

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 027**

51 Int. Cl.:

**A61F 9/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2011 PCT/US2011/033987**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11139713**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011 E 11777924 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2563429**

54 Título: **Dispositivo para administrar un fármaco al tejido ocular usando microagujas**

30 Prioridad:

**26.04.2010 US 767768**

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

**02.02.2021**

73 Titular/es:

**EMORY UNIVERSITY (50.0%)  
Office of Technology Transfer, 1599 Clifton Road,  
NE, 4th Floor  
Atlanta, GA 30322, US y  
GEORGIA TECH RESEARCH CORPORATION  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**PRAUSNITZ, MARK, R.;  
EDELHAUSER, HENRY, F. y  
PATEL, SAMIRKUMAR, RAJNIKANT**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 804 027 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 administrar un fármaco al tejido ocular usando microagujas

5 **Antecedentes de la invención**

Esta invención está generalmente en el campo de las terapias oftálmicas, y más particularmente en el uso de una microaguja para la infusión de una formulación de fármaco fluido en los tejidos oculares para la administración objetivo, local, de fármacos.

10 El suministro de fármacos al ojo es extremadamente difícil, particularmente la administración de macromoléculas y la administración a la parte posterior del ojo. Muchas enfermedades inflamatorias y proliferativas en la región posterior del ojo requieren tratamiento farmacológico a largo plazo. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen la degeneración macular, retinopatía diabética y uveítis. Es difícil administrar dosis efectivas de fármacos en la parte posterior del ojo utilizando métodos de administración convencionales como la aplicación tópica, que tiene poca eficacia, y administración sistémica, que a menudo causa efectos secundarios significativos. (Geroski y Edelhauser, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41:961-64 (2000)). Por ejemplo, mientras que las gotas para los ojos son útiles para tratar afecciones que afectan la superficie exterior del ojo o los tejidos en la parte frontal del ojo, las gotas para los ojos no pueden penetrar significativamente en la parte posterior del ojo, según sea necesario para el tratamiento de diversas enfermedades de la retina.

La inyección directa en el ojo, con el uso de agujas y jeringas convencionales a menudo es eficaz, pero requiere capacitación profesional y plantea preocupaciones sobre la seguridad (Maurice, J. Ocul. Pharmacol. Ther. 17:393-401 (2001)). También sería deseable poder minimizar el número y/o la frecuencia de los tratamientos de inyección ocular necesarios para administrar cantidades terapéuticamente efectivas de fármaco a los sitios de tejido ocular que lo necesitan.

Se ha estudiado el espacio supracoroideo del ojo y se ha descrito su canulación como una posible ruta para la administración del fármaco. Véase, por ejemplo, Olsen, et al., American J. Ophthalmology 142(5): 777-87 (noviembre de 2006).; Solicitud de Patente de la PCT N.º de Publicación WO 2007/100745 para Iscience Interventional Corporation.

El documento WO 2007/131050 A2 divulga métodos y dispositivos para la administración de fármacos al tejido ocular utilizando una microaguja. El documento US 2007/0202186 A1 se refiere a aparatos y formulaciones para la administración de fármacos supracoroideos.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar técnicas mejores, más seguras, más efectivas para la administración directa de agentes terapéuticos a los tejidos oculares. También sería deseable proporcionar dispositivos útiles en tales técnicas que puedan ser relativamente económicos de producir y usar. Además, sería deseable proporcionar métodos para la administración precisa del fármaco a los tejidos escleróticos, coroides, uveales, maculares, ciliares, vítreos y retinianos.

**Sumario de la invención**

45 La presente invención se refiere a un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, para administrar una formulación de fármaco fluido al ojo de un paciente.

**Breve descripción de los dibujos**

50 **Las figuras 1A, 1B, 1C y 1D** son ilustraciones transversales de las estructuras de tejido de un ojo humano. El ojo en su conjunto (**1A**), un primer plano de la córnea (**1B**), y un primer plano de la esclerótica y los tejidos asociados en un ojo sin fluido en el espacio supracoroideo (**1C**) o con fluido en el espacio supracoroideo (**1D**).

**La figura 2** es una vista en sección transversal de un dispositivo de microagujas que comprende una microaguja hueca dispuesta en un cuerpo alargado según un ejemplo (no de la invención).

55 **La figura 3** es una vista en sección transversal del cuerpo alargado de los dispositivos de microagujas que se muestran en **la figura 2**.

**La figura 4** es una ilustración de un dispositivo de microagujas según un ejemplo (no de la invención).

**La figura 5** es una ilustración de un dispositivo de microagujas según la invención.

60 **Las figuras 6A y 6B** ilustran un ejemplo de un proceso para usar una microaguja hueca para administrar el fármaco en el espacio supracoroideo de un ojo, donde el proceso incluye insertar la microaguja hueca en la esclerótica y la infusión de una formulación de fármaco fluido en el espacio supracoroideo.

**La figura 7A** muestra una comparación de una microaguja hueca según un ejemplo en comparación con la punta de una aguja hipodérmica de calibre 30 convencional. **La figura 7B** muestra una ilustración esquemática de un molde acrílico personalizado con forma de ojo completo.

65 **Las figuras 8A y 8B** son imágenes microscópicas de campo claro de secciones transversales sagitales de un ojo de cerdo antes y después de la infusión de sulforodamina, respectivamente.

**Las figuras 9A, 9B, 9C, y 9D** son imágenes fluoroscópicas de una criosección de un ojo de cerdo sin infusión en el espacio supracoroideo (**9A**), una criosección de un ojo de conejo después de la infusión de partículas fluorescentes de 500 nm en el plano axial y colocadas para formar una vista panorámica (**9B**), una criosección de un ojo de cerdo después de la infusión de partículas fluorescentes de 500 nm en la dirección sagital y colocadas para mostrar los espacios anteriores y posteriores al sitio de inserción de la microaguja (**9C**), y una criosección de un ojo humano después de la infusión de partículas fluorescentes de 500 nm en la dirección sagital y colocadas para mostrar espacios tanto anteriores como posteriores al sitio de inserción de microaguja (**9D**). Las inserciones de **las figuras 9B, 9C y 9D** muestran vistas ampliadas del sitio de inserción de microaguja.

**Las figuras 10A y 10B** son imágenes de tomografía microcomputarizada que muestran la extensión circunferencial de partículas de contraste de 1  $\mu\text{m}$  infundidas en el espacio supracoroideo de un ojo de cerdo en una imagen de sección transversal (**10A**) y una reconstrucción tridimensional de las imágenes transversales (**10B**).

**Las figuras 11A, 11B, 11C y 11D** son gráficos que muestran el efecto de la presión de infusión y la longitud de la microaguja en la tasa de éxito del suministro supracoroideo de partículas de 20 nm (**11A**), partículas de 100 nm (**11B**), partículas de 500 nm (**11C**) y partículas de 1000 nm (**11D**) en ojos de cerdo.

**Las figuras 12A y 12B** son imágenes fluoroscópicas de una criosección de un ojo de cerdo después de la infusión de partículas de 20 nm (**12A**) y partículas de 1000 nm (**12B**) en dirección sagital y colocadas para mostrar espacios tanto anteriores como posteriores al sitio de inserción de microaguja. Las inserciones de **las figuras 12A y 12B** muestran vistas ampliadas del sitio de inserción de microaguja.

**Las figuras 13A y 13B** son gráficos que muestran el efecto de la presión intraocular y la longitud de la microaguja en la tasa de éxito del suministro supracoroideo de partículas de 1000 nm para una presión intraocular simulada de 18 mmHg (**13A**) y 36 mmHg (**13B**).

**La figura 14** es una exploración unidimensional de la línea de visión de ojos de conejo tomada después de la inyección de fluoresceína sódica en el espacio supracoroideo, representando el eje x la posición en el ojo desde atrás (0) al frente (160) y el eje y representando la intensidad fluorescente en esa posición.

**La figura 15** es un gráfico que muestra la velocidad de eliminación de la fluoresceína sódica del espacio supracoroideo a lo largo del tiempo.

**La figura 16** es un gráfico que muestra la velocidad de eliminación de partículas de 20 nm del espacio supracoroideo a lo largo del tiempo.

**La figura 17** es un gráfico que muestra la velocidad de eliminación de partículas de 500 nm del espacio supracoroideo a lo largo del tiempo.

**La figura 18** es un diagrama de bloques a modo de ejemplo de un método para administrar un fármaco al ojo (el método no forma parte de la invención).

### Descripción detallada de las realizaciones preferentes

Un sistema eficaz de administración de fármacos para administrar un fármaco al ojo debe incorporar de manera óptima cuatro características generales: primero, debe ser mínimamente invasivo y seguro; segundo, el fármaco debe administrarse de tal manera que esté bien dirigido a los tejidos deseados y limite la exposición a otras regiones del ojo; tercero, debe ser capaz de administrar de forma controlada o sostenida el fármaco; y cuarto, debería ser lo más simple de usar posible. Las realizaciones de la presente descripción abordan estas necesidades proporcionando dispositivos de microagujas para mejorar la administración de un fármaco al ojo. También se describen métodos de uso.

En un ejemplo de los métodos descritos en el presente documento (los métodos no forman parte de la invención), la administración de un fármaco se logra inyectando (insertando) una microaguja en la esclerótica e inyectando (infundiendo) una formulación de fármaco a través de la microaguja insertada y en el espacio supracoroideo del ojo. La microaguja es capaz de administrar con precisión el fármaco en el espacio supracoroideo para su posterior administración local a los tejidos cercanos que necesitan tratamiento. El fármaco puede liberarse en los tejidos oculares desde el volumen infundido (o, por ejemplo, de las micropartículas que contiene) durante un período prolongado, por ejemplo, varias horas o días o semanas, después de que se haya insertado y retirado la microaguja. Esto puede proporcionar beneficiosamente una mayor biodisponibilidad del fármaco respecto, por ejemplo, a la administración por aplicación tópica de la formulación del fármaco a las superficies del tejido ocular. Con la presente microaguja, el método incluye ventajosamente un control preciso de la profundidad de inserción en el tejido ocular, para que la punta de la microaguja pueda colocarse en el espacio supracoroideo o en la esclerótica, pero lo suficientemente cerca del espacio supracoroideo para que la formulación del fármaco infundido fluya hacia el espacio supracoroideo. Ventajosamente, esto se puede lograr sin contactar con los tejidos subyacentes, tales como coroides y tejidos de retina.

Las microagujas permiten que esta administración se realice de una manera mínimamente invasiva superior a los enfoques convencionales con aguja. Por ejemplo, las microagujas presentes pueden ser ventajosamente insertadas perpendicularmente en la esclerótica, llegando al espacio supracoroideo en una corta distancia de penetración. Esto contrasta con las agujas o cánulas convencionales largas que deben acercarse al espacio supracoroideo en un ángulo pronunciado, tomando una ruta de penetración más larga a través de la esclerótica y otros tejidos oculares, aumentando el tamaño de la trayectoria de la aguja y, en consecuencia, aumentando el riesgo de infección y/o ruptura vascular. Con agujas tan largas, la capacidad de controlar con precisión la profundidad de inserción disminuye en relación con el enfoque de microagujas descrito en el presente documento.

Ventajosamente, la administración del fármaco al espacio supracoroideo permite la administración de la formulación de fármaco fluido sobre un área de tejido más grande y hacia tejidos más difíciles de localizar en una sola administración en comparación con dispositivos de aguja conocidos previamente. Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se cree que al ingresar al espacio supracoroideo, la formulación de fármaco fluido fluye circunferencialmente desde el sitio de inserción hacia el tejido retinocoroideo, mácula y nervio óptico en el segmento posterior del ojo, así como en sentido anterior hacia la úvea y el cuerpo ciliar. Además, una porción de la formulación de fármaco fluido infundida puede permanecer en la esclerótica cerca del sitio de inserción de microaguja, sirviendo como depósito adicional de la formulación de fármaco que posteriormente puede difundirse en el espacio supracoroideo y luego en otros tejidos adyacentes.

Como se usa en el presente documento, el término "espacio supracoroideo", que es sinónimo de supracoroide o supracoroidia, describe el espacio potencial en la región del ojo dispuesta entre la esclerótica y la coroides. Esta región está compuesta principalmente por capas muy compactas de procesos pigmentados largos derivados de cada uno de los dos tejidos adyacentes; sin embargo, se puede desarrollar un espacio en esta región como resultado de la acumulación de fluido u otro material en el espacio supracoroideo y los tejidos adyacentes. Los expertos en la materia apreciarán que el espacio supracoroideo se expande frecuentemente por acumulación de fluido debido a algún estado de enfermedad en el ojo o como resultado de algún trauma o intervención quirúrgica. En la presente descripción, sin embargo, la acumulación de fluido se crea intencionalmente mediante la infusión de una formulación de fármaco en el supracoroide para crear el espacio supracoroideo (que se llena con la formulación del fármaco). Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se cree que esta región sirve como una vía para el flujo de salida uveoescleral (es decir, un proceso natural del ojo que mueve fluido de una región del ojo a otra) y se convierte en un espacio real en casos de desprendimiento coroides de la esclerótica.

#### 25 Métodos de uso de la microaguja

Los dispositivos de microagujas descritos en el presente documento pueden usarse para administrar formulaciones de fármacos al ojo de un paciente, particularmente para el tratamiento, diagnóstico o prevención de enfermedades oculares. En una realización preferente, el paciente es un paciente humano que necesita tratamiento. El paciente puede ser un adulto o un niño. En otras realizaciones, el paciente puede ser un mamífero no humano.

Una amplia gama de enfermedades y trastornos oculares puede tratarse mediante los métodos y dispositivos descritos en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de enfermedades oculares incluyen uveítis, glaucoma, edema macular diabético o retinopatía, degeneración macular y enfermedades genéticas. Los métodos descritos en el presente documento son particularmente útiles para la administración local de fármacos que deben administrarse en la región posterior del ojo, por ejemplo el tejido retinocoroideo, mácula y nervio óptico en el segmento posterior del ojo. En una realización, los métodos y dispositivos de administración descritos en el presente documento pueden usarse en aplicaciones de terapia basada en genes. Por ejemplo, los métodos pueden administrar una formulación de fármaco fluido en el espacio supracoroideo para administrar ADN selecto, ARN u oligonucleótidos a tejidos oculares específicos.

Las microagujas se pueden usar para dirigir la administración a tejidos o regiones específicas dentro del ojo o en el tejido cercano. En diversas realizaciones, los métodos pueden estar diseñados para la administración de fármacos específicamente a la esclerótica, la coroides, la membrana de Bruch, el epitelio pigmentario de la retina, el espacio subretiniano, la retina, la mácula, el disco óptico, el nervio óptico, el cuerpo ciliar, la malla trabecular, el humor acuoso, el humor vítreo y otro tejido ocular o tejido cercano que necesita tratamiento.

Como se usa en el presente documento, "tejido ocular" y "ojo" **10** incluyen tanto el segmento anterior **12** del ojo (es decir, la porción del ojo delante de la lente) y el segmento posterior **14** del ojo (es decir, la porción del ojo detrás de la lente), como se ilustra en la **figura 1A**. El segmento anterior **12** está delimitado por la córnea **16** y la lente **18**, mientras que el segmento posterior **14** está delimitado por la esclerótica **20** y la lente **18**. El segmento anterior **12** se subdivide además en la cámara anterior **22**, entre el iris **24** y la córnea **16**, y la cámara posterior **26**, entre la lente **18** y el iris **24**. La porción expuesta de la esclerótica **20** en el segmento anterior **12** del ojo está protegida por una membrana transparente conocida como conjuntiva (no mostrada). Subyacente a la esclerótica **20** están la coroides **28** y la retina **27**, colectivamente denominados tejido retinacoroideo. El tejido conectivo laxo, o espacio potencial, entre la coroides **28** y la esclerótica **20** se denomina espacio supracoroideo (no se muestra). **La figura 1B** ilustra la córnea **16**, que se compone del epitelio **30**, la capa de Bowman **32**, el estroma **34**, la membrana de Descemet **36**, y el endotelio **38**. **La figura 1C** y **la figura 1D** ilustran la esclerótica **20** con la cápsula circundante de Tenon **40** o conjuntiva **41**, espacio supracoroideo **42**, coroides **28**, y retina **27**, tanto sin como con un fluido en el espacio supracoroideo, respectivamente.

El método de administrar un fármaco al ojo (el método no forma parte de la invención) generalmente comprende las etapas de insertar una microaguja hueca del dispositivo de acuerdo con la invención en la esclerótica y luego infundir una formulación de fármaco fluido a través de la microaguja hueca y en el espacio supracoroideo del ojo.

#### 65 Inserción

En una realización, el sitio de inserción se encuentra entre el ecuador y el limbo del ojo. En otra realización, el sitio de inserción está entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 10 mm posterior al limbo del ojo. En las realizaciones, el sitio de inserción de la microaguja está aproximadamente en el ecuador del ojo. En otra realización, el sitio de inserción se encuentra entre el ecuador y el limbo del ojo. En otra realización, el sitio de inserción está entre 2 a 10 mm posterior al limbo del ojo. En otra realización, la formulación del fármaco se introduce en el espacio supracoroideo en el sitio de inyección (es decir, en la punta de la microaguja) y luego fluye a través del espacio supracoroideo lejos del sitio de inyección mientras ocurre la inyección. En otra realización, el sitio de inyección (es decir, en la punta de la microaguja) es anterior al ecuador del ojo y al menos una parte de la formulación del fármaco fluye posterior al ecuador del ojo durante la inyección (es decir, mientras que la formulación del fármaco continúa saliendo de la microaguja). En otra realización, el sitio de inyección (es decir, en la punta de la microaguja) es anterior al ecuador del ojo y al menos una parte de la formulación del fármaco fluye cerca del macular durante la inyección (es decir, mientras que la formulación del fármaco continúa saliendo de la microaguja).

De manera importante, la profundidad de inserción de la microaguja en el tejido ocular se controla con precisión. Se pueden usar varios métodos para controlar la profundidad de inserción de las microagujas descritas en el presente documento. La profundidad de inserción está limitada por la longitud seleccionada o la longitud efectiva de la microaguja. La "longitud efectiva" es esa porción disponible para la inserción de tejido, es decir, la longitud que se extiende desde la base y se insertaría si hubiera cero deformación del tejido; esto descuida cualquier porción proximal de la microaguja que se extienda dentro o a través de la base y, por lo tanto, no puede insertarse en el tejido. Es decir, la microaguja puede tener una longitud aproximadamente igual a la profundidad de penetración deseada. El dispositivo según la invención está configurado para insertar la punta de la microaguja a través de la esclerótica en el espacio supracoroideo sin penetrar a través de la coroides.

Las características adicionales de control de inserción se describen a continuación en la sección "Características de control para dirigir el movimiento de la microaguja en los Métodos de uso" a continuación.

### Infusión

En una realización preferente, la formulación de fármaco fluido se infunde en el espacio supracoroideo a través de una microaguja hueca conduciendo la formulación del fármaco desde un depósito fuente al tejido ocular utilizando un gradiente de presión (p. ej., bombeo, jeringa). En otras realizaciones, la formulación del fármaco se puede conducir desde un depósito fuente al tejido ocular utilizando un campo eléctrico (p. ej., iontoforesis) u otra energía externamente aplicada (p. ej., energía de ultrasonidos/acústica).

En una realización, la cantidad de formulación de fármaco fluido infundida en el espacio supracoroideo desde la microaguja insertada es de 10 microlitros a 200 microlitros, por ejemplo, de 50 a 150  $\mu$ l. En otra realización, de aproximadamente 10 microlitros a aproximadamente 500 microlitros, por ejemplo, de 50 a 250  $\mu$ l, se infunde a través de la microaguja en el espacio supracoroideo.

En una realización, la fuerza impulsora o la presión que infunde la formulación de fármaco fluido a través de la microaguja hace que la formulación de fármaco infundida fluya dentro del espacio supracoroideo y alcance la parte posterior del ojo durante el proceso de administración (es decir, durante la infusión). Esto puede ocurrir en menos de uno o dos minutos, como 1 segundo a 100 segundos, por ejemplo, 10 a 30 segundos. En un aspecto, la formulación de fármaco fluido deseablemente fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo durante el proceso de infusión a un sitio que está al menos a 2,5 mm del sitio de inserción, a un sitio que esté al menos a 5 mm del sitio de inserción, o a un sitio que esté al menos a 10 mm del sitio de inserción. De manera conveniente, la formulación del fármaco fluido fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo desde el sitio de inserción hacia la parte posterior del ojo (es decir, el tejido retinocoroideo, mácula y nervio óptico en el segmento posterior del ojo).

La cantidad de fármaco administrada dentro del tejido ocular también puede controlarse, en parte, por el tipo de microaguja utilizada y cómo se usa. En una realización a modo de ejemplo, se inserta una microaguja hueca en el tejido ocular y se retrae progresivamente del tejido ocular después de la inserción para administrar un fármaco fluido, donde después de lograr una cierta dosis, la administración podría detenerse desactivando la fuerza motriz del fluido, como la presión (p. ej., de un dispositivo mecánico como una jeringa) o un campo eléctrico, para evitar fugas/administración incontrolada de fármacos. De manera conveniente, la cantidad de fármaco que se administra se controla impulsando la formulación de fármaco fluido a una presión de infusión adecuada. En ciertas realizaciones, la presión de infusión puede ser de al menos 150 kPa, al menos 250 kPa, o al menos 300 kPa. Las presiones de infusión adecuadas pueden variar con el paciente o la especie en particular.

Los expertos en la materia apreciarán, sin embargo, que la presión de infusión deseada para administrar una cantidad adecuada de formulación de fármaco fluido puede verse influenciada por la profundidad de inserción de la microaguja y la composición de la formulación de fármaco fluido. Por ejemplo, puede ser necesaria una mayor presión de infusión en las realizaciones en donde la formulación del fármaco para la administración al ojo está en forma de o incluye nanopartículas o micropartículas que encapsulan el agente activo o las microburbujas. Las técnicas de encapsulación de nanopartículas o micropartículas son bien conocidas en la técnica.

Las características adicionales de control de infusión se describen a continuación en la sección "Control de transporte a través de microagujas" a continuación.

5 En una realización, el método para administrar un fármaco al ojo (el método no forma parte de la invención) puede incluir además retraer parcialmente la microaguja hueca después de la etapa de inserción y antes y/o durante la infusión de la formulación del fármaco. En una realización particular, la retracción parcial de la microaguja ocurre antes de la etapa de infundir la formulación de fármaco fluido en el tejido ocular. Esta etapa de inserción/retracción puede formar un bolsillo y permite beneficiosamente que la formulación de fármaco fluido fluya fuera de la microaguja sin impedimentos o menos impedida por el tejido ocular en la abertura en la porción de punta de la microaguja. Este bolsillo puede estar lleno de formulación de fármaco, pero también sirve como conducto a través de la formulación de fármaco fluido que puede fluir desde la microaguja, a través del bolsillo y hacia el espacio supracoroideo. **La figura 6A** muestra una microaguja hueca **130** insertada en la esclerótica **20**, con formulación de fármaco **131** colocada temporalmente en el orificio hueco de la microaguja. (No se muestra la comunicación fluida a un depósito de la formulación de fármaco fluido). **La figura 6B** muestra la microaguja **130** después de la retracción parcial y la infusión de la formulación de fármaco fluido **131** en el espacio supracoroideo. Las flechas muestran el flujo circunferencial de la formulación del fármaco a través del espacio supracoroideo.

20 En una realización particular, la microaguja infunde una formulación de fármaco a través de la esclerótica en el espacio supracoroideo para la liberación controlada (es decir, sostenida, prolongada o modulada con el tiempo) de un fármaco a uno o más tejidos oculares o cercanos. Esta "liberación sostenida" o "liberación prolongada" o "liberación modulada" es generalmente más prolongada que la que se puede obtener mediante la aplicación tópica de la formulación del fármaco al tejido ocular. En una realización particular, hay una liberación extendida, sostenida o modulada de la formulación del fármaco después de que se retire al menos una microaguja del tejido ocular. Este método de administración puede ser particularmente ventajoso con tejidos oculares, donde es deseable que el proceso de inserción y extracción ocurra en el menor tiempo posible para minimizar la incomodidad del paciente, en contraste con las aplicaciones de parches de microagujas transdérmicas, donde es más probable que se usen parches (con microagujas insertadas) durante un período prolongado sin molestias para el paciente.

#### Otras etapas, realizaciones y aplicaciones

30 En otro aspecto, el método de administrar un fármaco a un ojo de un paciente (el método no forma parte de la invención) puede incluir supervisar la inserción de la microaguja y/o la infusión de la formulación de fármaco fluido para asegurar la administración precisa de la formulación de fármaco fluido al espacio supracoroideo (**figura 18**). Tal supervisión puede lograrse utilizando métodos de retroalimentación guiados por imágenes durante una o más de estas etapas, de los que unos ejemplos no limitativos incluyen microscopia convencional, MRI, rayos X, microscopia confocal, tomografía de coherencia ocular (p. ej., tomografía de coherencia óptica del segmento anterior, tomografía de retina de Heidelberg, tomografía de coherencia óptica del dominio espectral), angiografía con fluoresceína, angiografía con verde de indocianina, fotografía de fondo estereoscópico de alta resolución, imágenes de autofluorescencia, formación de imágenes de campo ultra gran angular y diversas técnicas de ultrasonido. Por lo tanto, el método puede comprender además determinar si una infusión inicial de la formulación de fármaco fluido ha fluido al espacio supracoroideo del ojo y lejos del sitio de inserción. Si se determina que una infusión inicial ha sido exitosa, se puede infundir un volumen deseado de la formulación de fármaco fluido y suspender la infusión eliminando la fuerza impulsora del fluido, como la presión, y retrayendo la microaguja del ojo. Si, sin embargo, se determina que la infusión inicial de la formulación de fármaco fluido no ha tenido éxito (es decir, sustancialmente nada de la formulación del fármaco fluyó hacia el espacio supracoroideo del ojo y lejos del sitio de inserción), entonces la microaguja puede reposicionarse y el proceso repetirse hasta que se logre una administración exitosa.

50 La microaguja opcionalmente puede ser parte de una serie de dos o más microagujas de manera que el método incluye además insertar al menos una segunda microaguja en la esclerótica sin penetrar a través de la esclerótica. En una realización en la que se inserta una serie de dos o más microagujas en el tejido ocular, la formulación del fármaco de cada una de las dos o más microagujas puede ser idéntica o diferente entre sí, en fármaco, formulación, volumen/cantidad de formulación del fármaco, o una combinación de estos parámetros. En un caso, se pueden inyectar diferentes tipos de formulaciones de fármacos a través de una o más microagujas. Por ejemplo, insertar una segunda microaguja hueca que comprende una segunda formulación de fármaco en el tejido ocular dará como resultado la administración de la segunda formulación de fármaco en el tejido ocular.

Los dispositivos de microagujas descritos en este documento pueden adaptarse para eliminar sustancias, como un fluido, tejido o muestra de molécula, del ojo.

60 Los expertos en la materia apreciarán, sin embargo, que otros tipos de microagujas (p. ej., microagujas sólidas) y otros métodos para administrar la formulación del fármaco en el tejido ocular se pueden usar en lugar de o en conjunción con los métodos de infusión descritos en el presente documento. Los ejemplos no limitativos incluyen disolver, al menos en parte, un recubrimiento de una formulación de fármaco de una microaguja; separar, al menos en parte, un recubrimiento de una formulación de fármaco (p. ej., como una funda sustancialmente intacta o en fragmentos) fuera de una microaguja; romper o disolver una microaguja de una base en la cual la microaguja se forma integralmente o está conectada; o cualquier combinación de los mismos.

Los dispositivos de microagujas descritos en el presente documento también pueden adaptarse para usar una o más microagujas como un sensor para detectar analitos, actividad eléctrica y señales ópticas u otras. El sensor puede incluir sensores de presión, temperatura, químicos y/o campos electromagnéticos (p. ej., luz). Unos biosensores pueden ubicarse en o dentro de la microaguja, o dentro de un dispositivo en comunicación con el tejido corporal a través de la microaguja. El biosensor de microagujas puede ser cualquiera de las cuatro clases de transductores principales: potenciométrico, amperométrico, óptico y fisicoquímico. En una realización, una microaguja hueca está llena de una sustancia, como un gel, que tiene asociada una funcionalidad de detección. En una aplicación para detección basada en la unión a un sustrato o reacción mediada por una enzima, el sustrato o enzima puede inmovilizarse en el interior de la aguja. En otra realización, se puede incorporar una guía de ondas en el dispositivo de microagujas para dirigir luz a una ubicación específica, o para la detección, por ejemplo, utilizando medios como un tinte de pH para la evaluación del color. De manera similar, calor, electricidad, luz, ultrasonidos u otras formas de energía pueden transmitirse con precisión para estimular directamente, dañar o curar un tejido específico o con fines de diagnóstico.

#### El dispositivo de microagujas

El dispositivo de microagujas incluye una microaguja hueca. El dispositivo puede incluir una carcasa alargada para sostener el extremo proximal de la microaguja. El dispositivo puede incluir además un medio para conducir una formulación de fármaco fluido a través de la microaguja. Por ejemplo, el medio puede ser un conducto flexible o rígido en conexión fluida con la base o el extremo proximal de la microaguja. Los medios también pueden incluir una bomba u otros dispositivos para crear un gradiente de presión para inducir el flujo de fluido a través del dispositivo. El conducto puede estar en conexión operable con una fuente de la formulación de fármaco fluido. La fuente puede ser cualquier recipiente adecuado. En una realización, la fuente puede estar en forma de una jeringa convencional. La fuente puede ser un recipiente desechable de dosis unitaria.

#### Microaguja

Como se usa en el presente documento, el término "hueco" incluye un solo agujero, recto, a través del centro de la microaguja, así como múltiples agujeros, agujeros que siguen caminos complejos a través de las microagujas, múltiples puntos de entrada y salida desde el (los) agujero(s), e intersección o redes de agujeros. Es decir, una microaguja hueca tiene una estructura que incluye una o más vías continuas desde la base de la microaguja a un punto de salida en el eje y/o la porción de punta de la microaguja distal a la base.

Como se usa en el presente documento, el término "microaguja" se refiere a un cuerpo de conducto que tiene una base, un eje, y un extremo de punta adecuado para la inserción en la esclerótica y otros tejidos oculares y tiene dimensiones adecuadas para la inserción mínimamente invasiva y la infusión de formulación de fármaco fluido como se describe en el presente documento. Es decir, la microaguja tiene una longitud o longitud efectiva que no excede las 2000 micras y un ancho (o diámetro) que no excede las 500 micras.

Las microagujas tienen una longitud efectiva de 500 micras a 2000 micras. En una realización particular, la microaguja puede tener una longitud de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1250  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 700  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 800 a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . En una realización preferente, la longitud de la microaguja es de aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . En diversas realizaciones, la porción proximal de la microaguja tiene un ancho máximo o dimensión transversal de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , con un diámetro de abertura de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ . En una realización particular, la porción proximal de la microaguja tiene un ancho máximo o dimensión de sección transversal de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ . Los expertos en la materia apreciarán, sin embargo, que en realizaciones en las que la punta de la microaguja está biselada, el diámetro de la abertura puede ser mayor que el diámetro externo de la porción proximal de la microaguja. La microaguja se puede fabricar para tener una relación de aspecto (ancho: largo) de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:10. Otras longitudes, anchos y relaciones de aspecto están previstos.

La microaguja puede tener un eje recto o cónico. En una realización, el diámetro de la microaguja es mayor en el extremo de la base de la microaguja y se estrecha hasta un punto en el extremo distal de la base. La microaguja también se puede fabricar para tener un eje que incluya tanto una porción recta (es decir, sin estrecharse) como una porción cónica (p. ej., biselada). Las microagujas pueden formarse con ejes que tienen una sección transversal circular en la perpendicular, o la sección transversal puede ser no circular. La porción de punta de las microagujas puede tener varias configuraciones. La punta de la microaguja puede ser simétrica o asimétrica con respecto al eje longitudinal del eje. Las puntas pueden ser biseladas, cónicas, cuadradas o redondeadas. En realizaciones particulares, la microaguja puede estar diseñada de manera que la porción de punta de la microaguja sea sustancialmente la única porción de la microaguja insertada en el tejido ocular (es decir, la porción de punta es mayor al 75 % de la longitud total de la microaguja, mayor que 85 % de la longitud total de la microaguja, o mayor que aproximadamente 95 % de la longitud total de la microaguja). En otras realizaciones particulares, la microaguja puede estar diseñada de manera que la porción de punta sea solo una porción de la microaguja que se inserta en el tejido ocular y generalmente tiene una

longitud que es menor que aproximadamente el 75 % de la longitud total de la microaguja, menor de aproximadamente el 50 % de la longitud total de la microaguja, o menor de aproximadamente el 25 % de la longitud total de la microaguja. Por ejemplo, en una realización, la microaguja tiene una longitud efectiva total entre 500 µm y 1000 µm, en donde la porción de punta tiene una longitud que es menor de aproximadamente 400 µm, menor de aproximadamente 300 µm, o menor de aproximadamente 200 µm.

#### Base

La microaguja se extiende desde una base. La base puede ser integral o estar separada de la microaguja. La base puede ser rígida o flexible. La base está curvada lejos de la superficie ocular y es convexa para minimizar el contacto entre la base y el tejido ocular. De manera conveniente, la base está conformada para proporcionar un contacto mínimo con la superficie del ojo en el punto de inserción.

En una realización particular, el dispositivo de microagujas tiene una sola microaguja. En una realización, como se ilustra en la **figura 5**, el dispositivo de microagujas **130** incluye una base convexa **132** y una microaguja hueca **134** que tiene un agujero **140** a través del cual se puede administrar una formulación de fármaco fluido (no mostrada) al ojo o a través del cual se puede extraer un fluido biológico del ojo. La microaguja hueca **134** incluye una porción proximal **136** y una porción de punta **138**.

La microaguja puede extenderse desde la base del dispositivo de microagujas en cualquier ángulo adecuado para la inserción en el ojo. En una realización particular, la microaguja se extiende desde la base en un ángulo de aproximadamente 90 grados para proporcionar una inserción aproximadamente perpendicular de las microagujas en la superficie del ojo. En otra realización particular, la microaguja se extiende desde la base en un ángulo de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 grados.

#### Series de microagujas

En una realización alternativa, el dispositivo incluye una serie de dos o más microagujas. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir una serie de entre 2 y 1000 (por ejemplo, entre 2 y 100) microagujas. En una realización, un dispositivo puede incluir entre 1 y 10 microagujas. Una serie de microagujas puede incluir una mezcla de diferentes microagujas. Por ejemplo, una serie puede incluir microagujas que tienen varias longitudes, diámetros de la porción base, formas de porción de punta, separaciones entre microagujas, recubrimientos de fármaco, etc. En realizaciones en donde el dispositivo de microagujas comprende una serie de dos o más microagujas, el ángulo en el que una microaguja se extiende desde la base puede ser independiente del ángulo en el que otra microaguja en la serie se extiende desde la base.

#### Dispositivos a modo de ejemplo

**Las figuras 2-5** ilustran ejemplos de dispositivos de microagujas. En un ejemplo (que no forma parte de la invención), como se ilustra en **las figuras 2-3**, el dispositivo de microagujas **110** incluye una microaguja hueca **114** con un agujero hueco **140** a través del cual se puede administrar una formulación de fármaco fluido (no mostrada) al ojo o a través del cual se puede extraer un fluido biológico del ojo. La microaguja incluye una porción proximal **116** y una porción de punta **118**. La microaguja **114** puede extenderse desde una base que comprende, por ejemplo, un cuerpo alargado **112** que tiene un extremo distal desde el cual la porción proximal **116** y porción de punta **118** de la microaguja se extienden. El cuerpo alargado puede comprender además un medio para sujetar **111** una porción de base de la microaguja que se extiende más allá del extremo distal de la base **112**, como un tornillo o pasador. Un ejemplo del cuerpo alargado **112** para sujetar la microaguja se ilustra en **la figura 3**, y comprende una porción de tapa **113** y una porción de base **115** con un agujero hueco **117** en esta. La porción de tapa **113** y porción de base **115** del cuerpo alargado **112** deseablemente comprenden un medio para ajustar manualmente la longitud de la aguja (es decir, la porción proximal y la porción de punta de la microaguja que se extiende desde la base **112**) que sobresale de la porción de tapa del cuerpo alargado. Tales medios pueden incluir, por ejemplo, roscas **119** que permiten que la porción de tapa **113** se atornille dentro y fuera de la porción de base **115** del cuerpo alargado. En un ejemplo ilustrado en **la figura 4**, la porción de base **115** del cuerpo alargado puede estar operativamente conectada a un accionador **120** para la infusión controlada de la formulación de fármaco fluido a través de la microaguja en el espacio supracoroideo.

El dispositivo de microagujas puede comprender además un depósito de fluido para contener la formulación de fármaco fluido, estando el depósito de fármaco fluido en comunicación operativa con el agujero de la microaguja en una ubicación distal al extremo de punta de la microaguja. El depósito de fluido puede ser integral con la microaguja, integral con el cuerpo alargado, o separado tanto de la microaguja como del cuerpo alargado.

#### Fabricación de las microagujas

La microaguja se puede formar/construir con diferentes materiales biocompatibles, incluyendo metales, vidrios, materiales semiconductores, cerámica o polímeros. Los ejemplos de metales adecuados incluyen acero inoxidable de grado farmacéutico, oro, titanio, níquel, hierro, oro, estaño, cromo, cobre y sus aleaciones. El polímero puede ser biodegradable o no biodegradable. Los ejemplos de polímeros biocompatibles adecuados, biodegradables, incluyen



polilactidas, poliglicólidos, polilactida-co-glicólidos (PLGA), polianhídridos, polyortoésteres, poliésteres, policaprolactonas, poliesteramidas, poli (ácido butírico), poli (ácido valérico), poliuretanos y copolímeros y mezclas de los mismos. Los polímeros no biodegradables representativos incluyen diversos termoplásticos u otros materiales estructurales poliméricos conocidos en la fabricación de dispositivos médicos. Los ejemplos incluyen medias de nailon, poliésteres, policarbonatos, poliacrilatos, polímeros de etilvinilacetatos y otros acetatos de celulosa sustituidos por acilo, poliuretanos no degradables, poliestirenos, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, poli (vinil imidazol), poliolefinas de clorosulfonato, poli(óxido) de etileno, mezclas y copolímeros de los mismos. Las microagujas biodegradables pueden proporcionar un mayor nivel de seguridad en comparación con las no biodegradables, tal que son esencialmente inofensivas incluso si se rompen inadvertidamente en el tejido ocular.

La microaguja se puede fabricar mediante varios métodos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos a continuación. En una realización, la microaguja hueca se fabrica utilizando un láser o una fuente de energía óptica similar. En un ejemplo, se puede cortar una microcánula utilizando un láser para representar la longitud de microaguja deseada. El láser también se puede usar para dar forma a aberturas de punta simple o múltiple. Se pueden realizar cortes únicos o múltiples en una única microcánula para dar forma a la estructura de microagujas deseada. En un ejemplo, la microcánula puede estar hecha de metal, como acero inoxidable, y cortarse usando un láser con una longitud de onda en la región infrarroja del espectro de luz (0,7 - 300  $\mu\text{m}$ ). Se puede realizar un refinamiento adicional utilizando técnicas de electropulido de metal familiares para los que están en el campo. En otra realización, la longitud de la microaguja y el bisel opcional se forman mediante un proceso de molienda física, que, por ejemplo, puede incluir el rectificado de una cánula metálica contra una superficie abrasiva en movimiento. El proceso de fabricación puede incluir además molienda de precisión, golpe de chorro de microesferas y limpieza ultrasónica para formar la forma de la punta precisa deseada de la microaguja.

Se describen detalles adicionales de posibles técnicas de fabricación, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º de Publicación 2006/0086689 A1 de Raju et al., Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º de Publicación 2006/0084942 de Kim et al., Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º de Publicación 2005/0209565 de Yuzhakov et al., Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º de Publicación 2002/0082543 A1 de Park et al., la patente de Estados Unidos n.º 6.334.856 de Allen et al., la patente de Estados Unidos n.º 6.611.707 de Prausnitz et al., la patente de Estados Unidos n.º 6.743.211 de Prausnitz et al.

#### Formulación de fármaco fluido

La formulación de fármaco fluido puede estar en forma de un fármaco líquido, una solución líquida que incluye un fármaco en un solvente adecuado, o suspensión líquida. La suspensión líquida puede incluir micropartículas o nanopartículas dispersas en un vehículo líquido adecuado para infusión. En diversas realizaciones, el fármaco puede estar incluido en el vehículo líquido, en las micropartículas o nanopartículas, o tanto en el vehículo como en las partículas. La formulación de fármaco fluido es suficientemente fluida para fluir hacia y dentro del espacio supracoroideo. En una realización preferente, la viscosidad de la formulación de fármaco fluido es de aproximadamente 1 cP a 37 °C.

Se puede formular una amplia gama de fármacos para administrar a los tejidos oculares con los actuales dispositivos y métodos de microagujas. Como se usa en el presente documento, el término "fármaco" se refiere esencialmente a cualquier agente profiláctico, terapéutico o diagnóstico, es decir, un ingrediente útil para aplicaciones médicas, veterinarias o cosméticas. El fármaco puede seleccionarse de proteínas adecuadas, péptidos y fragmentos de los mismos, que pueden ocurrir naturalmente, sintetizarse o producirse de forma recombinante. El fármaco puede seleccionarse de oligonucleótidos adecuados (por ejemplo, agentes oligonucleotídicos antisentido), polinucleótidos (p. ej., ADN terapéutico), ribozimas, dsRNA, siRNA, RNAi, vectores de terapia génica, y/o vacunas para uso terapéutico. El fármaco puede ser un aptámero (p. ej., una molécula oligonucleotídica o peptídica que se une a una molécula diana específica).

Los ejemplos representativos de los tipos de fármacos para administrar a los tejidos oculares incluyen antibióticos, agentes antivirales, analgésicos, anestésicos, antihistamínicos, agentes antiinflamatorios y antineoplásicos. Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos y clases de fármacos incluyen antagonistas de los adrenoreceptores  $\beta$  (p. ej., carteolol, cetamolol, betaxolol, levobunolol, metipranolol, timolol), mióticos (p. ej., pilocarpina, carbachol, fisostigmina), simpaticomiméticos (p. ej., adrenalina, dipivefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida, dorzolamida), prostaglandinas, compuestos antimicrobianos, incluidos antibacterianos y antifúngicos (p. ej., cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, frameticina, ácido fusídico, gentamicina, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, polimixina, propamidina, tetraciclina, tobramicina, quinolinas), compuestos antivirales (p. ej., aciclovir, cidofovir, idoxuridina, interferones), inhibidores de la aldosa reductasa, compuestos antiinflamatorios y/o antialérgicos (p. ej., compuestos esteroideos como la betametasona, clobetasona, dexametasona, fluorometolona, hidrocortisona, prednisolona y compuestos no esteroideos como la antazolina, bromfenaco, diclofenaco, indometacina, lodoxamida, saprofeno, cromoglicato de sodio), terapia artificial de lágrimas/ ojo seco, anestésicos locales (p. ej., ametocaína, lignocaína, oxbuprocaína, proximetacaína), ciclosporina, diclofenaco, urogastrona y factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico, midriáticos y ciclopléjicos, mitomicina C e inhibidores de colagenasa y tratamientos de la degeneración macular relacionada con la edad, como pegaganib sódico, ranibizumab y bevacizumab.

En ciertas realizaciones, el fármaco puede ser un antagonista de integrina, un antagonista de selectina, un antagonista de la molécula de adhesión (p. ej., Molécula de adhesión intercelular (ICAM)- 1, ICAM-2, ICAM-3, Molécula de adhesión endotelial plaquetaria (PCAM), Molécula de adhesión celular vascular (VCAM)), o una citocina inductora de la adhesión de leucocitos o un antagonista del factor de crecimiento (p. ej., Factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Proteína quimática de monocitos-1 (MCP-1) y un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 6.524.581 de Adamis. En ciertas otras realizaciones, el fármaco puede ser moléculas de unión a antígeno de subinmunoglobulina, tales como fragmentos de inmunoglobulina Fv, minicuerpos y similares, como se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 6.773.916 de Thiel et al. En otra realización, el fármaco puede ser un agente de diagnóstico, como un agente de contraste, conocido en la técnica.

El fármaco generalmente necesita formularse para su almacenamiento y administración a través del dispositivo de microagujas descrito en el presente documento. La "formulación de fármaco" es una formulación de un fármaco, que normalmente incluye uno o más materiales excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. El término "excipiente" se refiere a cualquier ingrediente no activo de la formulación destinado a facilitar la manipulación, estabilidad, dispersabilidad, humectabilidad, liberación cinética, y/o inyección del fármaco. En una realización, el excipiente puede incluir o consistir en agua o solución salina.

En una realización, la formulación de fármaco fluido incluye micropartículas o nanopartículas, cualquiera de las cuales incluye al menos un fármaco. De manera conveniente, las micropartículas o nanopartículas permiten la liberación controlada del fármaco en el tejido ocular. Como se usa en el presente documento, el término "micropartícula" abarca microesferas, microcápsulas, micropartículas y perlas, con un diámetro promedio numérico de 1 a 100  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 1 a 25  $\mu\text{m}$ . El término "nanopartículas" son partículas que tienen un diámetro promedio numérico de 1 a 1000 nm. Las micropartículas pueden o no tener forma esférica. Las "microcápsulas" se definen como micropartículas que tienen una cubierta externa que rodea un núcleo de otro material. El núcleo puede ser líquido, gel, sólido, gas, o una combinación de los mismos. En un caso, la microcápsula puede ser una "microburbuja" que tiene una cubierta externa que rodea un núcleo de gas, en donde el fármaco está dispuesto en la superficie de la cubierta externa, en la propia cubierta externa o en el núcleo. (Las microburbujas pueden responder a las vibraciones acústicas como se conoce en la técnica para el diagnóstico o hacer estallar la microburbuja para liberar su carga útil en/hacia un sitio seleccionado de tejido ocular). Las "microesferas" pueden ser esferas sólidas, pueden ser porosas e incluir una estructura en forma de panal o esponja formada por poros o huecos en un material de matriz o cubierta, o pueden incluir múltiples huecos discretos en un material de matriz o cubierta. La micropartícula o nanopartículas pueden incluir además un material de matriz. El material de la cubierta o matriz puede ser un polímero, aminoácido, sacárido u otro material conocido en la técnica de la microencapsulación.

Las micropartículas o nanopartículas que contienen fármaco pueden suspenderse en un vehículo líquido acuoso o no acuoso. El vehículo líquido puede ser una solución acuosa farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente puede incluir además un tensioactivo. Las micropartículas o nanopartículas del fármaco pueden incluir un material excipiente, como un polímero, un polisacárido, un tensioactivo, etc., que son conocidos en la técnica para controlar la cinética de la liberación de fármacos a partir de partículas.

En una realización, la formulación de fármaco fluido incluye además un agente eficaz para degradar el colágeno o las fibras GAG en la esclerótica, lo que puede mejorar la penetración/liberación del fármaco en los tejidos oculares. Este agente puede ser, por ejemplo, una enzima, como una hialuronidasa, una colagenasa, o una combinación de las mismas. En una variación de este método, la enzima se administra al tejido ocular en una etapa separada de la infusión anterior o posterior al fármaco. La enzima y el fármaco se administran en el mismo sitio.

En otra realización, la formulación del fármaco sufre un cambio de fase tras la administración. Por ejemplo, se puede inyectar una formulación líquida del fármaco a través de microagujas huecas en el espacio supracoroideo, donde luego gelifica y el fármaco se difunde desde el gel para una liberación controlada.

#### Funciones de control para dirigir el movimiento de la microaguja en los métodos de uso

El dispositivo de microagujas puede comprender un medio para insertar de forma controlable, y opcionalmente retraer, la microaguja en el tejido ocular. Además, el dispositivo de microagujas puede incluir medios para controlar el ángulo en el que se inserta al menos una microaguja en el tejido ocular (por ejemplo, insertando la al menos una microaguja en la superficie del tejido ocular en un ángulo de aproximadamente 90 grados).

La profundidad de la inserción de la microaguja en el tejido ocular puede controlarse por la longitud de la microaguja. La inserción de la microaguja también se puede controlar usando un sistema de microposicionamiento mecánico que involucra engranajes u otros componentes mecánicos que mueven la microaguja dentro del tejido ocular a una distancia controlada y, de igual manera, puede operarse, por ejemplo, en reversa, para retraer la microaguja a una distancia controlada. La profundidad de inserción también puede controlarse mediante la velocidad a la que se inserta la microaguja en el tejido ocular. La distancia de retracción puede controlarse mediante el retroceso elástico del tejido ocular en el que se inserta la microaguja o al incluir un elemento elástico dentro del dispositivo de microagujas que tira de la microaguja hacia atrás una distancia específica después de que se libera la fuerza de inserción.

5 El ángulo de inserción se puede dirigir colocando la microaguja en un primer ángulo con respecto a la base de la microaguja y colocando la base en un segundo ángulo en relación con la superficie ocular. En una realización, el primer ángulo puede ser de aproximadamente 90° y el segundo ángulo puede ser de aproximadamente 0°. El ángulo de inserción también se puede dirigir haciendo que la microaguja sobresalga de un alojamiento del dispositivo a través de un canal en ese alojamiento que está orientado en un ángulo especificado.

10 Un experto en la materia puede adaptar los sistemas mecánicos conocidos en la técnica en combinación con la divulgación expuesta en el presente documento y en los Ejemplos a continuación para diseñar estructuras adecuadas para accionar de forma controlable la inserción de microagujas, qué estructuras pueden ser operables manualmente, electromecánicamente operables, o una combinación de los mismos.

#### Control de transporte a través de microagujas

15 El transporte de la formulación de fármaco o fluido biológico a través de una microaguja hueca puede controlarse o supervisarse usando, por ejemplo, una o más válvulas, bombas, sensores, accionadores y microprocesadores. Por ejemplo, en una realización, el dispositivo de microagujas puede incluir una microbomba, microválvula y posicionador, con un microprocesador programado para controlar una bomba o válvula para controlar la velocidad de administración de una formulación de fármaco a través de la microaguja y hacia el tejido ocular. El flujo a través de una microaguja  
20 puede accionarse por difusión, acción capilar, una bomba mecánica, electroósmosis, electroforesis, convección u otras fuerzas impulsoras. Los diseños de dispositivos y microagujas se pueden adaptar utilizando bombas conocidas y otros dispositivos para utilizar estos controladores. En una realización, el dispositivo de microagujas puede incluir además un aparato iontoforético, similar al descrito en la Patente de Estados Unidos 6.319.240 de Beck, para mejorar la administración de la formulación de fármaco al tejido ocular. En otra realización, los dispositivos de microagujas  
25 pueden incluir además un medidor de flujo u otros medios para controlar el flujo a través de las microagujas y coordinar el uso de las bombas y válvulas.

30 El flujo de formulación de fármaco o fluido biológico puede regularse usando varias válvulas o compuertas conocidas en la técnica. La válvula puede ser una que se puede abrir y cerrar selectiva y repetidamente, o puede ser de un solo uso, como una barrera fracturable. Otras válvulas o compuertas utilizadas en los dispositivos de microagujas pueden activarse térmicamente, electroquímicamente, mecánica o magnéticamente para iniciar selectivamente, modular o detener el flujo de material a través de las microagujas. En una realización, el flujo se controla con una membrana limitante de la velocidad que actúa como válvula.

35 La presente invención se puede entender adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

#### **Ejemplos**

40 Se realizaron experimentos para evaluar si las microagujas pudieran usarse para perforar la base de la esclerótica y apuntar al espacio supracoroideo. Más específicamente, se realizaron experimentos para evaluar si las microagujas huecas pueden suministrar pequeñas moléculas y partículas al espacio supracoroideo de los ojos de cerdo, de conejo y cadáver humano. Se realizaron experimentos adicionales para medir el efecto de la longitud de la microaguja, presión de infusión y presión intraocular en la administración de partículas que varían de 20-1000 nm de diámetro en ojos de cerdo. Por último, se realizaron experimentos para examinar el papel que juega el tamaño de partícula y la influencia  
45 de las barreras anatómicas oculares en la administración al espacio supracoroideo.

50 Unos ojos enteros de conejo (Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR), ojos de cerdo (Sioux-Preme Packing, Sioux Center, IA) y ojos humanos (Georgia Eye Bank, Atlanta, GA), todos con el nervio óptico unido, fueron enviados en hielo y almacenados húmedos a 4 °C por hasta 3 días. Antes de usarlos, se permitió que los ojos alcanzaran la temperatura ambiente y se eliminó la grasa y la conjuntiva para exponer la esclerótica.

55 Las microagujas huecas se fabricaron a partir de tubos de micropipeta de borosilicato (Sutter Instrument, Novato, CA), como se describió anteriormente (J. Jiang, et al., Pharm. Res. 26:395-403 (2009)). **La figura 7A** muestra una comparación de la microaguja hueca en comparación con la punta de una aguja hipodérmica de calibre 30 (escala = 500 µm). Un dispositivo personalizado, similar a un bolígrafo se fabricó con una tapa roscada para colocar la microaguja y permitir un ajuste preciso de su longitud. Este dispositivo se conectó a un soporte de micropipetas (MMP-KIT, World Precision Instruments, Sarasota, FL) con una tubería que estaba conectada a un cilindro de gas de dióxido de carbono para la aplicación de presión de infusión. El soporte estaba conectado a un micromanipulador (KITE, World Precision Instruments) que se utilizó para controlar la inserción de la microaguja en la esclerótica.

60 FluoSpheres® modificado con carboxilato (Invitrogen, Carlsbad, CA) se inyectaron como 2 % en peso de suspensión de sólidos de partículas de 20 nm, 100 nm, 500 nm y 1000 nm de diámetro. Tween 80 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) a una concentración final de 0,5 % en peso, se añadió a la suspensión y se sonicó antes de su uso. Sulforodamina B (Sigma-Aldrich) se disolvió en la solución salina equilibrada de Hanks (Mediatech, Manassas, VA) para hacer una solución de sulforodamina de 10<sup>-4</sup> M. Unas partículas de sulfato de bario (Fisher Scientific, Waltham, MA) de 1 µm de diámetro se suspendieron en solución salina equilibrada (BSS Plus, Alcon, Fort Worth, TX) para formar una suspensión  
65

de 1,5 % en peso.

Un molde acrílico personalizado, en forma para adaptarse a todo un ojo, fue construido para mantener el ojo firme y se utilizó para todos los experimentos (**figura 7B**). Se insertó un catéter a través del nervio óptico en el vítreo y se conectó a un frasco de BSS Plus elevado a una altura para generar presión ocular interna (2,39 o 4,79 kPa) (18 o 36 mm Hg). Se aplicó succión a un canal dentro del molde para mantener estable la superficie externa del ojo durante la inserción y manipulación de la microaguja. Cada microaguja se llenó previamente con un volumen deseado del material a inyectar. La microaguja se colocó en el soporte del dispositivo a una longitud de microaguja establecida, se unió al micromanipulador y se conectó a la fuente de presión constante. Luego se insertaron microagujas perpendiculares al tejido de la esclerótica 5-7 mm posterior del limbo. Se aplicó una presión establecida para inducir la infusión. Se permitieron treinta segundos para ver si comenzaba la infusión de la solución. Si ocurrió la infusión, la presión se detuvo inmediatamente después de la inyección del volumen especificado. Si la observación visual del material inyectado mostró localización en el espacio supracoroideo, la inyección fue considerada un éxito. Si la infusión no hubiera comenzado dentro de ese plazo, entonces se detendría la presión aplicada y se retraería la aguja. Esto se consideró una administración fallida.

Los ojos de los que se tomarán imágenes mediante microscopía se separaron de la configuración unos minutos después de que se completara la administración. Los ojos se colocaron en acetona o isopentano mantenidos en hielo seco o nitrógeno líquido, haciendo que el ojo se congele completamente en minutos después de la colocación. El ojo congelado se retiró del líquido y las porciones del ojo se cortaron a mano usando una cuchilla para obtener imágenes del material inyectado. La formación de imágenes se realizó usando un microscopio estereoscópico usando óptica de campo claro y fluorescencia (modelo SZX12, Olympus America, Center Valley, PA). Las porciones que contienen la esclerótica, la coroides y la retina se colocaron en medios de temperatura de corte óptima (Sakura Finetek, Torrance, CA) y se congelaron bajo hielo seco o nitrógeno líquido. Estas muestras fueron crioseccionadas de 10-30  $\mu\text{m}$  de espesor (Microm Cryo-Star HM 560MV, Walldorf, Alemania) y fotografiadas por microscopía de campo claro y fluorescencia (Nikon E600, Melville, NY) para determinar la ubicación del material inyectado en el ojo. Las imágenes se combinaron según fue necesario con el software Adobe Photoshop (Adobe Systems, San José, CA).

Los ojos de cerdo utilizados para la tomografía microcomputarizada no se congelaron después de la inyección. En su lugar, los ojos de cerdo se inyectaron con una suspensión de sulfato de bario y se estabilizaron en un tubo de muestra de 30 mm de diámetro y se escanearon en aire usando un sistema conebeam de sobremesa Scanco  $\mu\text{CT}40$  (Scanco Medical AG, Bruttisellen, Suiza) con un tamaño de voxel isotrópico de 30  $\mu\text{m}$ ,  $E = 55 \text{ kVp}$ ,  $I = 145 \mu\text{A}$ , y tiempo de integración = 200 ms. Mediante un algoritmo de retroproyección de convolución basado en técnicas de Feldkamp et al. (J. Opt. Soc. A.m. A-Opt. Image Sci. Vis. 1: 612-619 (1984)), los datos sin procesar se reconstruyeron automáticamente para generar tomogramas 2D en escala de grises. Los valores de segmentación global (Gauss sigma, soporte de Gauss y el umbral) se eligieron para la región con contraste mejorado así como para el tejido ocular general. Se apilaron los tomogramas en escala de grises y se produjeron imágenes binarizadas en 3D aplicando los valores de segmentación óptimos (una imagen para todo el ojo y otra para la región inyectada con agente de contraste). Estas imágenes se superpusieron usando el lenguaje de procesamiento de imágenes Scanco para demostrar la posición 3D relativa de la región con contraste mejorado en todo el ojo.

#### **Ejemplo 1: Administración de un compuesto modelo al espacio supracoroideo usando una microaguja hueca**

La sulforodamina B fluorescente roja se usó como compuesto modelo y se inyectó en ojos de cerdo *ex vivo* utilizando una única microaguja hueca insertada justo en la base de la esclerótica para apuntar al espacio supracoroideo. Una imagen microscópica de campo claro de la sección transversal sagital de un ojo de cerdo sin tratar, que se muestra en la **figura 8A y 8B** (Barra de escala: 500  $\mu\text{m}$ ), se tomó antes y después de la inyección de 35  $\mu\text{l}$  de sulforodamina B. El tejido ocular normal (**figura 8A**) se puede distinguir para identificar la esclerótica, coroides, retina y humor vítreo. Después de la infusión del compuesto modelo (**figura 8B**), la solución de sulforodamina se puede ver justo debajo de la esclerótica y encima de la coroides en el espacio supracoroideo, confirmando que la solución se inyectó y se extendió dentro del espacio supracoroideo desde el sitio de inyección inicial. Se pudieron inyectar volúmenes de hasta 35  $\mu\text{l}$  sin fugas, pero se escaparon volúmenes más grandes de las aberturas en la superficie del ojo donde se unirían las venas de vórtice *en vivo*. Sin embargo, experimentos posteriores en cerdos y conejos *en vivo* han demostrado un suministro supracoroideo de hasta 100  $\mu\text{l}$  sin fugas a través de estas aberturas (datos no mostrados).

#### **Ejemplo 2: Administración de partículas al espacio supracoroideo usando microagujas huecas**

Se inyectaron partículas con diámetros de 500 nm o 1000 nm en el espacio supracoroideo de los ojos de conejo, de cerdo y humanos *ex vivo* y se formaron imágenes para evaluar la distribución y localización de las partículas justo debajo de la esclerótica. La esclerótica (1), la coroides (2) y la retina (3) se identificaron en una imagen fluoroscópica de una criosección de un ojo de cerdo sin infusión en el espacio supracoroideo (**figura 9A**, Barra de escala: 500  $\mu\text{m}$ ). Se tomaron imágenes fluoroscópicas de criosecciones de un ojo de conejo después de la inyección de partículas de 500 nm en el plano axial y las imágenes se agruparon para formar una vista panorámica (**figura 9B**, Barra de escala: 500  $\mu\text{m}$ ). La propagación de las partículas fluorescentes (que aparecen como las regiones blancas brillantes en las imágenes) se observó a lo largo del ecuador del ojo en una vaina delgada justo debajo de la esclerótica. Se inyectó un volumen de 15  $\mu\text{l}$  y, en esta sección transversal particular tomada en el plano del sitio de inserción, la inyección se

había extendido aproximadamente 20 mm, que corresponde a aproximadamente el 36 % de la circunferencia total del ojo.

5 Se tomaron imágenes fluoroscópicas de criosecciones de ojos de cerdo y humanos en direcciones sagitales para que las imágenes muestren la parte anterior del ojo a la derecha y la parte posterior del ojo a la izquierda (**figura 9C y 9D**, respectivamente). Estas imágenes muestran la capacidad de las partículas microinyectadas (que parecen de color blanco brillante) para extenderse en el espacio supracoroideo tanto en la dirección anterior como posterior del ojo desde el sitio de inyección. En estos experimentos, una sola microaguja suministró 30  $\mu$ l de una suspensión de partículas al 2 % en peso en el espacio supracoroideo de ambas especies. Se observó una fuga en las aberturas de las venas del vórtice lejos del sitio de inyección, similar a lo que se observó con las inyecciones de sulfurodamina.

15 Las inserciones en estas imágenes muestran vistas ampliadas del sitio de inserción de microagujas. En cada caso, el sitio de inserción dentro de la esclerótica estaba lleno de partículas. En el caso del cerdo (**figura 9C**) y humano (**figura 9D**), la retina todavía estaba adherida y visible, y estaba claro que la microaguja no había penetrado en la retina. En el caso del conejo (**la figura 9B**), la retina se separó durante el procedimiento de criosección y no fue visible. Estos resultados confirmaron que una microaguja fue capaz de apuntar al espacio supracoroideo de los ojos del conejo, cerdo y humano para entregar partículas de hasta 1000 nm de diámetro. Los resultados confirmaron además que estas partículas se propagan desde el sitio de inyección circunferencialmente en todas las direcciones dentro del espacio supracoroideo.

20 Se utilizó tomografía microcomputarizada ( $\mu$ CT) para obtener imágenes de la diseminación circunferencial y la localización del material inyectado en el espacio supracoroideo en tres dimensiones utilizando un método no invasivo. Después de inyectar 35  $\mu$ l de partículas de agente de contraste de sulfato de bario de 1  $\mu$ m de diámetro en el espacio supracoroideo de un ojo de cerdo, las imágenes de sección transversal mostraron las partículas distribuidas como una delgada tira blanca que circulaba justo debajo del borde exterior del ojo, es decir, justo debajo de la esclerótica (**figura 10A**). Este perfil es característico de la administración supracoroidea y es similar a los resultados de la formación de imágenes de fluorescencia. La reconstrucción tridimensional de estas imágenes de sección transversal mostró la propagación de las partículas en el segmento posterior del ojo (**figura 10B**, Barra de escala: 5 mm). La dispersión de las partículas fue de aproximadamente 5 mm de radio, aunque distribuidas asimétricamente alrededor del sitio de inyección y cubriendo un área aproximada de 70 mm<sup>2</sup> (que representa el 7 % del área de la superficie de la parte posterior del ojo). Esto confirmó aún más la capacidad de las microagujas para extender partículas sobre una porción significativa del segmento posterior del ojo al apuntar al espacio supracoroideo.

### 35 **Ejemplo 3: Efecto de los parámetros operativos en la administración de partículas al espacio supracoroideo**

Se inyectaron partículas de 20, 100, 500 y 1000 nm de diámetro en los ojos de cerdo *ex vivo* utilizando un rango de diferentes longitudes de microagujas y presiones de infusión para determinar la tasa de éxito de la administración supracoroidea. Se consideró que un intento de inyección fue totalmente exitoso (inyección completa de la suspensión de partículas de 25  $\mu$ l en el espacio supracoroideo) o completamente fallido (incapacidad para inyectar todo). No se observaron inyecciones parciales. El efecto de la presión de infusión y la longitud de la microaguja sobre la tasa de éxito de la administración supracoroidea de partículas se muestra para partículas de 20 nm (**figura 11A**), 100 nm (**figura 11B**), 500 nm (**figura 11C**) y 1000 nm (**figura 11D**) en los ojos de cerdo.

45 La tasa de éxito aumentó con una mayor presión de infusión y con una mayor longitud de microagujas (ANOVA,  $p < 0,05$ ). Para las partículas de 20 nm (**figura 11A**), se lograron inyecciones exitosas al 100 % usando una presión de 250 kPa en todas las longitudes de microagujas. Para partículas de 100 nm (**figura 11B**), los efectos de la presión se estancaron de manera similar a 250 kPa y se logró un éxito del 100 % en todos, excepto en la menor longitud de microagujas (700  $\mu$ m). Para las partículas más grandes (500 y 1000 nm)

50 (**figura 11C y 11D**, respectivamente), los efectos de la presión generalmente se estancaron a 300 kPa y la tasa de éxito disminuyó significativamente para microagujas más cortas. Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se cree que las microagujas cortas se inyectan dentro de la esclerótica, tal que las partículas deben ser forzadas a través de una porción de la esclerótica para alcanzar el espacio supracoroideo. Las partículas más pequeñas (20 y 100 nm) pueden forzarse más fácilmente a través de una porción de la esclerótica para alcanzar el espacio supracoroideo porque la separación de los haces de fibras de colágeno en la esclerótica es del orden de 300 nm. Las partículas más grandes (500 y 1000 nm), sin embargo, tienen más dificultades para cruzar esta barrera anatómica, de modo que la presión de infusión se convierte en un parámetro más importante y la tasa de éxito de la inyección disminuye significativamente.

60 Se realizó una comparación estadística de las tasas de inyección de partículas de diferentes tamaños a diferentes longitudes de microagujas usando ANOVA y se resume en la siguiente tabla.

Se consideró que la significancia era  $p < 0,05$  y se indicó con un asterisco (\*).

Longitud de microagujas	20 vs 100 nm	100 vs 500 nm	500 vs 1000 nm	20 vs 1000 nm
700 $\mu\text{m}$	0,02*	0,02*	0,09	0,02*
800 $\mu\text{m}$	0,37	0,00*	0,10	0,01*
900 $\mu\text{m}$	0,18	0,03*	0,18	0,03*
1000 $\mu\text{m}$	0,18	0,37	0,21	0,18

El análisis estadístico mostró que a una longitud de microagujas de 700  $\mu\text{m}$ , donde se debe atravesar el tejido más escleral para alcanzar el espacio supracoroideo, la tasa de éxito dependía fuertemente del tamaño de partícula. Usando microagujas de 800 y 900  $\mu\text{m}$ , las partículas más pequeñas que la separación de la fibra de colágeno (20 y 100 nm) se comportaron de manera similar y las partículas más grandes que la separación de la fibra de colágeno (500 y 1000 nm) también se comportaron de manera similar, pero hubo una diferencia significativa entre las partículas de 100 nm y 500 nm. Las microagujas más largas (1000  $\mu\text{m}$ ), que probablemente llegaron a la base de la esclerótica, no mostraron dependencia significativa del tamaño de partícula, lo que sugiere que ya no era necesario superar la barrera de colágeno en la esclerótica.

Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, lo anterior sugirió además que las partículas de 20 y 100 nm pueden extenderse dentro de la esclerótica así como también en el espacio supracoroideo, mientras que las partículas de 500 y 1000 nm deben localizarse exclusivamente en el espacio supracoroideo. La propagación de partículas de 20 nm (**figura 12A**) se comparó con la propagación de partículas de 1000 nm (**figura 12B**) en condiciones idénticas. Como se esperaba, las partículas más pequeñas exhibieron una extensión significativa en la esclerótica, así como en el espacio supracoroideo. En cambio, las partículas más grandes se relegaron principalmente al espacio supracoroideo y se excluyeron en gran medida de la esclerótica. Esta localización de partículas grandes fue consistente con los resultados mostrados en **la figura 11**.

Por lo tanto, se inyectaron de forma fiable partículas de 20 y 100 nm utilizando una longitud mínima de microagujas de 800  $\mu\text{m}$  y una presión mínima de 250 kPa. Para administrar partículas de 500 y 1000 nm, se requirió una longitud mínima de microagujas de 1000  $\mu\text{m}$  y una presión mínima de 250 - 300 kPa.

#### 25 **Ejemplo 4: Efecto de la presión intraocular en la administración de partículas al espacio supracoroideo**

La presión intraocular (PIO) es la presión interna dentro del ojo que mantiene el ojo inflado. Proporciona una contrapresión que puede contrarrestar la presión de infusión. Para evaluar el efecto de la presión intraocular en la administración de partículas al espacio supracoroideo, se inyectaron partículas de 1000 nm a dos niveles diferentes de PIO, 2,39 y 4,79 kPa (18 y 36 mmHg). El efecto de la presión de infusión y la longitud de la microaguja sobre la tasa de éxito de la administración supracoroidea de partículas de 1000 nm a niveles de PIO simulados de 2,39 y 4,79 kPa (18 mmHg y 36 mmHg) se muestra en **la figura 13A** y **la figura 13B**, respectivamente. La tasa de éxito de administración generalmente aumentó con un aumento en la PIO. Especialmente, a PIO normal, no se administraron partículas a la presión de infusión más baja (150 kPa) o utilizando las microagujas más cortas (700  $\mu\text{m}$ ) y solo las microagujas más largas (1000  $\mu\text{m}$ ) lograron una tasa de éxito del 100 % a la presión de infusión más alta (300 kPa) (**figura 13A**). En cambio, a una PIO elevada, las partículas a veces se administraron a la presión de infusión más baja y usando las microagujas más cortas, y se logró una tasa de éxito del 100 % usando microagujas de 900 y 1000  $\mu\text{m}$  a la presión de infusión más alta (**figura 13B**).

40 Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, se cree que el efecto principal de la PIO elevada es hacer que la superficie de la esclerótica sea más firme, reduciendo la deflexión de la superficie del tejido durante la inserción de la microaguja y, por lo tanto, aumentando la profundidad de penetración en la esclerótica para una microaguja de una longitud dada. Aunque no se mide la profundidad de inserción de microagujas directamente, estos resultados sugieren que la inserción de microagujas puede ser más efectiva a una PIO elevada porque se insertan más profundamente en la esclerótica y, por lo tanto, aumentan la tasa de éxito de la infusión.

**Ejemplo 5: Administración del compuesto modelo al espacio supracoroideo en modelos de animales vivos.** La administración de una molécula fluorescente (fluoresceína de sodio) al espacio supracoroideo se evaluó utilizando conejos de acuerdo con protocolos experimentales de animales vivos aprobados. Se tomó una exploración unidimensional del ojo (a través de la línea de visión) dentro de los primeros cinco minutos después de la inyección para determinar la dispersión de la molécula fluorescente en el ojo (**figura 14**). El eje y indica la intensidad fluorescente (es decir, la concentración) y el eje x representa la posición en el ojo desde el frente (160) hacia atrás (0). Por lo tanto, los resultados ilustran que dentro de los primeros 5 minutos después de la inyección, la fluoresceína ya había fluido a través del espacio supracoroideo hacia la parte posterior del ojo, con algo restante en el sitio de inserción inicial.

Se tomaron exploraciones similares para evaluar la tasa de eliminación de fluoresceína del espacio supracoroideo a lo largo del tiempo (**figura 15**). La intensidad fluorescente se midió en dos regiones del ojo (el espacio supracoroideo y la región del vítreo medio) con el tiempo. Los resultados ilustran que la mayor parte del material inyectado permanece

en el espacio supracoroideo sin pasar a la región del vítreo medio y que el material despejó sustancialmente el espacio supracoroideo en 24 horas.

- 5 **Ejemplo 6: Administración de partículas al espacio supracoroideo en modelos de animales vivos.** También se realizaron experimentos con animales vivos para evaluar la administración de partículas al espacio supracoroideo. Se infundieron partículas fluorescentes que tenían un diámetro de 20 nm y 500 nm en los ojos de conejo y se evaluó la intensidad fluorescente para determinar el tiempo que las partículas permanecieron en dos regiones del ojo (el espacio supracoroideo y la región del vítreo medio).
- 10 Las partículas más pequeñas (**figura 16**) fueron entregadas con éxito al espacio supracoroideo y permanecieron en el espacio supracoroideo durante al menos 35 días. Las partículas más grandes (**figura 17**) también fueron entregadas con éxito al espacio supracoroideo y permanecieron en el espacio supracoroideo durante al menos 24 días. Especialmente, tanto las partículas más pequeñas como las más grandes estaban bien localizadas como lo indica el bajo nivel de fluorescencia en la región del vítreo medio.
- 15 Las modificaciones y variaciones de los métodos y dispositivos descritos en el presente documento serán obvias para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada anterior. Dichas modificaciones y variaciones están destinadas a estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo (130) para administrar una formulación de fármaco fluido (131) al ojo (10) de un paciente, que comprende:
- 5 una microaguja hueca (134) que tiene un extremo de punta (138) y un agujero (140) a través del cual la formulación de fármaco fluido (131) puede comunicarse a través de la microaguja (134);  
 un cuerpo del dispositivo para sostener la microaguja (134), teniendo el cuerpo del dispositivo un extremo que sirve como base (132) desde la cual se extiende la microaguja (134); y
- 10 un accionador para la infusión controlada de la formulación de fármaco fluido (131) a través de la microaguja (134), en donde la microaguja (134) tiene una longitud efectiva de 500 micras a 2000 micras;  
 en donde el dispositivo (130) está configurado para (i) insertar el extremo de punta (138) de la microaguja (134) en un sitio de inserción en la esclerótica (20) y a través de la esclerótica en el espacio supracoroideo (42) del ojo (10), y (ii) infundir la formulación de fármaco fluido (131) en el espacio supracoroideo (42) y lejos del sitio de inserción;
- 15 **caracterizado por que**  
 la base (132) tiene una forma convexa configurada para minimizar el contacto con la superficie del ojo (10).
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el dispositivo (130) puede servir para infundir la formulación de fármaco fluido (131) a una presión de al menos 150 kPa.
- 20 3. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además un depósito de fluido para contener la formulación de fármaco fluido (131), estando el depósito de fluido en comunicación operativa con el agujero (140) de la microaguja (134) en la base (132).
- 25 4. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde el depósito de fluido comprende la formulación de fármaco fluido.
5. El dispositivo de la reivindicación 4, en donde la formulación de fármaco fluido comprende un agente antiinflamatorio.
6. El dispositivo de la reivindicación 4, en donde la formulación de fármaco fluido comprende un compuesto esteroideo.
- 30 7. El dispositivo de la reivindicación 5, en donde el agente antiinflamatorio es un agente antiinflamatorio no esteroideo.
8. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la microaguja (134) tiene una longitud efectiva que se extiende desde la base (132) entre 500 micras y 1000 micras.
- 35 9. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el dispositivo (130) puede servir para proporcionar una infusión controlada de 10 µl a 200 µl de la formulación de fármaco fluido.
10. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la porción proximal de la microaguja hueca (134) tiene un ancho o diámetro de sección transversal máximo de 50 µm a 500 µm.
- 40 11. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la microaguja hueca (134) se extiende desde la base en un ángulo de 90 grados.



FIG. 1A

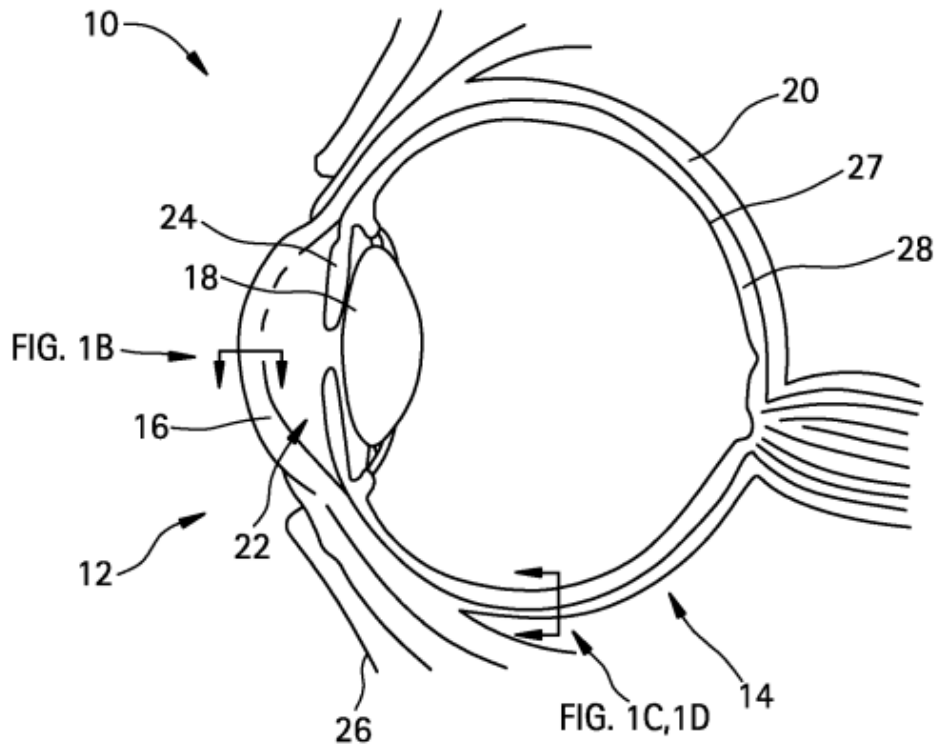


FIG. 1B

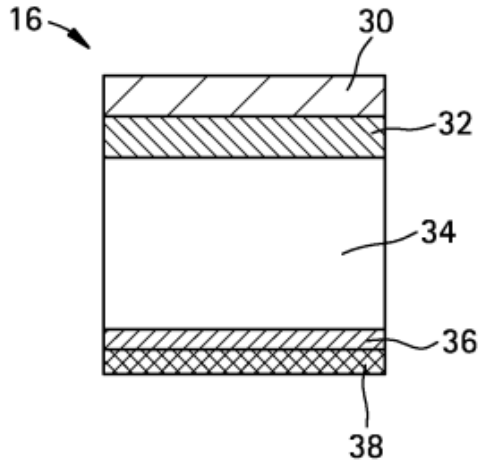


FIG. 1C

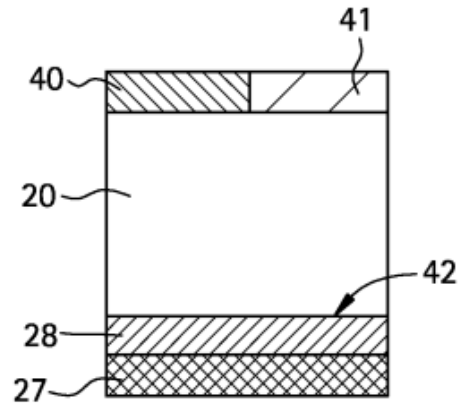


FIG. 1D

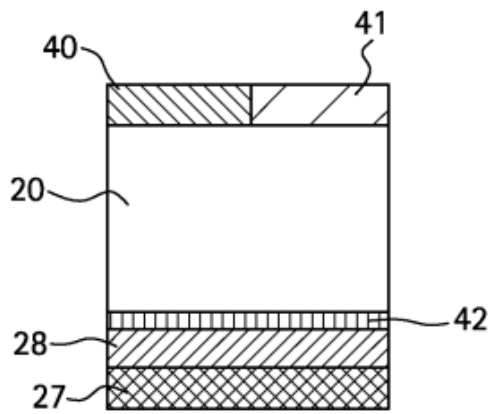


FIG. 2

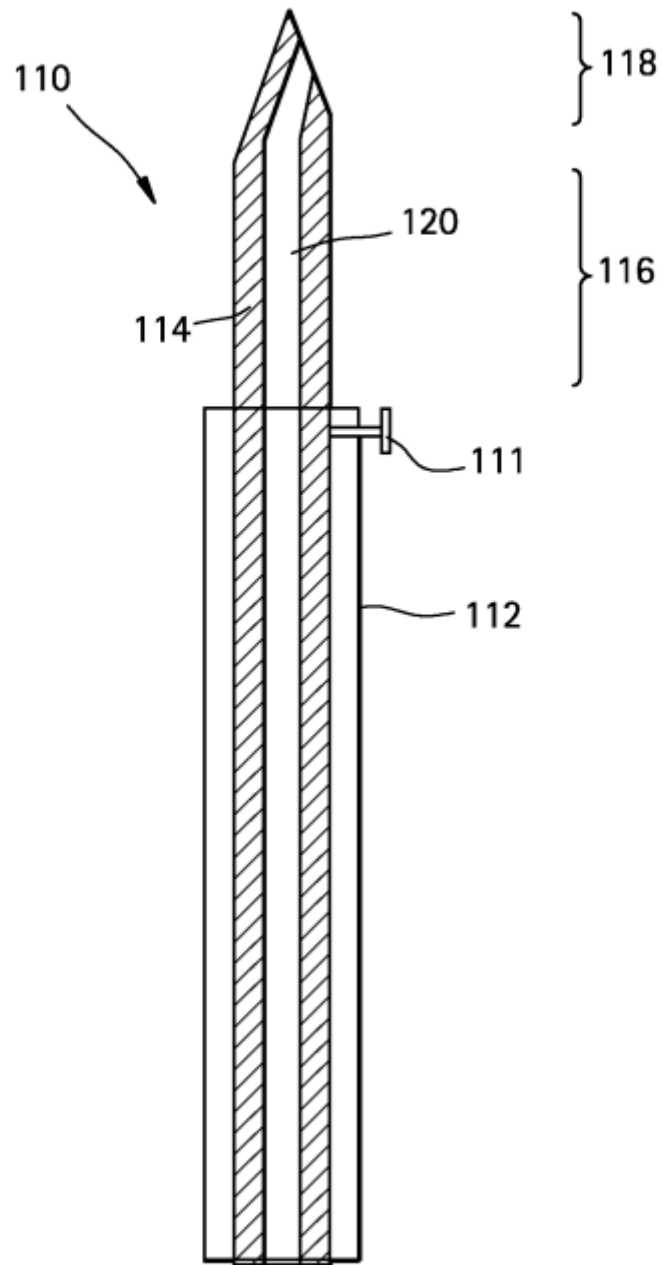


FIG. 3

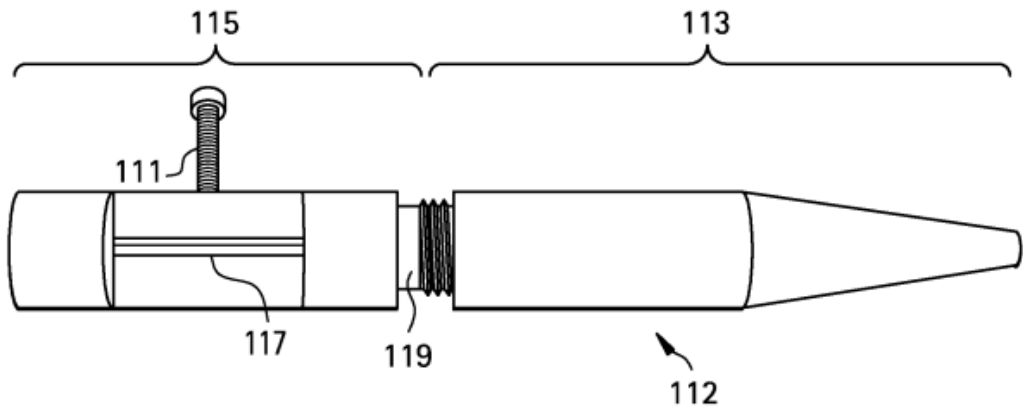


FIG. 4

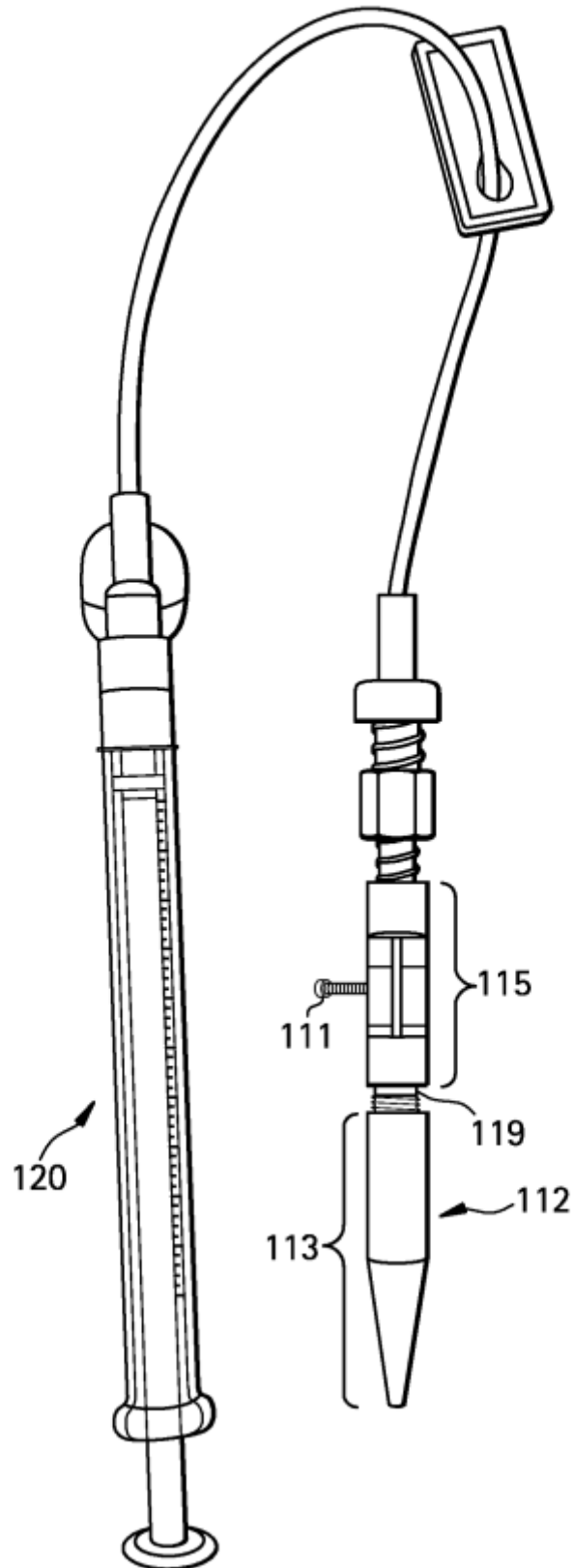


FIG. 5

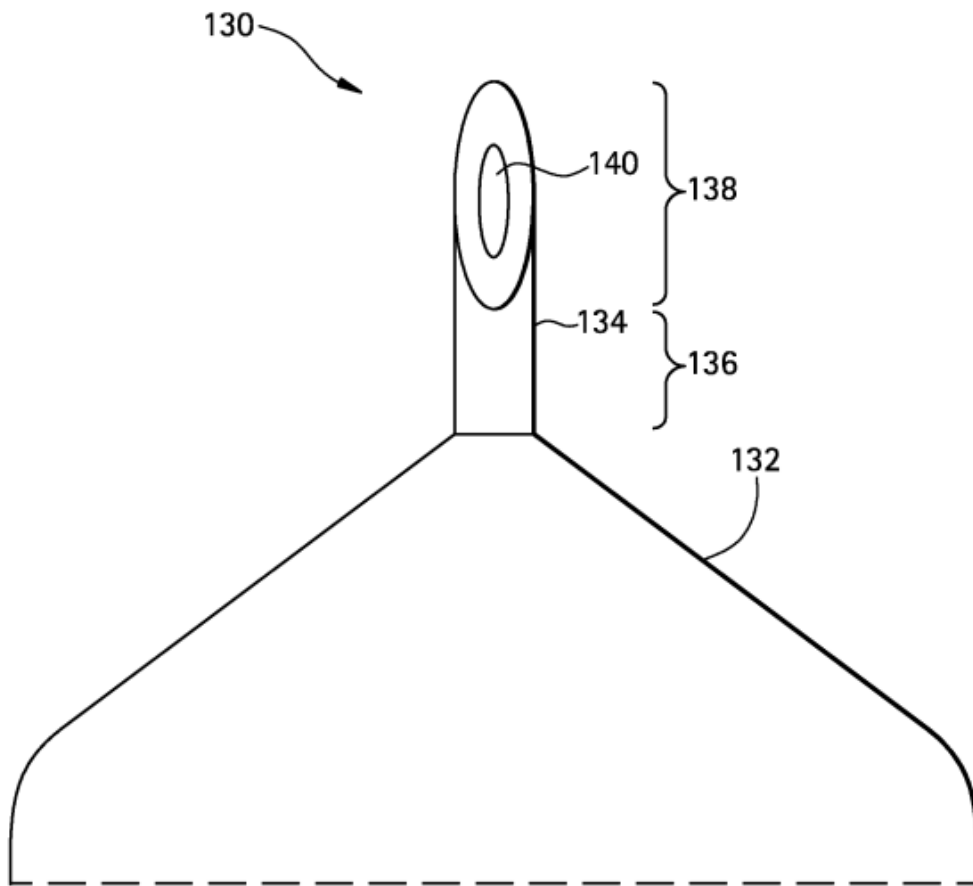


FIG. 6A

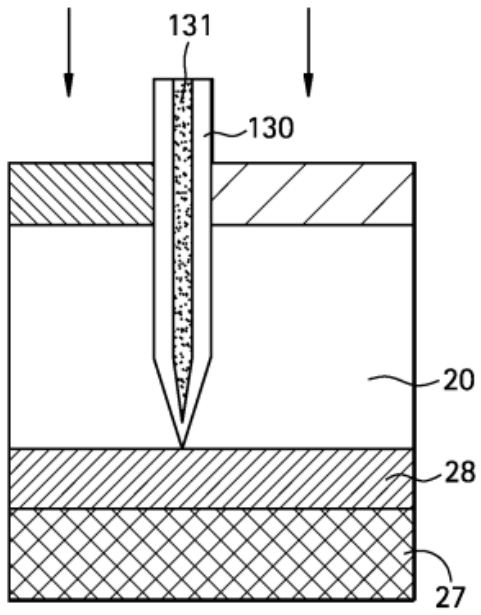


FIG. 6B

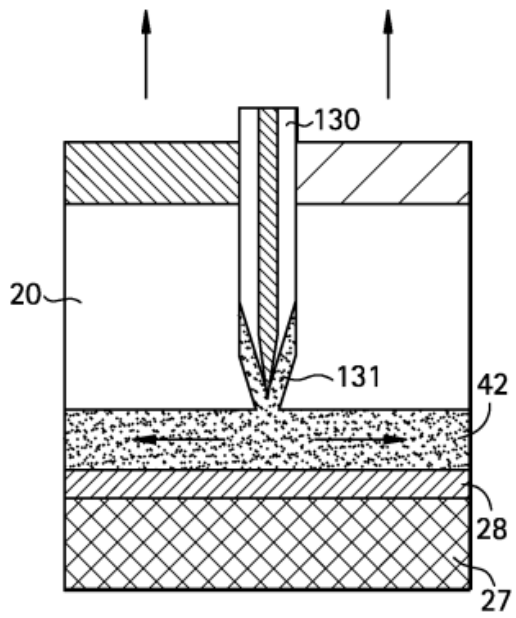


FIG. 7A

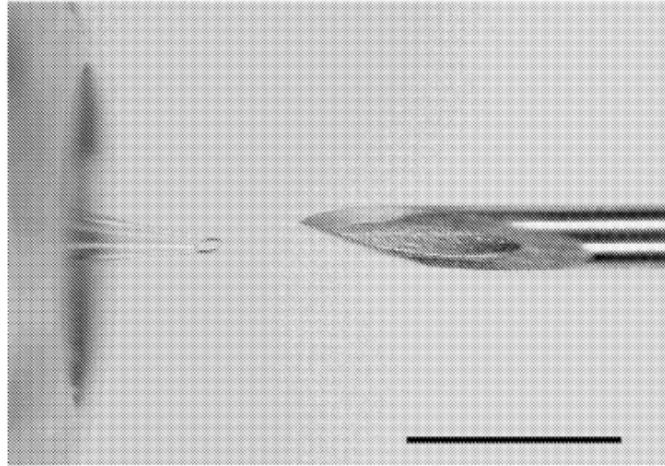


FIG. 7B

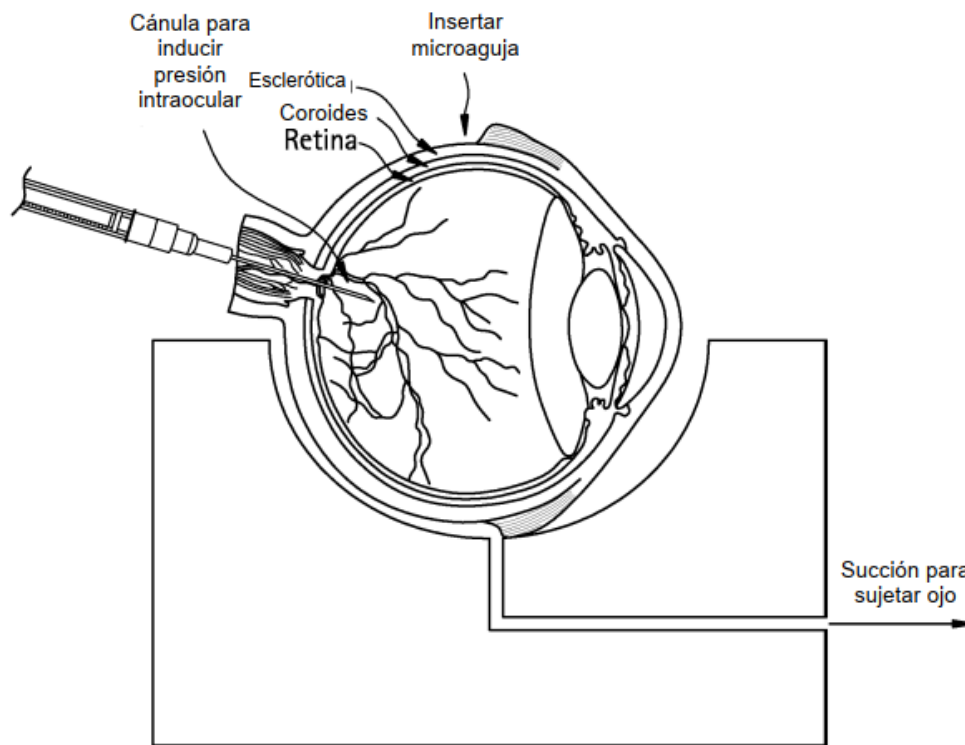




FIG. 8A

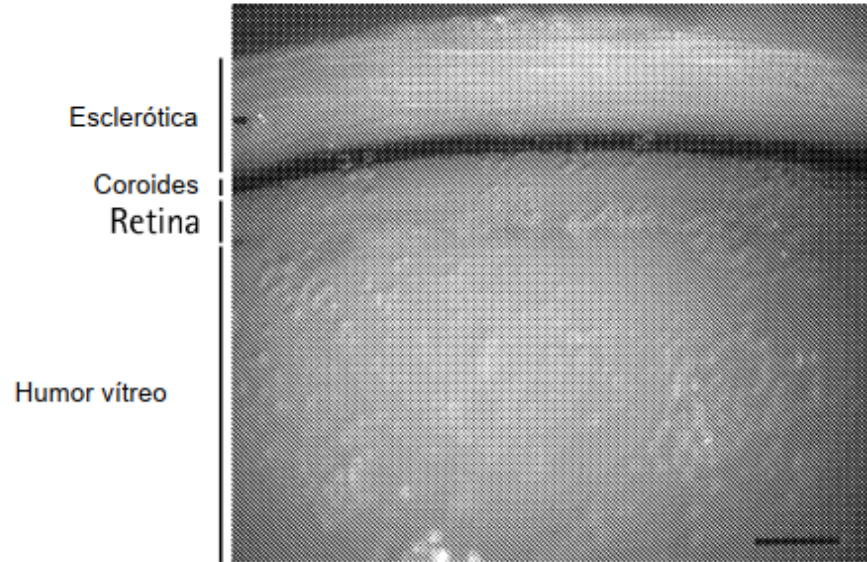


FIG. 8B

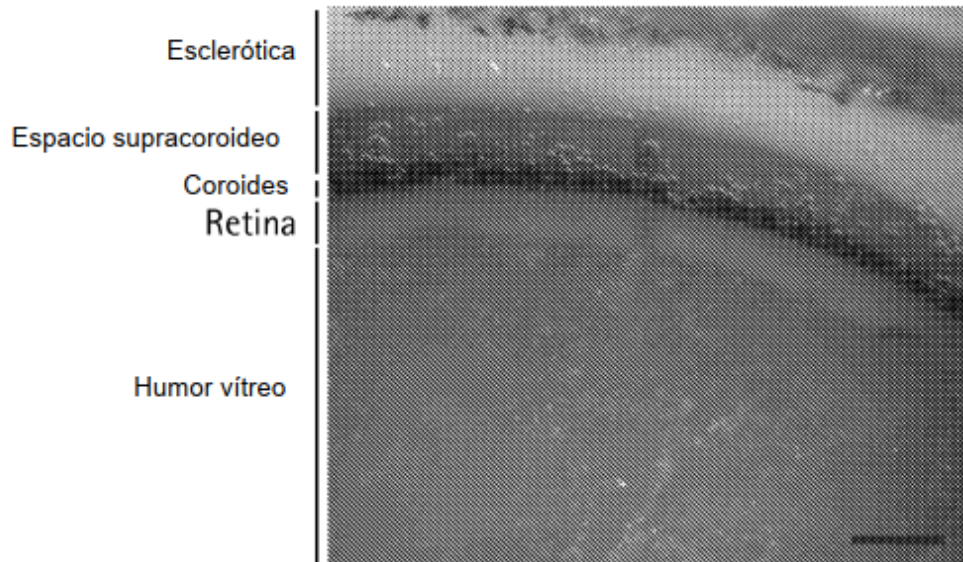


FIG. 9A

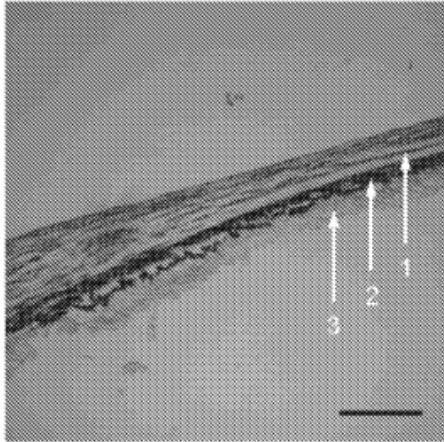


FIG. 9B

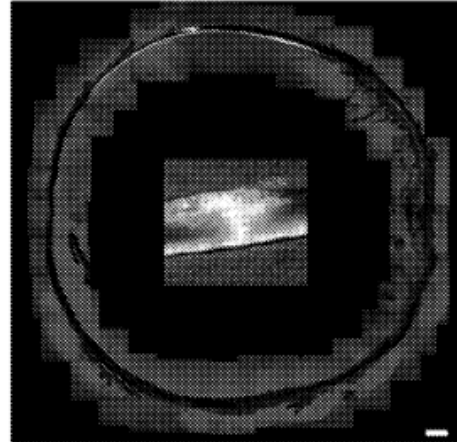


FIG. 9C

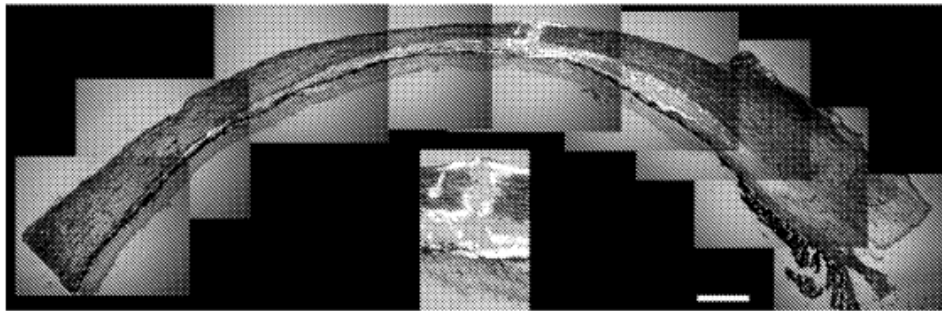


FIG. 9D

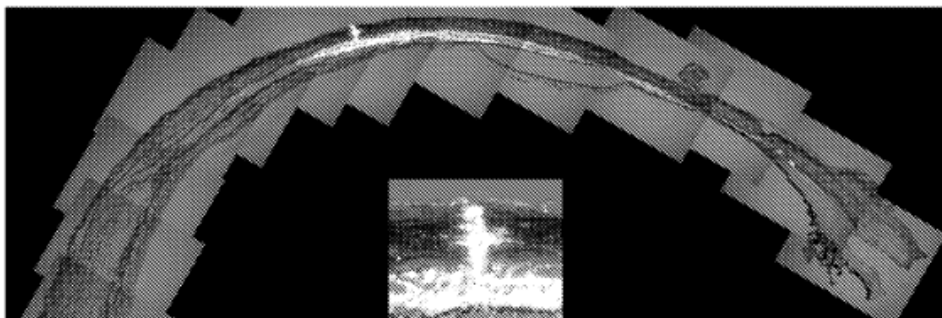


FIG. 10A

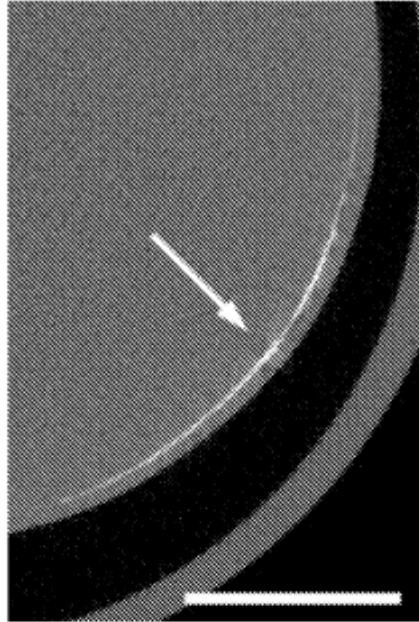
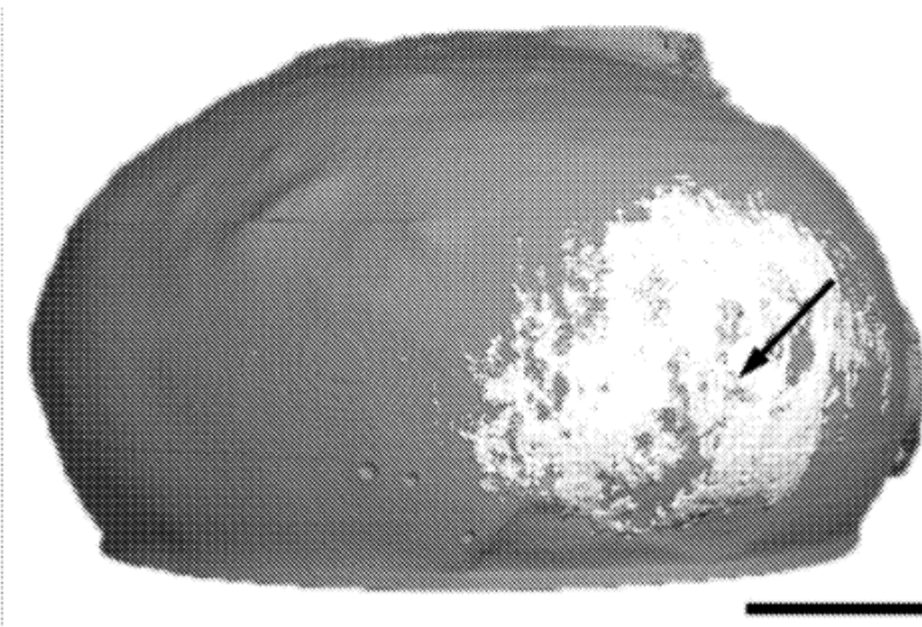
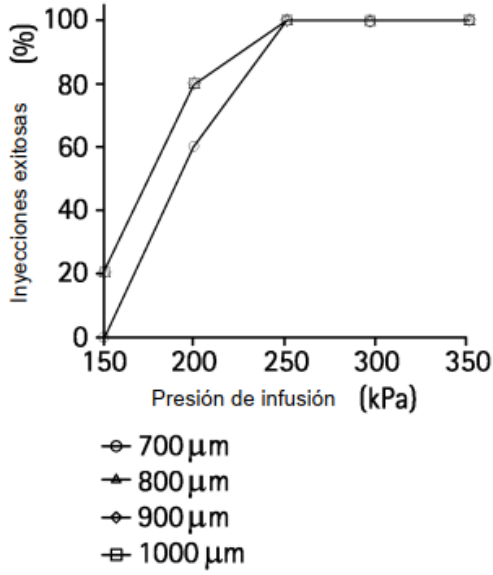


FIG. 10B



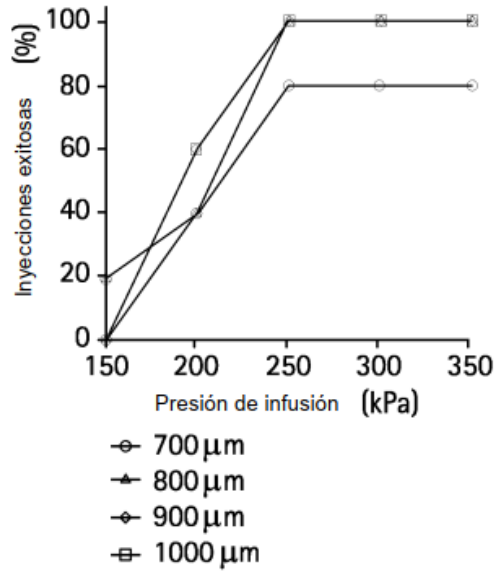
**FIG. 11A**

Partículas de 20 nm



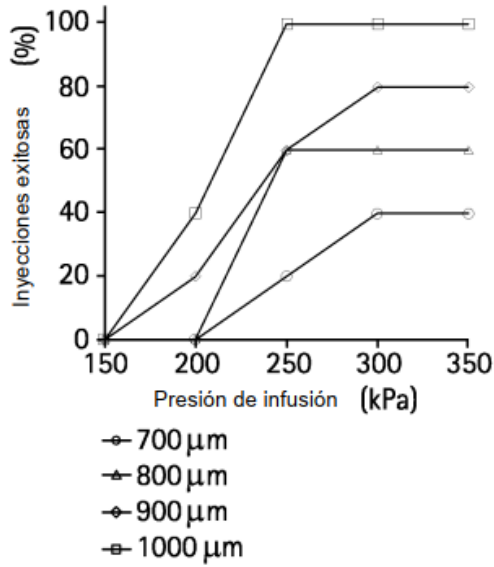
**FIG. 11B**

Partículas de 100 nm



**FIG. 11C**

Partículas de 500 nm



**FIG. 11D**

Partículas de 1000 nm

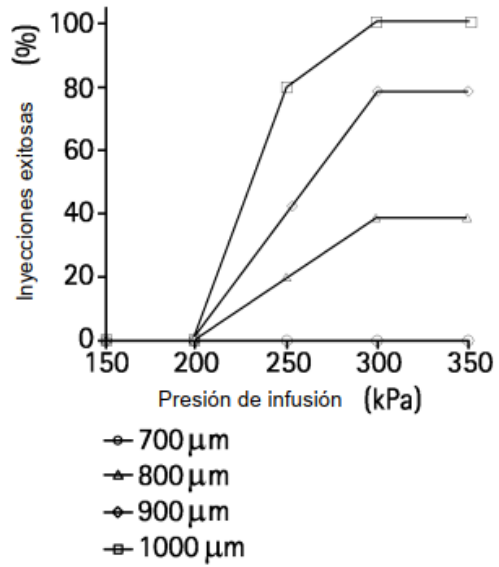


FIG. 12A

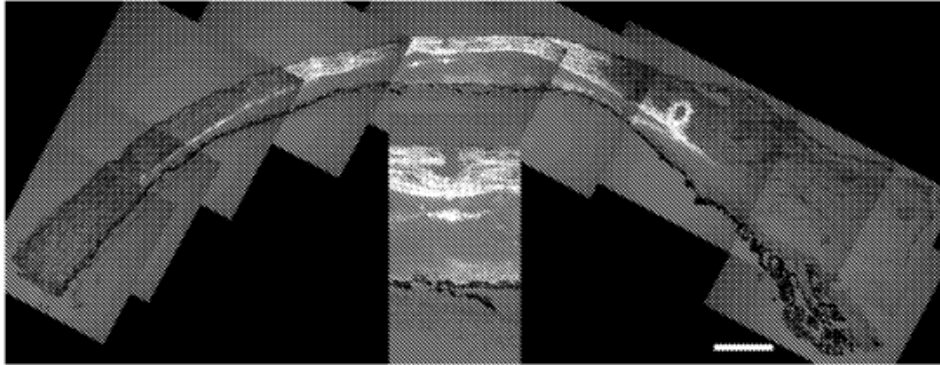
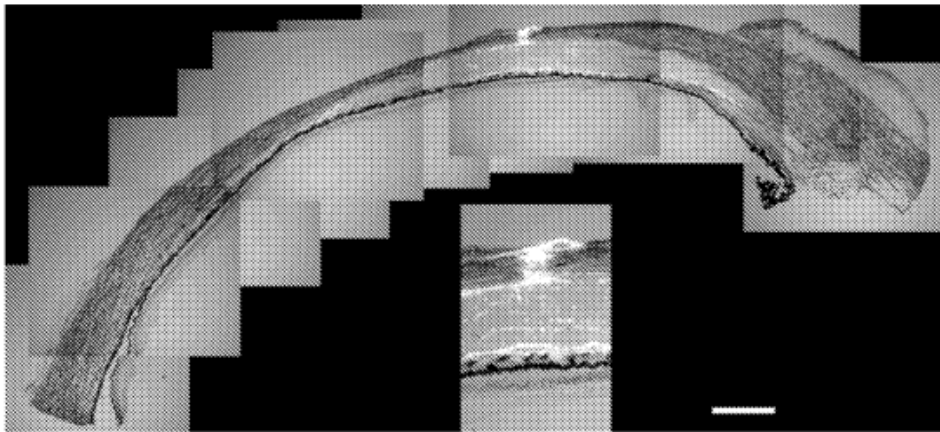
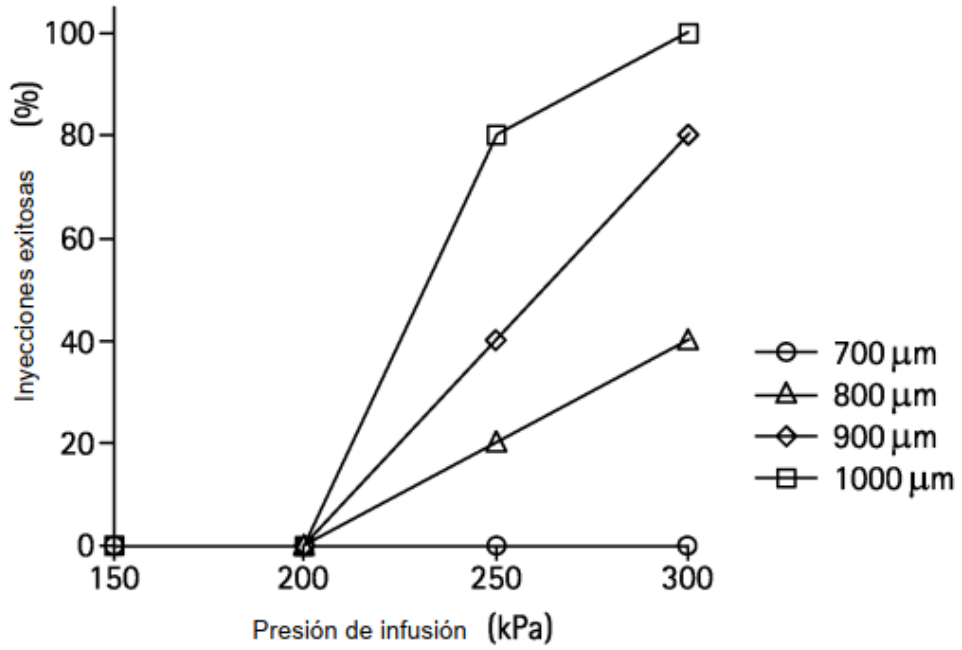


FIG. 12B



**FIG. 13A**

18 mmHg IOP



**FIG. 13B**

36 mmHg IOP

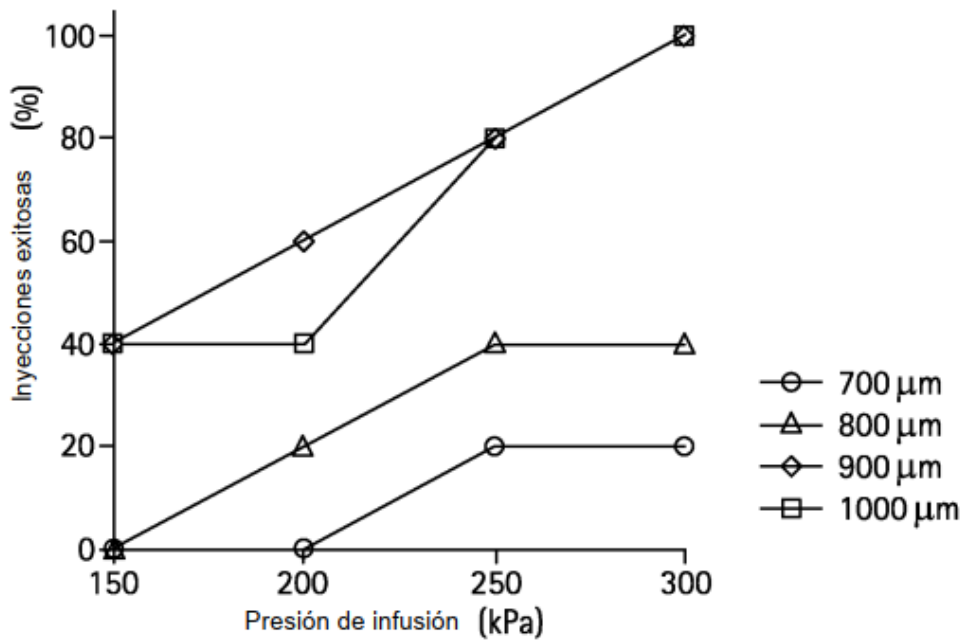
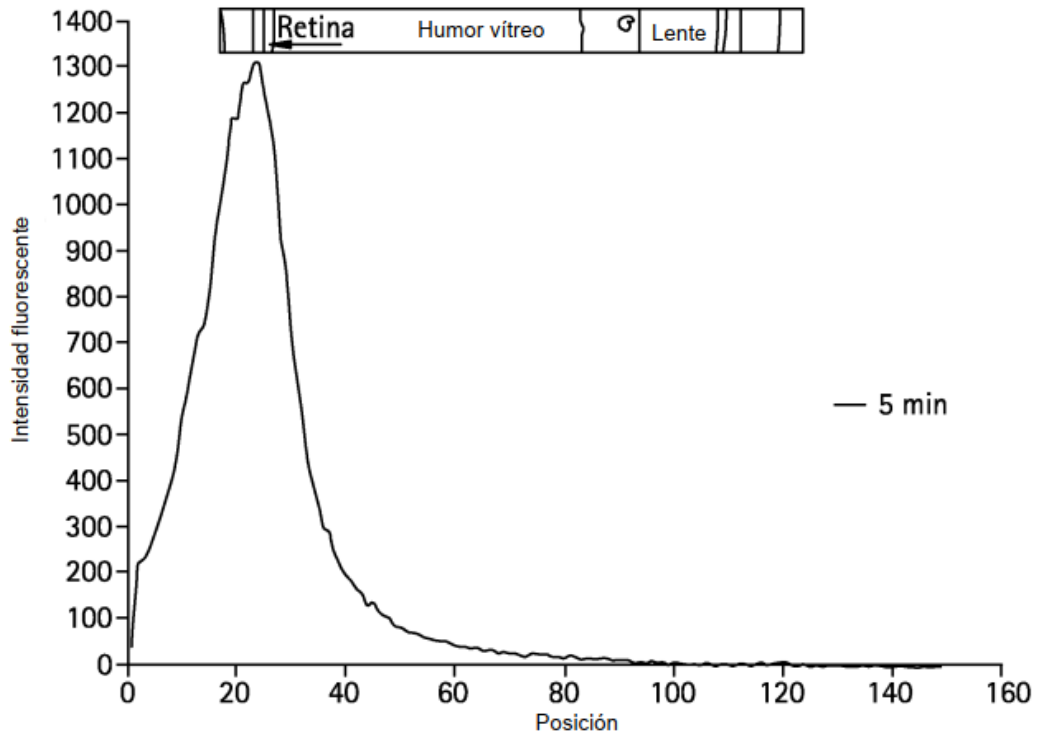


FIG. 14



# FIG. 15

Inyección de fluoresceína SCS

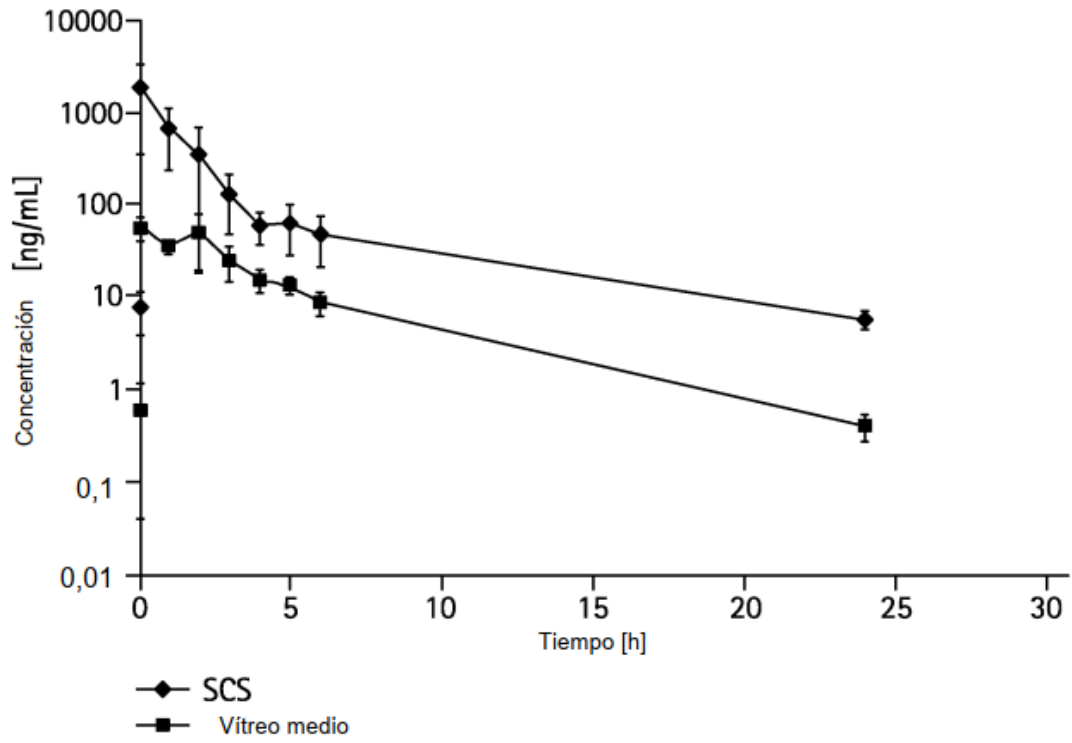




FIG. 16

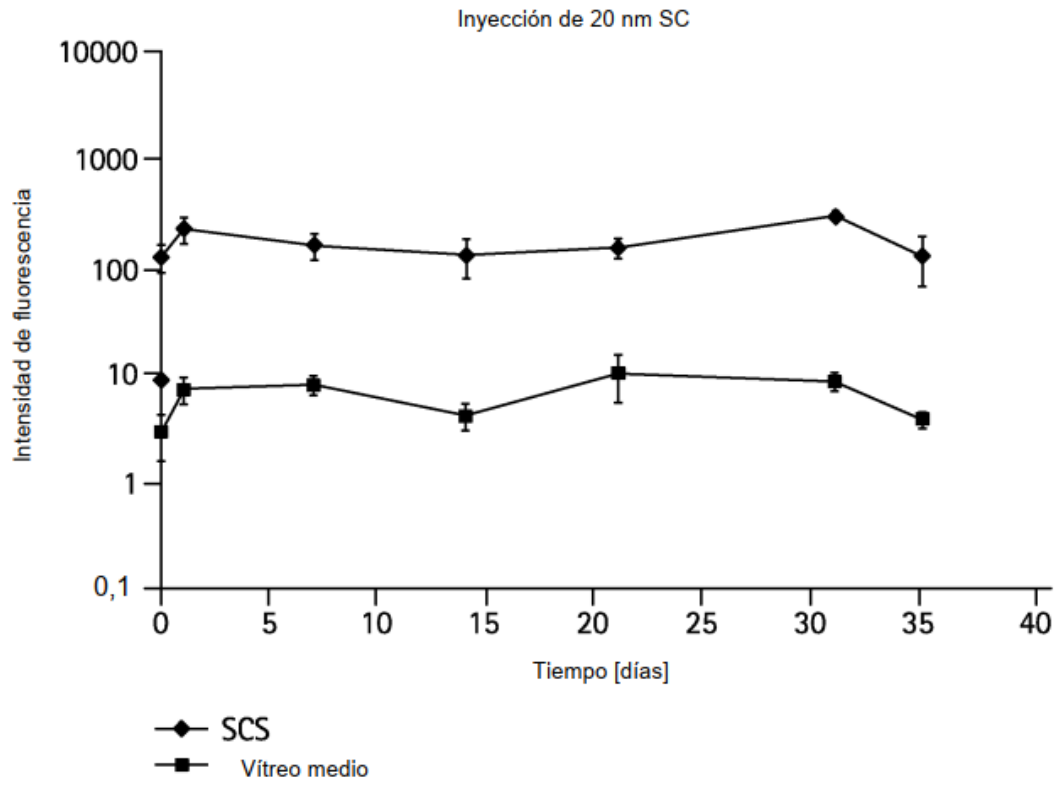


FIG. 17

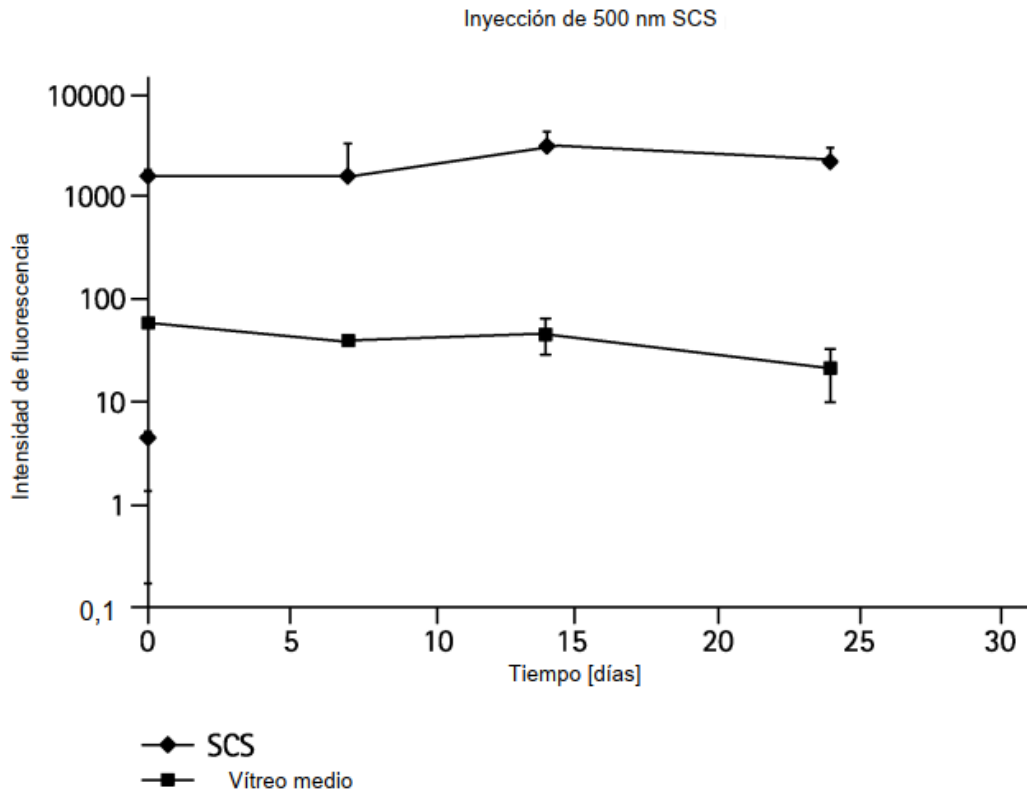


FIG. 18

