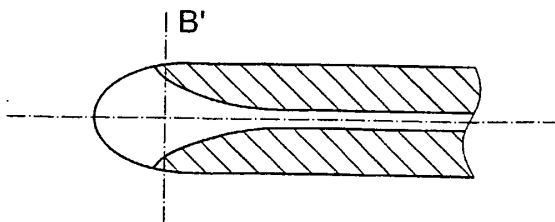


Fig. 16a



Fig. 16b

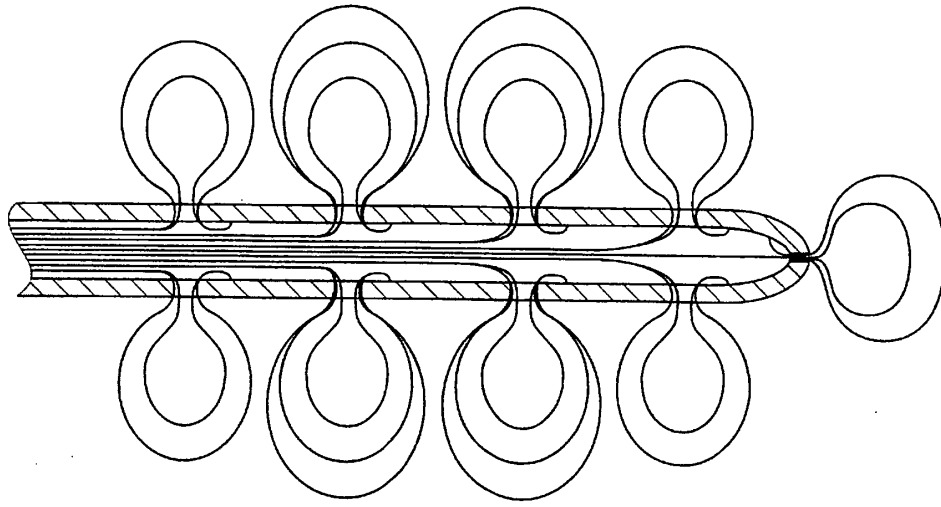


Fig. 13

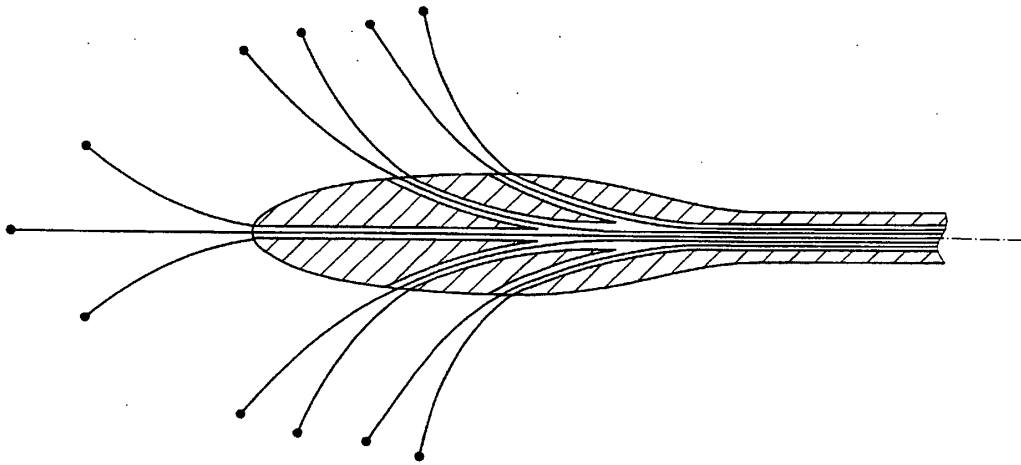


Fig. 14