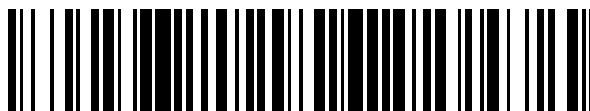


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 475**

51 Int. Cl.:

A61M 5/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2009** **PCT/US2009/039647**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2009** **WO09126569**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2009** **E 09731121 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017** **EP 2268340**

54 Título: **Implantes de nervio óptico**

30 Prioridad:

07.04.2008 US 99127

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

06.07.2017

73 Titular/es:

S.K. Pharmaceutical, Inc. (100.0%)
31103 Rancho Viejo Road, Suite 2249
San Juan Capistrano, CA 92675, US

72 Inventor/es:

KARAGEOZIAN, HAMPAR, L.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 622 475 T3

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

DESCRIPCIÓN

Implantes de nervio óptico

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a medicina y cirugía, y más particularmente a métodos y dispositivos para reducir la presión intraocular y administrar fármacos o sustancias terapéuticas al nervio óptico en pacientes humanos o veterinarios.

10 Antecedentes de la invención

En los adultos normales, el globo ocular es aproximadamente esférico, con un diámetro promedio de 24,5 mm. La córnea es un tejido transparente insertado en la esclerótica en el limbo, la cámara anterior está detrás de la córnea. El iris es la extensión anterior del cuerpo ciliar, se presenta como una superficie plana con una abertura redonda centrada, la pupila. El iris está en contigüidad con la superficie anterior del cristalino, dividiendo la cámara anterior de la cámara posterior, cada una de las cuales contiene humor acuoso. El cristalino es una estructura biconvexa, avascular, incolora y casi completamente transparente, de aproximadamente 4 mm de espesor y 9 mm de diámetro. El cristalino está suspendido detrás del iris por las zónulas, que lo conectan con el cuerpo ciliar. Anterior al cristalino está el humor acuoso y posterior al cristalino está el vítreo. El "cuerpo vítreo" ocupa aproximadamente cuatro quintas partes de la cavidad del globo ocular, detrás del cristalino. El cuerpo vítreo está formado de material gelatinoso, conocido como humor vítreo. Típicamente, el humor vítreo de un ojo humano normal contiene aproximadamente 99% de agua junto con macromoléculas al 1%, incluyendo: colágeno, ácido hialurónico, glicoproteínas solubles, azúcares y otros metabolitos de bajo peso molecular.

La retina es esencialmente una capa de tejido nervioso formada en la superficie interior posterior del globo ocular. La retina está rodeada por una capa de células conocida como la capa coroidea. La retina puede dividirse en a) una porción óptica que participa en el mecanismo visual y b) una parte no óptica que no participa en el mecanismo visual. La porción óptica de la retina contiene los bastones y los conos, que son los órganos efectivos de la visión. Una serie de arterias y venas entran en la retina en su centro, y se extienden hacia afuera para proporcionar circulación de sangre a la retina. La porción posterior del cuerpo vítreo está en contacto directo con la retina. Las redes de hebras fibrilares se extienden desde la retina y se impregnan o se insertan en el cuerpo vítreo para unir el cuerpo vítreo a la retina.

El nervio óptico proporciona comunicación entre la retina y el cerebro. El nervio óptico se compone principalmente de axones de las células ganglionares de la retina junto con células de apoyo gliales y otros tejidos. El nervio óptico comienza en la cabeza o disco del nervio óptico y pasa a través de la esclerótica en el área de la lámina cribrosa. El nervio óptico pasa a través de la órbita y el canal óptico hasta el quiasma óptico. Posterior a la lámina cribrosa, el nervio óptico está rodeado por una vaina meníngea de tres capas similar al sistema nervioso central que consiste en una duramadre (vaina del nervio óptico), aracnoidea y piamadre. El espacio subaracnoideo que rodea al nervio óptico está en comunicación directa con el espacio subaracnoideo del sistema nervioso central.

El término "glaucoma" abarca un grupo de enfermedades que causan daño progresivo al nervio óptico y defectos de campo óptico resultantes, pérdida de visión y, en algunos casos, ceguera. El glaucoma está típicamente, pero no siempre, acompañado de una presión intraocular anormalmente alta. Hay tres tipos básicos de glaucoma: primario, secundario y congénito. El tipo primario de glaucoma es más común. Los casos de glaucoma primario se clasifican como ángulo abierto o ángulo cerrado. El glaucoma secundario ocurre como una complicación de una variedad de otras condiciones, tales como lesión, inflamación, enfermedad vascular y diabetes. El glaucoma congénito es una presión ocular elevada presente al nacer debido a un defecto del desarrollo en el mecanismo de drenaje del ojo.

Además de ser un marcador importante de la presencia y el avance del glaucoma, la estructura de la cabeza del nervio óptico puede jugar un papel en la patogénesis del glaucoma. Existen dos teorías principales para el mecanismo de daño del nervio óptico en el glaucoma. Una teoría, conocida como la teoría mecánica relacionada con la PIO, sugiere que la cabeza de presión actúa directamente sobre la lámina cribrosa. La lámina cribrosa no está bien soportada superior e inferiormente en el disco y, como resultado, ocurre el daño inicial en las partes superior e inferior para producir los defectos arqueados característicos. Las variaciones en el soporte de las células ganglionares en el disco pueden explicar las variaciones entre las susceptibilidades de PIO de individuos con PIO similar. La segunda teoría, conocida como mecanismo vascular de la teoría del daño, sugiere que los cambios ocurren dentro de la microcirculación de los capilares del disco y que tales cambios microvasculares son responsables de los cambios glaucomatosos.

Independientemente del tipo de glaucoma que sufre un paciente, el control de la PIO mediante el uso de drogas y/o cirugía es un pilar de tratamiento. En general se reconoce que la disminución de la presión intraocular en pacientes con glaucoma puede prevenir o disminuir la destrucción irreversible de las fibras del nervio óptico asociada al glaucoma y la pérdida irreversible de la visión resultante.

Actualmente, el uso de medicamentos para glaucoma aplicados tópicamente que consisten principalmente en betabloqueantes, análogos de prostaglandinas, agonistas de alfa-2 e inhibidores de la anhidrasa carbónica son de corta duración, propensos a efectos secundarios deletéreos, propensos a problemas de cumplimiento y deben usarse de por vida. También, en la actualidad, el uso de la trabeculoplastia con láser de argón como medio para tratar el glaucoma es limitado en la respuesta clínica, dura solo aproximadamente 1-2 años y está limitado por el número de aplicaciones por ojo. También, en la actualidad, la realización de procedimientos de trabeculectomía con o sin antimetabolitos permite el drenaje externo del humor acuoso desde el ojo. Sin embargo, los procedimientos de trabeculectomía pueden ser técnicamente difíciles, congestionados por hipotonía temprana, fallo tardío y alta tasa de endoftalmitis que conduce a la pérdida permanente del ojo.

Otra aproximación quirúrgica al tratamiento del glaucoma implica la implantación de una derivación para drenar el humor acuoso de la cámara anterior del ojo. Ejemplos de derivaciones para glaucoma de la técnica anterior incluyen los descritos en las siguientes Patentes de los Estados Unidos: N° 5.626.558, titulada "Derivación para glaucoma de caudal ajustable y método de uso de la misma"; N° 6.007.510 titulada "Dispositivos implantables y métodos para controlar el flujo de fluidos dentro del cuerpo"; N° 6.007.511 titulada "Válvula de derivación y sistema de suministro terapéutico para el tratamiento de glaucoma y métodos y aparatos para su instalación"; N° 6.142.969 titulada "Dispositivo implantable sin sutura y método para el tratamiento de glaucoma" y N° 6.626.858, titulada "Dispositivo de derivación y método para tratar el glaucoma". El documento WO 2008/011125 describe un dispositivo para suministrar una sustancia al ojo. El documento WO 2004/073552 describe un dispositivo para drenar fluido desde el ojo.

Por lo tanto, permanece en la técnica una necesidad por el desarrollo de un nuevo aparato para reducir la PIO y/o para drenar el fluido de la cámara posterior del ojo para el tratamiento del glaucoma u otros estados patológicos.

Sumario de la invención

La presente invención se define por las características de las reivindicaciones y proporciona dispositivos para drenar fluido desde la cámara posterior del ojo hacia el nervio óptico y/o el espacio subaracnoideo. La cámara posterior del ojo está en comunicación fluida directa con la cámara anterior del ojo. Por lo tanto, los métodos y dispositivos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades que se caracterizan por exceso de producción y/o drenaje deteriorado del humor acuoso (por ejemplo, glaucoma) así como otros estados de enfermedad vítreo retiniana (por ejemplo, para la eliminación de la hemorragia vítrea).

Como ejemplo, se proporciona un método para drenar fluido desde la cámara posterior del ojo creando un paso entre la cámara posterior del ojo y bien i) una localización dentro del nervio óptico o bien ii) una localización dentro del espacio subaracnoideo. La comunicación contigua entre la cámara anterior, la cámara posterior y el espacio subaracnoideo puede lograrse realizando adicionalmente a) la extirpación quirúrgica completa o parcial del humor vítreo (por ejemplo, una vitrectomía) o b) la licuefacción de toda o una porción del humor vítreo. Por ejemplo, vitreolisis farmacológica por administración intravítrea de urea, un derivado de urea, un compuesto que tiene un grupo urea, hialuronidasa o cualquier otra enzima o agente que cause la licuefacción vítrea). El paso por el cual el fluido drena desde la cámara posterior hacia el espacio subaracnoideo puede simplemente comprender un agujero o punción realizado en la lámina cribosa u otra ubicación adecuada. Alternativamente, el paso puede comprender un dispositivo de derivación tubular que se implanta para drenar fluido desde la cámara posterior hacia el nervio óptico o hacia el espacio subaracnoideo. El líquido que primero drena en el nervio óptico se difundirá en el espacio subaracnoideo donde se mezclará con el líquido cefalorraquídeo. El líquido que drena directamente en el espacio subaracnoideo se mezclará con el líquido cefalorraquídeo dentro del espacio subaracnoideo. En aplicaciones del método en el que se emplea un dispositivo de derivación, el dispositivo de derivación puede extenderse alternativamente entre la cámara anterior y el espacio subaracnoideo de manera que pase por la cámara posterior o cavidad vítrea (es decir, el dispositivo de derivación puede extenderse a través de un túnel subconjuntivo o subesclerótico). Además, el dispositivo de derivación puede incorporar también un sistema de comunicación entre la cámara anterior y el espacio subaracnoideo que pasa por el humor vítreo pasando directamente a través de él (por ejemplo, un tubo que se extiende a través del cuerpo vítreo).

De acuerdo con la invención, se proporciona el dispositivo de derivación de la reivindicación 1 para drenar fluido desde la cámara posterior del ojo hacia el nervio óptico o espacio subaracnoideo. Tal dispositivo de derivación comprende un tubo que tiene un extremo proximal, un extremo distal y un lumen que se extiende longitudinalmente a su través, una punta sustancialmente penetrante del tejido en el extremo distal del tubo, una pluralidad de aberturas formadas en o cerca del extremo distal de la tubería para permitir que el fluido drene fuera del lumen del tubo y al menos un miembro de acoplamiento de tejido configurado para permitir que el dispositivo de derivación sea avanzado, el miembro de punta primero, dentro del tejido, pero para acoplar dicho tejido de tal manera que posteriormente evite la retracción de la derivación fuera del tejido. Opcionalmente, el dispositivo de derivación puede incluir adicionalmente una válvula de control de presión y/o una válvula unidireccional para controlar la magnitud de la cabeza de presión requerida para hacer que el fluido escurra desde el ojo a través del dispositivo de derivación y/o para evitar retroflujo indeseado de fluido hacia el ojo a través del dispositivo de derivación. También, opcionalmente, el dispositivo de derivación puede comprender un miembro de blindaje, tal como una membrana semipermeable, para prevenir o impedir la obstrucción del dispositivo de derivación por material extraño y/o tejido en

crecimiento.

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un sistema que comprende un dispositivo de derivación del carácter descrito anteriormente en combinación con un introductor que es insertable en el ojo y utilizable para implantar el dispositivo de derivación en su posición de implantación deseada dentro de o adyacente al nervio óptico. Dicho introductor puede comprender una cánula tubular a través de la cual puede pasar el dispositivo de derivación y/o un miembro alargado que se puede utilizar para accionar o avanzar el dispositivo de derivación hasta su posición prevista. En algunas realizaciones, el miembro alargado puede usarse sin la cánula tubular. En otras aplicaciones, el dispositivo de derivación se cargará inicialmente en el lumen de la cánula tubular y se puede usar el miembro alargado (por ejemplo, un vástago empujador sólido o tubular) para empujar el dispositivo de derivación fuera del extremo distal de la cánula y hacia su sitio de implantación.

Como ejemplos y aún más de acuerdo con la invención, se proporcionan métodos y dispositivos para suministrar sustancias terapéuticas (por ejemplo, fármacos, productos biológicos, etc.) al ojo. Un implante que contiene la sustancia se implanta en el nervio óptico y una cantidad terapéutica de la sustancia se eluye a continuación desde el implante.

Otros aspectos y elementos de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica relevante al leer y considerar la siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos a los que hace referencia.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en sección longitudinal de una realización de un sistema de implantación de derivación ocular de la presente invención.

La figura 1A es una vista en perspectiva del componente de cánula del conjunto de implante de derivación ocular de la figura 1.

La figura 1B es una vista en perspectiva del componente de derivación del conjunto de implante de derivación ocular de la figura 1.

La figura 1B' es una vista parcial en corte/sección transversal de un dispositivo de derivación de la presente invención que incorpora una válvula unidireccional opcional para evitar que el reflujo y el miembro de protección optativo (por ejemplo, una membrana semipermeable) taponen la derivación debido a residuos o crecimiento de tejido celular.

La figura 1C es una vista en perspectiva del componente empujador del conjunto de implantación de derivación de la figura 1.

La Figura 2A es una vista en sección transversal de un ojo humano en el que se ha insertado y posicionado un sistema de implantación de derivación ocular de la presente invención para el avance/implantación de la derivación.

La figura 2B es una vista en sección transversal de un ojo humano en el que se ha implantado una derivación ocular de la presente invención para derivar fluido desde la cámara posterior del ojo hacia el cuerpo del nervio óptico.

La Figura 2C es una vista en sección transversal de un ojo humano en el que se ha implantado una derivación ocular de la presente invención para derivar fluido desde la cámara posterior del ojo hacia el área fuera del nervio óptico.

Descripción detallada

La siguiente descripción detallada y los dibujos adjuntos se proporcionan con el propósito de describir ciertos ejemplos no limitativos o realizaciones de la invención solamente. Esta descripción detallada no pretende describir todos los ejemplos y realizaciones posibles de la invención y, por lo tanto, no limitará de ninguna manera el alcance de la invención reivindicada.

Las figuras 1-1C muestran una realización de un sistema 10 para la implantación de un dispositivo 12 de derivación de acuerdo con la presente invención. Este sistema 10 comprende generalmente el dispositivo 12 de derivación, una cánula 14 y un empujador 16. Como se muestra en la figura 1, el dispositivo 12 de derivación se coloca inicialmente dentro del lumen 18 de la cánula 14 y el empujador 16 está situado en el lumen 18 de la cánula 14 detrás del dispositivo 12 de derivación, de manera que el empujador 16 puede usarse para empujar el dispositivo 12 de derivación fuera del extremo distal DE de la cánula 14. Una forma de realizar este procedimiento de expulsión de la derivación se muestra en la figura 2A y se explica en detalle aquí.

La realización particular de la derivación 12 mostrada en la figura 1B comprende un tubo 22 que tiene un lumen 24 que se extiende longitudinalmente a su través. Un miembro 26 de punta está situado en el extremo distal del tubo

22. El miembro 26 de punta de esta realización es generalmente de forma cónica, pero se entenderá que el miembro de punta puede ser biselado, alusado, trocar con punta o de cualquier otra forma que le permita avanzar a través de los tejidos como se explica más adelante. Las aberturas 28 están formadas en la pared lateral del miembro 26 de punta para permitir que el fluido escurra fuera del lumen 24 del tubo 22. Los miembros 30 opcionales de acoplamiento de tejido, tales como púas, ganchos, cortes inferiores, regiones adhesivas, áreas de recepción de tejido en crecimiento, etc., pueden formarse en la derivación 12 para impedir el movimiento no deseado o la retracción de la derivación 12 después de que se haya avanzado a su posición de implantación prevista. También, opcionalmente, se puede formar una brida (por ejemplo, cualquier miembro o área o un diámetro que se extiende lateralmente incrementado) en el extremo proximal del tubo 22 para acoplar la lámina cribosa u otro tejido de una manera que impida el avance del tubo más allá de su posición objetivo. El dispositivo 12 de derivación puede tener un diámetro o dimensión transversal en su punto más ancho de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 2000 y preferiblemente de aproximadamente 50 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros.

La figura 1B' muestra una realización alternativa del dispositivo 12 de derivación que tiene la misma construcción que el dispositivo 12 de derivación mostrado en la figura 1B, pero adicionalmente incluye una válvula 23 unidireccional opcional y un elemento 29 de protección optativo que cubre las aberturas 28 para prevenir o impedir la entrada de material extraño o dirigir crecimiento interno a través de las aberturas 28. La válvula 23 unidireccional sirve para permitir el flujo de fluido en la dirección distal (Flecha DD) evitando o impidiendo sustancialmente el reflujo en la dirección proximal (Flecha DP). La válvula unidireccional puede ser una válvula tipo pico de pato que comprende una pluralidad de hojas 25 flexibles, como se muestra, o puede comprender cualquier otro tipo adecuado de válvula de retención o válvula unidireccional, tal como una válvula de retención tipo bola, una aleta o cualquiera de las válvulas utilizadas típicamente como válvulas hemostáticas en catéteres médicos pequeños de un tamaño similar a este dispositivo 12a de derivación. Además, esta válvula 23 unidireccional puede estar construida para abrirse sólo cuando la presión de fluido dentro del lumen 24 proximal a la válvula 23 excede un máximo predeterminado, proporcionando de esta manera el control de la presión intraocular e impidiendo el drenaje de exceso de líquido del ojo puesto que puede resultar en hipotonía u otra secuela indeseable.

La cánula 14 puede comprender un tubo que tiene una pared 14 en general cilíndrica, un lumen 18 que se extiende longitudinalmente a su través entre un extremo PE proximal abierto y un extremo DE distal abierto.

El empujador 16 puede comprender un miembro 34 alargado sólido o tubular que tiene un extremo proximal PE y un extremo distal DE. Opcionalmente, un mango 38 puede estar situado en el extremo proximal del miembro 34 alargado. También, opcionalmente, el miembro 34 alargado puede tener un diámetro exterior que está dimensionado para ser recibido dentro del lumen 24 del dispositivo 12 de derivación y el extremo distal DE del miembro 34 alargado puede ser cónico, como se muestra en la figura 1C, para asentar dentro del miembro 26 de punta cónico del dispositivo 12 de derivación.

Algunos o todos los componentes del sistema 10 pueden estar formados de silicona, polietileno, polipropileno, policarbonato, acero inoxidable u otros materiales biológicamente compatibles. En la realización particular ilustrada en las figuras, el dispositivo 12 o 12a de derivación puede estar sustancialmente formado de material de silicona. El dispositivo 12 o 12a de derivación también puede implicar un sistema de bombeo activo o puede incorporar un sistema de tipo mecha para mover el fluido en la dirección requerida.

Las figuras 2A-2C muestran el sistema de las figuras 1-1C en su modo de funcionamiento actualmente previsto. Antes de la implantación del dispositivo 12 o 12a de derivación, se puede insertar un dispositivo de vitrectomía en el PC de la cámara posterior y se realiza una vitrectomía para eliminar al menos una porción del cuerpo vítreo de la cámara posterior PC. Alternativamente, toda o una porción del cuerpo vítreo puede licuarse. Dicha licuefacción vítrea puede realizarse por administración intravítrea (por ejemplo, inyección intravítrea) de uno o más agentes que causan la licuefacción del humor vítreo. Ejemplos de tales agentes incluyen pero no se limitan a: urea, derivados de urea, compuestos que tienen grupos urea, hialuronidasa y otras enzimas u otras sustancias que causan la licuefacción vítrea. Descripciones de estas y otras sustancias que causan la licuefacción vítrea, así como la información de dosificación y métodos asociados para la administración, se encuentran en las Patentes de Estados Unidos N° 5.292.509 (Hagman); 6.551.590 (Karageozian et al.); 6.610.292 (Karageozian et al.) Y 6.462.071 (Karageozian et al.).

Como se muestra en la figura 2A, se hace una pequeña abertura tal como una punción de aguja en la PP pars plana y el sistema 10 de la presente invención se inserta a través de esa abertura y a través de una zona de la cámara de paneles PC desde la cual el cuerpo vítreo ha sido retirado (por ejemplo, mediante vitrectomía) o en la que el cuerpo vítreo se ha licuado (por ejemplo, mediante inyección intravítrea de un agente licuefactor vítreo como se ha descrito anteriormente). El sistema 10 es avanzado hasta la posición en la que el extremo distal DE de la cánula 14 está situado inmediatamente anterior a la lámina cribosa. El empujador 16 se hace avanzar entonces en la dirección distal (flecha DD) mientras la cánula 14 se mantiene estacionaria, empujando de este modo el dispositivo 12 o 12a de derivación fuera del extremo distal DE de la cánula 14 y provocando que el miembro distal 26 del dispositivo 12 o 12a de derivación penetre a través de la lámina cribosa y el nervio óptico en el tejido. El empujador 16 es avanzado hasta que se siente resistencia debido al choque del miembro 32 de brida del dispositivo 12 o 12a de derivación con la cabeza del nervio óptico. En este punto, el miembro 12 o 12a de derivación ha avanzado hasta su sitio de

implantación previsto y el empujador 16 y la cánula 14 pueden ser retirados del ojo, dejando el dispositivo 12 o 12a de derivación en su lugar. Dependiendo del ángulo en el que se avanza el dispositivo 12 o 12a de derivación, sus aberturas 28 de flujo de salida pueden estar situadas en una posición subdural dentro del cuerpo del nervio óptico ON (como se muestra en la Figura 2B) o dentro del espacio subaracnoideo adyacente al nervio óptico ON (como se muestra en la Figura 2C). En los casos en que las aberturas 28 de flujo de salida están situadas dentro del cuerpo del nervio óptico ON (como se muestra en la figura 2B), el fluido que drena fuera de las aberturas 28 de flujo de salida se difundirá posteriormente y/o se transportará a través del nervio óptico y hacia el espacio subaracnoideo donde se mezclará con líquido cefalorraquídeo. En los casos en que las aberturas de salida están situadas dentro del espacio subaracnoideo, el fluido que fluye fuera de las aberturas 28 de flujo de salida se mezclará con el líquido cefalorraquídeo que reside dentro del espacio subaracnoideo. En cualquier caso, la contrapresión típica del fluido adyacente a las aberturas de salida 28 será lo suficientemente baja para facilitar el drenaje del exceso de fluido desde el ojo y en la dirección distal (flecha DD) a través del dispositivo 12 o 12a de derivación.

Sistema de suministro de fármacos al nervio óptico

El dispositivo 12, 12a de derivación puede, en algunas realizaciones, funcionar adicionalmente como un dispositivo de suministro de sustancias para el suministro sostenido de una sustancia terapéutica directamente al nervio óptico.

El edema macular es la acumulación de moléculas fluidas y pequeñas en los tejidos retinales. A medida que este fluido se acumula en el plexiforme exterior y en las capas nucleares internas de la retina, da como resultado espesamiento macular que puede ir acompañado de depósitos de lipoproteína. El edema macular crónico puede resultar en pérdida de la vista si se convierte en grave o afecta el centro de la mácula.

Se han propuesto diversos agentes para el tratamiento del edema macular. Se han desarrollado varios agentes que se dirigen específicamente a una citoquina inflamatoria particular. Los anticuerpos monoclonales existentes tienen actividad contra TNF- α , IL-2 y VEGF. De estos, los agentes anti-VEGF han sido los más ampliamente estudiados. Varios estudios en animales y clínicos han demostrado que los agentes anti-VEGF pueden disminuir la permeabilidad vascular e inhibir la angiogénesis. Varios estudios están en curso para determinar la utilidad clínica de las inyecciones intravítreas de estos agentes en el tratamiento del edema macular diabético. Los primeros resultados de ensayos clínicos con ranibizumab (Lucentis, Genentech), bevacizumab (Avastin, Genentech) y pegaptanib sódico (Macugen, OSI) Eyetech) parecen favorables.

Los corticosteroides actúan sobre una amplia gama de procesos que se sabe que contribuyen a la fisiopatología del edema macular. Por ejemplo, se sabe que los corticosteroides inhiben la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos e interfieren con las acciones y/o producción de ICAM-1, IL-6, VEGF- α y factor 1 derivado del estromal (SDF1). Los corticosteroides también pueden aumentar la expresión de los genes que codifican "proteínas de unión estrecha", que también pueden ser útiles en el tratamiento del edema macular. Se ha informado que la inyección intravítrea repetida de 25 mg del corticosteroide triamcinolona acetónida aumenta la agudeza visual en pacientes con degeneración macular exudativa relacionada con la edad, con el pico de agudeza visual y la elevación de la presión intraocular ocurriendo entre 2 y 5 meses después de cada inyección. Jonas, J., et al., Intravitreal Reinjection of Triamcinolone for Exudative Age-Related Macular Degeneration; Archives of Ophthalmology, Vol. 122, No. 22, pp 218-222 (2004).. Además, el sistema de administración sostenida de fármaco TA de I-vation (Surmodics, Eden Prairie, MN) es un implante metálico helicoidal recubierto con un polímero comercialmente disponible para suministro de fármacos que contiene triamcinolona acetónida (BravoTM Drug Delivery Polymer, Surmodics, Eden Prairie, MN). También, los recubrimientos de polisacáridos y otros revestimientos de liberación de fármacos que pueden ser utilizables para la administración de corticosteroides tales como triamcinolona acetónida se describen en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2005/0255142.

La derivación 12, 12a de la presente invención puede recubrirse con un revestimiento de suministro de fármaco, tal como los mencionados anteriormente, que contiene una cantidad adecuada de una sustancia terapéutica (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de triamcinolona acetónida) que es eficaz para tratar la degeneración macular u otros trastornos e inflamación del nervio óptico, retina o mácula.

Las sustancias hidrófilas o fármacos hidrófobos (por ejemplo, agentes para la degeneración macular húmeda, agentes para la prevención del edema macular, sustancias antiproliferativas, agentes para la prevención de la degeneración macular seca) se pueden combinar con un revestimiento que se aplica a la superficie de la derivación 12, 12a o podría aplicarse como un material similar a un gel al dispositivo 12, 12a de derivación que contendría materiales poliméricos que ayudarían a la liberación de tiempo de los fármacos durante un período prolongado de tiempo. En algunas realizaciones destinadas únicamente a la liberación de fármaco, el dispositivo 12, 12a puede estar desprovisto de un lumen y no necesariamente realizará una función de derivación.

El dispositivo 12, 12a que contiene la sustancia terapéutica puede implantarse en el nervio óptico como se ha descrito anteriormente sin necesidad de realizar una vitrectomía. La implantación puede realizarse suministrando el dispositivo 12, 12a a través de una aguja de calibre pequeño (calibre 27, calibre 25 o calibre 23) insertada a través del vítreo intacto. Esta variante del procedimiento se recomienda cuando se emplean fármacos altamente difusibles y el fármaco necesita llegar al lugar de administración muy rápidamente. Otra variante que podría ejecutarse si no se

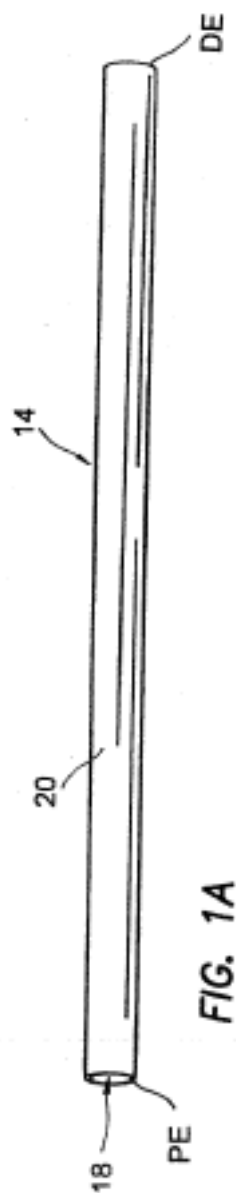
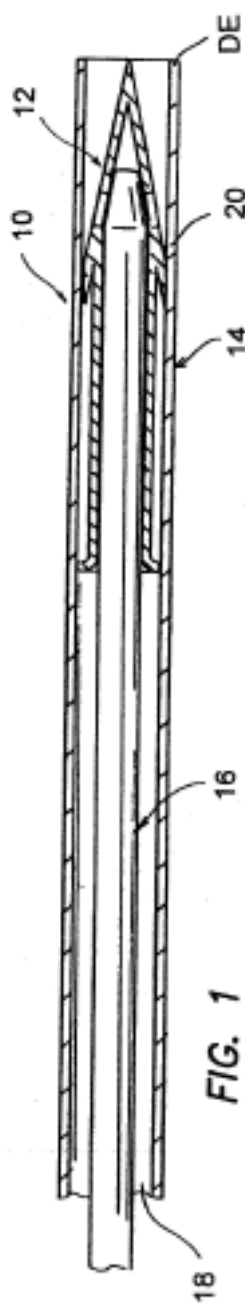
realiza la vitrectomía es la administración de una sustancia que puede producir la licuefacción vítrea o desprendimiento vítreo previo a la inserción del dispositivo 12, 12a (24 a 48 h). Teóricamente, si no hay vítreo unido al nervio óptico, las posibilidades de tejido cicatrizante podrían prevenirse principalmente en aquellos casos en los que los implantes no liberan sustancias antiproliferativas.

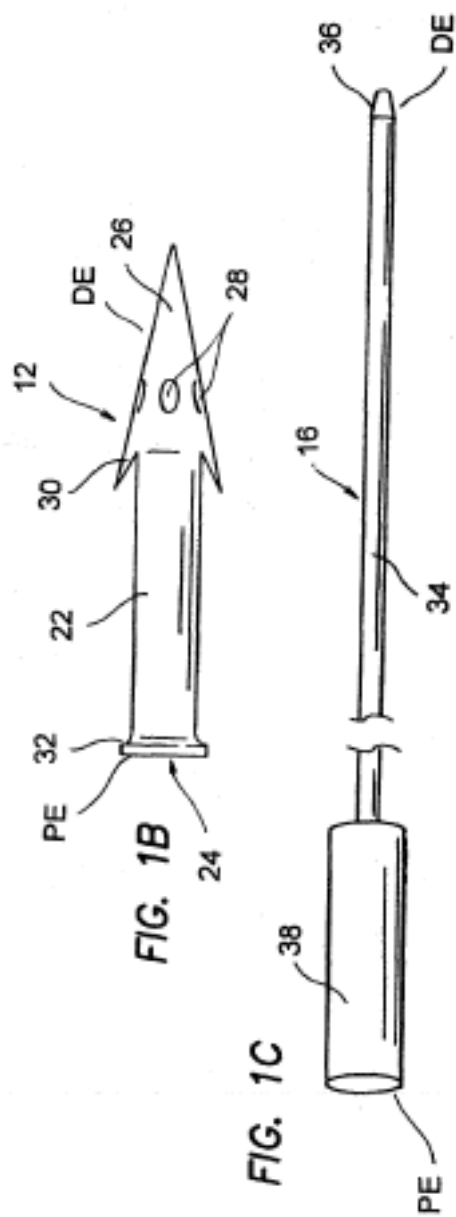
- 5 Cuando se utiliza para el suministro de una sustancia terapéutica (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de triamcinolona acetónida), el dispositivo 12, 12a puede implantarse bien en la periferia del nervio óptico o bien en el centro del nervio óptico. La inserción en la periferia evitará el daño de la capa de la fibra nerviosa pero podría alcanzar al mismo tiempo la lámina cribrosa. La inserción en el centro del nervio óptico implicará la penetración de la lámina cribrosa que ayudará a anclar el dispositivo 12, 12a. Sobre la base de las características topográficas, un área adecuada para la inserción, ya sea en la periferia del nervio óptico o en el centro del nervio óptico, es el área nasal. La inserción del dispositivo 12, 12a en la zona nasal evitará el daño de los axones de las células ganglionares pertenecientes al área de la mácula.
- 10
- 15 Cuando se utiliza para el suministro de una sustancia terapéutica, la longitud del dispositivo 12, 12a puede variar dependiendo de las características de elución y difusión del fármaco. Los fármacos de baja difusión que necesitan alcanzar el nervio óptico pueden suministrarse mejor utilizando un dispositivo largo (por ejemplo, más de 3 mm de longitud) 12, 12a. Los fármacos de alta difusión que están destinados a alcanzar la mácula y otras partes de la retina pueden suministrarse mediante un dispositivo 12, 12a más corto (por ejemplo, uno que tiene menos de 3 mm de longitud). Una realización luminal o canulada del dispositivo 12, 12a puede permitir la liberación del fármaco así como el drenaje del humor acuoso y típicamente tendrá 3 mm o más de longitud.
- 20
- 25 La forma del dispositivo 12, 12a puede variar y puede ser sólida o canulada (es decir, que tiene un lumen). Tanto sólido como canulado tendrá la capacidad de albergar uno o más compartimentos para fármacos, geles, polímeros y/o sustancias que se liberarán. Los materiales que se utilizarán como sustancias terapéuticas también se pueden incorporar en las paredes del dispositivo 12, 12a como un recubrimiento o pintura que en el momento se liberará lentamente. Las realizaciones canuladas del dispositivo 12, 12a pueden tener la capacidad de trabajar también como un sistema de drenaje para humor acuoso; el humor acuoso puede ser drenado a través del nervio óptico. Este drenaje se puede lograr ya sea a través del espacio subaracnoideo o el espacio intraorbital. La presión intraocular es más alta que la presión en el SNC que el gradiente lo que permitirá que el fluido (humor acuoso) drene en el espacio subaracnoideo o en el nervio óptico. El dispositivo 12, 12a canulado también puede drenar humor acuoso a la órbita. Un dispositivo de pequeño calibre evitará una alta tasa de drenaje evitando la hipotonía. Los fármacos que pertenecen al dispositivo 12, 12a impedirán la formación y deposición de tejido dentro del lumen de la cánula. El dispositivo 12, 12a puede tener una cabeza y una cola. La cabeza será utilizada para manipular el dispositivo 12, 12a y permanecerá visible en la superficie del nervio óptico después de la inserción, la cola será insertada en el estroma del nervio, penetrará la lámina cribrosa y puede tener diferentes formas para ser anclada bien en el tejido o en la lámina cribrosa: en forma de flecha, en forma de arpón, etc.
- 30
- 35
- 40 Se pueden usar realizaciones biodegradables y no biodegradables del dispositivo 12, 12a de suministro de sustancias. Las realizaciones biodegradables liberarán sustancias terapéuticas siempre y cuando permanezcan en el nervio óptico y no exijan extracción manual. Las realizaciones no biodegradables pueden estar formadas de materiales metálicos o no metálicos biocompatibles tales como polímeros, plásticos o silicona y pueden o no ser eliminados después de que toda la sustancia terapéutica haya eluido del dispositivo.
- 45 La descripción anterior está dirigida a ciertas realizaciones y ejemplos de la invención solamente y no incluye ni menciona necesariamente de forma expresa cada posible realización o ejemplo de la invención que estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Reivindicaciones

- 5 1. Un dispositivo para suministrar una sustancia al ojo de un sujeto humano o animal, comprendiendo dicho dispositivo:
un implante para elución de sustancias que tiene
 - 10 a) una tubería que funciona como una derivación que tiene un extremo proximal y un extremo distal,
 - b) un miembro (26) de punta sustancialmente cónico en el extremo distal del tubo,
 - c) una pluralidad de aberturas (28) laterales formadas alrededor del miembro (26) de punta sustancialmente cónico y
 - 15 d) al menos un miembro de acoplamiento de tejido configurado para permitir que la derivación sea avanzada, el miembro de punta en primer lugar, dentro del tejido, pero para acoplar dicho tejido de tal manera que posteriormente impida la retracción de la derivación hacia fuera del tejido;siendo el dispositivo entero implantable en una posición de implantación dentro del ojo de manera que el extremo proximal del tubo se sitúa en el segmento posterior del ojo y la punta (26) cónica se inserta en el nervio óptico;
- 20 estando contenida la sustancia en el dispositivo y construyéndose además el dispositivo de manera que una cantidad terapéutica de la sustancia eluya desde el implante mientras todo el dispositivo se implanta en dicha posición de implantación y mientras fluye fluido simultáneamente desde el ojo a través del tubo y hacia fuera de las aberturas laterales de modo que se drena en el espacio subaracnoideo.
- 25 2. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una válvula unidireccional que permite que el fluido fluya solamente en una dirección a través del lumen del tubo.
- 30 3. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un elemento de protección que impide que cuerpos extraños o células obstruyan el tubo.
- 35 4. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el elemento de protección comprende una membrana semipermeable construida y colocada de tal manera que el fluido que fluye fuera de las aberturas formadas en el miembro de punta se difundirá hacia fuera a través de la membrana pero el material extraño y las células no se difundirán hacia dentro a través de la membrana y hacia dentro del lumen del tubo.
- 40 5. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un elemento de brida en el extremo proximal del tubo.
- 45 6. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo está al menos parcialmente formado de material seleccionado del grupo que consiste en:
silicona; polietileno; polipropileno; policarbonato; acero inoxidable; y otros materiales biológicamente compatibles.
- 50 7. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tubo está configurado para extenderse a través del cuerpo vítreo, proporcionando de este modo drenaje del humor acuoso a través del cuerpo vítreo y hacia bien el nervio óptico o el espacio subaracnoideo.
- 55 8. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tubo está configurado para extenderse a través de un túnel subconjuntivo o subesclerótico, evitando así la cámara posterior y la cavidad vítrea.
- 60 9. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la sustancia comprende un corticosteroide.
10. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el dispositivo contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de triamcinolona acetónida.
11. Un sistema que comprende un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con una cánula (14), estando dicho dispositivo situado inicialmente dentro de la cánula y, posteriormente, puede ser desplazado fuera de la cánula.
12. Un sistema según la reivindicación 11, que comprende además un empujador que es insertable en la cánula para empujar el dispositivo de derivación hacia fuera de la cánula.

13. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en el que el implante comprende además un recubrimiento y la sustancia está contenida inicialmente en el recubrimiento.





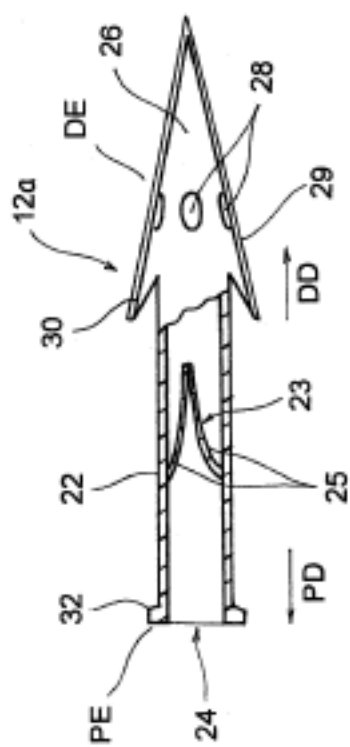


FIG. 1B'

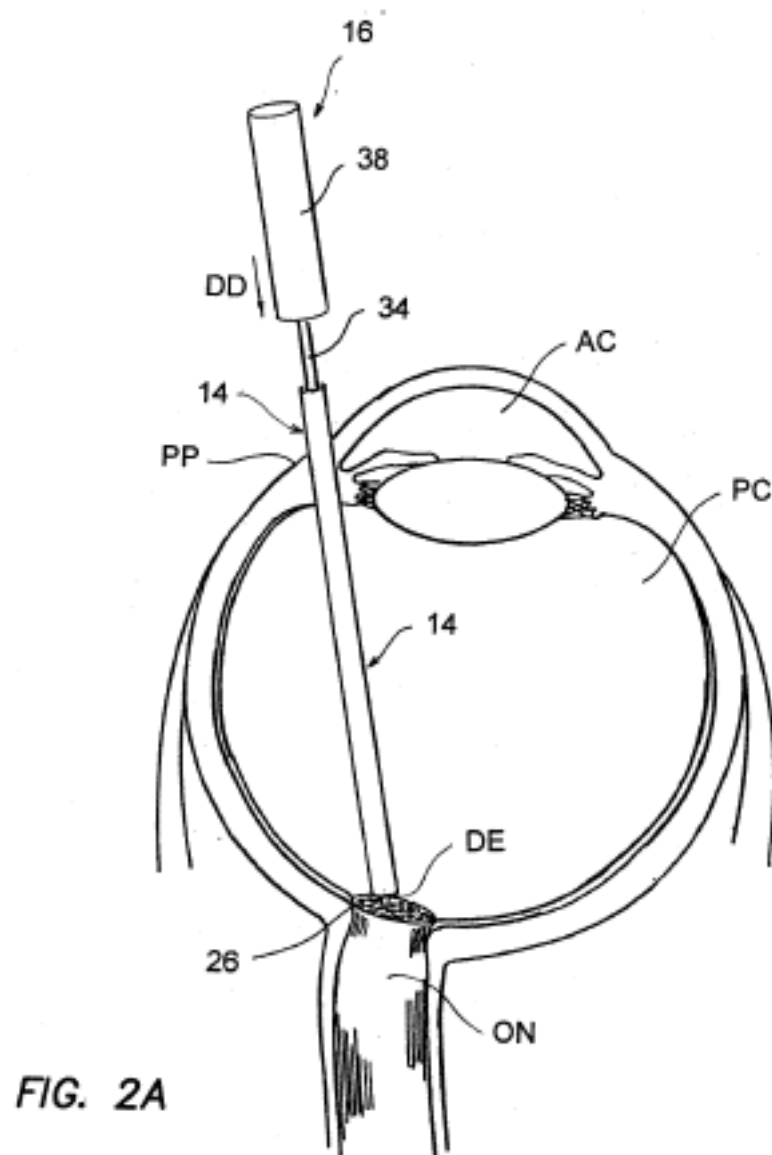


FIG. 2B

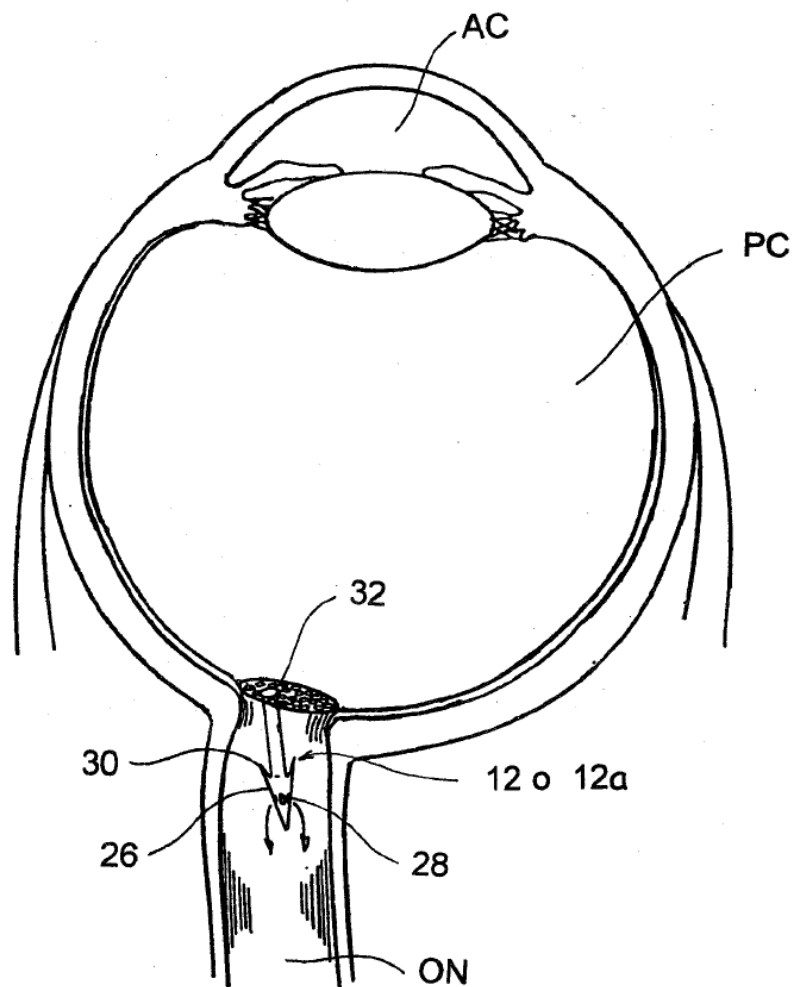


FIG. 2C

