

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 408**

51 Int. Cl.:

A61N 1/32 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

A61N 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2014 PCT/IB2014/059073**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14125463**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2014 E 14707252 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2956211**

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

30 Prioridad:

18.02.2013 EP 13155682

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

19.07.2018

73 Titular/es:

**EYEVENSYS (100.0%)
67 Rue Saint-Jacques
75005 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**LEBRETON, LUC;
BENARD, ROMAIN;
BEHAR-COHEN, FRANCINE y
TOUCHARD, ELODIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 676 408 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

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo de inyección para el tratamiento de una enfermedad ocular en una persona.

10 Antecedentes de la invención

El documento WO 2006/123248 describe un dispositivo para administrar un producto mediante electroporación.

15 Los documentos WO 00/07530, WO 2007/052730 y WO 2006/052557 describen dispositivos de inyección. El documento US2011/152749 da a conocer un dispositivo de inyección según el preámbulo de la reivindicación 1. Existe la necesidad de un dispositivo de electroporación eficiente que pueda usarse para introducir una composición farmacéutica en un ojo con un posicionamiento muy preciso y estable.

20 Un objeto de la invención es proporcionar un dispositivo de este tipo.

Resumen de la invención

25 La invención está definida por el dispositivo de la reivindicación independiente 1. Formas de realización preferidas están definidas por las reivindicaciones dependientes. Cualquier procedimiento dado a conocer se ofrece simplemente a modo de ejemplo. Cualquier ejemplo o forma de realización que no estén dentro del alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención.

30 Según un primer aspecto, la invención propone un dispositivo de electroporación para inyectar un producto en un ojo, en particular en el ojo de una persona, comprendiendo dicho dispositivo:

– una primera parte que comprende un borde que tiene la forma de un círculo o de un arco de un círculo, presentando dicho círculo un eje X y un radio (R') superior a 5 mm e inferior a 8 mm para corresponder sustancialmente al radio del limbo del ojo (O), (de modo que pueda colocarse en contacto con dicho limbo para encerrar, al menos parcialmente, dicho limbo),

35 – una segunda parte que puede moverse con respecto a la primera parte y guiada por dicha primera parte, comprendiendo dicha segunda parte un primer electrodo invasivo y/o un segundo electrodo que presenta una superficie de contacto de electrodo esférica soportada por una esfera virtual, donde el radio de curvatura de dicha superficie de contacto de electrodo está comprendido entre 11 mm y 18 mm, preferentemente entre 11 mm y 14 mm, y siendo preferentemente de 12,5 mm aproximadamente para corresponder sustancialmente al radio de curvatura de la superficie externa de dicho ojo (es decir, una superficie de contacto conformada para estar dispuesta sobre la superficie externa de dicho ojo), donde el primer y el segundo electrodo están diseñados para conectarse eléctricamente a un primer y un segundo terminal, respectivamente, de un generador eléctrico.

45 Como se describe con más detalle posteriormente en la descripción, los inventores han descubierto que un dispositivo de inyección de este tipo es muy eficaz para la electroporación en el ojo, en particular en el músculo ciliar, permitiendo una distribución muy precisa de la composición farmacéutica, que contiene, en particular, un ADN plasmídico.

50 Preferentemente, un dispositivo de inyección según la invención comprende una o más de las siguientes características opcionales:

55 – La primera parte tiene una superficie de contacto de primera parte esférica soportada por una esfera virtual, donde el radio de curvatura de dicha superficie de contacto esférica está comprendido entre 11 mm y 18 mm, preferentemente entre 11 mm y 14 mm, y siendo preferentemente de 12,5 mm aproximadamente para corresponder sustancialmente al radio de curvatura de la superficie externa de dicho ojo (el diámetro de la superficie externa de un ojo humano es de 25 mm aproximadamente), y el área de dicha superficie de contacto de primera parte esférica es preferentemente superior a 30 mm², superior a 40 mm², superior a 50 mm², superior a 60 mm², superior a 80 mm², superior a 100 mm², superior a 150 mm², superior a 200 mm² y/o inferior a 900 mm², inferior a 800 mm², inferior a 700 mm², inferior a 600 mm² o inferior a 500 mm², y/o dicho borde se extiende preferentemente en más de 45°, preferentemente más de 60°, preferentemente más de 70°, preferentemente más de 80°, preferentemente más de 90°, preferentemente más de 120° o más de 160°, más de 180°, más de 200°, más de 250°, alrededor del eje X.

ES 2 676 408 T3

- La primera y la segunda parte están configuradas preferentemente de manera que pueden estar dispuestas en dos áreas respectivas de un círculo que tiene un eje X y un radio (R') superior a 5 mm e inferior a 8 mm para corresponder sustancialmente al radio del limbo del ojo (O), siendo dicho eje opuesto al centro de dicho círculo.
- 5 – La segunda parte comprende dicho primer y segundo electrodos.
 - El primer electrodo comprende una, preferentemente varias, aguja(s) de inyección.
 - La superficie de contacto de electrodo esférica está configurada para hacer contacto eléctrico con la superficie externa de dicho ojo, es decir, no está aislada eléctricamente de dicha superficie externa de dicho ojo.
- 10 – El segundo electrodo comprende un borde que tiene la forma de un arco de un círculo, presentando dicho círculo un eje X' y un radio superior a 5 mm, superior a 6 mm y/o inferior a 8 mm o inferior a 7 mm para corresponder sustancialmente al radio del limbo del ojo (O), (de modo que pueda colocarse en contacto con dicho limbo para encerrar parcialmente dicho limbo). En la posición representada en la figura 1, los ejes X e X' son el mismo.
- 15 – Los bordes de la primera parte y del segundo electrodo son coplanares (o pueden ser coplanares si el segundo electrodo puede moverse con respecto al primer electrodo) al menos en una posición en la que la primera parte y la superficie esférica del segundo electrodo están dispuestas sobre una misma esfera virtual, donde el radio de curvatura de dicha esfera virtual está comprendido entre 11 mm y 18 mm, preferentemente entre 11 mm y 14 mm, y siendo preferentemente de 12,5 mm aproximadamente para corresponder sustancialmente al radio de curvatura de la superficie externa de dicho ojo. En la Fig. 1, estos bordes están dispuestos en el mismo círculo, en correspondencia con el limbo L.
- 20 – La segunda parte es guiada, con respecto a la primera parte, en rotación, en particular como dos brazos de un par de tijeras, y/o en traslación (a lo largo de la dirección T, como se representa), donde la dirección T corresponde preferentemente a la dirección de la(s) aguja(s) invasiva(s) del primer electrodo.
- 25 – El primer electrodo es fijo con respecto al segundo electrodo o puede moverse con respecto al segundo electrodo.
 - El primer electrodo es guiado entre una posición remota y una posición cercana en las que el primer electrodo está cerca de y alejado del segundo electrodo, respectivamente.
- 30 – El primer electrodo es guiado, con respecto al segundo electrodo, en rotación y/o en traslación. La rotación se realiza preferentemente alrededor de un eje Y (véase la FIG. 1) que pertenece a un plano perpendicular al eje X y/o X', y/o que es, preferentemente, sustancialmente tangencial a un círculo del eje X y/o X'. La traslación se realiza preferentemente a lo largo de un eje que pertenece a un plano perpendicular al eje X y/o X', y/o que es, preferentemente, sustancialmente radial a un círculo del eje X y/o X'.
 - El dispositivo de electroporación comprende
 - 35 – medios elásticos, por ejemplo un resorte, configurados para forzar el movimiento de la segunda parte hacia la primera parte, y/o el movimiento del primer electrodo con respecto al segundo electrodo, y/o
 - un mecanismo para cambiar automáticamente la posición de la segunda parte con respecto a la primera parte, y/o la posición del primer electrodo con respecto al segundo electrodo.
- 40 – Una aguja del primer electrodo (preferentemente cualquier aguja del primer electrodo) sobresale o puede guiarse para que sobresalga dentro de la esfera virtual (S) correspondiente a la segunda superficie de contacto de electrodo.
 - Preferentemente, el ángulo δ entre una aguja del primer electrodo (preferentemente cualquier aguja del primer electrodo) y un plano perpendicular al eje X o X' (véase la Fig. 2) es inferior a 20°, inferior a 15°, preferentemente inferior a 10°, preferentemente inferior a 5°, siendo, preferentemente, sustancialmente de 0°, en particular cuando el primer electrodo puede moverse en traslación con respecto al segundo electrodo.
- 45 – Preferentemente, una aguja del primer electrodo (preferentemente cualquier aguja del primer electrodo) se extiende, o puede guiarse para extenderse, sustancialmente en un plano perpendicular a dicho eje X' y/o, preferentemente, en un plano que incluye dicho eje X', es decir, dicha aguja es sustancialmente radial.
- 50 – El primer electrodo es guiado entre una posición remota (línea discontinua de la Fig. 2) y una posición cercana (línea continua de la Fig. 2) o es fijo con respecto al segundo electrodo, y una aguja del primer electrodo (preferentemente cualquier aguja del primer electrodo) se extiende de manera permanente (si el primer electrodo es fijo con respecto al segundo electrodo) o en la posición cercana a una distancia d inferior a 15 mm (es decir, ningún punto de dicha aguja está a una distancia superior a 15 mm desde el borde de dicho segundo electrodo), inferior a 10 mm, inferior a 8 mm, inferior a 7 mm, inferior a 6 mm, inferior a 5 mm,
- 55 – inferior a 4 mm, inferior a 3 mm y/o superior a 0,5 mm, superior a 1 mm desde dicho borde de dicho segundo

- electrodo y/o a una distancia d' inferior a 7 mm, inferior a 6 mm, inferior a 5 mm, inferior a 4 mm, inferior a 3 mm, inferior a 2 mm, inferior a 1 mm y/o superior a 0,5 mm desde dicho segundo electrodo (véase la Fig. 3). Preferentemente, el primer electrodo está configurado de modo que, de manera permanente o en la posición cercana, ninguna parte de dicha aguja del primer electrodo está a una distancia superior a 10 mm, superior a 8 mm, superior a 7 mm, superior a 6 mm, superior a 5 mm, superior a 4 mm, superior a 3 mm, superior a 2 mm desde la superficie de contacto eléctricamente conductora del segundo electrodo.
- 5
- De manera permanente (si el primer electrodo es fijo con respecto al segundo electrodo) o en la posición cercana, la distancia d'' entre dicho borde de dicho segundo electrodo y el punto (P) de dicha esfera virtual dentro de la cual dicha aguja del primer electrodo sobresale o puede sobresalir es inferior a 25 mm, preferentemente inferior a 20 mm, preferentemente inferior a 15 mm, preferentemente inferior a 10 mm y/o superior a 4 mm, superior a 5 mm, y/o la distancia d''' entre dicho segundo electrodo y el punto de dicha esfera virtual dentro de la cual dicha aguja del primer electrodo sobresale o puede sobresalir es inferior a 10 mm, preferentemente inferior a 9 mm, preferentemente inferior a 8 mm, preferentemente inferior a 7 mm, preferentemente inferior a 6 mm, preferentemente inferior a 5 mm (véase la Fig. 3).
- 10
- Una aguja del primer electrodo (o, preferentemente, cualquier aguja del primer electrodo si comprende varias agujas) está aislada eléctricamente en una parte de su longitud, preferentemente mediante una cubierta aislante, de modo que, de manera permanente o en la posición cercana, ninguna parte sin aislar de dicha aguja se extiende una distancia inferior a 2,0 mm, inferior a 1,5 mm, inferior a 1,0 mm, inferior a 0,8 mm desde la superficie de contacto esférica del segundo electrodo.
- 15
- El dispositivo comprende preferentemente más de 1, más de 2 y/o menos de 10, menos de 5 o menos de 4 agujas de inyección, donde estas agujas de inyección son diferentes o, preferentemente, idénticas. Las agujas de inyección son preferentemente parte del primer electrodo.
- 20
- La superficie de contacto esférica del segundo electrodo y/o de la primera parte tiene la forma de una banda esferoidal, que se extiende, en particular, a lo largo de una superficie envolvente correspondiente a la forma de la parte anterior o posterior de la superficie externa de un ojo.
- 25
- La superficie de contacto esférica del segundo electrodo y/o de la primera parte tiene un área de superficie superior a 30 mm², superior a 40 mm², superior a 50 mm², superior a 60 mm², superior a 80 mm², superior a 100 mm², superior a 150 mm², superior a 200 mm² y/o inferior a 900 mm², inferior a 800 mm², inferior a 700 mm², inferior a 600 mm² o inferior a 500 mm².
- 30
- El primer electrodo comprende una aguja o una pluralidad de agujas de inyección que, preferentemente, se extiende(n) sustancialmente a lo largo de una dirección general común. El primer electrodo está montado, preferentemente, de manera rotacional en dicha segunda parte, preferentemente alrededor de un eje (Y) sustancialmente perpendicular a dicha dirección general, siendo el eje de rotación, preferentemente, sustancialmente perpendicular a la dirección general de la(s) aguja(s) de inyección.
- 35
- El dispositivo está configurado de manera que la superficie de contacto del segundo electrodo puede hacer contacto con una segunda región de la superficie externa del ojo, preferentemente para corresponder a dicha segunda región de dicha superficie externa, donde la segunda región es opuesta a una primera región (con respecto al eje X) en la que está dispuesta la superficie de contacto de la primera parte.
- 40
- Preferentemente, el generador eléctrico está diseñado para favorecer la electroporación de una composición inyectada en un ojo mediante agujas de inyección del dispositivo.

Según un segundo aspecto, la invención proporciona un dispositivo de electroporación que puede tener, opcionalmente, una o varias características del dispositivo de electroporación del primer aspecto, comprendiendo dicho dispositivo un primer y un segundo electrodo,

45 donde el primer electrodo es guiado entre una posición remota y una posición cercana o es fijo con respecto al segundo electrodo,

donde el segundo electrodo comprende un borde que tiene la forma de un círculo o de un arco de un círculo, presentando dicho círculo un eje X' y un radio superior a 5 mm e inferior a 8 mm,

50 donde el segundo electrodo tiene una superficie de contacto esférica, estando comprendido el radio de curvatura de dicha superficie de contacto esférica entre 11 mm y 18 mm, preferentemente entre 11 mm y 14 mm, y siendo preferentemente de 12,5 mm aproximadamente,

donde el primer electrodo se extiende, o puede guiarse para extenderse, de modo una aguja de dicho primer electrodo (o preferentemente cualquier aguja de dicho primer electrodo) sobresale dentro de la esfera virtual correspondiente a la segunda superficie de contacto de electrodo,

55 donde el ángulo δ entre dicha aguja del primer electrodo (o cualquier aguja del primer electrodo) y un plano perpendicular al eje X' es inferior a 20°, inferior a 15°, preferentemente inferior a 10°, preferentemente inferior a 5°, siendo, preferentemente, sustancialmente de 0°.

Según un tercer aspecto, la invención proporciona un dispositivo de electroporación, que comprende

- un primer electrodo invasivo,
- un soporte que presenta una superficie de contacto de soporte esférica, es decir, que se extiende a lo largo de una esfera virtual, donde el radio de curvatura de dicha superficie de contacto de soporte está comprendido entre 11 mm y 18 mm, preferentemente entre 11 mm y 14 mm, y siendo preferentemente de 12,5 mm aproximadamente, para corresponder sustancialmente al radio de curvatura de la superficie externa de dicho ojo,

5
10 donde la superficie de contacto de dicho soporte comprende un borde que tiene la forma de un círculo (un círculo completo, no un arco de un círculo) que presenta un eje X y un radio superior a 5 mm e inferior a 8 mm para corresponder sustancialmente al radio del limbo del ojo (O), (de modo que pueda colocarse en contacto con y encerrar dicho limbo),

15 donde el primer electrodo puede moverse con respecto al soporte entre una posición cercana de extremo (es decir, limitada por un tope) y una posición remota en la que una aguja del primer electrodo sobresale y no sobresale, respectivamente, de la superficie de contacto de soporte, donde dicho primer electrodo es guiado durante el movimiento entre la posición remota y la posición cercana, y dicha aguja del primer electrodo se extiende, en la posición cercana a una distancia d desde dicho borde y/o a una distancia d' desde dicha superficie de contacto de soporte, preferentemente desde una superficie de contacto de electrodo de un segundo electrodo dispuesto en dicho soporte,

20 donde, preferentemente, la distancia d es inferior a 15 mm (es decir, ningún punto de dicha aguja del primer electrodo está a una distancia superior a 15 mm desde el borde), inferior a 10 mm, inferior a 8 mm, inferior a 7 mm, inferior a 6 mm, inferior a 5 mm, inferior a 4 mm, inferior a 3 mm y/o superior a 0,5 mm, superior a 1 mm, y/o, preferentemente, la distancia d' es inferior a 7 mm, inferior a 6 mm, inferior a 5 mm, inferior a 4 mm, inferior a 3 mm, inferior a 2 mm, inferior a 1 mm y/o superior a 0,5 mm.

25 Preferentemente, el primer electrodo está configurado de modo que, de manera permanente o en la posición cercana, ninguna parte de dicha aguja del primer electrodo esté a una distancia superior a 10 mm, superior a 8 mm, superior a 7 mm, superior a 6 mm, superior a 5 mm, superior a 4 mm, superior a 3 mm, superior a 2 mm desde una superficie de contacto eléctricamente conductora del segundo electrodo.

30 El primer y el segundo electrodo de este dispositivo pueden tener opcionalmente una o varias características del primer y del segundo electrodo del dispositivo de electroporación según el primer aspecto de la invención.

35 En una forma de realización preferida, el dispositivo comprende una aguja de inyección que no es un electrodo. Preferentemente, comprende medios para guiar dicha aguja de inyección hacia una posición adaptada para la inyección de la composición y, en particular, hacia una posición en la que la composición se inyecta entre el primer y el segundo electrodo.

40 En esta forma de realización, el primer electrodo no comprende, preferentemente, ningún medio de inyección.

40 Procedimiento

45 La divulgación también se refiere a un procedimiento para inyectar una composición en un ojo mediante un dispositivo de electroporación según el primer aspecto de la invención, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

- a) posicionar la primera parte en el ojo de modo que el borde de dicha primera parte esté dispuesto sobre el limbo del ojo, preferentemente de modo que la superficie de contacto esférica de dicha primera parte, si la hubiera, haga contacto con una primera región de la superficie externa del ojo,
- 50 b) posicionar la segunda parte de modo que el primer electrodo invasivo penetre en el ojo y/o la superficie de contacto de electrodo esférica de la segunda parte haga contacto con una segunda región de la superficie externa del ojo, siendo preferentemente la segunda región, con respecto al eje X, sustancialmente opuesta al borde de dicha primera parte y, si la hubiera, opuesta a la primera región,
- 55 c) si el primer electrodo y el segundo electrodo pueden moverse uno respecto del otro, mover el primer electrodo o el segundo electrodo de modo que lleguen a una posición en la que el primer electrodo invasivo se inserta en el ojo y la superficie de contacto de electrodo esférica de la segunda parte haga contacto con una segunda región de la superficie externa del ojo,
- d) independientemente de las etapas anteriores, inyectar dicha composición a través de, al menos, una aguja de inyección, preferentemente a través del primer electrodo,
- 60 e) independientemente de las etapas anteriores, conectar el primer y el segundo electrodo a dichos primer y segundo terminales, respectivamente,

f) generar un campo eléctrico entre dichos primer y segundo electrodos con dicho generador eléctrico, estando adaptado el campo eléctrico para favorecer la electroporación.

Breve descripción de las figuras

- 5 Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes tras la lectura de la siguiente descripción detallada y examinando los dibujos adjuntos, en los que:
- la Figura 1 muestra un dispositivo de electroporación según la invención;
 - la Figura 2 muestra una vista en perspectiva de un detalle de un dispositivo de inyección de la Fig. 1;
 - 10 – la Figura 3 muestra, a lo largo de un plano transversal que contiene el eje X y una aguja del primer electrodo, una sección transversal parcial del dispositivo mostrado en las Figuras 1 y 2.

En las diversas figuras se usan signos de referencia idénticos para designar elementos idénticos o similares.

Definiciones

15 Una "superficie de contacto esférica" significa una superficie de contacto sustancialmente esférica, preferentemente para corresponder a la forma de la parte anterior o posterior de la superficie externa de un ojo.

"Primero/a" y "segundo/a" se usan para distinguir elementos correspondientes, pero no limitan la invención.

20 En la presente descripción, a no ser que se indique lo contrario, "que comprende un/una" debe entenderse como "que comprende al menos un/una".

Descripción detallada

25 El dispositivo de electroporación 2 mostrado en la Figura 1 está configurado para captar en una pinza el movimiento de un ojo O, cuando está dispuesto sobre el limbo L.

El dispositivo comprende una primera parte 10 y una segunda parte 30, montada en traslación en la primera parte 10, a lo largo de una dirección T.

30 Primera parte

La primera parte 10 comprende una parte proximal 13 destinada a la manipulación del dispositivo, que permite agarrar el dispositivo, y un soporte en forma de copa 14 montado en el extremo de la parte proximal 13.

35 El soporte 14 está dotado de una superficie de contacto de primera parte esférica 60 destinada a hacer contacto con la superficie externa del ojo, para garantizar un posicionamiento eficaz y estable del dispositivo.

40 La superficie de contacto 60 tiene preferentemente una superficie lisa y, más preferentemente, una superficie que no presenta rugosidades, preferentemente en un material que no es agresivo con respecto a la superficie del ojo, por ejemplo polímeros de silicona, de esponja, de una esponja sintética particular, de poliéster, de poliortoéster, de polimetilmetacrilato o de cualquier otro polímero de grado médico flexible.

45 El soporte 14 es preferentemente rígido.

En la forma de realización representada, la superficie de contacto 60 se extiende a lo largo del envolvente sustancialmente esférico S, que corresponde a la superficie externa de un ojo O. La superficie de contacto 60 puede tener forma de banda.

50 La superficie de contacto 60 puede tener dos lados grandes 18₁ y 18₂ y dos lados pequeños 18₃ y 18₄. Los lados grandes pueden formar, en particular, esquinas redondeadas con los lados pequeños.

La longitud de los lados pequeños y/o de los lados grandes puede ser superior o igual a 5mm, superior o igual a 6 mm y/o inferior a 20 mm, inferior a 18 mm, inferior a 15 mm o inferior a 12 mm.

55 La superficie de contacto 60 puede ser maciza o puede estar perforada localmente (por ejemplo, mediante orificios). Preferentemente, la superficie de contacto 60 es continua, es decir, no está perforada.

60 La superficie de contacto 60 tiene un borde 12 diseñado para colocarse a lo largo del limbo L, es decir, el reborde de transición entre la córnea y la esclerótica. El borde 12 permite al operario colocar la primera parte, con gran precisión, en la superficie del ojo antes de cualquier penetración de las agujas de inyección a través de su superficie externa. Por lo tanto, el riesgo de error se reduce o se elimina sustancialmente.

El borde 12 puede ser continuo o no.

5 El arco de un círculo del borde 12 puede tener un radio R' superior a 5 mm, superior a 6 mm y/o inferior a 8 mm o inferior a 7 mm, prefiriéndose un radio de 6,58 mm.

10 El arco de un círculo del borde 12 puede extenderse, alrededor de su eje, en más de 40°, más de 50°, más de 60°, más de 70°, más de 80°, más de 90°, más de 100°, más de 120°, más de 140°, más de 160°. En una forma de realización, puede extenderse en más de 180°, más de 200°, más de 220°, más de 240°, más de 260°, más de 280°, más de 300° o incluso más, es decir, hasta 360°.

El borde 12 tiene preferentemente una superficie lisa y, más preferentemente, una superficie que no presenta rugosidades, especialmente en forma de puntas o bordes afilados que podrían dañar la superficie del ojo.

15 El borde 12 puede estar formado, en particular, por una banda de material flexible con una anchura superior a 1,5 mm y/o inferior a 5 mm. En particular, puede estar formado por una perla de silicona o de espuma. Por lo tanto, de manera ventajosa, se reduce el riesgo de dañar el limbo.

20 El borde 12 puede estar formado, o al menos estar parcialmente cubierto, por un material antideslizante que pueda limitar el movimiento deslizante en la superficie externa del ojo.

Segunda parte

25 La segunda parte 30 comprende un primer electrodo invasivo 40 y un segundo electrodo 50 que presenta una superficie de contacto de electrodo esférica 52. La superficie de contacto 52 está definida por un material eléctricamente conductor y puede tener una o varias de las características de la superficie de contacto 60. En particular, la superficie de contacto 52 puede estar definida por un recubrimiento hecho de un material eléctricamente conductor.

30 La altura h de la superficie de contacto de electrodo 52, es decir, la longitud de sus bordes pequeños, puede ser inferior a 10 mm, inferior a 8 mm, inferior a 7 mm, inferior a 5 mm.

35 La superficie de contacto de electrodo 52 puede tener un borde 62, destinado a hacer contacto con el limbo L, para posicionar y estabilizar perfectamente el dispositivo en el ojo. El borde 62 puede tener una o varias de las características del borde 12.

La superficie de contacto de electrodo 52 no comprende preferentemente ninguna aguja de inyección, es decir, el electrodo 52 es preferentemente un electrodo de superficie, es decir, está diseñado para no penetrar en el ojo.

40 La segunda parte comprende un primer conector para conectar el primer electrodo a un primer terminal de un generador eléctrico 6. La segunda parte 30 comprende además un segundo conector para conectar la superficie de contacto de electrodo 52, definida por un material eléctricamente conductor, a un segundo terminal del generador eléctrico 6.

45 El dispositivo está configurado preferentemente de manera que las superficies de contacto 60 y 52 son concéntricas en una posición en la que están dispuestas sobre regiones opuestas de la superficie externa del ojo, con respecto al eje de visión del ojo, como se muestra en la Figura 1. El radio de curvatura de la(s) superficie(s) de contacto 60 y/o 52 está comprendido entre 11 mm y 18 mm. Puede estar comprendido entre 15 mm y 18 mm pero, para un ojo humano, está comprendido preferentemente entre 11 mm y 18 mm, y preferentemente entre 11 mm y 14 mm.

50 La segunda parte 30 puede comprender una segunda parte proximal 32, que facilita la manipulación de la segunda parte, en particular para guiar el movimiento a lo largo de la dirección T. El segundo electrodo 50 puede estar fijado de manera rígida al extremo de la segunda parte, que es opuesta a la parte proximal 32.

55 El movimiento de traslación de la segunda parte con respecto a la primera parte a lo largo de la dirección T puede llevar la segunda parte a una posición en la que la primera y segunda superficies de contacto 52 y 60 pueden "pinzar" o "apretar" el ojo O, donde dos regiones opuestas de la superficie externa del ojo O (con respecto al eje X) están en estrecho contacto con las superficies de contacto 52 y 60, respectivamente.

60 Un resorte tiende, preferentemente, a empujar la primera parte hacia la segunda parte.

65 La segunda parte también comprende, preferentemente, un primer electrodo invasivo 70, que comprende al menos una aguja 40, preferentemente un conjunto de agujas paralelas idénticas y rectilíneas 4', que se extienden a lo largo de una dirección general común T, y conectadas eléctricamente entre sí. Las agujas 40 están fijadas a un vástago común 72, como un peine. La(s) aguja(s) 40 es/son, preferentemente, agujas de inyección. El diámetro externo de una aguja 40 puede estar comprendido entre 0,2 y 0,4 mm. El diámetro externo de una aguja 40 es, por ejemplo, de

0,3 mm. El extremo distal de una aguja tiene, preferentemente, una punta biselada para facilitar la penetración de la aguja en el ojo. Puede abrirse a través de uno o varios orificios de eyección axiales y/o radiales. En una forma de realización, cualquier aguja 40 es coniforme, es decir, cónica a lo largo de su eje, y se abre axialmente. Preferentemente, el orificio de eyección de una aguja de inyección, preferentemente de cualquier aguja de inyección, tiene un diámetro más pequeño que el diámetro interno de la aguja de inyección. Preferentemente, la aguja de inyección se abre lateralmente. Una aguja 40 puede estar diseñada de manera que su extremo distal llegue al músculo ciliar, a la cavidad vítrea, al espacio subretiniano, a la retina, al epitelio pigmentario de la retina, al epitelio corneal, al estroma, al endotelio, a la zona transcorneal o, si no, a los músculos perioculares. Preferentemente, se proporcionan medios para garantizar que este extremo distal no pueda acoplarse más allá de estos elementos durante la etapa de penetración. La longitud de una aguja 40 puede ser superior a 2 mm, o superior a 3 mm, o superior a 3,3 mm y/o inferior a 5 mm, o inferior a 4 mm, o inferior a 3,7 mm. Todas las agujas pueden tener las mismas dimensiones. Preferentemente, las agujas están configuradas de manera que, en la posición cercana (Fig. 1), con la superficie de contacto de electro dispuesta sobre el ojo y el borde 62 en el limbo, ninguna aguja pueda penetrar en el ojo a una distancia inferior a 4 mm, preferentemente inferior a 5 mm, desde el limbo. En particular, todos los puntos de fijación de las agujas en el vástago 72 están alejados, preferentemente a más de 4 mm, preferentemente a más de 5 mm, del borde 62.

El primer electrodo está montado en la segunda parte, de modo que puede rotar o trasladarse entre una posición remota en la que las agujas 40 no penetran en el ojo (representada con una línea discontinua) y una posición cercana en la que las agujas 40 se introducen en el ojo, permitiendo que el borde 62 siga en contacto con el limbo del ojo (y que la superficie esférica 52 siga en contacto con la superficie externa del ojo) durante la rotación o traslación entre estas dos posiciones.

El dispositivo comprende preferentemente medios desactivables para bloquear el primer electrodo en la posición remota y/o en la posición cercana. El dispositivo puede comprender medios elásticos, por ejemplo un resorte, que actúan para empujar el primer electrodo hacia la posición cercana y/o para empujar el segundo electrodo sobre la superficie externa del ojo y/o empujar la segunda parte hacia la primera parte. Tales medios elásticos mejoran de manera ventajosa la estabilidad del posicionamiento.

El dispositivo de electroporación comprende preferentemente un depósito de la composición farmacéutica que va a inyectarse, por ejemplo un depósito en forma de jeringuilla, en comunicación de fluidos con todas las agujas de inyección. Una acción sobre el pistón de la jeringuilla hace que la composición farmacéutica se transfiera del depósito a la(s) aguja(s) de inyección.

35 Composición farmacéutica

Un dispositivo de electroporación según la invención puede usarse para la electroporación de un ácido nucleico terapéutico de interés.

40 El ácido nucleico que va a usarse en la presente invención puede ser cualquier ácido nucleico de interés que exhiba una propiedad biológica. Más particularmente, el ácido nucleico puede ser cualquier ácido nucleico que codifique un producto natural, truncado, artificial, quimérico o recombinante [por ejemplo, un polipéptido de interés (incluida una proteína o un péptido), un ARN, etc.] que exhiba una actividad biológica.

45 El ácido nucleico es preferentemente 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 cadena múltiple, preferentemente un ácido nucleico de doble cadena o puede formar un complejo. El ácido nucleico puede comprender secuencias híbridas o secuencias sintéticas o semisintéticas. Se puede obtener mediante cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica, y especialmente mediante bancos de rastreo, mediante síntesis química o, como alternativa, mediante métodos mixtos que incluyen la modificación química o enzimática de secuencias obtenidas mediante bancos de rastreo.

50 En una forma de 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 pericelular.

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

60 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "ADN desnudo" se refiere a cualquier molécula de ácido nucleico que no está combinada 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.

65 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "vector" se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que ha sido enlazada. 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.

5 Vectores preferidos son aquellos capaces de replicación autónoma y/o expresión de ácidos nucleicos a los que están enlazados. Vectores capaces de dirigir la expresión de genes a los que están enlazados operativamente se denominan en el presente documento "vectores de expresión". En general, 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 según la invención.

15 Los vectores también pueden ser ADN episomal, cromosomas artificiales de levaduras, minicromosomas o vectores virales en los que el vector viral se selecciona del grupo que consiste en un lentivirus, un adenovirus, un virus adenoasociado y un vector similar a virus.

20 El vector también puede ser una vesícula de lípidos tal como un liposoma. Se pueden utilizar, además, compuestos basados en lípidos que no son liposomas. Por ejemplo, lipofectinas y citofectinas son iones positivos basados en lípidos que se unen a ácido nucleico cargado negativamente y forman un complejo que puede transportar el ADN a través de una membrana celular. La invención pretende incluir tales otras formas de vectores de expresión que cumplen funciones equivalentes y que serán conocidas en una técnica futura.

25 Además, el ácido nucleico según la invención también puede contener una o más regiones adicionales, por ejemplo elementos reguladores de tamaño pequeño o grande que están disponibles para los expertos en la técnica, tales como una región de promotor (constitutiva, regulada, inducible, específica para el tejido, etc.), por ejemplo secuencias que permiten y/o fomentan la expresión en el tejido destino (por ejemplo, coroides o retina) o células (por ejemplo, RPE o fotorreceptores), una señal de terminación de la transcripción, secuencias de secreción, un origen de replicación y/o secuencias de señal de localización nuclear (nls) que potencian adicionalmente la transferencia de polinucleótido al núcleo celular. Tales secuencias nls se han descrito en la técnica anterior, incluida la secuencia del antígeno T grande de SV40.

30 Adicionalmente, el ácido nucleico puede comprender, además, marcadores seleccionables útiles para seleccionar, medir y supervisar los resultados de transferencia de ácidos nucleicos (transferencia a qué 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 luciferasa, una actividad de fosfatasa alcalina o una actividad de la proteína verde fluorescente.

40 El ácido nucleico según la invención puede contener cualquier secuencia de nucleótidos de cualquier tamaño. El ácido nucleico puede, por lo tanto, variar en tamaño desde un oligonucleótido simple hasta una molécula más grande, tal como una secuencia de nucleótidos que incluye exones y/o intrones y/o elementos de regulación 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.

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

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

55 En una forma de realización particular, el ácido nucleico de interés es capaz de ejercer un efecto beneficioso sobre células objetivo. Puede compensar una deficiencia en o reducir un exceso de una sustancia endógena. Alternativamente, puede conferir nuevas propiedades a las células objetivo. Puede ser, por ejemplo, una secuencia antisentido o un ácido nucleico que codifica un polipéptido que puede afectar a la función, morfología, actividad y/o metabolismo de las células oculares. La regulación a la baja de la expresión génica utilizando ácidos nucleicos antisentido se puede lograr al nivel de la traducción o transcripción. Ácidos nucleicos antisentido de la invención son preferentemente fragmentos de ácidos nucleicos capaces de hibridarse específicamente con un ácido nucleico que codifica una sustancia activa ocular endógena o el ARN mensajero correspondiente. 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 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 siempre que sea capaz de regular a la baja o bloquear la expresión de la sustancia activa ocular endógena. Preferentemente, la secuencia antisentido es de al menos 20 nucleótidos de longitud. La preparación y el

uso de ácidos nucleicos antisentido, ADN que codifica ARNs antisentido y el uso de antisentido oligo y genético se describe en el documento WO92/15680.

5 Entre los polipéptidos o proteínas biológicamente activos opcionalmente expresados mediante un ácido nucleico según se ha descrito anteriormente y adecuados 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 metaloproteínasa, 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 de células RPE, y proteínas estructurales de células retinianas.

15 Diversos factores neurotróficos derivados de la retina tienen el potencial de rescatar células fotorreceptoras degenerantes, y pueden ser suministrados a través de un procedimiento según la presente invención. Agentes biológicamente activos preferidos se pueden seleccionar de VEGF, angiogenina, angiopoyetina-1, DeM, factores de crecimiento de fibroblastos ácidos o básicos (aFGF y bFGF), FGF-2, folistatina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de dispersión (SF), leptina, midquina, factor de crecimiento placentario (PGF), factor de crecimiento celular endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas - BB (PDGF-BB), pleiotrofina (PTN), RdCVF (factor de viabilidad de cono derivado de bastón), progranulina, proliferina, factor de crecimiento transformante alfa (TGF-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 a 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, angiostatina, una proteína de fusión de endostatina y angiostatina, el dominio C-terminal de hemopexina de metaloproteínasa de la matriz tipo 2, el dominio kringle 5 de plasminógeno humano, una proteína de fusión de endostatina y el dominio kringle 5 del plasminógeno humano, el inhibidor de la ribonucleasa de la placenta, el inhibidor del activador de plasminógeno, la factor plaquetario-4 (PF4), un fragmento de prolactina, la proteína relacionada con proliferina (PRP), la antitrombina III antiangiogénica, el inhibidor derivado de cartílago (CDI), un fragmento del complemento CD59, vasculostatina, vasostatina (fragmento de calreticulina), tromboespondina, fibronectina, en particular fragmento de fibronectina gro-beta, una heparinasa, gonadotropina coriónica humana (hCG), interferón alfa/beta/gamma, proteína inducible por interferón (IP-10), la monoquina inducida por el interferón-gamma (Mig), la proteína 10 inducible por el interferón alfa (IP10), una proteína de fusión de Mig e IP10, receptor de tirosina quinasa 1 similar a Fms soluble (FLT-1), receptor del dominio de inserción de quinasa (KDR), reguladores de la apoptosis tales como isoformas cortas Bcl-2, Bad, Bak, Bax, Bik, Bcl-X y Gax, fragmentos o derivados de los mismos, y similares.

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

En una forma de realización particular de la presente invención, el ácido nucleico biológicamente activo codifica un precursor de una proteína terapéutica utilizable en la presente invención, tales como las descritas anteriormente.

50 En otra forma de 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. Normalmente, 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 de 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

5 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 de retina-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, adaptaci3n del cono retardada recesiva, distrofia macular en monocromía conos azules, distrofia de patr3n macular con diabetes tipo II y sordera, retina moteada de Kandori, distrofia en patrones, síndrome de Stickler dominante, síndrome de Marshall dominante, degeneraci3n vitreoretiniana dominante, vitreoretinopatía exudativa familiar dominante, vitreoretinocoroidopatía dominante; vitreoretinopatía inflamatoria neovascular dominante, síndrome de Goldmann-Favre, acromatopsia recesiva, tritanopía dominante, monocromía de bastones recesiva, deficiencia congénita de color rojo-verde, deuteranopía, protanopía, deuteranomalía, protanomalía, 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 coriorretiniana bifocal progresiva, degeneraci3n retiniana de panal de abeja de Dooyne dominante (Malattia Leventinese), amelogénesis imperfecta, distrofia corneoretiniana 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 retiniana; nanofthalmos recesivos, retraso recesivo, espasticidad y degeneraci3n retiniana, distrofia de Botnia recesiva, pseudoxantoma elástico recesivo, pseudoxantoma elástico dominante; enfermedad de Batten recesiva (ceroidolipofuscinosis), juvenil, síndrome de Alagille dominante, síndrome de McKusick-Kaufman, hipoprebetalipoproteinemia, acantocitosis, degeneraci3n paladial; síndrome de Hallervorden-Spatz recesivo; distrofia del fondo de Sorsby dominante, enfermedad del ojo de Oreg3n, 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 retiniana 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 uni3n a ATP, RPE65, RdCVF, CP290 ...

35 En otra forma de realizaci3n, el dispositivo de electroporaci3n de la invenci3n es particularmente adecuado para realizar la omisi3n del ex3n para restablecer la funci3n de las proteínas mutadas responsables de la enfermedad retiniana degenerativa. La omisi3n del ex3n implica el bloqueo o la prevenci3n de la incorporaci3n en el ARNm maduro de uno o más exones fijados como objetivo que codifica secuencias de aminoácidos que son responsables de una disfunci3n proteica. Esto se logra mediante la exposici3n 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 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.

45 Adem3s, en otra forma de realizaci3n de la presente invenci3n, se puede utilizar una mezcla de ácidos nucleicos que codifican distintos productos biológicamente activos. Esta variante permite la coexpresi3n de diferentes productos en las células oculares.

La composici3n farmacéutica de la invenci3n también puede comprender un soporte, excipiente o diluyente compatible o fisiológicamente aceptable.

50 El término "farmacéuticamente" o "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacci3n adversa, alérgica u otra reacci3n inapropiada cuando se administra a un mamífero, especialmente a un ser humano, según corresponda. Un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a una carga sólida, semi-sólida o líquida no tóxica, diluyente, material de encapsulaci3n o adyuvante de formulaci3n de cualquier tipo.

55 Un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente compatible o fisiológicamente aceptable incluye diluyentes y cargas que son farmacéuticamente aceptables para los procedimientos de la invenci3n, son estériles, y pueden seleccionarse a partir de disoluciones o suspensiones entre neutras y de carácter ligeramente ácido, isotónicas tamponadas (incluidos fosfatos, cloruro, etc.), acuosas u oleaginosas, y más preferentemente de sacarosa, trehalosa, tensioactivos, proteínas y aminoácidos. El soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente compatible o fisiológicamente aceptable se formula preferentemente utilizando adecuados agentes dispersantes, humectantes, de suspensi3n, calmantes, isotónicos o formadores de viscosidad, estabilizantes, conservantes y tampones apropiados para formar una disoluci3n isotónica. El soporte farmacéuticamente aceptable y la relaci3n de compuesto activo a soporte están determinados por la solubilidad y las propiedades químicas de la composici3n, el modo particular de administraci3n y la práctica farmacéutica estándar. Los expertos en la técnica entenderán cómo formular tales vehículos mediante técnicas conocidas.

Un ejemplo de estabilizadores es edetato disódico o similares. Ejemplos de agentes isotónicos son glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro de sodio, 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.

Puede ser deseable una viscosidad mayor que la de las disoluciones acuosas simples 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 la formulación y/o de otra manera para mejorar la formulación oftálmica. Agentes de viscosidad de este tipo incluyen, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroxipropilcelulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Tales agentes se emplean normalmente a un nivel de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 2% en peso.

Formas de preparación de la composición farmacéutica pueden ser preparaciones líquidas. Las preparaciones líquidas se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo el agente biológicamente activo en BSS (disolución 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, un polímero viscoso inyectable, tal como un poliortoéster o un polianhídrico, 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 según la presente invención) con cualquier ingrediente activo o adyuvante adicional. 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 mejore el suministro o la transferencia de dicho agente y pueda ser asimilado a un vector (como soporte de suministro) según 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 inyección. El tratamiento con múltiples agentes y/o adyuvantes según la invención no necesita realizarse utilizando una mezcla de agentes y/o adyuvantes, sino que puede realizarse utilizando preparados farmacéuticos separados. Los preparados no tienen por qué suministrarse exactamente al mismo tiempo, sino que pueden coordinarse para ser suministrados a un paciente durante el mismo período de tratamiento, es decir, en el espacio de una semana o un mes entre sí.

Cualquier agente terapéutico adecuado puede coordinarse con las composiciones de la presente invención. Ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos que pueden administrarse además del/de los agente(s) biológicamente activo(s) (profilácticos o terapéuticos) anterior(es) a través de un procedimiento según 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.

50 Kit

Según la presente invención, se prevén kits. Un dispositivo según la invención y una composición farmacéutica según la invención y, opcionalmente, instrucciones de uso, pueden suministrarse conjuntamente en un kit. Dentro del kit, los componentes pueden estar envasados o contenidos por separado.

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

También pueden suministrarse con el kit otros componentes tales como excipientes, soportes, otros fármacos o adyuvantes, instrucciones para la administración de la sustancia o composición activa, y dispositivos de administración o inyección.

Procedimiento

El procedimiento dado a conocer puede usarse para tratar una enfermedad ocular en una persona, donde la composición farmacéutica se elige, preferentemente, entre las composiciones farmacéuticas que se han descrito anteriormente.

5 Funcionamiento

Para usar el dispositivo de electroporación según el primer aspecto de la invención, un operario puede realizar las siguientes etapas:

10 En primer lugar, el operario acopla una jeringuilla llena con el producto farmacéutico y conecta eléctricamente el primer y el segundo conector a los dos terminales del generador eléctrico 6.

15 Para colocar el dispositivo de inyección en el ojo O, el operario separa la primera y la segunda parte de manera que la superficie de contacto de primera parte esférica 60 y la superficie de contacto de electrodo esférica 52 estén distanciadas entre sí. También separa el primer electrodo de la superficie de electrodo esférica 52, haciendo que llegue a la posición "remota". Preferentemente, en la posición remota, el primer electrodo y la superficie de electrodo esférica 52 están separados entre sí en una distancia de al menos 30 mm, preferentemente de al menos 40 mm y/o inferior a 80 mm, o inferior a 60 mm.

20 Después, el operario puede colocar el borde 12 sobre el limbo L y, después, colocar la superficie de contacto de primera parte esférica 60 en el ojo. Después, puede empujar el segundo electrodo hacia el ojo de modo que el borde 62 pueda hacer contacto con el limbo L y que la superficie de contacto de electrodo esférica 52 se coloque sobre el ojo. Después, el dispositivo se estabiliza perfectamente y con precisión en el ojo, y las agujas 40 no penetran el ojo, sino que están bloqueadas preferentemente en esta posición remota. Medios de resorte pueden mejorar esta estabilidad.

25 Después, el operario desbloquea (si fuera necesario) y hace girar el primer electrodo alrededor del eje Y para hacer que las agujas 40 penetren a través de la superficie externa del ojo. Las agujas penetran casi simultáneamente a través de esta superficie hasta que el vástago común 72 haga contacto con la superficie externa del ojo.

30 El dispositivo está entonces en la posición "cercana", donde el ojo O se presiona entre las superficies de contacto esféricas 52 y 60, como se muestra en la Figura 1, y las agujas se insertan con precisión en el ojo.

El operario sabe entonces que el producto farmacéutico se inyectará de manera apropiada en el ojo.

35 Después, el operario inmoviliza el dispositivo de inyección en esta posición. La colocación de la primera y la segunda superficie de contacto 52 y 60 sobre la esclerótica y la inserción de las agujas en el ojo O ofrecen una buena estabilidad del dispositivo.

Después, el operario puede iniciar la inyección del producto farmacéutico accionando el pistón de la jeringuilla.

40 Se cree que aumentar la presión local en el área de los puntos de inyección favorece la introducción del producto inyectado en las células, particularmente en caso de una transfección. Por lo tanto, un experto en la técnica considera preferible, por lo general, limitar el número de puntos de inyección, si es posible usando solamente una única aguja de inyección. De manera sorprendente, los inventores han descubierto que la multiplicación de los puntos de inyección favorece la penetración del producto.

50 El operario envía entonces una señal eléctrica adecuada mediante el generador eléctrico, de tal manera que se crea, dentro de la zona de inyección, un campo eléctrico que favorece la electroporación. La disposición y las formas del primer y del segundo electrodo hace posible crear un campo eléctrico particularmente eficaz para la electroporación.

En una forma de realización particular se aplica un campo eléctrico formado por uno o más pulsos eléctricos.

55 La intensidad del campo está comprendida preferentemente entre 1 y 600 voltios, preferentemente entre 1 y 400 voltios, incluso más preferentemente entre 1 y 200 voltios, de manera ventajosa entre 10 y 100 voltios aproximadamente, o entre 15 y 70 voltios.

60 La duración total de aplicación del campo eléctrico puede estar comprendida entre 0,01 milisegundos y 1 segundo, preferentemente entre 0,01 y 500 milisegundos, más preferentemente entre 1 y 500 milisegundos, incluso más preferentemente ser superior a 1 o 10 milisegundos. En una forma de realización preferida, la duración total de la aplicación del campo eléctrico está comprendida entre 10 milisegundos y 100 milisegundos, y es preferentemente de 20 milisegundos.

65 El número de pulsos eléctricos aplicado puede estar entre, por ejemplo, 1 y 100.000. Su frecuencia puede estar comprendida entre 0,1 y 1000 hercios. Preferentemente, es una frecuencia regular.

También pueden suministrarse pulsos eléctricos de una manera irregular entre sí, donde la función que describe la intensidad del campo eléctrico en función del tiempo para un pulso es preferentemente variable.

5 Los pulsos eléctricos pueden ser pulsos de ondas unipolares o bipolares. Pueden seleccionarse, por ejemplo, a partir de pulsos de ondas cuadradas, pulsos de ondas que disminuyen exponencialmente, pulsos de ondas unipolares oscilantes de duración limitada, pulsos de ondas bipolares oscilantes de duración limitada u otras formas de onda. Preferentemente, los pulsos eléctricos comprenden pulsos de ondas cuadradas o pulsos de ondas bipolares oscilantes.

10 Cuando la electroporación del producto farmacéutico ha finalizado, el operario desconecta eléctricamente los electrodos y el generador, y después mueve el primer electrodo hacia la posición remota (línea discontinua), para retirar las agujas de inyección del ojo. Después, separa la primera y la segunda parte entre sí y extrae el dispositivo.

15 Como resultará ahora evidente, el dispositivo según la invención permite

- una colocación precisa y estable de los electrodos y de la(s) aguja(s) de inyección;
 - un guiado preciso del electrodo invasivo durante su penetración en el ojo;
 - una inyección precisa en el ojo con respecto al limbo;
 - una alta estabilidad del primer y del segundo electrodo durante la electroporación, en una posición que
- 20 permite la generación de un gran campo eléctrico eficiente, exactamente en el lugar en que se ha inyectado el producto farmacéutico.

25 Evidentemente, la invención no está limitada a las formas de realización descritas y mostradas, las cuales se han proporcionado a modo de ilustración.

En particular, la forma de una aguja no está limitada. La aguja puede ser sustancialmente rectilínea. También puede extenderse a lo largo de un arco de un círculo, en particular para facilitar su inserción mediante la rotación del primer electrodo alrededor del eje Y.

30 Las agujas pueden ser paralelas o no. Sin embargo, es preferible que sean sustancialmente paralelas.

Las agujas pueden tener una longitud idéntica, independientemente de la aguja a considerar. También pueden tener diferente longitud.

35 Además, el movimiento del primer electrodo con respecto al segundo electrodo y/o el movimiento de la primera parte con respecto a la segunda parte pueden guiarse de diferente manera.

40 En una forma de realización, el primer electrodo se extiende, o puede guiarse para extenderse, a lo largo de una dirección que es sustancialmente paralela a la superficie de contacto del segundo electrodo.

En una forma de realización, la primera y la segunda parte son fijas entre sí, es decir, no se permite ninguna movilidad entre estas dos partes.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de electroporación para inyectar un producto en un ojo, comprendiendo dicho dispositivo:

- 5 – una primera parte (10) que comprende un borde (12) que tiene la forma de un círculo o de un arco de un círculo, presentando dicho círculo un eje X y un radio superior a 5 mm e inferior a 8 mm para corresponder sustancialmente al radio del limbo (L) del ojo (O),
- 10 – una segunda parte (30) que puede moverse con respecto a la primera parte y guiarse por dicha primera parte, comprendiendo dicha segunda parte un primer electrodo invasivo (40) que comprende al menos una aguja que presenta una longitud superior a 2 mm, estando diseñado el primer electrodo para conectarse eléctricamente a un primer terminal de un generador eléctrico,

caracterizado por que

- 15 la segunda parte es guiada en traslación, con respecto a la primera parte, a lo largo de una dirección (T) correspondiente a la dirección de la aguja invasiva del primer electrodo,

donde el ángulo δ entre una aguja del primer electrodo y un plano perpendicular al eje X es inferior a 15°.

- 20 2. Un dispositivo de electroporación según la reivindicación anterior, en el que la primera parte presenta una superficie de contacto de primera parte esférica (60) dispuesta en una esfera virtual, donde el radio de curvatura de dicha superficie de contacto esférica está comprendido entre 11 mm y 14 mm para corresponder sustancialmente al radio de curvatura de la superficie externa de dicho ojo, en el que el área de dicha superficie de contacto de primera parte esférica es, preferentemente, superior a 30 mm².

- 25 3. Un dispositivo de electroporación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer electrodo invasivo comprende un conjunto de agujas paralelas idénticas y rectilíneas, que se extienden a lo largo de una dirección general común (T), y conectadas eléctricamente entre sí.

- 30 4. Un dispositivo de electroporación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la segunda parte comprende un segundo electrodo (50) que presenta una superficie de contacto de electrodo esférica sustancialmente conductora (52) dispuesta en una esfera virtual, donde el radio de curvatura de dicha superficie de contacto de electrodo está comprendido entre 11 mm y 14 mm para corresponder sustancialmente al radio de curvatura de la superficie externa de dicho ojo, estando diseñado dicho segundo electrodo para conectarse eléctricamente a un segundo terminal de dicho generador eléctrico.

- 40 5. Un dispositivo de electroporación según la reivindicación anterior, en el que los bordes de la primera parte y del segundo electrodo son coplanares al menos en una posición en la que la primera parte y la segunda parte están dispuestas sobre una misma esfera virtual, donde el radio de curvatura de dicha esfera virtual está comprendido entre 11 mm y 14 mm.

6. Un dispositivo de electroporación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una aguja de inyección (40) que no es un electrodo.

- 45 7. Un dispositivo de electroporación según la reivindicación inmediatamente anterior, que comprende medios para guiar dicha aguja de inyección hacia una posición adaptada para la inyección del producto.

8. Un dispositivo de electroporación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende menos de 5 agujas de inyección.

- 50 9. Un dispositivo de electroporación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

- medios elásticos, por ejemplo un resorte, configurados para forzar el movimiento de la segunda parte hacia la primera parte, y/o el movimiento del primer electrodo con respecto al segundo electrodo, y/o
- 55 – un mecanismo para cambiar automáticamente la posición de la segunda parte con respecto a la primera parte.

10. Un dispositivo de electroporación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una aguja del primer electrodo se extiende sustancialmente en un plano que incluye dicho eje X.

60

11. Un dispositivo de electroporación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, en el que el segundo electrodo comprende un borde (62) que tiene la forma de un arco de un círculo, presentando dicho círculo un eje X' y un radio (R') superior a 5 mm e inferior a 8 mm,
 5 en el que el primer electrodo es guiado entre una posición remota y una posición cercana o es fijo con respecto al segundo electrodo,
 en el que una aguja del primer electrodo se extiende de manera permanente o en la posición cercana a una distancia d inferior a 10 mm desde el borde (62) de dicho segundo electrodo y/o a una distancia d' inferior a 5 mm desde dicho segundo electrodo.
- 10 12. Un dispositivo de electroporación según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, en el que el segundo electrodo comprende un borde (62) que tiene la forma de un arco de un círculo, presentando dicho círculo un eje X' y un radio superior a 5 mm e inferior a 8 mm,
 en el que el segundo electrodo tiene una superficie de contacto esférica, estando comprendido el radio de curvatura de dicha superficie de contacto esférica entre 11 mm y 14 mm,
 15 en el que el primer electrodo es guiado entre una posición remota y una posición cercana o es fijo con respecto al segundo electrodo, donde una aguja del primer electrodo se extiende, o puede guiarse para extenderse, con el fin de sobresalir desde la esfera virtual correspondiente a la superficie de contacto del segundo electrodo, y
 en el que, de manera permanente o en la posición cercana, la distancia d'' entre el borde (62) de dicho segundo electrodo y el punto (P) de dicha esfera virtual desde el cual sobresale o puede sobresalir dicha aguja es inferior a
 20 25 mm.
13. Un dispositivo de electroporación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer electrodo es guiado entre una posición remota y una posición cercana o es fijo con respecto al segundo electrodo,
 25 en el que la segunda parte comprende un segundo electrodo que tiene una superficie de contacto de electrodo esférica, estando comprendido el radio de curvatura de dicha superficie de contacto esférica entre 11 mm y 14 mm,
 en el que una aguja del primer electrodo está aislada eléctricamente a lo largo de una parte de su longitud, preferentemente mediante una cubierta aislante, de modo que, de manera permanente o en la posición cercana, ninguna parte sin aislar de dicha aguja se extiende una distancia inferior a 1.0 mm desde dicha superficie de contacto de electrodo esférica.
- 30

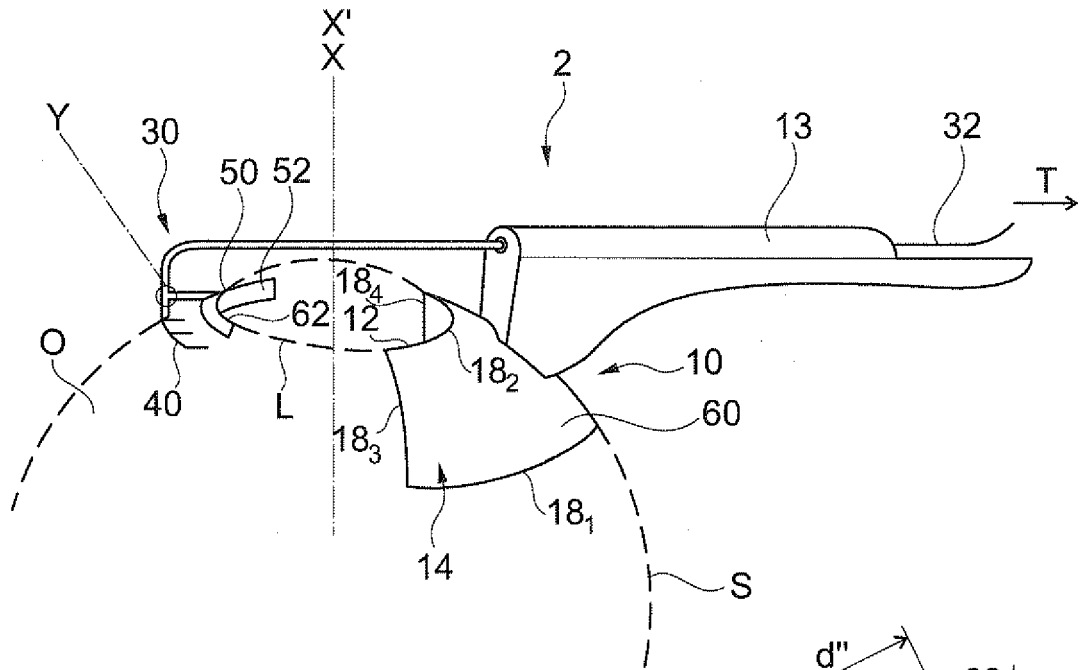


Fig. 1

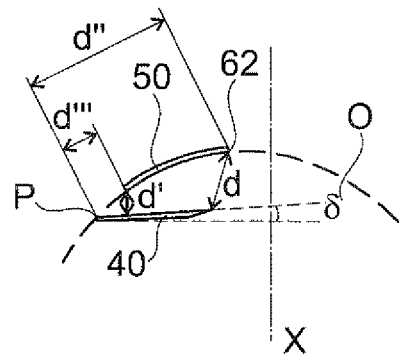


Fig. 3

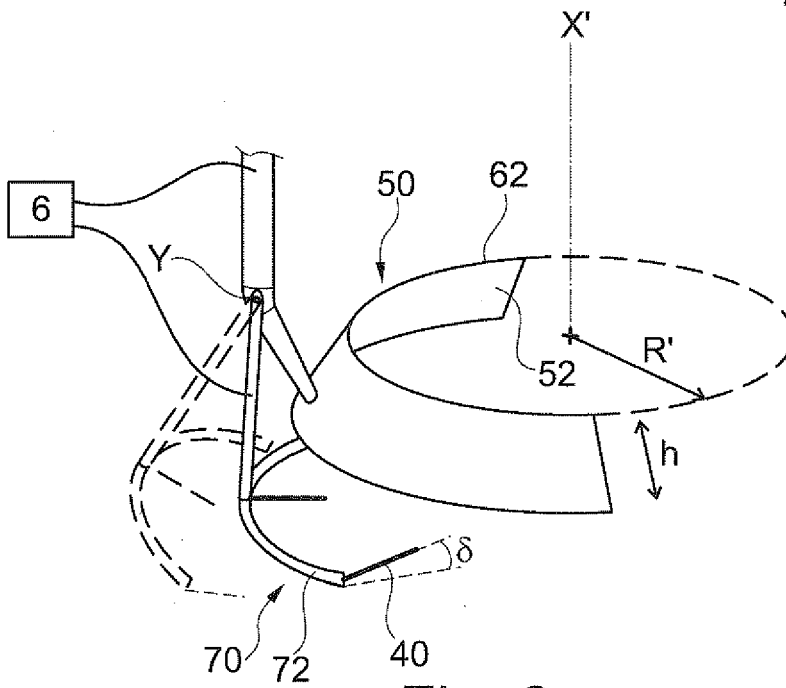


Fig. 2