

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 365**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2014 PCT/US2014/044414**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14210362**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2014 E 14817471 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3013287**

54 Título: **Sistema para dirigir agentes hacia dentro de un ojo**

30 Prioridad:

26.06.2013 US 201361839736 P

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

23.03.2021

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF MARYLAND (33.3%)
2130 Mitchell Bldg.
College Park, MD 20742, US;
SHAPIRO, BENJAMIN (33.3%) y
NACEV, ALEKSANDAR (33.3%)**

72 Inventor/es:

**SHAPIRO, BENJAMIN y
NACEV, ALEKSANDAR**

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 813 365 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

Sistema para dirigir agentes hacia dentro de un ojo

5 Datos de solicitud anterior relacionada

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 61/839,736, presentada el 26 de junio de 2013 y es una continuación en parte de la solicitud de EE.UU. No. 13/684,521, presentada el 24 de noviembre de 2012, pendiente, que es una continuación de la solicitud de EE.UU. No. 12/712,182, presentada el 24 de febrero de 2010, ahora Patente de EE.UU. No. 8,316,862, que reivindica prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. No. 61/155,223, presentada el 25 de febrero de 2009.

Antecedentes

15 Esta divulgación se refiere en general a la administración de agentes terapéuticos al ojo de un mamífero. Más específicamente, esta divulgación se refiere a la administración de agentes terapéuticos, agentes farmacéuticos, agentes moleculares, nucleótidos, proteínas o células (por ejemplo, células madre) en el ojo y su uso para permitir que dichos agentes terapéuticos se administren en el ojo.

20 El documento US 2010/021676 A1 se refiere a dispositivos, sistemas y métodos para la administración de agentes asistida magnéticamente.

El documento US 2009/0287036 A1 describe sistemas y métodos para dirigir partículas magnetizables que comprenden agentes terapéuticos a un volumen objetivo en el cuerpo humano.

25 El documento US 2002/0127722 A1 se refiere a un método para el suministro de sustancias reactivas unidas a partículas magnetizables en forma de aguja a células colocadas dentro del dispositivo.

30 El documento WO 2009/000478 A1 se refiere a un dispositivo y método para la disposición de partículas magnetizables en el ojo humano.

Resumen

35 Esta divulgación incluye un método para tratar a un paciente o animal que incluye proporcionar un dispositivo de administración capaz de generar un campo magnético, colocar el dispositivo próximo al ojo del sujeto y empujar el agente terapéutico dentro del ojo del sujeto a través del dispositivo, en el que el agente terapéutico se empuja a un sitio de tratamiento. La invención se define por la reivindicación 1 y se refiere a un sistema para dirigir un agente al ojo.

40 Las características adicionales de la divulgación resultarán evidentes para los expertos en la técnica al considerar la siguiente descripción detallada de realizaciones ilustrativas que ejemplifican el mejor modo de llevar a cabo la divulgación tal como se percibe actualmente.

Breve descripción de los dibujos

45 La descripción detallada se refiere particularmente a las figuras adjuntas en las que:

La figura 1 muestra un ejemplo de realización de un dispositivo para la administración asistida magnéticamente de un agente activo.

50 La figura 2 muestra una realización de la invención de un dispositivo magnético capaz de dirigir o aplicar una intensidad sobre un agente magnético o magnetizable en un ojo.

La figura 3A ilustra un aspecto de un método para alinear el dispositivo con un sujeto.

La figura 3B ilustra otro aspecto de un método para alinear el dispositivo con un sujeto.

La figura 3C ilustra otro aspecto de un método para alinear el dispositivo con un sujeto.

55 La figura 3D ilustra otro aspecto de un método para alinear el dispositivo con un sujeto.

La figura 4A muestra un ejemplo ilustrativo de un dispositivo adecuado con determinadas realizaciones.

La figura 4B muestra un ejemplo ilustrativo de un dispositivo adecuado con determinadas realizaciones.

La figura 4C muestra un ejemplo ilustrativo de un dispositivo adecuado con determinadas realizaciones.

La figura 4D muestra un ejemplo ilustrativo de un dispositivo adecuado con determinadas realizaciones.

60 La figura 5 que muestra el campo magnético y la relación de intensidad empleada en determinadas realizaciones específicas.

La figura 6A ilustra aspectos de un experimento con animales.

La figura 6B ilustra esquemáticamente determinados aspectos de un experimento con animales.

Descripción detallada

Realizaciones específicas proporcionan métodos, dispositivos y sistemas para dirigir un agente activo o terapéutico hacia y dentro del ojo. Una realización ejemplar es un dispositivo 10 para la administración asistida magnéticamente de un agente activo mostrado esquemáticamente en la figura 1. Un principio operativo para dirigir magnéticamente los agentes (o agentes terapéuticos) asociados con partículas magnéticas (por ejemplo, con núcleos de Fe_3O_4), que incluye nanopartículas magnetizables y magnéticamente sensibles, implica una disposición de imanes 12 o elementos magnetizables 12, que pueden tener un polo norte (N) y polo sur (S), para dirigir formulaciones de partículas magnéticas o agentes 20 de una solución de fluido/gel aplicada lejos del sitio objetivo (por ejemplo, en la superficie cerca del sitio objetivo o en las proximidades de los tejidos objetivo) al sitio objetivo. Al usar este principio, el dispositivo con su pluralidad de imanes o elementos magnéticos puede, por ejemplo, dirigir el agente ((magnético, magnetizable o de respuesta magnética (de tamaño nano o micro)) desde el líquido/solución de gel/solución salina al sitio objetivo.

En una realización específica, los agentes activos, por ejemplo, las partículas asociadas con un agente terapéutico pueden aplicarse lejos de un sitio objetivo (por ejemplo, lejos del vítreo o la retina), y el dispositivo 10 puede "empujar" o aplicar una intensidad (F) sobre los agentes terapéuticos en el sitio objetivo (T). Los agentes terapéuticos pueden introducirse en los compartimentos oculares y a través de ellos (por ejemplo, el cristalino, el humor vítreo, el nervio óptico y la retina). El dispositivo 10 puede usarse para posicionar o concentrar agentes en objetivos dentro del ojo, por ejemplo, en la mácula. Por ejemplo, al usar el dispositivo 10 de acuerdo con ciertos métodos, las partículas magnéticas pueden colocarse selectivamente dentro del ojo o concentrarse a una concentración más alta en una ubicación deseada.

En otra realización específica, un método para tratar a un sujeto, paciente o animal comprende (a) colocar el dispositivo próximo al ojo del paciente o al ojo del animal, y (b) empujar magnéticamente un agente activo en y/o dentro del ojo. Alternativamente, el agente activo puede colocarse dentro del ojo y empujarse a una sección o ubicación deseada del ojo. Dichos métodos pueden ser atraumáticos o reducir el trauma, pueden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz o una dosis concentrada del agente o agentes en el ojo. En algunos ejemplos, el método puede administrar eficazmente el tratamiento de enfermedades oculares tales como, por ejemplo, degeneración macular, retinitis pigmentosa, maculopatía diabética, oclusión de la vena retiniana, endoftalmitis o la aparición de ceguera congénita mediante tratamiento local/tópico.

La figura 2 ilustra un sistema de acuerdo con la invención para administrar agentes activos (fármacos, genes, células madre) en el ojo. Como se muestra en la figura 1, el dispositivo magnético 10 es capaz de dirigir o aplicar una intensidad 25 sobre agentes terapéuticos magnéticos, magnéticamente sensibles o magnetizables 100 (por ejemplo, nanopartículas magnéticas recubiertas con fármacos), que pueden usarse para dirigir dichos agentes hacia el interior del ojo. Como se ilustra, el dispositivo 10 tiene imanes 12 o elementos 12 magnetizados capaces de crear un nodo 30 (un campo magnético mínimo) entre el dispositivo 10 y el ojo o partes del ojo. En un uso ejemplar, los agentes terapéuticos magnéticos (por ejemplo, nanopartículas recubiertas con o que contienen un fármaco/terapia para administrar al humor vítreo o la retina) se colocarían en un gel en la superficie del ojo o como un fluido contenido en un portador/soporte 20, por ejemplo, de una lente de contacto. El agente puede colocarse en el ojo, en un líquido (por ejemplo, solución salina), gel o mediante otras técnicas. Entonces, el dispositivo magnético 10 puede colocarse cerca del ojo alineado adecuadamente para crear intensidades magnéticas para dirigir el agente a una región específica o un sitio específico dentro del ojo. Estas intensidades luego dirigirían magnéticamente algunos de los agentes del gel o líquido, a través de la esclera del ojo, hacia el humor vítreo y/o la retina, y administra así el tratamiento al interior del ojo.

De acuerdo con la invención, el sistema incluye (a) un portador 25 que es un reservorio de un solo uso (por ejemplo, copa ocular) que contiene nanopartículas magnéticas conjugadas con terapia (MNP) y (b) un dispositivo 10 que se configura para empujar las MNP a través de la esclera o la córnea y hacia la retina. Como puede verse, el dispositivo magnético puede sostenerse cerca del ojo para aplicar intensidades magnéticas sobre los agentes. Entonces, las intensidades magnéticas "empujan" o dirigen a los agentes a través del ojo a una ubicación deseada. Este sistema puede permitir la administración de la terapia en el ojo sin necesidad de perforar el ojo con una jeringa o con una necesidad reducida.

Las figuras 3A-3D ilustran un método viable para administrar agentes activos en el ojo mediante el uso del dispositivo 10. En esta ilustración, el dispositivo 10 puede dirigir o aplicar intensidad sobre agentes terapéuticos magnéticos o magnetizables o que responden magnéticamente (por ejemplo, nanopartículas magnéticas recubiertas con fármacos) para dirigir dichos agentes al ojo. Los agentes pueden colocarse en el ojo mediante el uso de técnicas convencionales o desarrolladas en el futuro, por ejemplo, técnicas quirúrgicas o no invasivas. El dispositivo 10 podría montarse en un microscopio de examen ocular estándar. Podría unirse al dispositivo un molde 30 de ajuste de forma (por ejemplo, espuma o caucho), de modo que cuando el molde se coloque sobre la cara del paciente, el dispositivo esté en la ubicación adecuada. Pueden tenerse diferentes moldes para diferentes tamaños de cabeza de paciente (pequeño, mediano y grande). A continuación, el dispositivo magnético puede alinearse mediante un orificio pasante, por ejemplo, un orificio de visualización a través del cual el médico alinea el dispositivo con el ojo del sujeto. El dispositivo 10 puede tener un pivote, u otro mecanismo, de modo que los elementos magnéticos puedan ajustarse entre sí, para mover el

nodo de empuje magnético hacia adelante y hacia atrás, por ejemplo, para sujetos con cabezas de diferentes tamaños, cuencas oculares de diferentes tamaños u ojos de diferentes tamaños.

Como puede verse, el dispositivo magnético puede entonces sostenerse cerca del ojo para aplicar intensidades magnéticas 25 sobre los agentes. Las intensidades magnéticas "empujan" o dirigen los agentes a través de la membrana del ojo y hacia la esclera del ojo. En algunos ejemplos, es posible administrar cantidades eficaces de agentes al ojo donde anteriormente no era factible la administración. O es posible administrar agentes en el ojo con un procedimiento no invasivo (sin agujas, sin cirugía) mientras que anteriormente era un procedimiento invasivo que incluía la punción del ojo.

Las figuras 4A-4D muestran implementaciones de dispositivos ejemplar de diversa complejidad. La figura 4A muestra un ejemplo que tiene elementos magnetizados para crear un nodo (un campo magnético mínimo). La magnetización de cada elemento en un ángulo A se muestra, aquí y a lo largo de esta divulgación, mediante las flechas de S (Sur) a N (Norte). Los ángulos de magnetización se eligen para colocar un nodo de empuje 20 de intensidad de campo magnético cero o localmente mínima en una ubicación deseada. Las intensidades sobre los portadores van de baja a alta intensidad de campo magnético. Entonces, las intensidades sobre los portadores emanan desde este nodo hacia el ojo (por ejemplo, como un abanico). La figura 4B muestra un dispositivo, con 5 elementos ejemplar magnetizados en ángulos, que crean 3 nodos. Cada uno de los nodos tiene intensidades que salen de él. Las intensidades se enfocan más en el ojo (sin abanicarse o menos). El dispositivo puede tener más nodos según las preferencias. La figura 4C muestran un dispositivo de "nodo distribuido". La región oscura es una región de intensidad de campo magnético cero o baja y las intensidades apuntan hacia afuera desde esa región.

Una versión de dispositivo que dirige a los portadores a un área objetivo en el ojo, por ejemplo, a un lugar específico en o cerca de la retina. La figura 4D muestra un dispositivo, que tiene un campo de intensidad de empuje magnético enfocado, capaz de dirigir agentes a un objetivo específico en el ojo, por ejemplo, a un punto específico en la retina. Como puede verse aquí, hay múltiples enfoques en múltiples nodos y estas intensidades se enfocan o pueden enfocarse para proporcionar un campo de intensidad de empuje hacia un objetivo deseado. Estos cuatro ejemplos ilustrativos muestran que las direcciones de magnetización de los elementos pueden controlarse y variarse mediante el uso de parámetros seleccionados mediante el uso de un enfoque de programación cuadrática, o por otros métodos de optimización. Ver, A. Sarwar, A. Nemirovski, B. Shapiro, "Optimal Halbach Permanent Magnet Designs for Maximally Pulling and Pushing Nanoparticles", Journal of Magnetism and Magnetic Materials (JMMM), vol 324, número 5, pág 742-754, marzo 2012.

En una realización específica, el dispositivo para dirigir un agente a un ojo tiene una pluralidad de elementos magnéticos que (a) produce un campo magnético en un nodo que aplica una intensidad sobre el agente, y (b) se estructura para aplicar una intensidad magnética en el ojo. El dispositivo puede producir múltiples nodos y enfoca la intensidad. El dispositivo puede producir múltiples nodos y puede enfocar la intensidad. El nodo está de 0,001 cm a 3 cm del dispositivo o de 0,01 cm a 1,5 cm del dispositivo.

En otra realización específica, puede haber un sistema para dirigir un agente hacia el interior o a través del tejido (ojo), que comprende: un agente que es magnético o magnetizable o que responde magnéticamente; y una configuración magnética que tiene una pluralidad de elementos magnéticos que (i) produce un primer campo magnético en un mínimo local que aplica una intensidad sobre el agente, y (ii) se estructura para aplicar una intensidad magnética en el ojo, y un soporte configurado para mantener el agente próximo al ojo. La magnetización puede crear uno o más nodos e intensidades de empuje magnético.

A modo de ilustración, la selección y/u optimización de la orientación de magnetización para elementos magnéticos dentro del dispositivo puede lograrse mediante el uso de principios físicos para expresar la tarea de diseño del dispositivo como una técnica de optimización cuadrática no convexa restringida. Este problema de optimización cuadrática puede convertirse en una optimización lineal restringida equivalente mediante un cambio de variables. Relajar una restricción produce un nuevo problema, ahora convexo, cuya solución es un límite superior para el problema cuadrático restringido no convexo original, un método conocido como relajación semidefinida (SDR). Se extrae un límite inferior de la solución matricial del límite superior del problema SDR al reducir el vector propio de la matriz de solución con el valor propio máximo para que una nueva matriz de solución satisfaga todas las restricciones lineales. Esto produce una solución que satisface las restricciones de cambio de variable pero que es subóptima y, por lo tanto, proporciona un límite inferior riguroso. El límite inferior puede aumentarse al optimizar una función convexa modificada que se aproxime al problema cuadrático no convexo original. A medida que avanza la optimización, se encuentran direcciones de magnetización de elementos específicos, cada una de las cuales crea una intensidad magnética específica pero subóptima. Este método puede converger en un diseño final que se aprieta entre los límites inferior y superior y será la solución globalmente óptima. Por lo tanto, este método puede encontrar de manera eficiente un diseño de inyector magnético globalmente óptimo (el mejor posible) para el ojo. Además, una optimización de forma posterior que selecciona aquellos elementos que son máximamente efectivos puede seleccionar además direcciones óptimas de magnetización de los elementos y una forma óptima para el inyector magnético. Los métodos anteriores proporcionan un marco matemático para diseñar eficazmente el dispositivo inyector magnético (su forma, los ángulos de magnetización para cada uno de sus elementos) para lograr las intensidades magnéticas deseadas (divergen, convergen, enfocado a un objetivo específico, etc.).

Como puede verse en las figuras 4A-4D, una realización específica incluye un método para administrar un agente terapéutico en el ojo. Más específicamente, el agente activo puede colocarse en la parte externa del ojo o dentro del ojo y luego empujarse o dirigirse a una ubicación deseada dentro del ojo.

5 Otra realización incluye un dispositivo para administrar agentes magnetizables a un sitio de tratamiento. Una disposición de imanes crea un campo magnético que da como resultado intensidades de empuje, y estas intensidades pueden usarse para empujar (inyectar magnéticamente) agentes magnéticos o magnetizables o que responden magnéticamente. Más particularmente, el dispositivo empuja hacia afuera o inyecta magnéticamente portadores magnéticos o magnetizables o que responden magnéticamente a través de tejidos o materiales. Específicamente, crea
10 intensidades sobre materiales magnéticos, paramagnéticos, ferrimagnéticos, ferromagnéticos o superparamagnéticos y los transporta hacia afuera desde el dispositivo (por ejemplo, el inyector magnético). En ejemplos específicos, el dispositivo puede configurarse para su aplicación a tratamientos oculares.

15 En otra realización, la forma del dispositivo y los ángulos de magnetización de sus elementos pueden elegirse de modo que las intensidades de magnetización o magnéticas se dispongan para proporcionar intensidades de "empuje" o inyección en una región anular o "rosquilla" o una parte de la misma. Esto permite el empuje magnético de portadores magnéticos o magnetizables o que responden magnéticamente solo a través de las porciones de la esclera y el iris del ojo, y no aplicaría intensidades de empuje a través de la córnea, la pupila o el cristalino del ojo. Esta estructura puede ser útil en una realización en la que el médico busca administrar los agentes alrededor del cristalino (en lugar de a través del cristalino). Por ejemplo, un diseño de inyector magnético de este tipo puede ser ventajoso para mejorar la seguridad al dirigir únicamente los portadores a través de la esclera y el iris, y no dirigir los portadores a través de los componentes más críticos de la córnea, la pupila y el cristalino del ojo.

25 Un dispositivo ejemplar adecuado con este método incluye un dispositivo que incluye una carcasa y una pluralidad de elementos magnéticos o imanes que pueden ser capaces de generar campos magnéticos. Normalmente, un solo imán puede tener líneas de campo a su alrededor. El imán puede colocarse en un ángulo que cree un campo magnético a lo largo del eje x horizontal en la ubicación deseada. Un segundo imán, con una polaridad opuesta, puede ubicarse y colocarse en ángulo en una configuración con respecto al primer imán de modo que el campo magnético sea igual y opuesto (a lo largo del eje x negativo) en la misma ubicación deseada. Ver, por ejemplo, la figura 5. La cancelación de los dos campos puede crear un nodo - un campo magnético cero o mínimo. En un ejemplo, estos dos imanes se disponen de manera que los dos campos magnéticos se superponen y pueden cancelarse en la ubicación del punto de nodo deseado sin cancelarse alrededor de ese punto. En una realización, se puede crear un campo magnético local mínimo con un campo magnético más alto que rodea al nodo. Esto crea intensidades magnéticas, desde regiones de baja a alta intensidad de campo magnético - desde el nodo hacia afuera - y así empuja los agentes magnéticos o magnetizables lejos del dispositivo de inyección magnética.

35 Alternativamente, un dispositivo ejemplar adecuado con este método incluye un dispositivo que incluye una carcasa y un electroimán o combinaciones de electroimanes. El electroimán puede ser capaz de generar campos magnéticos, que dan como resultado intensidades que pueden dirigir o empujar agentes terapéuticos. Dichos dispositivos ejemplar pueden tener uno o más imanes permanentes o elementos magnéticos y/o uno o más electroimanes.

40 Un sistema para dirigir un agente hacia el interior o a través de un tejido que tiene un agente que es magnético, magnetizable o que responde magnéticamente; y una configuración magnética que tiene una pluralidad de elementos magnéticos que (i) produce un primer campo magnético en un nodo que aplica una intensidad sobre el agente, y (ii) se estructura para aplicar una intensidad magnética en el ojo. El dispositivo puede tener múltiples nodos como se ilustra en la presente descripción; y las intensidades del dispositivo pueden enfocarse para producir una intensidad de empuje adecuada. El soporte puede configurarse para sujetar los agentes próximos al ojo.

50 La pluralidad de elementos magnéticos se dispone en la carcasa y el campo magnético puede tener el efecto de desplazar el agente hacia el interior del ojo, a una velocidad determinada en parte por la intensidad del campo magnético. El dispositivo magnético 10 puede empujar agentes terapéuticos al interior del ojo.

55 En el uso y la práctica, los agentes activos, es decir, agentes magnéticos o magnetizables o que responden magnéticamente, pueden ser, por ejemplo, nanopartículas magnéticas recubiertas con o que contienen medicamentos u otra terapia, pueden administrarse desde una ubicación inicial a otro sitio (por ejemplo, un sitio de tratamiento). Por ejemplo, dichos agentes pueden colocarse sobre el tejido u otra superficie como agentes en un fluido (por ejemplo, nanopartículas suspendidas en agua), o agentes en un gel, o como un polvo, o como una pasta, administrados en o mediante un flujo, o por cualquier otro medio que los entregue de manera confiable a una ubicación inicial. Luego, el dispositivo se mantiene en las proximidades de los agentes magnéticos o magnetizables, de tal manera que las intensidades generadas sobre los agentes transportan los agentes desde el inicio hasta una ubicación o lugar de tratamiento deseado. Esta intensidad de inyección magnética puede transportar los agentes a través de una barrera. Por ejemplo, la ubicación inicial podría ser, respectivamente, la superficie del ojo o podría estar cerca de la superficie del ojo o debajo de la superficie del ojo, y luego el dispositivo puede empujar el agente dentro del ojo o a través del ojo, por ejemplo, a un objetivo dentro del ojo.

65

En algunos ejemplos, el dispositivo se coloca entre 0,01 y 3 cm del ojo. En otras realizaciones, el dispositivo se coloca entre 3 cm y 10 cm del ojo. En otros ejemplos más, el dispositivo se coloca más lejos del ojo.

La colocación inicial del agente terapéutico puede lograrse de numerosas formas. Por ejemplo, tales agentes pueden colocarse mediante el uso del acceso directo al ojo en un líquido, un gel, un atomizador (en un aerosol) o mediante otras técnicas. Por otro ejemplo, los agentes pueden colocarse en el ojo mediante el uso de una jeringa, lentes de contacto, gotas para los ojos u otro material que se impregne con agentes y pueda colocarse en el ojo. En un ejemplo, el agente o agente terapéutico puede colocarse mecánicamente (por ejemplo, mediante inyección) en el ojo y la intensidad de empuje magnético puede empujar el agente hacia el ojo. En determinadas realizaciones, los agentes pueden penetrar en el ojo.

Una vez que la formulación se coloca sobre o dentro del ojo, el paciente se expone a un campo magnético para hacer que los agentes migren, por ejemplo, a través de la esclera, el iris y la cavidad vítrea hasta la posición deseada dentro del ojo, por ejemplo, a la mácula en la retina.

La intensidad del campo magnético a emplear puede variar de una solicitud a otra, pero generalmente estará en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 Tesla. En otra realización, el campo magnético empleará una intensidad de entre 0,5 y 5 Tesla. En otra realización, el campo magnético empleará una intensidad de entre 0,2 y 2 Tesla.

En algunas realizaciones, los portadores o agentes terapéuticos adjuntos pueden ser visibles a simple vista para permitir el seguimiento visual de la terapia aplicada. Dichos portadores/agentes pueden ser visibles a simple vista (por ejemplo, de un médico) o con la ayuda de un microscopio. Un médico puede ajustar el dispositivo inyector magnético para dirigir agentes y terapia al objetivo deseado si observa que los agentes/terapia aún no están en la ubicación deseada.

En otra realización, los materiales fácilmente visibles pueden unirse a agentes terapéuticos junto con partículas magnéticas para proporcionar etiquetas visuales en el ojo. Tales etiquetas pueden asociarse con las partículas magnéticas para ayudar en el seguimiento visual del agente terapéutico. Estas partículas pueden ser visibles a simple vista o con la ayuda de un microscopio.

En otras realizaciones más, los materiales fluorescentes o fotoluminiscentes tales como tintes o cromóforos luminiscentes pueden unirse a los agentes terapéuticos, o a partículas magnéticas junto con agentes terapéuticos, o en partículas separadas del agente terapéutico. Tales etiquetas pueden asociarse con las partículas magnéticas para ayudar en el seguimiento visual del agente terapéutico.

Las formulaciones de los compuestos farmacéuticos que pueden administrarse en relación con los métodos comprenden agentes terapéuticos, agentes farmacéuticos (como esteroides, agentes antiinflamatorios u otoprotectores), agentes moleculares, nucleótidos, proteínas o células (por ejemplo, células madre) cargado con partículas magnetizables.

Los agentes magnéticos pueden ser o pueden incluir terapias, fármacos, proteínas o terapia génica, ya sea al hacer que estos materiales sean magnéticos (por ejemplo, una molécula de fármaco que es magnética), que incorpora materiales magnéticos ya sea sobre una base molecular (por ejemplo, moléculas de fármaco que incluyen hierro) o al estar unido o vinculado a materiales magnéticos. Los agentes magnéticos que se fabrican al colocar materiales magnéticos en el interior o al unirlos a objetos no magnéticos (por ejemplo, almidón u objetos poliméricos, a/en micelas, liposomas, virus, bacterias, células) pueden ser en sí mismos terapéuticos o pueden contener además agentes terapéuticos, fármacos, proteínas o terapia génica en sus superficies o en su interior. Los agentes no magnéticos (como terapias, fármacos, proteínas o terapia génica) también pueden empujarse magnéticamente al unirlos o contenerlos dentro de agentes que son o se hacen magnéticos. La unión, encapsulación, recubrimientos y otros medios pueden elegirse para seleccionar más ventajosamente las velocidades de liberación de la terapia (lenta o rápida), los tiempos de liberación (inmediatamente o después de una cierta duración) y las condiciones bajo las cuales se producirá la liberación (pH, osmolaridad u otros parámetros) para tratar de manera más eficaz las regiones o ubicaciones objetivo. Los agentes pueden formularse en polvos, suspensiones, geles, aerosoles, lociones u otras formulaciones conocidas en la administración de fármacos.

Los tratamientos y medicamentos pueden incluir esteroides (por ejemplo, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, betametasona), prostoglandinas, agentes antiinflamatorios, aminoglucósidos, antibióticos (por ejemplo, glucósidos), medicamentos destinados a retardar el crecimiento de los vasos sanguíneos (por ejemplo, fragmentos de anticuerpos monoclonales anti-VEGF, Lucentis) u otros medicamentos y terapia génica o con nucleótidos. Pueden incluir ligandos específicos del objetivo, enlazadores a otros restos, restos polares o no polares y elementos que pueden usarse para ayudar a los agentes de transporte a través de las barreras fisiológicas.

Tales composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz de ingredientes activos y, según sea necesario, portadores inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica/local en el ojo incluyen soluciones o

suspensiones acuosas, que pueden estar listas para usar o requerir preparación antes de su uso (por ejemplo, liofilizados). Las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen además geles, que pueden ser biodegradables o no biodegradables, acuosos o no acuosos, o basados en micro o nano-esferas. Los ejemplos de tal gel incluyen, pero no se limitan a, carbómeros, poloxámeros, alginatos, hialuronatos, xiloglucanos, poliésteres, polisacáridos, poli (lactidas), poli (glicólido) o sus copolímeros PLGA, acetato isobutirato de sacarosa y monooleato de glicerol, mientras que el gel puede formarse in situ o antes de su uso a partir de soluciones o suspensiones. Estos compuestos incluyen además cremas y ungüentos, emulsiones, micro-emulsiones o composiciones auto-emulsionantes. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración enteral o parenteral incluyen comprimidos o cápsulas de gelatina o suspensiones o soluciones acuosas como se describió anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o pueden contener adyuvantes, por ejemplo, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes y/o emulsionantes, sales para regular la presión osmótica y/o estabilizadores, potenciadores de la penetración, agentes bio-adhesivos. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden, si se desea, contener otras sustancias farmacológicamente activas, tales como, pero sin limitarse a, antibióticos o analgésicos. Pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos, por ejemplo, mediante métodos convencionales de mezcla, granulación, confección, disolución o liofilización, y contienen de aproximadamente 0,01 a 100% de ingrediente activo.

La cantidad a administrar puede variar, en dependencia del método de administración, la duración de la terapia, el estado del sujeto a tratar y la gravedad de la enfermedad ocular. La duración de la inyección de la terapia puede variar entre un minuto y varias horas para un solo tratamiento, y podría administrarse una o varias veces durante un período de días, semanas, meses o años, y puede extenderse hasta el tratamiento crónico. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a administrar puede oscilar entre picogramos y miligramos.

El agente debe ser magnético o magnetizable o magnéticamente sensible (que se asocia con materiales magnéticos o magnetizables). Alternativamente, el agente puede aplicarse tópicamente y luego administrarse al sitio objetivo. Están disponibles modalidades adecuadas para administrar agentes a un sitio alejado o próximo al sitio objetivo.

Los materiales magnéticos pueden incluir materiales paramagnéticos, ferrimagnéticos, ferromagnéticos y superparamagnéticos (por ejemplo, compuestos que contienen hierro), aceros inoxidables martensíticos (por ejemplo, serie 400), óxidos de hierro (Fe_2O_3 , Fe_3O_4), neodimio hierro boro, álnico (AlNiCo) y samario cobalto ($SmCo_5$). Además, ha quedado demostrado que los materiales magnéticos individuales poseen propiedades que pueden combinarse para lograr una entrega localizada. Los compuestos ferromagnéticos y superparamagnéticos incluyen, pero no se limitan a compuestos que contienen hierro tales como aceros inoxidables martensíticos (por ejemplo, serie 400), hierro y óxidos de hierro (Fe_2O_3 , Fe_3O_4).

Si el agente es diamagnético o si el material magnético asociado con el agente es diamagnético, entonces la intensidad combinada del dispositivo o sistema puede atraer al agente o al material diamagnético asociado. Los materiales diamagnéticos, todos electrones emparejados, se repelen ligeramente por un campo magnético. Las propiedades diamagnéticas surgen de la realineación de las órbitas de los electrones bajo la influencia de un campo magnético externo. El uso de materiales diamagnéticos puede revertir las interacciones con el dispositivo o sistema.

En una realización ejemplar, el material magnético está en forma de partículas de tamaño micrométrico o submicrónico. Dichas partículas pueden incorporarse en micro o nano-portadores, opcionalmente los micro o nano-portadores contienen un agente activo a administrar. Los tamaños adecuados para el material magnético van desde nanómetros hasta centímetros de diámetro o ancho de sección transversal. En otra realización ejemplar, el material magnético tiene más de 1 nanómetro de longitud, ancho y/o diámetro, y puede tener cualquier forma (por ejemplo, tubos, elipses, etc.).

Las partículas magnéticas pueden incorporarse a las células o unirse a las superficies de las células mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En determinadas realizaciones ejemplares, las partículas magnéticas pueden alimentarse a las células objetivo o pueden crearse poros temporales en la membrana celular de la célula objetivo mediante electroporación. En otras realizaciones ejemplares, las partículas magnéticas pueden unirse a la superficie celular mediante un anticuerpo que se une a los receptores de la membrana celular o mediante la conjugación química de la partícula magnética a la membrana celular.

Pueden formularse uno o más agentes solos o con excipientes o encapsulados sobre, en o incorporados en las micropartículas o nanopartículas. Los agentes adecuados incluyen agentes terapéuticos, profilácticos y de diagnóstico. Estos agentes incluyen compuestos orgánicos o inorgánicos, aminoácidos y proteínas, azúcares y polisacáridos, ácidos nucleicos u otros materiales que pueden incorporarse mediante el uso de técnicas estándar.

En algunas realizaciones ejemplares, los agentes pueden ser biocompatibles. Dichos agentes pueden eliminarse además por procesos naturales del ojo, por metabolismo, por absorción de mucosas y suministro a la sangre, y por otros medios fisiológicos y finalmente pueden eliminarse del ojo. Sin embargo, si después de que la terapia inyectada magnéticamente actúe en el ojo (por ejemplo, después de que los fármacos se liberen de los agentes al ojo), si es

deseable eliminar los agentes del ojo, podría colocarse un imán cerca de ese ojo. A la inversa del dispositivo de inyección magnética, que aplicaba intensidades de inyección, este imán tiraría de los agentes hacia afuera.

5 El término "terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de composición que es suficiente para mejorar una o más causas o síntomas de una enfermedad o trastorno. Tal mejora solo requiere una reducción o alteración, no necesariamente la eliminación de la enfermedad o trastorno. Una dosis terapéuticamente eficaz incluye una cantidad eficaz para producir un efecto deseado, como la restauración de la vista, la mejora de la vista y la reducción de la pérdida de la vista y el tratamiento de afecciones oculares.

10 Los tratamientos del dispositivo 10 pueden administrarse a un sujeto solo una vez, o repetidamente a intervalos requeridos. Por ejemplo, los esteroides se administran normalmente cada tres meses. Además, este tratamiento puede llevarse a cabo junto con otros protocolos de tratamiento, tales como tratamientos farmacológicos sistémicos (por ejemplo, antibióticos) o diversos procedimientos quirúrgicos, según se justifique para una situación específica.

15 Los tamaños, formas y recubrimientos de los agentes pueden variarse y seleccionarse en función de los parámetros de aplicación. La intensidad magnética sobre un agente varía normalmente con el volumen de materiales magnéticos o magnetizables en ese agente. Por tanto, para aumentar las intensidades magnéticas, es deseable elegir agentes más grandes. Los agentes más grandes también pueden causar más daño al tejido a medida que lo atraviesan. Por esta razón, existe una compensación anticipada: es adecuado elegir agentes que sean lo suficientemente grandes como para experimentar suficientes intensidades magnéticas pero lo suficientemente pequeños como para atravesar las barreras de tejido fácilmente y sin causar daños indeseables. También es deseable elegir agentes con recubrimientos o superficies que permitan un paso más fácil a través de las barreras de tejido.

20 Las intensidades magnéticas creadas sobre los agentes por los campos magnéticos aplicados se conocen hasta cierto punto. Por ejemplo, se sabe que la intensidad magnética normalmente aumenta con el volumen de material magnético o magnetizable en el agente. También pueden medirse las intensidades sobre los agentes. Por tanto, pueden seleccionarse agentes para proporcionar un grado deseado de intensidades magnéticas.

25 Las intensidades tisulares sobre los agentes, las intensidades que resisten el movimiento a través de las barreras tisulares, se conocen menos. Por tanto, divulgamos la realización de experimentos con tejidos y animales para medir la resistencia del tejido/barrera al movimiento del agente en función del tamaño, la forma y el recubrimiento del agente. Un experimento de muestra consiste en tomar agentes de varios tamaños y medir su movimiento a través de una muestra de tejido de espesor especificado bajo un campo magnético cuidadosamente aplicado para una variedad de formas, tamaños y recubrimientos de agentes. Los datos de tales mediciones pueden usarse para determinar la resistencia del tejido al movimiento del agente para varios tamaños, formas y recubrimientos del agente. Puede usarse una medición del movimiento del agente a través del tejido para ayudar en la optimización. Por el contrario, las intensidades magnéticas sobre los agentes pueden predecirse con precisión en muchos casos, pero si/cuando no pueden, pueden utilizarse experimentos en su lugar).

30 Una vez que se determina las intensidades magnéticas y la resistencia del tejido/barrera, ya sea mediante cálculos y/o mediante mediciones experimentales, se eligen el tamaño, la forma y los recubrimientos óptimos del agente para proporcionar el equilibrio óptimo entre las intensidades magnéticas y la resistencia del tejido/barrera. Para dirigir nanopartículas ferromagnéticas esféricas hacia el ojo a una distancia humana adulta (0,001 - 6 mm desde el dispositivo de inyección magnética hasta los agentes colocados en el ojo), un tamaño de muestra efectivo de nanopartículas con núcleos de hierro es de aproximadamente 100 nm de diámetro. Sin embargo, es evidente que pueden empujarse partículas magnéticas tan pequeñas como 20 nm y tan grandes como 1 micrómetro.

35 Los métodos y dispositivos descritos en la presente descripción pueden usarse con animales y seres humanos. El término "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente para referirse a cualquier individuo que sea el objetivo de la administración o el tratamiento. El sujeto puede ser un vertebrado, por ejemplo, un mamífero. Por tanto, el sujeto puede ser un paciente humano o veterinario.

Ejemplos

55 La divulgación se describirá con más detalle en relación con los siguientes ejemplos, que se exponen únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplo 1: agentes terapéuticos que dirigen magnéticamente al ojo

60 El dispositivo magnético puede utilizarse para administrar agentes terapéuticos magnéticos o magnetizables en el ojo de animales y seres humanos. Los agentes magnéticos o magnetizables se colocaron en el ojo. A continuación, se sujetó el dispositivo magnético para que las intensidades magnéticas sobre los agentes actúen para transportarlos o empujarlos hacia el ojo.

Las partículas pueden funcionalizarse con heparina y vectores virales adenoasociados para el tratamiento de la amaurosis congénita de Leber. Las partículas también pueden funcionalizarse con otros fármacos, por ejemplo, fragmentos de anticuerpos monoclonales anti-VEGF, Lucentis para el tratamiento de la degeneración macular.

5 En experimentos con ratas y como se muestra en las figuras 6A y 6B, se colocó en el ojo una lente de contacto de 1 cm de tamaño con cuarenta microlitros de nanopartículas magnéticas recubiertas de almidón de 100 nm de diámetro dentro del pocillo del lente de contacto, y el sistema de empuje magnético se alineó para empujar las partículas magnéticas hacia la retina durante una hora, momento en el que se sacrificó al animal y se le extirpó el ojo. La presencia de nanopartículas en el ojo se verificó mediante histología (con tinción de azul Prusia de Perls). La
10 distribución tridimensional de las partículas se midió mediante un sistema de criostato de imágenes fluorescentes 3D automatizado.

El sistema de entrega crea un nodo o nodos de cancelación magnética que empuja las partículas lejos de los imanes. La fuerte intensidad de inyección magnética proporcionada por el sistema de administración (por ejemplo, picoNewtons/partícula) permite la creación de un sistema no invasivo (sin aguja) para que los médicos administren
15 partículas con terapia adjunta en el ojo.

Ejemplo 2: dispositivo con dos dominios

20 La figura 4A muestra un diagrama esquemático de un dispositivo de un solo imán con al menos dos dominios (dos sub-imanés) magnetizados en dos direcciones diferentes. Este imán se colocó en un dispositivo y se optimizó para inyectar magnéticamente agentes en el ojo.

Ejemplo 3: Experimentos con animales

25 Experimentos con animales que se realizaron para probar y validar el dispositivo descrito en el Ejemplo 1. El dispositivo se fabricó al unir dos imanes, con cada imán magnetizado como se muestra en las marcas "S → N" (de sur a norte).

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para dirigir un agente hacia el interior o a través de un tejido, que comprende:
 - 5 (a) un agente que es magnético o magnetizable o que responde magnéticamente; y
 - (b) un dispositivo de suministro (10) con una configuración magnética que tiene una pluralidad de elementos magnéticos (12) que
 - 10 (i) produce un primer campo magnético que se superpone con un segundo campo magnético para crear un campo combinado con un nodo (30) que es un mínimo de intensidad de campo magnético local y se ubica lejos de los elementos magnéticos (12) en un mínimo local que aplica una fuerza sobre el agente, y
 - (ii) se estructura para aplicar una fuerza magnética dentro del ojo,
 - 15 **caracterizado porque**
 - (c) un soporte (20) como depósito de un solo uso se configura para mantener el agente próximo al ojo.
2. El sistema como se reivindica en la reivindicación 1, configurado para empujar el agente dentro del ojo del paciente a través del dispositivo (10), en donde el agente terapéutico se empuja a un sitio de tratamiento, en donde se empuja una cantidad eficaz del agente terapéutico dentro del ojo del paciente mediante el campo magnético.
3. El sistema como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el agente es magnético, superparamagnético, ferrimagnético, ferromagnético o paramagnético, y/o en donde el agente es magnético, magnetizable y de respuesta magnética.
4. El sistema como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el empuje se proporciona mediante fuerzas de empuje magnéticas.
- 30 5. El sistema como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde el dispositivo (10) comprende una pluralidad de elementos magnéticos (12) en los que al menos dos elementos magnéticos (12) se disponen en ángulo y/o en los que la magnetización de al menos dos elementos magnéticos (12) se disponen en un ángulo.
6. El sistema como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde la magnetización es en un ángulo.
- 35 7. El sistema como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el cristalino o el exterior del ojo no se traumatiza materialmente durante el tratamiento.
8. El sistema como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el exterior del ojo es la esclera, córnea, iris, pupila o cristalino, y/o en donde el ojo exterior son los músculos adyacentes a la esclera.
- 40 9. El sistema como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el dispositivo (10) comprende una pluralidad de elementos magnéticos (12) en los que al menos dos magnetizaciones se disponen en un ángulo.
- 45 10. El sistema como se reivindica en la reivindicación 7, configurado además para colocar el agente en el ojo del sujeto, en donde el agente se coloca preferentemente de manera mecánica dentro del ojo y el dispositivo (10) empuja al agente al lugar deseado.
- 50 11. El sistema como se reivindica en la reivindicación 7, en donde el agente se configura para colocarse en el ojo con el fin de penetrar en el ojo, cuando el dispositivo (10) empuja el agente hacia el interior del ojo.
12. El sistema como se reivindica en la reivindicación 11, en donde el dispositivo (10) produce múltiples nodos y enfoca la fuerza.
- 55 13. El sistema como se reivindica en la reivindicación 12, en donde los nodos (30) están de 0,001 cm a 3 cm del dispositivo (10) o en donde los nodos (30) están de 0,01 cm a 1,5 cm del dispositivo.

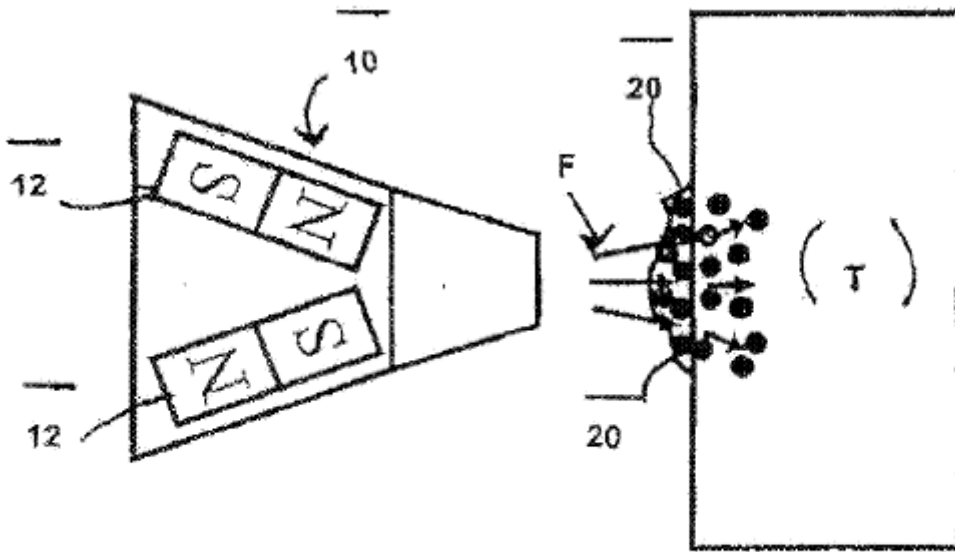


Figura 1

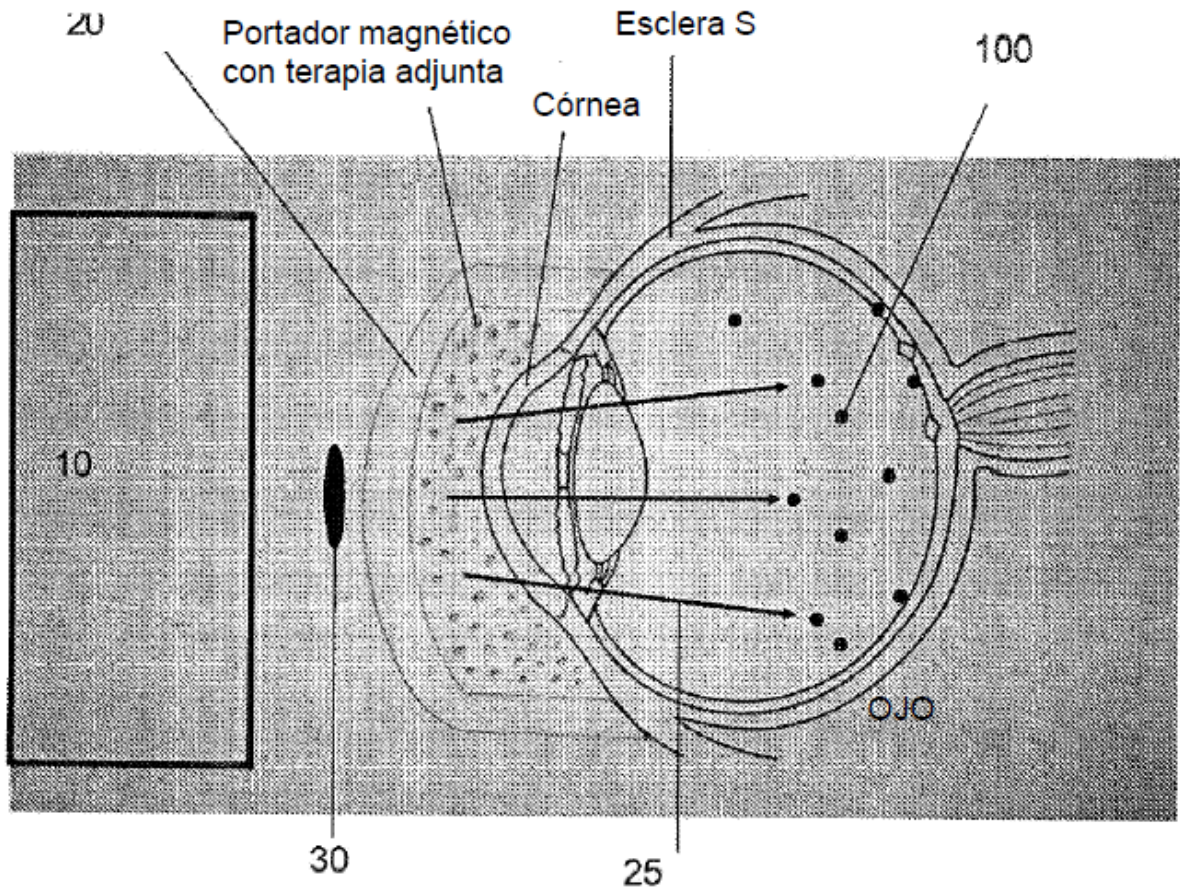


Figura 2

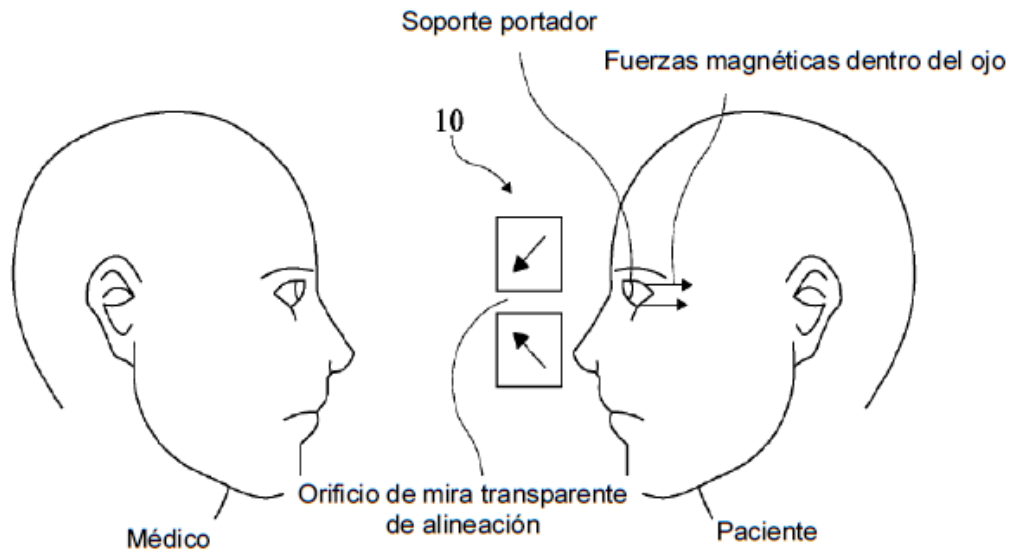


Figura 3A

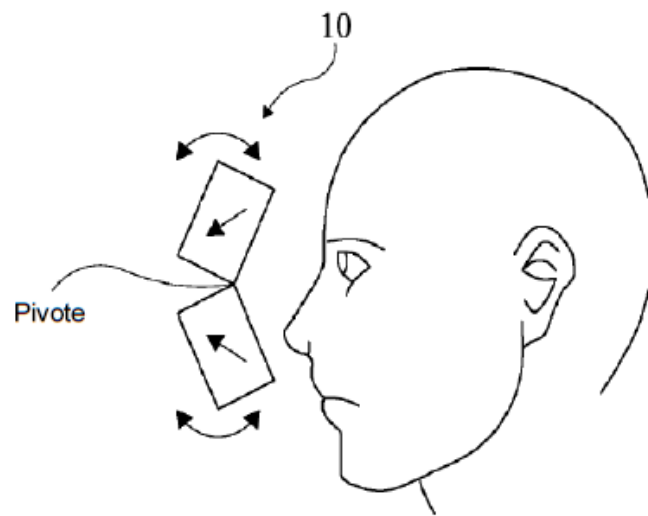


Figura 3B

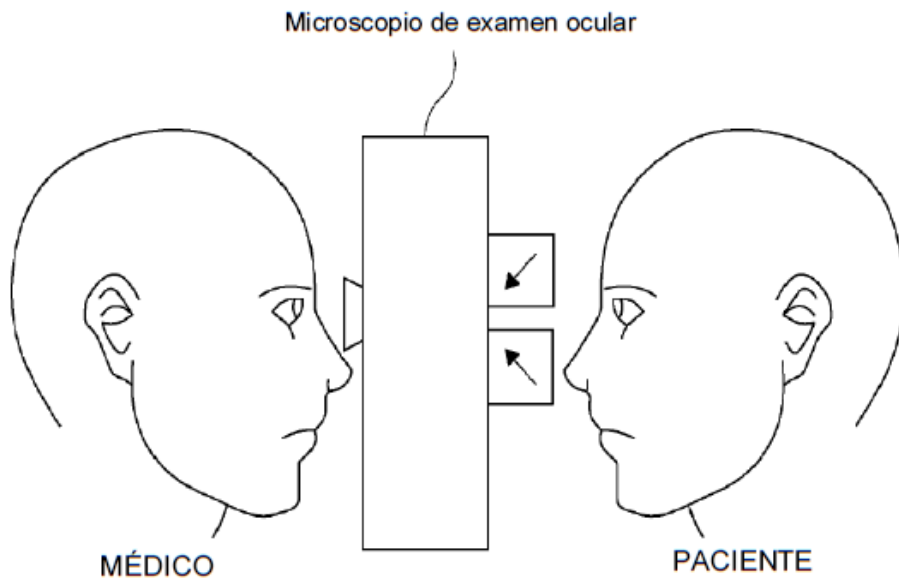


Figura 3C

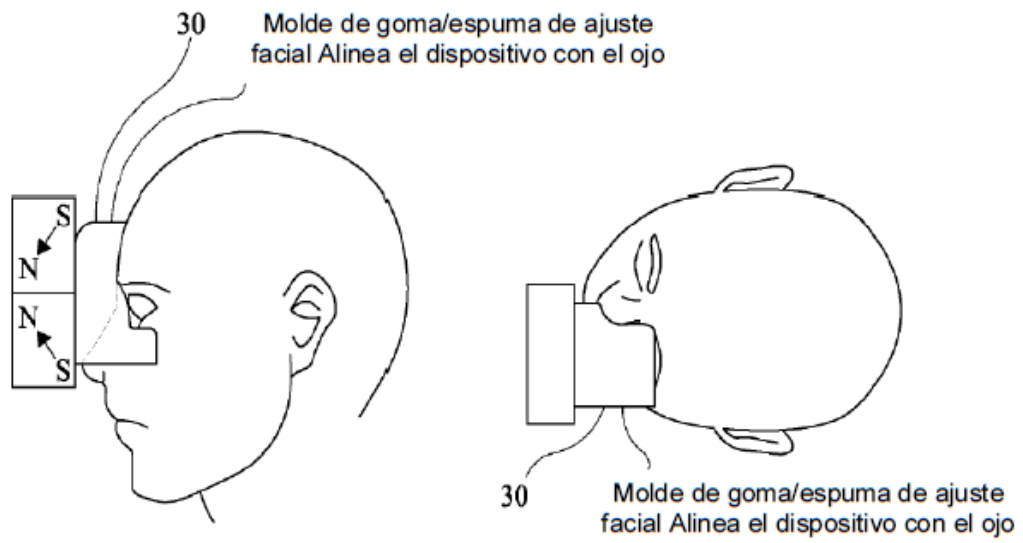
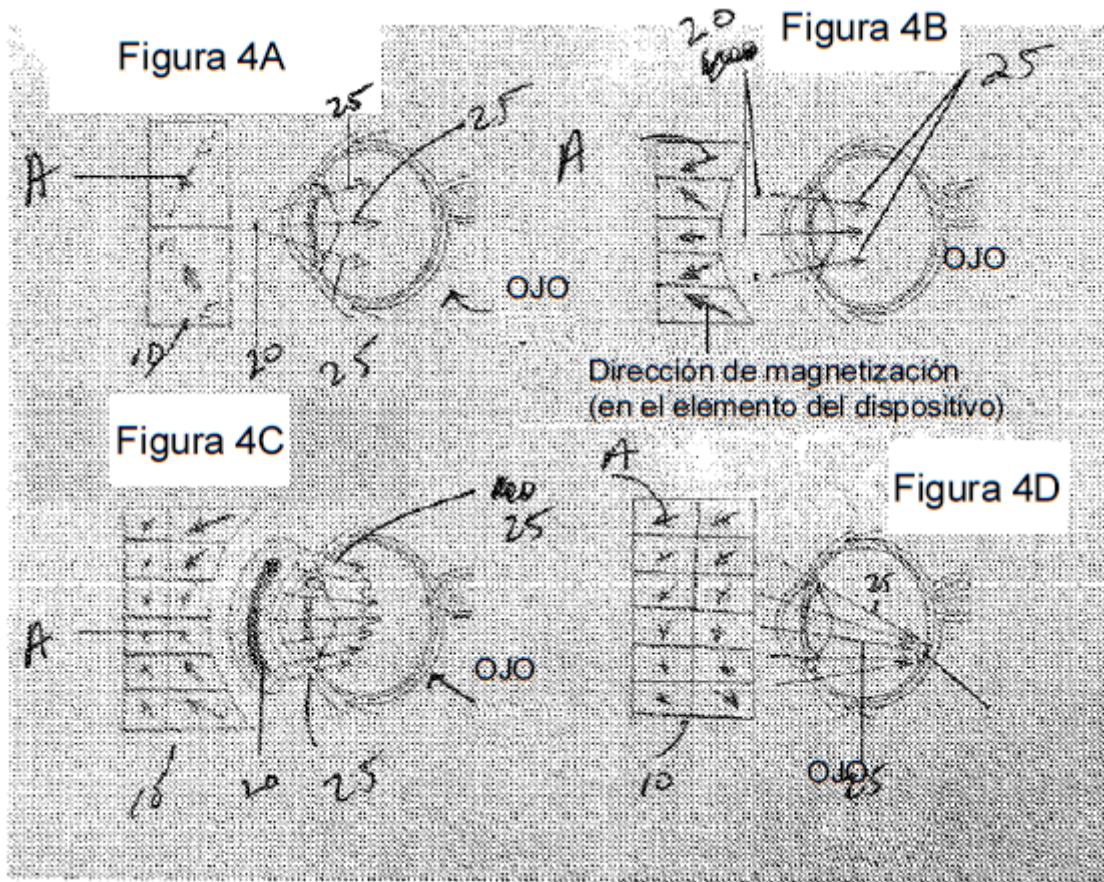


Figura 3D



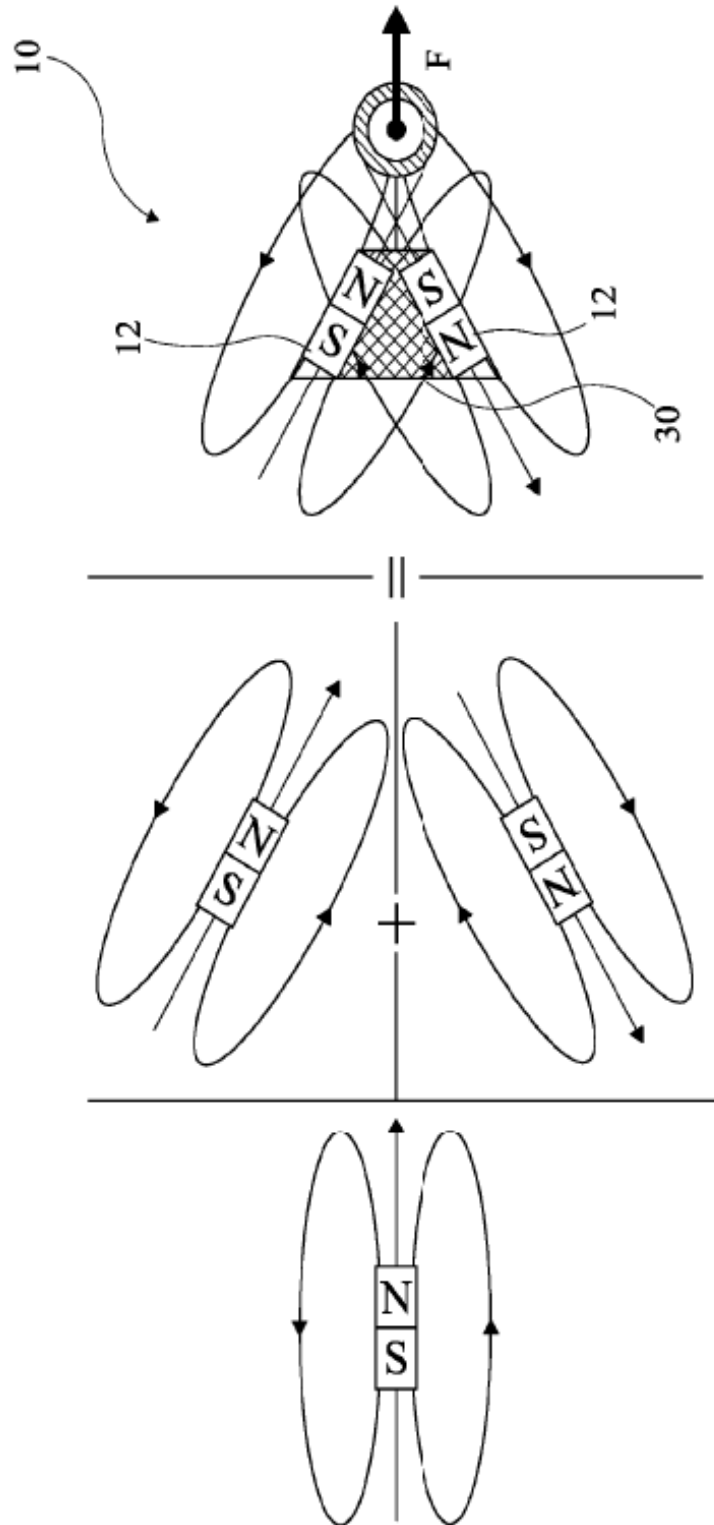


Figura 5

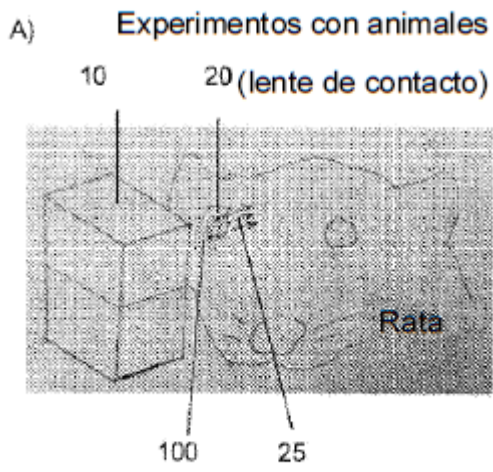


Figura 6A

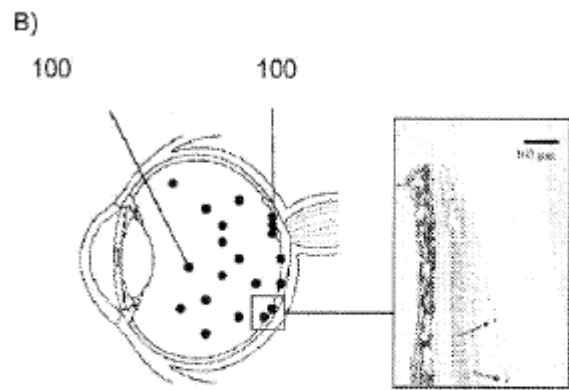


Figura 6B