

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 950 350**

(51) Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2017 PCT/GB2017/050731**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.09.2017 WO17158366**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2017 E 17713761 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2023 EP 3429519**

(54) Título: **Dispositivo de administración oftálmica**

(30) Prioridad:

16.03.2016 US 201662309350 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.10.2023

(73) Titular/es:

**OXULAR LIMITED (100.0%)
Magdalen Centre, 1 Robert Robinson Avenue
Oxford OX4 4GA, GB**

(72) Inventor/es:

**BLEY, ROBERT STEVEN;
CONSTON, STANLEY R y
YAMAMOTO, RONALD**

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 950 350 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 de administración oftálmica

Antecedentes de la invención:

Debido a la anatomía y fisiología únicas del ojo, existen múltiples barreras que impiden el transporte significativo de fármacos a los tejidos oculares. Los vasos sanguíneos del ojo tienen una permeabilidad restringida debido a las barreras hematooculares que regulan el líquido intraocular. Debido a estas barreras hematooculares, los fármacos administrados sistémicamente no alcanzan una concentración significativa en los tejidos oculares. Los fármacos de las gotas tópicas administradas en la superficie corneal son eliminados en su mayor parte por las lágrimas hacia el conducto nasolagrimal. Mientras se encuentran en la película lagrimal, los fármacos tienen un tiempo limitado para penetrar en la córnea y alcanzar el espacio intraocular. Algunos fármacos se pueden administrar por medio de gotas en la porción anterior del ojo, pero los procedimientos de administración tópica no suelen alcanzar concentraciones terapéuticas significativas en la porción posterior del ojo ni en la retina.

Muchas enfermedades que provocan pérdida visual afectan a la retina posterior, en la que se produce la visión en color y la lectura. Para tratar la porción posterior del ojo y la retina posterior se suelen inyectar fármacos en el ojo. Las inyecciones subconjuntivales se usan para colocar un depósito de fármaco bajo la capa externa del ojo, pero el elevado flujo linfático de la conjuntiva provoca un rápido transporte del fármaco fuera del ojo. Las inyecciones subconjuntivales no suelen ser eficaces para alcanzar niveles elevados de fármaco en la porción posterior del ojo.

Las inyecciones subtenonianas se usan a veces para colocar el fármaco bajo la conjuntiva y la cápsula de Tenon del ojo en una ubicación más posterior para administrar el fármaco en la región posterior del ojo. Se ha demostrado que las inyecciones subtenonianas son útiles para la administración de esteroides; sin embargo, muchos fármacos no alcanzan niveles significativos de fármaco en los tejidos retinianos a partir de la inyección subtenoniana. La punta de la aguja de inyección se coloca profundamente en la concha posterior del ojo, en la que no se puede observar directamente la punta de la aguja. La técnica requiere experiencia y una técnica cuidadosa para evitar lesiones físicas en el ojo o la colocación incorrecta del fármaco.

Las inyecciones intravítreas se administran para colocar el fármaco directamente en la cámara vítreo, y normalmente requieren una cantidad menor de fármaco en comparación con las inyecciones subtenonianas. La vida media del fármaco es limitada debido al líquido del vítreo, que avanza continuamente hacia la cámara anterior. Este flujo vítreo lava el fármaco con el tiempo y lo pone en contacto con otros tejidos del ojo en el trayecto del flujo. Los fármacos administrados por vía intravítreas, tales como los esteroides, se asocian a complicaciones de la progresión de la catarata debido a la exposición del fármaco al cristalino y al aumento de la presión intraocular por la exposición del fármaco a la malla trabecular durante el flujo anterior desde la cámara vítreo.

El espacio supracoroideo entre la coroides y la esclerótica y el espacio supraciliar entre el cuerpo ciliar y la esclerótica son más difíciles de localizar, pero también se pueden usar para la inyección de fármacos. A diferencia de las inyecciones intravítreas, el líquido del espacio supracoroideo o supraciliar fluye hacia atrás. Este flujo puede ayudar a los fármacos inyectados en el espacio supracoroideo o supraciliar a alcanzar los tejidos posteriores y la retina posterior. Los tamaños pequeños de las partículas de fármaco son ideales para la migración en el espacio supracoroideo o supraciliar, sin embargo, las partículas pequeñas de fármaco liberan el fármaco a un ritmo mucho más rápido, lo que reduce la longevidad del tratamiento farmacológico.

Un problema potencial de todas las inyecciones de fármacos en el ojo por debajo de la esclerótica es el aumento de la presión intraocular (PIO) causado por el volumen adicional introducido en el ojo. El aumento de la PIO puede causar dolor y posibles daños en el nervio óptico. Para fármacos muy activos se puede usar un volumen de inyección pequeño sin que se produzca un aumento agudo significativo de la PIO, por ejemplo 0,05 ml de fármacos anti-VEGF. Sin embargo, para volúmenes mayores, tales como 0,1 ml con corticoides, el aumento de la PIO puede ser significativo y causar un período agudo de dolor y pérdida de visión.

El documento WO 2009/089409 describe un sistema de inyección oftálmica con un primer cuerpo de jeringa que tiene una primera cánula configurada para alojar un segundo cuerpo de jeringa que tiene una segunda cánula, la primera cánula está configurada para proporcionar guía a la segunda cánula, la segunda cánula es para alojar e infundir una composición farmacéutica, y un conjunto de posicionamiento de la cánula configurado para hacer avanzar la segunda cánula a través de la primera cánula.

Sumario de la invención:

La invención está definida por la reivindicación independiente 1. Las realizaciones preferentes se definen en las reivindicaciones dependientes.

La presente invención proporciona un dispositivo de canulación para administrar una composición que contiene un agente activo al espacio supracoroideo o al espacio supraciliar de un ojo, el dispositivo comprende: un cuerpo alargado (13) con una aguja hueca (8) en un extremo distal; una cánula (38) que comprende un elemento tubular alargado con una punta distal atraumática redondeada (39), en el que al menos una porción del elemento tubular

alargado está contenida en un lumen de la aguja hueca antes del despliegue; un elemento de fuerza (54) configurado para proporcionar una fuerza de despliegue para hacer avanzar el elemento tubular alargado a través del lumen de la aguja hueca, en el que el elemento de fuerza es un resorte o un depósito que contiene gas; un elemento de acoplamiento mecánico del elemento de fuerza al elemento tubular alargado; ya sea (i) un conector o 5 un puerto de inyección (44) en comunicación con el extremo proximal del elemento tubular alargado para la administración de una composición que contenga un agente activo; o (ii) un depósito (50) para contener una composición que contenga un agente activo para su administración en comunicación con el extremo proximal del elemento tubular alargado; y un mecanismo para la activación del elemento de fuerza antes, simultáneamente o 10 inmediatamente después de la colocación de una punta distal de la aguja hueca en el ojo; en el que el dispositivo 10 está configurado de forma que: la fuerza de despliegue del elemento de fuerza haga avanzar el elemento tubular alargado desde un extremo distal de la aguja hueca hasta dicho espacio supracoroideo o espacio supraciliar del ojo después de que la punta distal de la aguja hueca haya penetrado a través de la esclerótica del ojo.

El dispositivo que comprende el depósito (ii) además puede comprender un segundo elemento de fuerza acoplado mecánicamente a un émbolo para la administración de la composición desde el depósito.

15 El dispositivo además puede comprender un elemento distal unido al extremo distal del dispositivo, para de ese modo sellar o bloquear el lumen de la aguja hueca contra el avance del elemento tubular fuera de la aguja hueca mientras se encuentra bajo la fuerza de despliegue; en el que el elemento distal comprende una junta distal; la junta distal está adaptada para actuar como una interfaz de tejido penetrable por la punta distal de la aguja hueca por medio de la aplicación de presión sobre la superficie del ojo con el extremo distal del dispositivo; el elemento de fuerza del dispositivo de canulación está adaptado para ser activado por el mecanismo de activación antes o 20 simultáneamente con la penetración de la junta distal por la aguja hueca y el avance de la punta distal de la aguja hueca en la esclerótica del ojo; el elemento distal penetrado está adaptado para hacerse deslizable sobre la aguja hueca para permitir el avance de la aguja hueca en la esclerótica del ojo; y la junta distal penetrada está adaptada para abrir un camino para el avance del elemento tubular alargado desde el extremo distal de la aguja hueca en el 25 espacio supracoroideo o supraciliar del ojo.

La aguja hueca puede comprender una punta distal curvada para dirigir el elemento tubular alargado en un ángulo desde el eje largo de la aguja. La aguja hueca puede comprender un elemento deflector interior en el lumen de la aguja hueca en el bisel de la aguja hueca para dirigir el elemento tubular alargado en un ángulo desde el eje largo de la aguja.

30 La junta distal puede comprender protuberancias deformables que se extienden dentro del lumen en el extremo distal de la aguja hueca o que se extienden dentro de una proyección distal del lumen desde el extremo distal que sería suficiente para impedir el despliegue del elemento tubular alargado bajo la fuerza de despliegue.

35 El dispositivo además puede comprender un elemento plegable entre el cuerpo del dispositivo y el elemento distal, en el que el elemento plegable está configurado para impedir el movimiento distal del elemento distal debido a la fuerza de despliegue. El elemento plegable puede comprender puntales alargados. El elemento plegable puede comprender nitinol o de poliimida. El elemento plegable puede estar configurado para proporcionar una fuerza dirigida hacia delante sobre el elemento distal durante la penetración de la junta distal por la punta distal de la aguja hueca. La fuerza dirigida hacia delante puede oscilar entre 40 y 82 gramos. El elemento plegable puede estar 40 configurado para proporcionar una fuerza constante después de una fuerza inicial en la que la fuerza inicial se aplica durante los primeros 0,5 mm de recorrido del elemento distal proximalmente a lo largo de la aguja hueca.

45 El elemento de fuerza puede ser un resorte acoplado mecánicamente a un émbolo o varilla de empuje. El elemento de fuerza puede ser un gas a presión. El dispositivo puede incluir un mecanismo de amortiguación para limitar la velocidad de despliegue de la cánula. La fuerza de despliegue se puede activar por medio de un mecanismo para 45 comprimir el elemento de fuerza desde el exterior del dispositivo. El elemento de fuerza puede estar adaptado para ser restringido antes de su uso y la fuerza de despliegue está adaptada para ser activada por medio de la liberación mecánica del elemento de fuerza restringido. La aguja hueca puede tener una longitud total efectiva de 1 a 4 mm.

El dispositivo que comprende el depósito (ii) además puede comprender una composición que contiene un agente activo, en la que la composición que contiene el agente activo es un fluido, una suspensión, un gel o un semisólido.

50 De acuerdo con la discusión anterior, la presente divulgación describe un dispositivo diseñado para la inserción o colocación mínimamente invasiva de una cánula flexible en el espacio supracoroideo o supraciliar de un ojo con el fin de administrar un agente activo que contiene material.

55 La cánula comprende un elemento tubular alargado que se coloca en el espacio supracoroideo o supraciliar por medio del pasaje a través del lumen de una aguja o trocar. Un instrumento quirúrgico con una punta distal afilada para insertar una cánula se describe a menudo como un trocar, que se usa indistintamente con el término "aguja" en la presente solicitud. Se describe un dispositivo de canulación que incorpora una aguja o trocar, una cánula flexible y un mecanismo para facilitar la inserción con una sola mano de la cánula en el espacio supracoroideo o supraciliar.

El dispositivo de canulación comprende un barril alargado con una aguja hueca en el extremo distal, en la que el lumen de la aguja sirve como depósito para al menos una porción de la cánula flexible, y un émbolo con un elemento

de fuerza, dicho elemento de fuerza es un resorte o depósito de gas, que proporciona una fuerza a la cánula para avanzar o desplegar la cánula desde el extremo distal de la aguja. El extremo distal de la cánula tiene un diámetro inferior o igual al diámetro interior del lumen de la aguja. Como se describe en la presente memoria, la fuerza de despliegue se activa simultáneamente o inmediatamente después del avance de la punta de la aguja en el tejido.

- 5 Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación también comprende un elemento distal que comprende una interfaz de tejido con una junta distal asegurado al extremo distal del dispositivo de canulación para de ese modo sellar el lumen de la aguja durante la aplicación de la fuerza de despliegue. La junta distal es penetrable o deformable por el extremo distal de la aguja por medio de la aplicación de presión sobre la superficie del tejido con el extremo distal del dispositivo de canulación y el elemento distal penetrado se vuelve deslizable sobre la aguja para permitir el avance de la aguja en el tejido. La penetración de la junta distal abre un camino para el avance de la cánula desde el extremo distal de la aguja. El elemento de fuerza del dispositivo de canulación se activa antes o simultáneamente con la penetración de la junta distal por la aguja y el avance de la punta de la aguja en los tejidos, lo que permite un manejo sencillo con una sola mano del dispositivo de canulación para administrar la cánula en el espacio supracoroideo o supraciliar de un ojo.
- 10 Como se describe en la presente memoria, la punta distal de la aguja está curvada o incorpora un elemento deflector interior en el lumen de la aguja para dirigir la cánula en un ángulo con respecto al eje largo de la aguja durante el suministro de la cánula flexible. Como se describe en la presente memoria, la cánula se dirige en un ángulo desde el eje largo de la aguja durante el despliegue en una dirección posterior. Como se describe en la presente memoria, la cánula proporciona una conexión de fluido a través del dispositivo de canulación para permitir la entrega de un material fluido para la administración tal como un agente activo que contiene composición a través del lumen de la cánula en un espacio de tejido tal como el espacio supracoroideo o el espacio supraciliar. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito de material para la administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar.
- 15 Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito de material para administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito de material para administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar, en el que el material para administración es una composición semisólida que comprende una pluralidad de partículas que contienen fármaco y un excipiente. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito para contener un material de administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar, en el que el material de administración consiste en una pluralidad de partículas que contienen fármacos dispersas en uno o más excipientes.
- 20 Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito de material para administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito de material para administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar, en el que el material para administración es una composición semisólida que comprende una pluralidad de partículas que contienen fármaco y un excipiente. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito para contener un material de administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar, en el que el material de administración consiste en una pluralidad de partículas que contienen fármacos dispersas en uno o más excipientes.
- 25 Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito de material para administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito de material para administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar, en el que el material para administración es una composición semisólida que comprende una pluralidad de partículas que contienen fármaco y un excipiente. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito para contener un material de administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar, en el que el material de administración consiste en una pluralidad de partículas que contienen fármacos dispersas en uno o más excipientes.
- 30 Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito de material para administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito de material para administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar, en el que el material de administración es una composición semisólida que comprende una pluralidad de partículas que contienen fármaco y un excipiente. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación contiene un depósito para contener un material de administración que se puede administrar a través del lumen de la cánula en el espacio tisular, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar, en el que el material de administración consiste en una pluralidad de partículas que contienen fármacos dispersas en uno o más excipientes.

Estos y otros aspectos de la divulgación se harán evidentes a partir de la consideración de la siguiente descripción detallada en conjunción con las figuras de dibujo que se acompañan.

Breve descripción de los dibujos:

- 35 La FIG. 1 representa un dispositivo de canulación para desplegar una cánula flexible en un espacio tisular de un ojo.
- La FIG. 2 representa un dispositivo de canulación para desplegar una cánula flexible en un espacio tisular de un ojo, con un depósito para contener un material para su administración.
- La FIG. 3 muestra la punta distal de un dispositivo de canulación con un elemento plegable.
- 40 La FIG. 4 muestra un detalle ampliado de la punta distal de un dispositivo de canulación con un elemento plegable.
- La FIG. 5 muestra la punta distal de un dispositivo de canulación sin plegar.
- La FIG. 6 representa un dispositivo de canulación en estado colapsado.
- 45 La FIG. 7 representa una aguja de dispositivo de canulación con una punta distal curvada para dirigir la cánula en ángulo desde el eje largo de la aguja.
- La FIG. 8 representa una aguja de dispositivo de canulación con un elemento deflector interior en el lumen de la aguja en la punta distal para dirigir la cánula en un ángulo desde el eje largo de la aguja.
- La FIG. 9 representa una aguja de dispositivo de canulación con un elemento deflector interno localizado en el lumen de la aguja en la punta distal para dirigir la cánula en un ángulo desde el eje largo de la aguja.
- 50 La FIG. 10 representa un dispositivo de suministro que expulsa una composición semisólida para su administración.
- La FIG. 11A representa una composición sólida o semisólida para administración con forma de cuerpo alargado.
- La FIG. 11B representa una porción ampliada de la Fig. 11A.
- La FIG. 12 es un gráfico de los resultados de las pruebas de la fuerza mínima de sellado de la interfaz tisular.

Descripción de la invención:

Se describe un dispositivo que proporciona una canulación mínimamente invasiva del espacio supracoroideo o supraciliar. Tras la canulación, el dispositivo se puede usar para administrar un material, tal como un agente activo que contenga una composición, en el espacio a través de la cánula. En particular, el material para la administración es una composición que contiene un agente activo fluido, en suspensión o semisólido. El agente activo puede ser una sustancia que proporcione un efecto terapéutico o de diagnóstico para el tratamiento de un ojo. El agente activo

puede comprender un fármaco, un agente de diagnóstico, agentes de terapia génica, células terapéuticas o medios para la reparación física de tejidos.

- La colocación de una cánula en el espacio supracoroideo o supraciliar de un ojo proporciona un medio para administrar un agente activo que contiene una composición a una ubicación en el espacio distante del sitio de penetración del tejido para acceder al sitio. El dispositivo de canulación descrito permite administrar una composición que contiene un agente activo y dirigirla hacia la retina posterior desde un sitio de acceso tisular anterior, tal como la pars plana. El dispositivo de canulación también se puede diseñar y usar para administrar un agente activo que contenga una composición a un lugar específico del ojo para tratar una afección local, tal como un tumor.
- 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60
- El dispositivo de canulación comprende un barril alargado con una aguja hueca en el extremo distal y una cánula que comprende un elemento tubular alargado, en la que el lumen de la aguja sirve de depósito para al menos una porción del elemento tubular. El dispositivo de canulación además comprende un elemento de fuerza, que puede ser un resorte o un depósito de gas, que proporciona una fuerza para hacer avanzar o desplegar la cánula a través del lumen y desde el extremo distal de la aguja hasta un espacio tisular. El elemento de fuerza puede estar acoplado mecánicamente a la cánula por medio de una varilla de empuje o un émbolo entre la varilla de empuje y la cánula. Alternativamente, el extremo del elemento de fuerza se puede acoplar directamente a una sección de la cánula. El elemento de fuerza, el émbolo del elemento de fuerza o la varilla de empuje del elemento de fuerza pueden estar conectados a la cánula por medio de un manguito de interconexión u otras formas de fijación. Antes de su uso, la porción distal de la cánula se encuentra dentro de la aguja y el cuerpo del dispositivo de canulación. La cánula está configurada para extenderse desde el extremo distal de la aguja una vez desplegada por el elemento de fuerza. La cánula tiene una longitud que permite la extensión del extremo distal de la cánula desde el extremo distal de la aguja cuando se despliega. La cánula está configurada con una longitud desplegada desde el extremo distal de la aguja hasta el lugar previsto de administración de un agente activo que contiene la composición. Como se describe en la presente memoria, la longitud de la cánula desde el extremo distal de la aguja en el estado desplegado oscila entre 2 y 15 mm. Una cánula desplegada de longitud muy corta es útil para dirigir el material a administrar en una dirección preferente desde el lugar de penetración de la aguja. En particular, una longitud desplegada desde la punta distal de la aguja del orden de 6 a 12 mm permite introducir la cánula en el ojo por la pars plana para evitar posibles daños en la retina, y colocar la punta distal de la cánula cerca de la retina posterior para administrar un material en la porción visualmente más importante del ojo.
- La cánula tiene un diámetro inferior o igual al diámetro interior del lumen de la aguja y está dispuesta de forma deslizante en el lumen de la aguja. La cánula tiene un extremo proximal para recibir el agente activo que contiene la composición y una punta distal para administrar el agente activo que contiene la composición. Como se describe en la presente memoria, la punta distal de la cánula está configurada con un perfil redondeado para proporcionar una punta atraumática para entrar en los tejidos. El perfil redondeado se puede crear por medio de tratamiento térmico de la punta distal de la cánula, el moldeado directo de la cánula para incluir la punta atraumática o la aplicación de un material a la punta distal. El material aplicado puede ser el mismo que el material de la cánula en dispersión disolvente, un material diferente al material de la cánula en dispersión disolvente o un adhesivo. La punta distal atraumática también se puede formar como un componente separado y fijarse al extremo distal de la cánula por medios térmicos o adhesivos. Como se describe en la presente memoria, el material para la administración, tal como una composición que contiene un agente activo, se dirige hacia el extremo proximal de la cánula desde un conector, tal como un conector Luer o un puerto de inyección en comunicación con el extremo proximal de la cánula. El conector o puerto de inyección puede estar situado en el dispositivo o unido a él. Como se describe en la presente memoria, el material para la administración, tal como una composición que contiene un agente activo, se encuentra en un depósito en el cuerpo del dispositivo de canulación y el usuario lo administra a través del lumen de la cánula. El tamaño del depósito se puede configurar adecuadamente para el volumen de material a suministrar. El depósito se puede dimensionar para volúmenes de suministro que oscilen, por ejemplo, entre 0,1 microlitros y 500 microlitros. El material a administrar se puede suministrar manualmente por medio de un émbolo o por medio del accionamiento de un elemento de fuerza que actúa sobre un émbolo para mover el émbolo en el depósito y proporcionar una fuerza de suministro sobre el material a administrar. Para pequeños volúmenes de administración, el lumen de la cánula también puede actuar como depósito para el agente activo que contiene la composición. Para pequeños volúmenes de administración, el lumen de la cánula también puede actuar como un depósito para el agente activo que contiene la composición y un émbolo puede estar configurado para moverse distalmente en el lumen de la cánula para proporcionar una fuerza de entrega en el material para la administración.
- Como se describe en la presente memoria, la fuerza de despliegue se activa inmediatamente después o simultáneamente con el avance de la punta de la aguja en el tejido. La activación se puede llevar a cabo por medio de la liberación del elemento de fuerza por parte del usuario o por medio de un mecanismo situado en el extremo distal del dispositivo.
- Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación también comprende un elemento distal que funciona como una interfaz de tejido con una junta distal asegurado al extremo distal del dispositivo de canulación, para de ese modo sellar el lumen de la aguja durante la aplicación de la fuerza de despliegue. La junta distal es penetrable por la punta distal de la aguja por medio de la aplicación de presión sobre la superficie del tejido con el extremo distal del dispositivo de canulación y el elemento distal penetrado se vuelve deslizable sobre la aguja para

permitir el avance de la aguja en el tejido. La penetración de la junta distal abre una vía para la salida de la cánula desde el extremo distal de la aguja. El dispositivo de canulación con un elemento de fuerza se activa antes o simultáneamente con la penetración de la junta distal por la aguja y el avance de la punta de la aguja en los tejidos. El mecanismo de despliegue autoaccionado resultante asegura la apertura de la vía de salida de la cánula inmediatamente cuando la aguja se coloca en el tejido, independientemente de la orientación y la velocidad de inserción de la aguja. El mecanismo de autoactuación permite un manejo sencillo con una sola mano del dispositivo de canulación para administrar la cánula en el espacio supracoroideo o supraciliar de un ojo.

Como se describe en la presente memoria, el elemento distal comprende una interfaz tisular y una junta distal montados en una carcasa distal tubular. La carcasa distal tubular se ajusta al exterior de la aguja y se puede sellar a la superficie de la aguja en algún punto de su longitud. Como se describe en la presente memoria, la carcasa se puede sellar por medio de un elemento elastomérico que se comprime entre la carcasa y la aguja. Por lo tanto, el elemento elastomérico puede ser anular. Como se describe en la presente memoria, el elemento elastomérico se puede comprimir entre la carcasa y el cuerpo del dispositivo. El elemento elastomérico puede residir en o cerca del extremo proximal de la carcasa. Como se describe en la presente memoria, el elemento elastomérico sirve de junta entre la carcasa y la aguja. Como se describe en la presente memoria, el elemento elastomérico sirve como elemento o componente de fricción que limita el recorrido de la carcasa en la dirección proximal para de ese modo aplicar una fuerza contra la superficie del tejido por la interfaz del tejido a medida que la aguja penetra en los tejidos. Como se describe en la presente memoria, el elemento distal comprende una interfaz tisular y una junta distal y está unido de forma deslizante al exterior de la aguja sin una carcasa distal.

El elemento distal, que comprende una interfaz tisular con una junta distal, o una interfaz tisular con una junta distal y una carcasa unida, está unido al extremo distal de la aguja pero no es libremente móvil o deslizable proximalmente desde el extremo de la aguja debido a la junta distal. Después de que el dispositivo de canulación se ceba o se activa para su uso, la cánula está sometida a una fuerza de despliegue del elemento de fuerza, pero no se puede mover a través de la junta distal. La interfaz tisular se coloca en la superficie del ojo y el dispositivo se hace avanzar manualmente, para de ese modo forzar la aguja a través de la junta distal y, a continuación, a través de la superficie externa del ojo hasta los tejidos subyacentes. El elemento distal, tras la penetración de la junta distal, se desliza proximalmente desde el extremo de la aguja para retener la interfaz tisular en o cerca de la superficie del ojo durante el avance de la aguja en el tejido. Cuando la punta distal de la aguja penetra a través de la junta distal, la fuente de fuerza permite inmediatamente el despliegue de la cánula desde la punta de la aguja hasta el espacio tisular.

Como se describe en la presente memoria, la interfaz de tejido y la junta distal se fijan a una carcasa dispuesta alrededor de la aguja. La carcasa puede estar formada por un elemento cilíndrico que se fija al extremo distal del cuerpo del dispositivo en el extremo proximal de la carcasa. La carcasa puede contener elementos plegables, distorsionables o deformables que permiten que el extremo distal de la carcasa se retraje deslizándose a lo largo de la aguja, lo que a su vez permite que la punta de la aguja penetre en la junta distal. Como se describe en la presente memoria, el elemento distal se fija a la punta distal de la aguja a través de otros medios.

Como se describe en la presente memoria, el dispositivo de canulación comprende un cañón alargado con una aguja hueca en el extremo distal, una cánula que se va a desplegar que reside al menos parcialmente en el lumen de la aguja y un elemento de fuerza, el elemento de fuerza es un resorte o una fuente de gas presurizado, que se acopla mecánicamente a la cánula para desplegar la cánula. El despliegue de la cánula se puede accionar manualmente por medio de la activación del elemento de fuerza o por acción de la penetración de la aguja en los tejidos para colocar la cánula en un espacio tisular cuando la punta distal del dispositivo alcanza el espacio.

Como se describe en la presente memoria, el funcionamiento del mecanismo del dispositivo abre el camino para que la cánula se despliegue desde la punta de la aguja inmediatamente después de la penetración de la aguja a través de una junta distal que se produce justo antes de la entrada de la aguja en el tejido diana. Dado que la cánula está sometida a una fuerza de despliegue previa o simultánea a la penetración de la junta distal por la punta de la aguja, el despliegue se desencadena únicamente por la colocación y posterior avance de la aguja a través de la interfaz tisular. Esto permite un control preciso y automático del momento de la acción de despliegue debido únicamente a la entrada de la punta de la aguja en el tejido diana. El mecanismo autoaccionado resultante obvia la necesidad de un mecanismo de control separado, por ejemplo una válvula o un gatillo en el cuerpo del dispositivo de canulación, y por lo tanto permite el despliegue de la cánula sin necesidad de un posicionamiento especial de los dedos o el uso de la segunda mano. De este modo, el dispositivo de canulación permite llevar a cabo la canulación con una sola mano, lo cual permite que la otra mano del médico establezca el ojo o lleve a cabo otras acciones para facilitar el procedimiento. El mecanismo de canulación autoactuante también elimina la necesidad de que el usuario determine cuándo iniciar el despliegue, lo que resulta especialmente útil cuando el espacio tisular diana es difícil de localizar debido al pequeño tamaño del objetivo, la falta de visualización y la variabilidad anatómica, tal como el espacio supracoroideo o el espacio supraciliar.

El dispositivo de canulación permite un control preciso de la posición de la aguja por parte del usuario durante su uso. La aguja está fijada al cuerpo del dispositivo para permitir el control directo de la punta distal de la aguja cuando se sujetó el dispositivo. Dado que la fuerza de despliegue la proporciona el elemento de fuerza, no es necesario que la mano que sujetó el dispositivo sujete o haga avanzar la cánula, lo que permite sujetar y usar el dispositivo en una

posición natural y altamente controlable, tal como ocurre con un instrumento de escritura o un bisturí. Generalmente, la aguja está dispuesta en paralelo al cuerpo alargado o cañón del dispositivo.

Una vez que el camino desde el extremo distal del lumen de la aguja es abierto por la penetración de la aguja de la junta distal y la inserción en el ojo, la cánula no se puede extender o desplegar desde el extremo distal de la aguja hasta que un espacio para aceptar la cánula es alcanzado por el extremo distal de la aguja. El tejido escleral en particular es muy resistente y sella eficazmente la punta de la aguja durante el paso de ésta al espacio supracoroideo o supraciliar, por lo que las propiedades únicas de la esclerótica no permiten que la cánula penetre en la esclerótica. Una vez que la punta de la aguja alcanza un espacio subyacente tal como el espacio supracoroideo o el espacio supraciliar, la cánula puede avanzar fuera de la aguja y desplegarse en el espacio. Por medio de este mecanismo, la cánula se dirige a un lugar que puede aceptar la cánula en el extremo distal de la aguja. Tras el despliegue de la cánula, un material para la administración, tal como una composición que contenga un agente activo, se puede administrar a través del lumen de la cánula hasta el ojo.

La cánula flexible del dispositivo de canulación está diseñada con las propiedades mecánicas apropiadas, con un módulo de flexión adecuado para permitir que la cánula se doble para avanzar en el espacio supracoroideo o supraciliar y con una rigidez axial de compresión adecuada para permitir el avance de la cánula en el espacio por la fuerza de despliegue en un segmento proximal de la cánula. Las propiedades mecánicas se pueden adaptar convenientemente por medio de la selección del material de la cánula y las dimensiones de ésta. Además, la cánula puede tener características para adaptar las propiedades mecánicas. Se puede colocar un elemento de refuerzo, tal como un alambre, en el lumen o la pared de la cánula para aumentar la resistencia al pandeo axial. La punta distal de la cánula también se puede reforzar, por ejemplo, con una espiral o un revestimiento para adaptar tanto la resistencia al pandeo como la flexibilidad de la porción distal de la cánula. La bobina se puede fabricar de metal o de polímeros de alto módulo y colocarse en la superficie exterior de la cánula, en la superficie interior de la cánula o dentro de la pared de la cánula. La cánula se puede fabricar a partir de polímeros tales como poliéster amida en bloque (PEBA), poliamida, polímero perfluoroalcoxi, polímero de etileno-propileno fluorado, copolímero de etilenotetrafluoroetileno, copolímero de etileno-clorotrifluoroetileno poliestireno, politetrafluoroetileno, polivinilideno, polietileno, polipropileno, copolímeros en bloque de polietileno y propileno, poliuretano, tereftalato de polietileno, polidimetilsiloxano, cloruro de polivinilo, polieterimida y poliimida. Para algunas aplicaciones, la cánula se puede fabricar a partir de un metal flexible, tal como una aleación superelástica de níquel y titanio (nitinol).

La entrega del material para la administración se puede ver favorecida por la interfaz tisular. La interfaz tisular puede aplicar opcionalmente una fuerza a la superficie del ojo para ayudar al sellado del tracto de la aguja en la superficie del ojo para evitar el reflujo del material para la administración. Con una aguja de longitud y orientación adecuadas, el dispositivo se puede usar para desplegar una cánula y administrar materiales en el espacio subconjuntival, el espacio supracoroideo, el espacio supraciliar y el espacio subretiniano, la cavidad vítreo o la cámara anterior.

La aguja comprende un material rígido, con un diámetro para permitir que la cánula pase a través del lumen de la aguja, típicamente en el intervalo de calibre 20 a calibre 40 (por ejemplo, menos de 0,91 mm de diámetro exterior / 0,6 mm de diámetro interior), en la que la longitud de la aguja es adecuada para alcanzar el espacio tisular previsto. La aguja está fijada al cuerpo o cañón del dispositivo y generalmente no se desliza ni se mueve en relación con el cuerpo para proporcionar un control preciso de la profundidad de la aguja durante la penetración en los tejidos.

La punta distal de la aguja puede estar biselada o afilada para facilitar la penetración. El ángulo del bisel puede estar diseñado para facilitar la entrada en un objetivo específico. Por ejemplo, se puede usar un bisel corto de 18 grados de ángulo de bisel para canular en espacios más estrechos, tales como el espacio subconjuntival o subtenoniano. Se puede usar una aguja de bisel medio con un ángulo de bisel de 15 grados para canular en espacios tales como el supracoroideo o el supraciliar. Los biseles más largos, tales como el ángulo de bisel de 12 grados, se pueden usar para canular en las cámaras anterior o posterior.

Como se describe en la presente memoria, el elemento distal está diseñado con un bisel complementario en un lumen del elemento distal para proporcionar una aposición cercana de la junta distal al bisel de la aguja. El bisel de la aguja está alineado con el bisel de un lumen del elemento distal. La porción más distal del elemento distal puede ser plana o biselada para ayudar a la orientación de la aguja durante la penetración en el tejido para ayudar a alcanzar ciertos espacios tisulares. Por ejemplo, una superficie biselada de contacto con el tejido del elemento distal puede ayudar a dirigir la canulación hacia los objetivos tisulares con menor profundidad, tales como el espacio subconjuntival, el espacio subtenoniano y, en algunas regiones, el espacio supracoroideo. El ángulo de la superficie de contacto con el tejido del elemento distal puede oscilar entre 90 grados desde el eje del elemento distal para la inserción perpendicular, y 45 grados desde el eje.

En algunas aplicaciones, puede ser deseado que la punta distal de la aguja dirija la cánula en un ángulo desde el eje largo de la aguja. Dicho diseño reduce la fuerza de la cánula sobre los tejidos subyacentes, tales como el cuerpo ciliar o la coroides, y también se puede usar para dirigir la cánula en una dirección deseada, tal como hacia la región posterior del espacio supracoroideo, cerca de la región macular de la retina. La punta distal de la aguja se puede curvar entre 5 y 60 grados para dirigir la cánula. La punta distal de la aguja también puede tener un elemento deflector interior en el lumen de la aguja en la región del bisel de la aguja. El elemento deflector interior puede ser un saliente, una superficie inclinada o una rampa para dirigir la cánula fuera del eje largo de la aguja. El elemento

deflector interior puede estar situado a lo largo de toda la longitud del bisel de la aguja o en un lugar discreto del extremo proximal del bisel. Como se describe en la presente memoria, el elemento deflector interior está situado en una posición desde el extremo distal del bisel, del 20% al 80% de la longitud del bisel de la aguja, del 25% al 75% de la longitud del bisel de la aguja o del 30% al 60% de la longitud del bisel de la aguja. El cuerpo del dispositivo puede incorporar una etiqueta o indicador para proporcionar al usuario la orientación a la dirección de la canulación, por ejemplo una anotación de la orientación del bisel de la aguja o la dirección en la que un elemento de desviación desviará la cánula.

La aguja puede estar construida de metal, cerámica, polímero de alto módulo o vidrio. La longitud de la aguja en el tejido se selecciona para que coincida con la localización objetivo de la canulación y la variación de la localización objetivo debida a la variabilidad anatómica. La longitud total efectiva de la aguja es la longitud desde la punta distal de la aguja hasta la superficie distal de la interfaz tisular, cuando el elemento distal ha alcanzado el recorrido proximal completo. El elemento distal se mueve de forma deslizante sobre la aguja durante el avance de la aguja en el tejido, para permitir un aumento progresivo de la longitud de la aguja que sobresale a través del elemento distal durante el avance en el tejido. La cánula se despliega automáticamente una vez que la aguja alcanza el lugar adecuado, que puede ser inferior a la longitud total efectiva de la aguja. La liberación de la fuerza y el tiempo resultante para el despliegue se producen rápidamente, en aproximadamente 0,1 a 3 segundos dependiendo de la longitud desplegada de la cánula y de la cantidad de fuerza del elemento de fuerza. El tiempo de despliegue también se puede controlar por medio de un mecanismo de amortiguación o fricción acoplado al avance de la cánula para limitar la velocidad de avance o despliegue de la cánula. La liberación de la fuerza del elemento de fuerza comunica al médico, por medio de una respuesta visible y táctil, que no hay necesidad de un avance adicional de la aguja. El rápido despliegue da al médico tiempo suficiente para detener el avance de la aguja, con lo que la longitud de la aguja varía eficazmente para adaptarse a las diferencias de espesor del tejido de un paciente a otro. La longitud variable de la aguja y la autoactuación del despliegue son especialmente útiles para la canulación en espacios que normalmente no están abiertos, tales como el espacio subconjuntival, el espacio subtenoniano, el espacio supracoroideo y el espacio supraciliar. Para el espacio subconjuntival y el espacio subtenoniano, la longitud total efectiva de la aguja oscila entre 0,35 mm y 2 mm, dependiendo del ángulo de inserción de la aguja. Para el espacio supracoroideo y el espacio supraciliar, la longitud total efectiva de la aguja oscila entre 1 mm y 4 mm en función del ángulo de inserción. Para la cavidad vítreo, la longitud total efectiva de la aguja oscila entre 10 y 15 mm. La longitud total efectiva de la aguja puede ser, por ejemplo, de 0,3 mm a 3 mm, de 0,35 a 2 mm, de 1 mm a 4 mm, de 10 a 15 mm.

Como se describe en la presente memoria, el elemento distal aplica una fuerza de sellado dirigida distalmente contra la superficie del tejido para mantener un sello en la superficie del ojo. La fuerza de sellado está diseñada para ser suficiente para sellar el flujo del material de administración desde la vía de la aguja durante la administración del material de administración. La fuerza de sellado se minimiza para evitar la compresión de los tejidos de un espacio normalmente cerrado o casi cerrado, tal como el espacio supracoroideo o supraciliar, en el lugar de penetración de la aguja, que impediría la canulación en el espacio o el aumento de la presión intraocular que restringiría el movimiento del material para su administración en el espacio normalmente cerrado o casi cerrado. Como se describe en la presente memoria, el elemento distal mantiene el contacto con la superficie del tejido pero no aplica una fuerza de sellado dirigida distalmente contra la superficie del tejido para mantener un sellado en la superficie del ojo. Como se describe en la presente memoria, el elemento distal entra en contacto con la superficie del ojo durante la penetración de la junta distal del elemento distal por la punta distal de la aguja, pero no mantiene el contacto con la superficie del ojo después de la penetración de la aguja a través de la junta distal y en el tejido ocular. La interfaz tisular y la junta distal pueden estar compuestos por un polímero blando, caucho u otro material que permita la penetración de la aguja sin perforar el material. La interfaz tisular y el material de la junta distal se pueden seleccionar para proporcionar conformidad con la superficie del ojo durante la inserción de la aguja en el tejido ocular y también para sellar la vía de despliegue de la aguja hasta que la aguja avance a través de la junta distal. Una vez que la aguja penetra en la junta distal, se hace avanzar la aguja a través de los tejidos oculares externos hasta alcanzar el lugar de canulación deseado. La interfaz tisular y la junta distal permanecen en la superficie del ojo. La junta distal es suficientemente elástico para evitar la ruptura por la cánula bajo la fuerza de despliegue antes del avance de la aguja a través de la junta distal. La porción de la junta distal en el recorrido de la aguja también es lo suficientemente fina como para permitir la penetración de la aguja sin una aplicación indebida de fuerza. La junta distal suele tener un espesor de entre 250 y 1500 micrómetros en la región penetrada por la aguja.

Como se describe en la presente memoria, una fuerza de sellado es proporcionada por un elemento comprimible o plegable entre el cuerpo del dispositivo y el extremo proximal del elemento distal o alojamiento distal. Como se describe en la presente memoria, la interfaz tisular proporciona una fuerza de sellado por compresión de la interfaz tisular o de elementos elásticamente compresibles en el elemento distal. Como se describe en la presente memoria, el elemento distal está configurado para permitir una reducción elástica de la longitud durante el avance de la aguja para aplicar una fuerza de sellado. Como se describe en la presente memoria, un elemento de fricción dispuesto en o sobre el elemento distal aumenta la fuerza necesaria para mover el elemento distal proximalmente, para de ese modo promover el contacto de la interfaz de tejido con la superficie del ojo y manteniendo un sello contra la superficie del ojo durante el avance de la aguja. La fricción del elemento distal contra la aguja se puede adaptar en relación con el movimiento proximal del elemento distal durante el avance de la aguja. Un aumento de la fricción se puede obtener por medio de un aumento del contacto o de la textura de la superficie entre el elemento distal y la

superficie externa de la aguja o por medio de una disminución del durómetro del elemento distal a fin de adaptar la cantidad de fuerza aplicada por la interfaz tisular durante el desplazamiento proximal de la interfaz a lo largo de la longitud de la aguja. La fricción puede variar a lo largo del recorrido del elemento distal a lo largo de la aguja. Se puede proporcionar una alta fricción durante el recorrido inicial del elemento distal para promover el contacto de la interfaz tisular con la superficie del ojo durante la inserción inicial de la aguja en los tejidos oculares, la fricción se puede reducir después de que una longitud de la aguja correspondiente a la longitud del bisel de la aguja se inserte en el tejido ocular. La longitud de desplazamiento del elemento distal bajo la influencia de la región de alta fricción está en el intervalo de 0,3 mm a 2 mm.

Como se describe en la presente memoria, el elemento distal está unido al cuerpo del dispositivo por uno o más elementos plegables. El elemento plegable está configurado para no permitir un aumento de longitud para evitar que la junta distal se desplace de la punta de la aguja debido a la fuerza de despliegue aplicada a la cánula antes de la penetración de la junta distal. El elemento plegable permite una reducción de la longitud, para de ese modo permitir el desplazamiento proximal del elemento distal durante el avance de la aguja en los tejidos. Como se describe en la presente memoria, el elemento plegable comprende uno o más puntales alargados que se pueden deformar, doblar o plegar alejándose de la aguja durante el desplazamiento proximal del elemento distal. Como se describe en la presente memoria, el elemento plegable comprende una sección de tubería concéntrica a la aguja que se ha cortado para formar aberturas a lo largo de la longitud axial de la tubería para formar puntales plegables. La forma y la configuración de los puntales plegables se pueden adaptar para proporcionar una característica deseada de fuerza-desplazamiento del elemento plegable. La fuerza en función del desplazamiento puede ser lineal o no lineal. Como se describe en la presente memoria, el elemento plegable proporciona una fuerza de sellado que pasa de una fuerza similar a un resorte creciente por unidad de desplazamiento a una fuerza constante independiente del desplazamiento para mantener la interfaz tisular y la junta distal en contacto de sellado con la superficie ocular sin una aplicación indebida de fuerza con un mayor avance de la aguja en el ojo. La aplicación de una fuerza superior a 80 o 100 gramos de fuerza puede limitar la capacidad de la cánula para entrar en un espacio cerrado tal como el supracoroideo o el supraciliar. Como se describe en la presente memoria, la interfaz de tejido aplica una fuerza de sellado en el intervalo de 40 a 80 gramos de fuerza. La transición a una fuerza constante está diseñada para que se produzca después de que una longitud del bisel de la aguja se inserte en el tejido ocular, lo que corresponde a una compresión o colapso del elemento plegable de 0,3 mm a 2 mm. Como se describe en la presente memoria, el elemento plegable permite el contacto de la interfaz tisular con la superficie del ojo durante la inserción inicial de la aguja en el tejido ocular, pero se colapsa para ofrecer poca o ninguna resistencia al movimiento proximal del elemento distal a lo largo de la aguja una vez que el bisel de la aguja se ha insertado completamente en el tejido. El elemento plegable se puede ensamblar a partir de componentes en una configuración similar a un tubo o, alternativamente, cortarse a partir de un segmento de tubo, tal como un tubo de aleación de níquel y titanio (por ejemplo, Nitinol) mecanizado por láser o un tubo de poliimida. El elemento plegable puede estar situado entre el cuerpo alargado y el elemento distal, tal como entre el cañón y la carcasa del elemento distal (si está presente). El elemento plegable se puede fijar al cuerpo del dispositivo y al elemento distal de forma que el elemento distal se pueda deslizar proximalmente sobre la aguja pero no se desplace distalmente de su posición inicial.

Como se describe en la presente memoria, la interfaz tisular proporciona una función de sellado. La fuerza de sellado proporcionada por la interfaz tisular está dentro de un intervalo para proporcionar el sellado del tracto de la aguja, pero menor que la fuerza que cerraría el espacio tisular para impedir el movimiento del material para la administración en el espacio. Una interfaz tisular con una superficie de contacto tisular comprendida entre 0,45 y 5,07 mm² es adecuada para el sellado del tracto de la aguja. Los materiales adecuados para la interfaz tisular y la junta distal incluyen, entre otros, cauchos naturales, cauchos de silicona y elastómeros termoplásticos tales como los poliuretanos. La rigidez del caucho o elastómero se puede seleccionar para proporcionar la combinación adecuada de conformidad con la superficie del tejido y sellado del lumen del extremo distal de la aguja. La selección del material de la interfaz tisular también puede minimizar la fuerza de sellado que podría impedir el movimiento de la cánula en el espacio tisular. El caucho o elastómero también debe ser capaz de penetrar o deformarse por la punta distal de la aguja para desencadenar la liberación de la cánula. Los cauchos o elastómeros con un durómetro Shore A de 10 a 70, 10 a 50 o 10 a 30 son adecuados para su uso como el elemento de sellado. Los materiales adecuados para una carcasa distal incluyen, entre otros, polipropileno, polietileno, policarbonato, polisulfona, poliésterterceretona, acrilonitrilo butadieno estireno, poliestireno, poliamida y poliuretanos. Los materiales adecuados para un elemento distal plegable incluyen, entre otros, acero inoxidable, acero templado para resortes, aleaciones superelásticas de níquel y titanio, aleaciones de cobalto y cromo, silicio cromado templado en aceite, poliimida y polieterimida.

Como se describe en la presente memoria, el cuerpo o barril del dispositivo contiene el depósito y proporciona una superficie externa para sostener el dispositivo durante su uso. El depósito puede comprender un cilindro tubular unido por el extremo distal al extremo proximal de la aguja, con un émbolo deslizable en el lumen del cuerpo tubular. El depósito también puede prever la inserción de un cartucho que contenga el material para su administración, en el que un émbolo del dispositivo mueve un sello deslizable en el extremo proximal del cartucho para administrar el material. El cuerpo del dispositivo se puede fabricar a partir de diversos materiales termoplásticos adecuados para uso médico, tales como polipropileno, poliamida, policarbonato, polisulfona, polietileno, poliolefinas cíclicas, poliestireno y polimetilmacrilato. El cuerpo puede incorporar características externas, tales como texturas o hendiduras para los dedos, que permitan al usuario agarrar y usar el dispositivo de forma más ergonómica. El cuerpo puede incorporar marcas de índice o de medida para proporcionar una indicación de la cantidad de material

que se suministra. El cuerpo puede incorporar materiales transparentes o una sección de material transparente para permitir la visualización del material a administrar en el depósito o el movimiento del émbolo para indicar visualmente el evento de administración. El émbolo puede tener marcas que ayuden a visualizar la carga del depósito y la liberación del material para su administración. El cuerpo del dispositivo puede incorporar una etiqueta o indicador

5 para proporcionar al usuario la orientación a la dirección de la canulación, por ejemplo una anotación de la orientación del bisel de la aguja o la dirección en la que un elemento de desviación desviará la punta distal de la cánula durante el despliegue.

Como se describe en la presente memoria, el dispositivo comprende un medio para proporcionar una fuerza de despliegue a la cánula. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo comprende un medio para proporcionar una fuerza para entregar el material para la administración de un depósito dentro del dispositivo. Los medios descritos en la presente memoria podrían ser, por ejemplo, un depósito comprimible o palancas que un usuario pueda "apretar" o comprimir (directa o indirectamente) para efectuar el despliegue de la cánula o la entrega del material para su administración. Alternativamente, como se describe en la presente memoria, el medio es un mecanismo con un medio de polarización o elemento de fuerza (un resorte de compresión o un gas a presión).

10 15 El dispositivo puede ser desecharable y/o de un solo uso. Alternativamente, el dispositivo puede ser reutilizable.

Como se describe en la presente memoria, la junta distal actúa para evitar el escape de la cánula de la aguja cuando el dispositivo se ceba por medio de la activación del elemento de fuerza antes del contacto de la aguja con el ojo. Esto se puede conseguir por medio de un sellado entre el lumen de la aguja y el exterior del dispositivo. Esta estanqueidad se puede conseguir por medio de la estanqueidad en contacto directo con la punta de la aguja o mediante el uso de una carcasa del elemento distal que tenga el tamaño adecuado para proporcionar una estanqueidad alrededor del vástago de la aguja cuando se coloca sobre la punta de la aguja. Por ejemplo, el diámetro exterior de la aguja puede ser complementario al diámetro interior de la carcasa para proporcionar un sellado. Como se describe en la presente memoria, el precinto sólo puede bloquear lo suficiente el lumen de la aguja como para impedir que la cánula se despliegue hasta que el precinto se desplace proximalmente, para de ese modo exponer por completo la abertura del lumen. Como se describe en la presente memoria, la junta distal es un sello virtual y no reviste la totalidad del lumen de la aguja en el extremo distal de la aguja. Por lo tanto, el sello puede comprender protuberancias deformables que se extienden en el lumen en el extremo distal de la aguja o que se extienden en una proyección distal del lumen desde el extremo distal que sería suficiente para impedir el despliegue de la cánula. La penetración de la aguja a través de la junta distal se puede lograr por medio de la deformación de las protuberancias por la punta distal de la aguja al pasar por las protuberancias. Como se ha descrito anteriormente, la penetración de la aguja de la junta distal también es aplicable con el uso de un sello parcial o sello virtual formado por protuberancias que se extienden hacia o a través del lumen en el extremo distal de la aguja.

20 25 30 35 40 En términos generales, y como se ha descrito anteriormente, el dispositivo se ceba cuando se ejerce una fuerza de despliegue sobre la cánula, de forma que una vez que la aguja alcanza el sitio deseado de administración en el ojo (tal como el espacio supracoroideo o el espacio supraciliar), la cánula se despliega automáticamente. De este modo, el dispositivo se puede manejar con una sola mano. La única fuerza que debe aplicar el usuario es la fuerza de penetración para permitir que la aguja penetre en la junta distal y posteriormente en el tejido ocular. La longitud de la aguja se puede diseñar adecuadamente para dirigirse a lugares de canulación específicos a profundidades correspondientes en el ojo. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo puede comprender un medio de retención para retener el elemento distal en la aguja una vez que el dispositivo está cebado.

45 50 55 Antes del despliegue de la cánula, el elemento distal generalmente no estará en contacto físico directo con el cuerpo alargado o el cañón. De hecho, la distancia entre el extremo proximal del elemento distal y el extremo distal del cuerpo alargado o cañón (y el diseño de cualquier elemento comprimible o plegable que pueda estar presente) se puede disponer para determinar la profundidad máxima de penetración de la aguja. Por ejemplo, durante el funcionamiento del dispositivo, al presionar la junta distal contra el ojo, el elemento distal y el cuerpo alargado o cañón se moverán el uno hacia el otro. Es este movimiento el que hace avanzar la punta de la aguja hacia y a través de la interfaz junta distal/tejido y dentro del ojo del paciente. Una vez que el extremo proximal del elemento distal choca contra el extremo distal del cuerpo alargado o cañón (o una vez que el elemento comprimible o plegable no permite más movimiento), se impide el avance continuo de la aguja. Por lo tanto, la distancia entre el extremo proximal del elemento distal y el extremo distal del cuerpo alargado o cañón puede ser igual a la profundidad máxima de penetración de la aguja. Puede ser necesario tener en cuenta cualquier distancia entre la punta de la aguja y la interfaz distal sello/tejido y/o el uso de cualquier elemento comprimible o plegable. En particular, la profundidad máxima de penetración de la aguja y, por lo tanto, la profundidad a la que se despliega la cánula puede estar determinada por la distancia entre el extremo proximal del elemento distal y el extremo distal del cuerpo alargado o cañón menos la distancia entre la punta de la aguja y la interfaz distal sello/tejido. Así pues, la posición y los tamaños del elemento distal, la aguja y la distancia entre la punta de la aguja y la interfaz junta distal/tejido (si existe) se pueden configurar para determinar una profundidad máxima de penetración de la aguja. Los expertos podrían diseñar el dispositivo en base a la presente divulgación.

60 De este modo, el dispositivo puede comprender un medio para determinar una profundidad máxima de penetración de la aguja para controlar la canulación en el ojo. Los medios pueden ser una distancia fija entre el extremo proximal del elemento distal y el extremo distal del cuerpo alargado o cañón (de acuerdo con lo determinado por el tamaño

relativo del elemento distal, la aguja, la distancia de la punta de la aguja desde la interfaz distal sello/tejido, y la forma y configuración de cualquier elemento compresible o plegable presente). Alternativamente, la aguja puede comprender un elemento separado que detenga el avance del elemento distal a lo largo de la aguja durante la operación (tal como un elemento presente en la aguja dispuesto entre el elemento distal y el cuerpo alargado o cañón, por ejemplo una cresta anular o abrazadera). Como se describe en la presente memoria, este elemento para evitar un mayor avance del elemento distal a lo largo de la aguja durante la operación puede ser móvil de forma que la profundidad máxima de penetración de la aguja puede ser determinada por el usuario. La aguja puede incluir marcas que permitan al usuario seleccionar una profundidad de penetración máxima adecuada. La profundidad de penetración de la aguja puede estar determinada por el elemento compresible, por ejemplo, el elemento compresible sólo permite el avance deseado de la aguja por medio del aumento de la rigidez a medida que se comprime el elemento, o por otros medios mecánicos, tales como el atrapamiento del elemento compresible entre el extremo proximal del elemento distal y el extremo distal del cuerpo alargado o cañón. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona dispositivos que tienen profundidades de penetración de aguja máximas fijas adecuadas para dirigirse al tejido de interés. Los diseños adecuados para lograr una profundidad de penetración de aguja máxima fija serían evidentes para los expertos en base a esta divulgación. Por supuesto, la profundidad máxima de penetración de la aguja puede estar dentro de ciertas tolerancias. La profundidad máxima de penetración de la aguja también se denomina en la presente memoria longitud efectiva de la aguja.

Como se describe en la presente memoria, el material para la administración, tal como una composición que contiene un agente activo, se precarga en el dispositivo de canulación, por lo que el dispositivo sirve como contenedor de almacenamiento para el material para la administración antes de su uso. Como se describe en la presente memoria, el dispositivo precargado se esteriliza para su uso tras la colocación y el sellado del material para la administración en el dispositivo de canulación. La esterilización se puede llevar a cabo por medio de procedimientos de esterilización establecidos, tales como el calor o la radiación ionizante. Como se describe en la presente memoria, el material para la administración se precarga en el dispositivo como un material seco que se reconstituye con un líquido que se introduce en el dispositivo antes de su uso. El dispositivo de canulación puede contener un puerto o conector en comunicación fluida con el depósito del dispositivo para facilitar la reconstitución del material para su administración dentro del dispositivo de canulación.

En la Fig. 1 se representa un dispositivo de canulación. El dispositivo comprende un cañón hueco 13, con una tapa proximal 35. Un émbolo 36 se desliza a través de la tapa. El émbolo tiene un lumen 37, a través del cual pasa un elemento tubular de cánula flexible 38. La cánula flexible 38 se fija al émbolo 36. Esta punta distal de la cánula flexible tiene una punta 39 redondeada atraumática. Un resorte de compresión del émbolo 40, proporciona una fuerza dirigida distalmente sobre el émbolo 36 y la cánula flexible 38. Una aguja biselada 8 está unida y fijada al extremo distal del cañón 13 de forma que la aguja 8 no se mueve en relación con el cañón 13 para proporcionar un control directo de la ubicación de la punta de la aguja cuando se manipula la posición del cañón 13. La cánula flexible 38 se desplaza distalmente bajo la fuerza del resorte de compresión del émbolo 40 cuando la interfaz tisular y la junta distal 23 se abren por la punta distal de la aguja 8. La interfaz tisular y la junta distal 23 están unidas al extremo distal de un elemento plegable 27. El elemento plegable 27 está unido al extremo distal del cilindro 13 y proporciona una fuerza dirigida distalmente sobre la interfaz del tejido y la junta distal 23, para de ese modo presionar la interfaz del tejido y la junta distal 23 sobre la superficie del tejido. El extremo proximal de la cánula flexible 38 termina en una interfaz tal como un conector Luer 44 para permitir la entrega de un material para administración a través de la cánula flexible 38.

En la Figura 2 se representa un dispositivo de canulación. El dispositivo está configurado como un barril hueco 13, con un cuerpo hueco 50 que reside de forma deslizante dentro del barril hueco y contiene un depósito 51 para el material que se va a administrar. El extremo distal del cuerpo del depósito 50 está conectado a un elemento tubular de cánula flexible 38. Un émbolo de depósito tubular 52 se desliza dentro del depósito y un conector, tal como un conector Luer 44, se fija en el extremo proximal del émbolo de depósito para permitir el llenado del depósito. El conector incorpora una válvula unidireccional 53 para evitar el reflujo del material a administrar tras el llenado del depósito. Un resorte de compresión del émbolo del depósito 40 proporciona la fuerza para expulsar el material a administrar.

El cuerpo del depósito 50 actúa como un émbolo dentro del barril hueco para el despliegue de la cánula tubular flexible 38. Un resorte de compresión del depósito 54 reside sobre el cuerpo del depósito 50. El resorte de compresión del depósito 54 proporciona la fuerza para desplegar la cánula flexible 38.

Una aguja biselada 8, está unida y fijada al extremo distal del cañón 13, de forma que la aguja 8 no se mueve en relación con el cañón 13 para proporcionar un control directo de la ubicación de la punta de la aguja cuando se manipula la posición del cañón 13. La cánula flexible 38 se desplaza distalmente bajo la fuerza del resorte de compresión del depósito 40 cuando la interfaz tisular y la junta distal 23 se abren por la punta distal de la aguja 8.

Como se describe en la presente memoria, la punta distal del dispositivo está compuesta por elementos plegables. En referencia al dispositivo representado en la Fig. 3 y al detalle ampliado de la punta distal del dispositivo de la Fig. 4, la punta distal está compuesta por un segmento distal, un segmento central plegable y un segmento proximal. La interfaz tisular y la junta distal 23 están dispuestas alrededor de un eje tubular distal 26. El lumen interno del eje tubular distal 26 contiene una junta interna 25 que sella el espacio entre el eje tubular distal 25 y la aguja biselada 8.

El segmento central está compuesto por uno o más segmentos 27 que funcionan como elementos plegables. Los elementos plegables 27 están unidos o integrados al eje tubular distal 26 y al eje tubular proximal 28. El eje tubular proximal 28 está conectado al cilindro 13 del dispositivo, para proporcionar un punto de anclaje para el elemento plegable e impedir el movimiento distal de la interfaz tisular y la junta distal 23. La Fig. 5 muestra el segmento distal 5 del dispositivo en un estado no plegado. La interfaz tisular y la junta distal 23 y el eje tubular distal 26 están dispuestos en el extremo de los elementos plegables 27. El eje tubular proximal 28 está anclado al cañón 13. La Fig. 6 muestra el segmento distal del dispositivo en un estado colapsado. La fuerza de avance del dispositivo en el tejido hace que los elementos plegables 27 se deformen, lo cual permite que el eje tubular distal 26 y la interfaz de tejido y la junta distal 23 se deslicen proximalmente a lo largo de la aguja 8 hacia el extremo distal del cañón 13. La punta distal 10 de la aguja 8 ha penetrado en la interfaz tisular y la junta distal 23.

Como se describe en la presente memoria, la punta distal de la aguja está configurada para dirigir el elemento tubular en un ángulo desde el eje largo de la aguja. Con referencia a la punta de la aguja representada en la Fig. 7, la punta distal de la aguja 29 puede estar curvada para dirigir el elemento tubular. Con referencia a la punta de la aguja representada en la Fig. 8, la punta distal de la aguja 30 puede tener un elemento deflector interior 31 en el lumen de la aguja en la región del bisel de la aguja. Con referencia a la punta de la aguja representada en la Fig. 9, la punta distal de la aguja 30 puede tener un elemento deflector interno localizado 32 en el lumen de la aguja en la 15 región del bisel de la aguja.

El dispositivo de canulación descrito se puede usar en combinación para canular un espacio tisular y administrar un fluido, semisólido o sólido. La configuración de la porción distal del dispositivo de canulación comprende el elemento distal que funciona como interfaz tisular y junta distal en el extremo distal de la aguja. La cánula y el depósito para el material de administración pueden estar configurados para la administración de un fluido, semisólido, sólido o implante desde la cánula. Como se describe en la presente memoria, el lumen de la cánula también puede actuar como el depósito o una porción del depósito del material para la administración.

Para su uso en el dispositivo de canulación, se puede usar un lubricante o un revestimiento lubricante para facilitar la 25 canulación. El lubricante se puede usar para revestir la cánula o el lumen de la aguja. El lubricante también se puede colocar en el lumen del elemento distal para revestir la punta de la cánula y la superficie exterior de la aguja a medida que penetra en el tejido. El extremo distal del lumen de la aguja también puede actuar como un pequeño depósito para que el lubricante revista la cánula durante el despliegue. Los lubricantes adecuados incluyen, entre otros, aceites, ceras, lípidos, ácidos grasos, polímeros y mezclas de disolventes poliméricos. Los polímeros incluyen, 30 entre otros, polímeros solubles en agua tales como el polietilenglicol y el polipropilenglicol, y polímeros lubricantes tales como el polisiloxano. Las mezclas de disolventes poliméricos incluyen, entre otros, formulaciones acuosas de polímeros solubles en agua tales como el óxido de polietileno, la polivinilpirrolidona y los glicosaminoglicanos.

El material de administración puede ser una composición fluida, semisólida o sólida de un agente activo para su administración en el espacio supracoroideo, el espacio supraciliar u otros espacios del ojo tales como la cavidad vítreo, el espacio subconjuntival, el espacio subtenoniano y el espacio subretiniano. El agente activo puede estar solubilizado o disperso en una composición fluida, semisólida o sólida. El agente activo también se puede distribuir en la composición en forma de partículas. Como se describe en la presente memoria, la composición comprende una pluralidad de partículas 45 que contienen fármaco formadas en un semisólido 46, mostrado esquemáticamente en la Fig. 10. Para la administración del semisólido en el espacio supracoroideo o supraciliar, la composición se introduce en el ojo desde la superficie externa del ojo a través de la cánula para localizar preferentemente el material en el espacio supracoroideo o supraciliar cerca del extremo distal de la cánula. Tras su colocación en el espacio supracoroideo o supraciliar, la composición semisólida se transforma, degrada o disuelve en partículas individuales que contienen el fármaco y que pueden migrar en el espacio para distribuir el agente activo. La masa semisólida de partículas de fármaco permite inyectar una gran cantidad de fármaco en un volumen muy pequeño para evitar un aumento agudo de la presión intraocular tal como ocurre con la administración de una cantidad equivalente de fármaco suspendido en un fluido. La formulación semisólida permite administrar una cantidad eficaz de fármaco en el intervalo de 5 a 50 microlitros, 10 a 40 microlitros o 15 a 35 microlitros.

Como se describe en la presente memoria, la composición comprende una pluralidad de partículas que contienen fármaco 47 formadas en un sólido formado 48, que se muestra esquemáticamente en la Figura 11A y la Figura 11B. 50 El sólido formado 48 que comprende la pluralidad de partículas 47 que contienen fármaco puede tener forma de tapón, tubo o cilindro. Como se describe en la presente memoria, el sólido formado es un cuerpo alargado con un diámetro aproximado al diámetro interior de la cánula usada para la colocación del sólido formado en el espacio tisular. El diámetro puede oscilar entre 0,60 mm y 0,159 mm. Dependiendo de la dosis de agente activo y del contenido de agente activo de las partículas, el sólido formado puede tener una longitud comprendida entre 1 mm y 55 50 mm (por ejemplo, entre 1 mm y 25 mm). Tras su colocación en el espacio supracoroideo o en el espacio supraciliar, la composición sólida formada se transforma, degrada o disuelve en partículas individuales que contienen agente activo y que pueden migrar en el espacio. La masa sólida de partículas formada permite inyectar una gran cantidad de agente activo en un volumen muy pequeño para evitar un aumento agudo de la presión intraocular tal como el que se produce con la administración de una cantidad equivalente de agente activo suspendido en un fluido. El volumen del sólido formado inyectado puede oscilar entre 0,1 microlitros y 10 microlitros 60 (por ejemplo, entre 0,1 y 5 microlitros).

Las partículas de agente activo pueden estar en forma de un intervalo de tamaño seleccionado de cristales del agente activo. Las partículas de agente activo pueden estar en forma de microesferas por medio de la fabricación del agente activo en forma de partículas esféricas o por medio de la formulación del agente activo con un polímero y la fabricación de microesferas a partir de la combinación. Las microesferas que contienen agente activo se pueden fabricar por cualquiera de los medios conocidos para la fabricación de microesferas, tales como el secado por pulverización, la emulsión o la coacervación. El uso de un polímero no tóxico para mantener el agente activo dentro de las microesferas permite adaptar la tasa de liberación del agente activo en función de la composición del polímero, el contenido de agente activo y el tamaño de las microesferas. Las microesferas con un contenido de agente activo del 10 a 90% en peso pueden proporcionar una liberación adecuada. El uso de polímeros de solubilidad seleccionada permite incorporar a las microesferas agentes activos tanto solubles como insolubles en agua. Los polímeros adecuados incluyen, entre otros, polímeros hidrosolubles no tóxicos tales como la polivinilpirrolidona, la polivinilpirrolidona-coacetato de vinilo, el alcohol polivinílico, el polietilenglicol y el óxido de polietileno, polímeros biodegradables tales como el polihidroxibutirato, la polidioxanona, el poliortoéster, la policaprolactona, copolímeros de policaprolactona, ácido poli-láctico, ácido poli-glicólico, copolímeros de ácido poliláctico-glicólico y copolímeros de ácido poli-láctico-glicólico-óxido de etileno, y polímeros biológicos tales como gelatina, colágeno, glicosaminoglicanos, celulosa, celulosa químicamente modificada, dextrano, alginato, quitina y quitina químicamente modificada.

Alternativamente, se pueden preparar partículas de agente activo de forma aproximadamente esférica u otras formas uniformes por medio de molienda de partículas de agente activo más grandes o por medio de cristalización controlada. Las partículas de agente activo y las microesferas que contienen agente activo también se pueden revestir individualmente con una capa de polímero para formar partículas de agente activo con un revestimiento superficial externo o un revestimiento de barrera. Los revestimientos pueden comprender polímeros hidrosolubles no tóxicos, incluidos, entre otros, la polivinilpirrolidona, la polivinilpirrolidona-coacetato de vinilo, el alcohol polivinílico, el polietilenglicol y el óxido de polietileno, polímeros biodegradables tales como el polihidroxibutirato, la polidioxanona, el poliortoéster, el ácido poliláctico, el ácido poliglicólico, los copolímeros de ácido poliláctico-glicólico, los copolímeros de ácido poliláctico-glicólico con terminación ácida, copolímeros de ácido poliláctico-glicólico-óxido de etileno, copolímeros de ácido poliláctico-polietilenglicol, policaprolactona, copolímeros de policaprolactona y copolímeros de policaprolactona-polietilenglicol, y materiales biológicos tales como gelatina, colágeno, glicosaminoglicanos, celulosa, celulosa modificada químicamente, dextrano, alginato, quitina, quitina modificada químicamente, lípidos, ácidos grasos y esteroles.

Como se describe en la presente memoria, la pluralidad de partículas que contienen el agente activo se forma en un sólido o semisólido con un excipiente. Los excipientes adecuados incluyen, entre otros, polímeros hidrosolubles no tóxicos tales como la polivinilpirrolidona, la polivinilpirrolidona-coacetato de vinilo, el alcohol polivinílico, el polietilenglicol y el óxido de polietileno, polímeros biodegradables tales como el polihidroxibutirato, la polidioxanona, el poliortoéster, la policaprolactona, copolímeros de policaprolactona, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico-glicólico y copolímeros de ácido poliláctico-glicólico-óxido de etileno, y materiales biológicos tales como gelatina, colágeno, glicosaminoglicanos, celulosa, celulosa modificada químicamente, dextrano, alginato, quitina y quitina modificada químicamente. La composición sólida o semisólida se puede formular con una mezcla de diferentes excipientes. Las partículas que contienen el agente activo se mezclan con el excipiente en un disolvente adecuado que disuelve o forma una dispersión del excipiente, pero no extrae el fármaco de las partículas ni disuelve las partículas. Como se describe en la presente memoria, una composición semisólida se inyecta como mezcla, dispersión o suspensión con un disolvente. Como se describe en la presente memoria, la composición sólida o semisólida se forma en un molde o se extruye y se deja secar para formar un sólido de las dimensiones deseadas para su administración. Ideal para la administración de la composición sólida o semisólida formada es una forma alargada con un diámetro exterior dimensionado para encajar dentro del lumen de una cánula de diámetro pequeño, calibre 20 o menor, correspondiente a 0,60 mm de diámetro o menor. Como se describe en la presente memoria, la composición sólida o semisólida formada tiene un diámetro exterior dimensionado para encajar en el lumen de una cánula de calibre 25 o menor, correspondiente a un diámetro de 0,26 mm o menor.

Como se describe en la presente memoria, la composición semisólida se seca, tal como por medio de liofilización o secado al aire, para rehidratarla antes de la administración. La composición semisólida puede contener excipientes que faciliten la reconstitución, tales como sales, azúcares, polímeros solubles en agua y tensioactivos. Como se describe en la presente memoria, las partículas que contienen el agente activo tienen un tamaño inferior al diámetro interior de la cánula para permitir un empaquetamiento estrecho de las partículas dentro de un sólido o semisólido formado para mejorar las propiedades mecánicas. Tales partículas que contienen agentes activos tendrían un diámetro promedio en el intervalo de 5 a 100 micrómetros, por ejemplo de 10 a 50 micrómetros, y pueden comprender una mezcla de diámetros para facilitar un empaquetamiento estrecho. El diámetro medio o mediano de las partículas puede estar comprendido entre 5 y 100 micrómetros, por ejemplo entre 10 y 50 micrómetros, entre 10 y 40 micrómetros, entre 10 y 30 micrómetros o entre 10 y 20 micrómetros. La dispersión y migración de las partículas que contienen el agente activo son deseadas para promover una distribución uniforme de las partículas en el ojo. La disolución del excipiente y la liberación resultante de las partículas que contienen el agente activo se pueden desencadenar por la absorción de fluido del espacio tisular, por ejemplo debido, al entorno iónico o a la temperatura del entorno. Como se describe en la presente memoria, el excipiente comprende un lípido o ácido graso con una temperatura de fusión entre la temperatura ambiente y la temperatura del espacio de los tejidos oculares,

aproximadamente 37 grados centígrados (por ejemplo, una temperatura de fusión entre 21 y 37 grados centígrados, entre 25 y 37 grados centígrados, o entre 30 y 35 grados centígrados). La velocidad de liberación del agente activo individual que contiene partículas de la composición sólida o semisólida se puede adaptar por medio de la adición de agentes hidrófilos o anfifílicos que aumenten la velocidad de disolución de los excipientes de la composición sólida o semisólida. La liberación del agente activo que contiene las partículas se puede producir a lo largo de horas, días o semanas, dependiendo de la cantidad y composición del material de administración. Por ejemplo, un máximo (o mínimo, dependiendo de la formulación) del 50% del agente activo que contiene partículas se puede liberar después de 1 hora, 6 horas, 12 horas, 1 día, 3 días o 1 semana.

La composición sólida o semisólida puede actuar por medio del entorno iónico del espacio tisular para proporcionar la disolución, tal como pueden proporcionar los polímeros reticulados iónicamente tales como el alginato de sodio. La composición sólida o semisólida se puede activar para la disolución en el espacio tisular por temperatura, tal como con lípidos y ácidos grasos con una temperatura de fusión superior a la temperatura ambiente, aproximadamente 20 grados centígrados, e inferior o igual a la temperatura dentro del espacio tisular ocular, aproximadamente 37 grados centígrados. Tales lípidos y ácidos grasos incluyen, pero no se limitan a, ácido cáprico, ácido erúcico, 1,2-dinervonoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina, y 1,2-dipentadecanoil-sn-glicero-3-fosfocolina y mezclas de los mismos.

Debido al pequeño tamaño de las partículas que contienen el agente activo, la liberación de agente activo de las partículas puede ser demasiado rápida para proporcionar un efecto sostenido del agente activo después de la administración al ojo. Es un objeto de la divulgación proporcionar partículas que contengan agente activo con cinética de liberación prolongada (es decir, formulaciones de liberación controlada). Como se describe en la presente memoria, el agente activo se incorpora a una matriz polimérica que crea una vía de difusión deficiente para el fármaco, para de ese modo ralentizar la liberación del agente activo en comparación con el agente activo sin una matriz polimérica. Como se describe en la presente memoria, la partícula que contiene el agente activo está revestida con una barrera, tal como un polímero u otro compuesto. El material de barrera suele tener propiedades químicas diferentes a las del agente activo, de forma que el agente activo no es fácilmente soluble a través del revestimiento de barrera y se ralentiza la liberación del agente activo en comparación con la partícula que contiene el agente activo sin revestimiento de barrera. Un procedimiento para la selección del revestimiento de barrera es un material con un coeficiente de partición o log P diferente al del agente activo, con una mayor diferencia que proporciona una mayor barrera a la liberación del agente activo. Como se describe en la presente memoria, las partículas individuales de un agente activo, se revisten con un revestimiento de barrera de mayor solubilidad en agua o log P disminuido en comparación con el agente activo para formar un revestimiento de barrera en cada partícula. Los materiales de barrera pueden incluir, entre otros, copolímeros de ácido láctico-glicólico con terminación ácida, copolímeros de ácido poliláctico-polietilenglicol y copolímeros de policaprolactona-polietilenglicol. Como se describe en la presente memoria, las partículas individuales de un agente activo se revisten con un revestimiento de barrera de solubilidad en agua disminuida o log P aumentado en comparación con el agente activo para formar un revestimiento de barrera en cada partícula que incluye, entre otros, un polímero hidrófobo, lípido, ácido graso o esterol. Las partículas de agente activo se pueden revestir por cualquiera de los medios conocidos para el revestimiento de partículas, por ejemplo, secado por pulverización, pulverización electrostática o deposición química. Como se describe en la presente memoria, mostrado esquemáticamente en las Fig. 11A y Fig. 11B, el material sólido o semisólido 48 formado comprende una pluralidad de partículas de agente activo 47 encapsuladas o revestidas con un material de barrera 49, tal como un polímero soluble u otro revestimiento, para modificar las características de liberación del agente activo y/o las propiedades mecánicas.

Aunque el agente activo de la composición está contenido principalmente en la pluralidad de partículas, también se puede formular algún agente activo en el excipiente. El agente activo del excipiente puede actuar para evitar la extracción o difusión del agente activo de las partículas durante el procesamiento o el almacenamiento. El agente activo en el excipiente también puede actuar para proporcionar un componente de liberación rápida a la formulación del agente activo para iniciar el efecto terapéutico del agente activo, para de ese modo permitir al mismo tiempo que el agente activo en las partículas proporcione un suministro sostenido para mantener el efecto del tratamiento.

Como se describe en la presente memoria, la composición de agente activo comprende un agente activo y un excipiente que comprende un material biodegradable o bioerodible. El material biodegradable o bioerodible puede estar compuesto, por ejemplo pero no limitado a, polihidroxibutirato, polidioxanona, poliortoéster, policaprolactona, copolímero de policaprolactona, copolímero de policaprolactona-polietilenglicol, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímero de ácido poliláctico-glicólico, copolímero de ácido poliláctico-glicólico con terminación ácida o copolímero de ácido poliláctico-glicólico y óxido de etileno, gelatina, colágeno, glicosaminoglicano, celulosa, celulosa modificada químicamente, dextrano, alginato, quitina, quitina modificada químicamente, lípido, ácido graso o esterol. El agente activo se puede dispersar en el material biodegradable o bioerodible como una dispersión sólida amorfá. El agente activo puede estar disperso en el material biodegradable o bioerodible en forma de una pluralidad de cristales de agente activo. El agente activo se puede dispersar en el material biodegradable o bioerodible tanto en forma de dispersión sólida amorfá como en forma de cristales de agente activo. La composición del agente activo tiene forma de cuerpo sólido alargado o semisólido para su administración en el espacio tisular ocular. La liberación del agente activo de la composición permite que el agente activo se difunda en los tejidos del ojo y se puede ver favorecida por el flujo de fluido en el espacio tisular. En el caso en que el agente activo esté en forma de dispersión amorfá sólida, el material biodegradable o bioerodible se selecciona para proporcionar las características deseadas de carga y

liberación del agente activo. En el caso en que el agente activo esté en forma de cristales dispersos, la cantidad de agente activo, las características del material biodegradable o bioerodible y la forma cristalina del agente activo se pueden seleccionar para proporcionar las características deseadas de carga y liberación del agente activo. Los cristales de agente activo también se pueden revestir con un excipiente para reducir la velocidad de liberación del agente activo de la composición de agente activo. Como se describe en la presente memoria, la composición tiene una liberación prolongada del agente activo. La elución del agente activo de la composición puede tener una semivida comprendida entre 14 y 180 días, 21 y 90 días o 30 y 60 días.

Una variedad de fármacos como agentes activos pueden ser administrados por la presente divulgación al ojo para el tratamiento de enfermedades y condiciones oculares que incluyen inflamación, infección, degeneración macular, degeneración retinal, neovascularización, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma y edema. Los fármacos útiles incluyen, entre otros, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, inhibidores de VEGF, inhibidores de PDGF, agentes anti-TNF alfa, inhibidores de mTOR, terapias celulares, agentes neuroprotectores, agentes antihipertensivos, antihistamínicos, aminosteroles y terapéuticas basadas en ácidos nucleicos. Los fármacos se pueden presentar en forma de soluciones solubles, suspensiones, geles, semisólidos, microesferas, sólidos formados o implantes.

Como se describe en la presente memoria, el agente activo se precarga en el dispositivo antes de su uso durante el tiempo de fabricación. La fuente de fuerza para proporcionar una fuerza de despliegue a la cánula se puede activar justo antes o simultáneamente a su uso. Como se describe en la presente memoria, la activación se logra por medio de un mecanismo para precargar el elemento de fuerza, tal como la compresión de un resorte, desde el exterior del dispositivo, tal como por medio de un mango proximal móvil unido al émbolo. Como se describe en la presente memoria, la fuente de fuerza se precarga durante la fabricación y la fuerza precargada se estabiliza por medio de un mecanismo de parada. Antes o simultáneamente al uso, el mecanismo de parada se libera, para de ese modo ejercer la fuerza de despliegue sobre la cánula antes del contacto o la penetración en el ojo, y el despliegue de la cánula se desencadena por el avance de la aguja en el ojo.

Como se ha señalado, una variedad de fármacos como agentes activos pueden ser administrados por la presente divulgación al ojo para el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones oculares que incluyen inflamación, infección, degeneración macular, degeneración retiniana, neovascularización, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma y edema. Los fármacos útiles incluyen, entre otros, esteroides tales como los corticosteroides, entre los que se incluyen la dexametasona, la fluocinolona, el loteprednol, el difluprednato, la fluorometolona, la prednisolona, la medrisona, la triamcinolona, la betametasona y la rimexolona; antiinflamatorios no esteroideos, tales como los derivados de los ácidos salicílico, indol acético, aril acético, aril propiónico y enólico, incluidos el bromfenaco, el diclofenaco, el flurbiprofeno, el ketorolaco trometamina y el nepafenaco; antibióticos tales como azitromicina, bacitracina, besifloxacina, ciprofloxacina, eritromicina, gatifloxacina, gentamicina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, sulfacetamida y tobramicina; Inhibidores del VEGF, tales como inhibidores de la tirosina cinasa, anticuerpos contra el VEGF, fragmentos de anticuerpos contra el VEGF, proteínas de fusión de unión al VEGF; inhibidores del PDGF, anticuerpos contra el PDGF, fragmentos de anticuerpos contra el PDGF, proteínas de fusión de unión al PDGF; agentes anti-TNF alfa, tales como anticuerpos anti-TNF alfa, fragmentos de anticuerpos anti-TNF alfa y proteínas de fusión de unión a TNF, incluidos infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab; inhibidores de mTOR, tales como sirolimus, análogos de sirolimus, Everolimus, Temsirolimus e inhibidores de la cinasa mTOR; terapias celulares, tales como células mesenquimales o células transfectadas para producir un compuesto terapéutico; agentes neuroprotectores tales como antioxidantes, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la NOS, moduladores sigma-1, antagonistas AMPA, bloqueantes de los canales de calcio e inhibidores de las histona-deacetilasas; agentes antihipertensivos tales como análogos de las prostaglandinas, betabloqueantes, agonistas alfa e inhibidores de la anhidrasa carbónica aminosteroles, tales como la escualamina; antihistamínicos, tales como los antagonistas del receptor H1 y los antagonistas del receptor H2 de la histamina; y terapias basadas en ácidos nucleicos, tales como vectores génicos, plásmidos, ARN guía y ARNs.

Como se describe en la presente memoria, se proporciona la composición farmacéutica de la divulgación para su uso en medicina, en particular para su uso en medicina ocular. También se describe la composición farmacéutica de la divulgación para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección ocular. La enfermedad o afección ocular puede ser inflamación, infección, degeneración macular, degeneración retiniana, neovascularización, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma o edema. Como se describe en la presente memoria, la composición farmacéutica se administra a través de una cánula, en particular una cánula colocada por el dispositivo de canulación de la presente divulgación.

Un aspecto incluye el uso de una composición farmacéutica en el tratamiento de una enfermedad o afección ocular. Por lo tanto, tales usos también incluyen el uso de una composición farmacéutica en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección ocular.

Como se describe en la presente memoria, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o afección ocular por medio de la administración de una composición farmacológica al ojo, por ejemplo al espacio supracoroideo o al espacio supraciliar, por medio de un dispositivo de canulación de la presente divulgación. Este procedimiento no es conforme a la invención y se presenta únicamente a título ilustrativo.

La composición del fármaco se puede disolver o transformar en una pluralidad de partículas que contienen fármaco y que migran desde el lugar de administración (por ejemplo, el espacio supracoroideo o el espacio supraciliar) después de la administración. La enfermedad o afección ocular puede ser inflamación, infección, degeneración macular, degeneración retiniana, neovascularización, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma o edema.

- 5 También se describe un kit de piezas que comprende el dispositivo de canulación descrito en la presente memoria y la composición farmacéutica de la divulgación. La composición farmacéutica se puede suministrar precargada en el dispositivo de administración. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede proporcionar como una pluralidad de formas de dosificación discretas adecuadas para su inserción en el dispositivo de administración. Por lo tanto, un kit también puede proporcionar la composición farmacéutica descrita en forma de una pluralidad de formas de dosificación discretas junto con el dispositivo de canulación.
- 10

A continuación se describe un número de ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitativos del alcance de la invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1. Dispositivo de canulación para la colocación de una cánula flexible en el espacio supracoroideo

- 15 Se fabricó un dispositivo para desplegar una cánula flexible en el espacio supracoroideo o supraciliar del ojo. Se fabricó un elemento de cilindro por medio del corte del extremo proximal de una jeringa de insulina de 0,5 ml a una longitud de cilindro de 30 mm. Se retiró la aguja integral del cilindro para permitir la colocación de agujas Luer estándar. La punta distal del cilindro se cortó dejando una sección restante del cono Luer capaz de sujetar con seguridad una aguja de cubo Luer. Se fabricó una tapa de extremo de barril con un tornillo de cabeza hueca de 10 a 20 32 de nailon con una longitud de rosca de 4,5 mm. Se perforó un orificio pasante de 1,86 mm de diámetro a través de la tapa para permitir que el émbolo se deslizara libremente a través de la tapa. Se fabricó un eje de émbolo a partir de una varilla tubular de acero inoxidable revestida de teflón con un diámetro exterior de 1,8 mm y un diámetro interior de 0,8 mm y una longitud de 43 mm. El extremo distal del vástago se redujo a un diámetro de 1,74 mm y se encajó a presión en el vástago una arandela de acero inoxidable de 4,1 mm de diámetro exterior, 1,70 mm de diámetro interior y 0,5 mm de espesor para proporcionar un tope distal al resorte del émbolo. El extremo proximal del vástago se perforó hasta alcanzar un diámetro de 1,55 mm. Se colocó un resorte de compresión con un diámetro exterior de 3,1 mm y un diámetro de alambre de 0,18 mm y una longitud de 31,8 mm sobre el eje del émbolo y, a continuación, se deslizó la tapa del extremo del cañón sobre el eje del émbolo proximal al resorte. El conjunto del émbolo se colocó en la carcasa del cañón y la tapa del extremo se encajó a presión en el extremo proximal del cañón, para asegurar el conjunto del émbolo dentro del cañón.
- 25

Se fabricó una aguja deflectora a partir de una aguja hipodérmica de pared delgada de calibre 27 × 13 mm. La punta distal de la aguja se dobló hacia el bisel para crear una superficie interior en forma de rampa. La parte posterior de la aguja, opuesta al bisel original, se afiló de forma similar a la punta de una lanceta de aguja estándar con biseles primario y secundario para obtener una punta afilada para la penetración en el tejido. Un tubo de pared delgada de calibre 24 y 3 cm de longitud se encajó a presión en el centro de la aguja haciendo tope con el extremo proximal de la aguja de calibre 27. El tubo de calibre 24 actuó como tubo de soporte para evitar que la cánula flexible se dobrara durante el despliegue. El conjunto de la aguja se montó en el conjunto del cañón.

30

35 Se fabricó una cánula flexible. El vástago de la cánula estaba formado por un segmento proximal de tubo de polímero PEBAK de dureza Shore 72D de 50 mm de longitud con un diámetro interior de 0,30 mm y un diámetro exterior de 0,38 mm. El extremo proximal del segmento proximal estaba unido a un adaptador de tubo Luer romo de calibre 30. Un segmento distal de tubo de polímero de poliolefina de 75 mm de longitud con un diámetro interior de 0,12 mm y un diámetro exterior de 0,20 mm se unió adhesivamente al extremo distal del segmento proximal. Se insertó un alambre de refuerzo de níquel-titanio (Nitinol) de 0,75 mm de diámetro en la cánula flexible para proporcionar capacidad de empuje al tubo de la cánula distal de pared fina. El extremo distal de la cánula se formó en una punta redondeada y atraumática mediante el uso de un adhesivo cianoacrílico. La cánula flexible se introdujo a través del conjunto de émbolo y aguja y, a continuación, se fijó en el extremo proximal del eje del émbolo. Cuando estaba completamente desplegada, la cánula flexible se extendía 15 mm más allá de la punta de la aguja.

40

45 Se incorporó al dispositivo un mecanismo de seguridad para evitar la activación prematura del émbolo por la fuerza del resorte del émbolo. Se hicieron en el émbolo dos ranuras poco profundas separadas 180 grados y perpendiculares al eje del émbolo a una distancia de 19 mm de la punta distal. La distancia entre las caras de las ranuras era de 1,5 mm. Se fabricó un clip de sujeción a partir de chapa de latón con una anchura de 6,3 mm y una longitud de 18 mm. En el clip de fijación se mechanizó una ranura de 1,6 mm de anchura y 8,8 mm de longitud. La ranura se cortó en el centro del lado corto del clip de fijación y atravesando en la dirección del eje largo.

50

55 Se fabricó una interfaz tisular cilíndrica moldeada y un elemento de sellado distal a partir de caucho de silicona durómetro 70 Shore A. El elemento distal tenía una longitud de 3,7 mm y un diámetro de 1,75 mm. El elemento distal tenía un lumen de 2,7 mm de longitud y 0,38 mm de diámetro. El extremo distal del lumen del elemento distal estaba configurado con una forma biselada que se ajustaba al extremo distal de la aguja. El elemento de sellado distal se fijó a la punta distal de la aguja de forma que el bisel de la aguja estuviera en contacto con el bisel del lumen a fin de

sellarse la punta distal de la aguja. La sección no biselada del lumen actuó como un sello deslizante en el eje de la aguja y proporcionó suficiente fuerza de fricción contra el eje de la aguja para mantener la punta distal contra la superficie del ojo durante el avance de la aguja a través de la junta distal de 1 mm de espesor.

5 Para su uso, el émbolo se retrajo para de ese modo comprimir el resorte del émbolo y retirar la cánula flexible hasta que las ranuras del émbolo quedaron expuestas proximalmente a la tapa del extremo. El clip de fijación se colocó sobre el émbolo de forma que la ranura del clip de fijación encajara en las ranuras del eje del émbolo. A continuación, el clip de fijación se sujetaba contra la superficie del extremo proximal de la tapa por la fuerza del resorte, para impedir el movimiento del émbolo.

10 Se llenó una jeringa de 1 cc con 0,5 ml de solución de fluoresceína al 0,01%. La jeringa se conectó al conector Luer hembra del extremo proximal de la cánula. Se preparó un ojo porcino de cadáver inflando la cámara posterior a una presión de aproximadamente 20 mm Hg. Se eligió un punto de penetración de 4 mm posterior al limbo ocular para insertar la aguja del dispositivo y desplegar la cánula flexible. Se retiró el clip de sujeción del eje del émbolo. La interfaz tisular y la junta distal se colocaron contra la superficie escleral y, a continuación, se hizo avanzar la punta de la aguja a través de la junta distal y dentro de los tejidos con el bisel de la aguja orientado hacia la parte posterior del ojo. Una vez que el lumen de la aguja alcanzó el espacio supracoroideo, la cánula quedó libre para salir de la aguja y fue desplegada por la varilla de empuje bajo la fuerza del resorte del émbolo. Una vez que se observó que el émbolo se había activado, se inyectaron 0,05 ml de fluoresceína a través de la cánula flexible y en el espacio supracoroideo. Se llevó a cabo una incisión radial sobre la ubicación de la cánula flexible, a través de la esclerótica para exponer el espacio supracoroideo. Una vez que se entró en el espacio, se observó que la solución de fluoresceína escapaba del espacio y un nuevo corte permitió la visualización directa del vástago de la cánula flexible en el espacio supracoroideo.

Ejemplo 2. Dispositivo de canulación para la colocación de una cánula flexible en el espacio supracoroideo

Se fabricó un dispositivo. El dispositivo comprendía un elemento de cánula, una aguja con una junta distal, un elemento de soporte de la cánula, un elemento de fuerza y un cuerpo de alojamiento.

25 El elemento de la cánula se fabricó para que consistiera en un segmento tubular flexible distal, un tubo de conexión y un adaptador Luer proximal para completar la vía de flujo del material a administrar. El elemento tubular flexible distal se fabricó con tubo PEBAK de dureza 72D de 75 mm de longitud con un diámetro interior de 0,12 mm y un diámetro exterior de 0,18 mm. El extremo proximal de la cánula flexible se introdujo a través de un tubo de soporte de poliimida de 25 mm de longitud con un diámetro interior de 0,18 mm y un diámetro exterior de 1,59 mm, de forma que 20 mm de la cánula flexible se extendían proximalmente desde el tubo de soporte. Se fabricó un resorte de soporte con alambre de aleación de níquel y titanio (Nitinol) de 0,1 mm de diámetro. El resorte soporte tenía una longitud de 25 mm y un diámetro interior de 0,2 mm. El resorte estaba enrollado con un paso de 0,48 mm y tenía los extremos cerrados. El resorte de nitinol se moldeó por medio de la aplicación de aire caliente a 480 °C. El resorte de soporte se colocó sobre el tubo de soporte de poliimida. El tubo de soporte y el resorte impidieron que la cánula flexible se colapsara o se doblara dentro del elemento de soporte de la cánula. El extremo proximal de la cánula flexible se unió dentro de un tubo de polieteteracetona (PEEK) de 10 mm de longitud con un diámetro interior de 0,17 mm y un diámetro exterior de 1,59 mm, con 10 mm del tubo flexible que se extiende proximalmente desde el tubo de PEEK. Se colocó un tubo de conexión de polietileno de 250 mm de longitud con un diámetro interior de 0,28 mm y un diámetro exterior de 0,61 mm sobre el extremo distal expuesto de la cánula flexible y se unió al tubo de PEEK.

40 La aguja se fabricó a partir de una aguja de pared fina de calibre 27 y 32 mm de longitud. La aguja se unió adhesivamente a un conector Luer de polietileno con la punta biselada de la aguja que se extiende 3 mm desde el extremo distal del conector. La junta distal se fabricó con elastómero de silicona durómetro 50A moldeado, con una longitud de 3 mm y un diámetro exterior de 0,75 mm. El extremo proximal se configuró con un orificio ciego de 2,1 mm de longitud y 0,3 mm de diámetro y con un extremo distal plano. La junta distal se colocó en la aguja en la última etapa del montaje del dispositivo.

45 El elemento de soporte de la cánula se fabricó a partir de un tubo distal, un tubo conector y un tubo proximal. El tubo distal se fabricó con tubo de PEEK de 30 mm de longitud, con un diámetro interior de 0,5 mm y un diámetro exterior de 1,59 mm. El tubo proximal del elemento de apoyo se fabricó con tubo de acero inoxidable de 110 mm de longitud, con un diámetro interior de 1,32 mm y un diámetro exterior de 1,57 mm. El tubo conector del elemento de soporte se fabricó con tubo de acetal (Delrin) de 25 mm de longitud, con un diámetro interior de 1,59 mm y un diámetro exterior de 3,2 mm. El extremo proximal del tubo conector del elemento de apoyo se perforó hasta un diámetro de 1,9 mm para aceptar el extremo distal de un tubo de apoyo del resorte del elemento de fuerza. El tubo distal del elemento de soporte se colocó sobre la cánula flexible y se unió a tope con el tubo PEEK de la cánula, para revestir el segmento que contiene el tubo de soporte y el resorte de soporte. El tubo de soporte proximal se colocó sobre el tubo de conexión de la cánula y se unió adhesivamente al tubo PEEK de la cánula. El tubo conector del elemento de soporte se colocó sobre las uniones del tubo distal, el tubo PEEK de la cánula y el tubo de soporte proximal, para de ese modo mantener unido el conjunto.

50 El elemento de fuerza se fabricó a partir de un tubo de soporte de resorte, un resorte de compresión y un tope

- proximal ajustable. El tubo de soporte del resorte del elemento de fuerza se fabricó con tubo de acero inoxidable de 140 mm de longitud, con un diámetro interior de 1,6 mm y un diámetro exterior de 2 mm. El resorte de compresión se fabricó con alambre de acero inoxidable templado para resortes de 0,26 mm de diámetro. El resorte de compresión tenía una longitud de 100 mm, un diámetro interior de 2,6 mm y un paso de 1,4 mm con extremos cerrados. El tope ajustable se fabricó a partir de un tornillo de cabeza hueca de nailon de 10 a 32 de 38 mm de longitud con un orificio de 2,2 mm de diámetro taladrado a través del eje. El tubo de soporte del resorte se colocó sobre el tubo de conexión de la cánula de polietileno y se encajó a presión en el extremo proximal del tubo conector del elemento de soporte de la cánula de Delrin, para de ese modo completar un subconjunto formado por el elemento de la cánula, el elemento de soporte de la cánula y el tubo de soporte del resorte.
- 5 10 El cuerpo de alojamiento se construyó a partir de un cuerpo distal y proximal fabricados a partir de cuerpos de jeringa de 1 mm de policarbonato modificado. El cuerpo distal se modificó por medio del corte de los rebordes de los dedos y el taladrado y enroscado del extremo proximal con una rosca de 5/16 a 18 de 8 mm de profundidad. Se conservó el conector Luer lock distal de la jeringa. El cuerpo proximal se modificó por medio del corte de los rebordes de los dedos y el taladrado y enroscado del extremo proximal con una rosca de 10 a 32 de 19 mm de profundidad. 15 El extremo distal del cuerpo proximal se mecanizó hacia abajo y se roscó a una rosca de 5/16 a 18 de 7,6 mm de longitud. De esta manera, los cuerpos distal y proximal se unieron a través de las porciones roscadas de 5/16 a 18 para el montaje del dispositivo.
- 20 El dispositivo se ensambló por medio de la colocación del elemento de la cánula, el elemento de soporte de la cánula y el subconjunto del tubo de soporte del resorte del elemento de fuerza en la carcasa distal. El resorte de compresión se colocó sobre el tubo de soporte del resorte y la carcasa proximal se fijó al alojamiento distal. El extremo distal de la cánula flexible se introdujo en el lumen de la aguja y el conector Luer de la aguja y la aguja se acopló al conector Luer de la carcasa distal. El extremo proximal de la aguja se deslizó dentro del tubo distal de PEEK del elemento de soporte de la cánula. El extremo proximal de la aguja se apoyó en el resorte de soporte de la cánula. El tope ajustable del elemento de fuerza se colocó sobre el tubo conector de la cánula y se enroscó en el extremo proximal de la carcasa proximal. Se insertó un adaptador de aguja Luer de calibre 30 en el extremo proximal del tubo conector de la cánula para permitir la conexión de una jeringa para la administración del material a administrar.
- 25 Con el mecanismo en la configuración desplegada, la cánula flexible fue configurada para extenderse 12 mm desde la punta distal de la aguja. El tope ajustable se enroscó en el conjunto de forma que el resorte de compresión del elemento de fuerza tuviera la fuerza suficiente para superar la compresión del resorte de soporte de la cánula, para permitir el despliegue de la cánula cuando se activó el dispositivo. El extremo proximal de la varilla de soporte del elemento de fuerza sobresalía del extremo proximal del tope ajustable. Se colocó temporalmente sobre la varilla de soporte del elemento de fuerza una junta tórica de silicona con ajuste hermético. La junta tórica se usó para mantener el mecanismo en la configuración retraída mientras se colocaba la junta distal sobre la punta de la aguja. 30 35 Se retiró la junta tórica, con lo que el dispositivo quedó listo para su despliegue.
- 30 Se llenó una jeringa de 0,25 ml con 100 microlitros de solución de fluoresceína al 0,1% y se acopló al conector Luer proximal del dispositivo. Se preparó un ojo porcino de cadáver inflándolo a una presión de 17 mm Hg. La junta distal del dispositivo se colocó contra la esclerótica en la pars plana, aproximadamente 6 mm por detrás del limbo. El dispositivo se colocó en un ángulo de aproximadamente 30 grados desde la superficie del globo con la abertura del bisel de la aguja dirigida hacia atrás. Se avanzó el dispositivo, para permitir que la punta de la aguja penetrara en la junta distal y entrara en los tejidos esclerales. Cuando la punta de la aguja alcanzó el espacio supracoroideo, la cánula flexible avanzó bajo la fuerza del resorte de compresión del elemento de fuerza. Tras el despliegue, se injectó la solución de fluoresceína a través del dispositivo. El dispositivo fue retirado y apartado. Se llevó a cabo un corte escleral desde el área de penetración de la aguja y se extendió posteriormente hacia la región objetivo para el extremo distal de la cánula desplegada. La disección reveló la solución de fluoresceína en el espacio supracoroideo.
- 40 45 **Ejemplo 3. Interfaz de tejido de baja fuerza de sellado**
- Las interfaces tisulares se fabricaron de manera similar a las descritas en el Ejemplo 1. Se fabricaron dos diámetros exteriores diferentes de interfaz tisular: 1,75 mm de diámetro y 2,50 mm de diámetro. Se fabricaron muestras de cada diámetro de interfaz tisular mediante el uso de cuatro durómetros diferentes de elastómero de silicona líquida, Shore 10A, 30A, 50A y 70A.
- 50 Se preparó un montaje experimental para determinar la fuerza de sellado de las diferentes muestras de la interfaz tisular. Se colocó un segmento de tubo PEEK de 8,3 mm de longitud sobre una aguja hipodérmica de pared fina de calibre 27 × 13 mm para que sirviera de tope y no permitiera que los sellos tisulares se desplazaran proximalmente durante la prueba. A continuación, se colocó sobre la punta de la aguja un sello de tejido que se estaba probando. La longitud del tubo PEEK se dimensionó de forma que permitiera que aproximadamente la mitad de la sección biselada de la aguja sobresaliera a través de la superficie distal de la interfaz tisular. Se usó una superficie de prueba consistente en una almohadilla de elastómero de silicona con un durómetro de Shore 50A y 3,2 mm de espesor. La aguja se montó en un conector en T que, a su vez, se montó en el eje de un dinámometro digital con una capacidad de 250 N montado en un banco de pruebas motorizado. La pata lateral del conector en T se conectó a un tramo de tubo y, a continuación, a un conector Luer y a una válvula de tres vías. Se conectó a la válvula una jeringa de 10 cc

5 llena de agua. La jeringa se sujetó verticalmente con un soporte anular. Las pruebas se llevaron a cabo mediante el uso de dos presiones constantes diferentes que se generaron aplicando pesos fijos de 1030 y 1656 gramos, respectivamente, a la pestaña del dedo del émbolo de la jeringa. El interior de la jeringa tenía un área de sección transversal de $1,64 \times 10^{-4} \text{ m}^2$ que correspondía a presiones de fluido de $6,18 \times 10^4 \text{ Pa}$ y $9,93 \times 10^4 \text{ Pa}$ respectivamente.

10 Para llevar a cabo una prueba, la punta de la aguja se desplazó hacia abajo hasta que la interfaz del tejido estuvo a punto de tocar la almohadilla de prueba de silicona. El motor del banco de pruebas se movió hacia abajo hasta que se aplicaron aproximadamente 30 gramos de fuerza de presión a la interfaz del tejido. Se abrió la válvula de tres vías y se observó la periferia de la interfaz tisular en busca de fugas de agua. Se cerró la válvula y se movió la aguja hacia abajo hasta que se aplicaron aproximadamente 35 gramos de fuerza de presión. Se abrió la válvula y se observó la interfaz tisular en busca de fugas. La presión de la interfaz tisular en la almohadilla de prueba se aumentó en incrementos de 5 gramos de fuerza de esta manera hasta que no se observó ninguna fuga, es decir, se logró un sellado y se registró la fuerza. La prueba se repitió con el segundo peso de presión de la jeringa. Las pruebas se llevaron a cabo con los dos diámetros diferentes de la interfaz tisular y los cuatro durómetros diferentes (Tabla 1 y Figura 12). Dos muestras de cada interfaz tisular se sometieron a prueba tres veces cada una para un total de seis puntos de datos para cada condición de prueba. La almohadilla de prueba de silicona se movió después de cada prueba para que cada penetración de la aguja fuera en un sitio nuevo. La Figura 12 muestra un gráfico de la fuerza de sellado mínima de la interfaz tisular agrupada por diámetro y presión del fluido, en función del durómetro. La Tabla 1 muestra la Fuerza de Sellado mínima en Gramos de Fuerza para las Muestras de Ensayo de Interfase de Tejido (Promedio y Desviación Estándar) agrupadas por Diámetro de Interfase de Tejido y Presión de Fluido, en Función del Durómetro.

15

20

Tabla 1

Durómetro	1,8 mm de Diámetro $6,18 \times 10^4 \text{ Pa}$	1,8 mm de Diámetro $9,93 \times 10^4 \text{ Pa}$	2,5 mm de Diámetro $6,18 \times 10^4 \text{ Pa}$	2,5 mm de Diámetro $6,18 \times 10^4 \text{ Pa}$
10	$43,3 \pm 5,2$	$77,5 \pm 2,7$	$66,7 \pm 4,1$	$81,7 \pm 4,1$
30	$40,8 \pm 5,8$	$58,3 \pm 5,2$	$66,7 \pm 5,2$	$110,0 \pm 4,5$
50	$50,8 \pm 7,4$	$64,2 \pm 4,9$	$78,3 \pm 2,6$	$97,5 \pm 2,7$
70	$53,3 \pm 6,1$	$63,3 \pm 6,1$	$69,2 \pm 10,7$	$89,2 \pm 10,2$

Ejemplo 4. Composición del fármaco semisólido

25 Se preparó una composición farmacéutica semisólida. Se dispersó en agua desionizada un 1,5% en peso de óxido de polietileno (PolyOx WSR-303) de 7 millones de Daltons de peso molecular promedio. Se mezclaron cristales de dexametasona con un diámetro promedio de aproximadamente 2 micrómetros en la dispersión de óxido de polietileno a una concentración del 8% en peso. La composición semisólida era opaca debido a los cristales dispersos de dexametasona.

30 Se fabricó un dispositivo de canulación de acuerdo con el Ejemplo 2 para inyectar la composición semisólida en el espacio supracoroideo de un ojo. La cánula se configuró con una longitud desplegada de 10 mm.

35 Se preparó un ojo porcino enucleado por medio de infusión a 17 mm Hg. La punta distal del dispositivo de canulación se colocó en la región pars plana del ojo y se introdujo en el ojo con el bisel dirigido hacia posterior. Se observó que el despliegue autoaccionado de la cánula se producía una vez que la punta de la aguja alcanzaba la profundidad adecuada para acceder al espacio supracoroideo. Se administraron aproximadamente cien microlitros de la composición farmacéutica semisólida en el extremo proximal de la cánula a través del conector Luer hembra. Tras la administración, se llevó a cabo la disección de la esclerótica desde el lugar de penetración de la aguja hasta el área situada a 10 mm del lugar de penetración de la aguja en la dirección posterior de la canulación. La disección hasta el espacio supracoroideo reveló la composición semisólida en la región posterior del espacio supracoroideo.

40 No se observó perforación en la cavidad vítreo.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de canulación para administrar un agente activo que contiene una composición al espacio supracoroideo o al espacio supraciliar de un ojo, el dispositivo comprende:

5 un cuerpo alargado (13) con una aguja hueca (8) en un extremo distal;
 una cánula (38) que comprende un elemento tubular alargado con una punta distal atraumática redondeada (39), en la que al menos una porción del elemento tubular alargado está contenida en un lumen de la aguja hueca antes de su despliegue;

10 un elemento de fuerza (54) configurado para proporcionar una fuerza de despliegue para hacer avanzar el elemento tubular alargado a través del lumen hueco de la aguja, en el que el elemento de fuerza es un resorte o un depósito que contiene gas;

15 un elemento de acoplamiento mecánico del elemento de fuerza al elemento tubular alargado; ya sea

(i) un conector o un puerto de inyección (44) en comunicación con el extremo proximal del elemento tubular alargado para el suministro de un agente activo que contenga una composición; o bien
 15 (ii) un depósito (50) para contener una composición que contenga un agente activo para su administración en comunicación con el extremo proximal del elemento tubular alargado; y

un mecanismo para la activación del elemento de fuerza antes, simultáneamente o inmediatamente después de la colocación de una punta distal de la aguja hueca en el ojo;

20 en el que el dispositivo está configurado de forma que: la fuerza de despliegue del elemento de fuerza haga avanzar el elemento tubular alargado hacia fuera desde un extremo distal de la aguja hueca en dicho espacio supracoroideo o espacio supraciliar del ojo después de que el extremo distal de la aguja hueca haya penetrado a través de la esclerótica del ojo.

25 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el dispositivo que comprende el depósito (ii) además comprende un segundo elemento de fuerza acoplado mecánicamente a un émbolo para la administración de la composición desde el depósito.

30 3. El dispositivo de las reivindicaciones 1 o 2, que además comprende un elemento distal unido al extremo distal del dispositivo, para de ese modo sellar o bloquear el lumen de la aguja hueca para impedir el avance del elemento tubular fuera de la aguja hueca mientras está sometido a la fuerza de despliegue; en el que

35 el elemento distal comprende una junta distal;
 la junta distal está adaptada para actuar como una interfaz tisular penetrable por el extremo distal de la aguja hueca por medio de la aplicación de presión sobre la superficie de un ojo con el extremo distal del dispositivo; el elemento de fuerza del dispositivo de canulación está adaptado para ser activado por el mecanismo de activación antes o simultáneamente con la penetración de la junta distal por la aguja hueca y el avance de la punta de la aguja hueca en la esclerótica del ojo;
 40 el elemento distal penetrado está adaptado para ser deslizable sobre la aguja hueca para permitir el avance de la aguja hueca en la esclerótica del ojo; y
 la junta distal penetrada está adaptada para abrir una vía de avance del elemento tubular alargado desde el extremo distal de la aguja hueca hasta el espacio supracoroideo o supraciliar del ojo.

45 4. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la aguja hueca comprende una punta distal curvada para dirigir el elemento tubular alargado en un ángulo desde el eje largo de la aguja.

50 5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la aguja hueca comprende un elemento deflector interior en el lumen de la aguja hueca en el bisel de la aguja hueca para dirigir el elemento tubular alargado en un ángulo desde el eje largo de la aguja.

45 6. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que la junta distal comprende protuberancias deformables que se extienden en el lumen en el extremo distal de la aguja hueca o que se extienden en una proyección distal del lumen desde el extremo distal que sería suficiente para impedir el despliegue del elemento tubular alargado bajo la fuerza de despliegue.

50 7. El dispositivo de la reivindicación 3, que además comprende un elemento plegable entre el cuerpo del dispositivo y el elemento distal, en el que el elemento plegable está configurado para impedir el movimiento distal del elemento distal debido a la fuerza de despliegue.

8. El dispositivo de la reivindicación 7, en el que el elemento plegable comprende puntales alargados.

9. El dispositivo de la reivindicación 7 u 8, en el que el elemento plegable comprende nitinol o poliimida.

10. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el elemento plegable está configurado para proporcionar una fuerza dirigida hacia delante sobre el elemento distal durante la penetración de la junta distal

por la punta distal de la aguja hueca.

11. El dispositivo de la reivindicación 10, en el que la fuerza dirigida hacia delante está en el intervalo de 40 a 82 gramos de fuerza.
- 5 12. El dispositivo de la reivindicación 10 o de la reivindicación 11, en el que el elemento plegable está configurado para proporcionar una fuerza constante después de una fuerza inicial en la que la fuerza inicial se aplica durante los primeros 0,5 mm de recorrido del elemento distal proximalmente a lo largo de la aguja hueca.
13. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que cuando el elemento de fuerza es un resorte, el resorte está acoplado mecánicamente a un émbolo o varilla de empuje.
- 10 14. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que además comprende un mecanismo de amortiguación para limitar la velocidad de despliegue de la cánula.
- 15 15. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la fuerza de despliegue se activa por medio de un mecanismo para comprimir el elemento de fuerza desde el exterior del dispositivo.
16. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el elemento de fuerza está adaptado para ser constreñido antes de su uso y la fuerza de despliegue está adaptada para ser activada por medio de la liberación mecánica del elemento de fuerza constreñido.
17. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la aguja hueca tiene una longitud total efectiva de aguja de 1 a 4 mm.
- 20 18. El dispositivo de cualquier reivindicación precedente, en el que el dispositivo que comprende el depósito (ii) además comprende un agente activo que contiene una composición en la que el agente activo que contiene la composición es un fluido, suspensión, gel o semisólido.

ES 2 950 350 T3

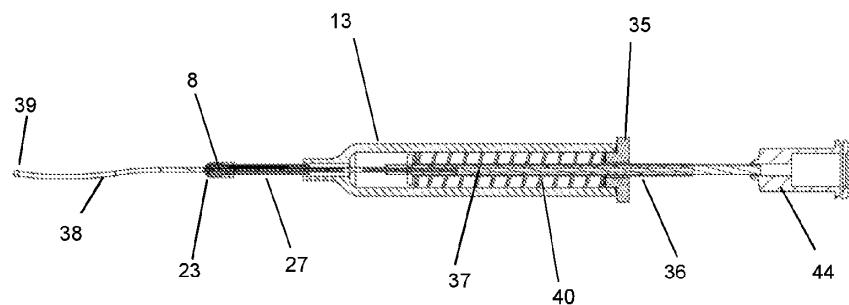


Fig. 1

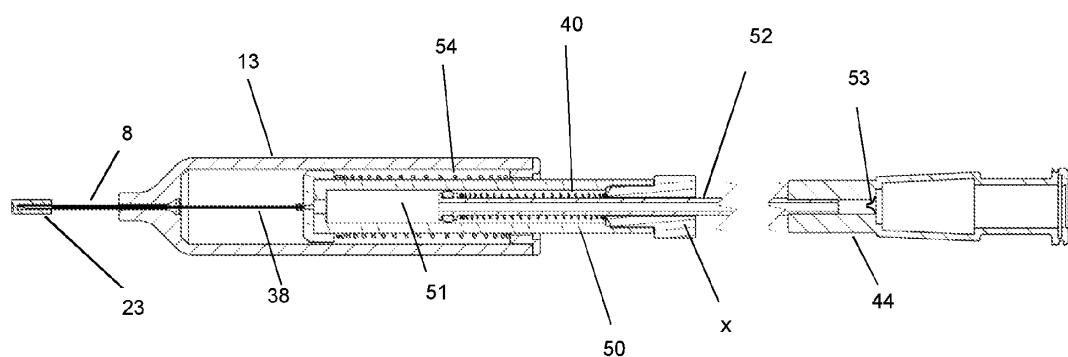


Fig. 2

ES 2 950 350 T3

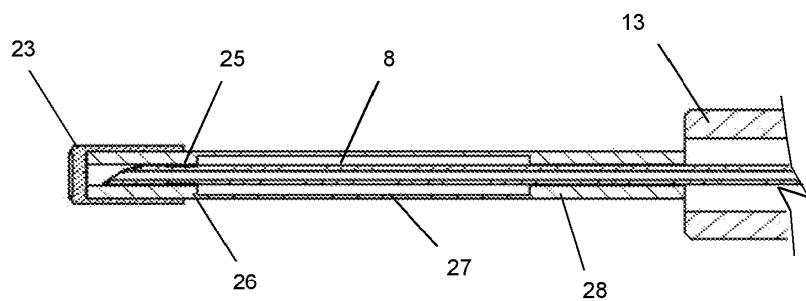


Fig. 3

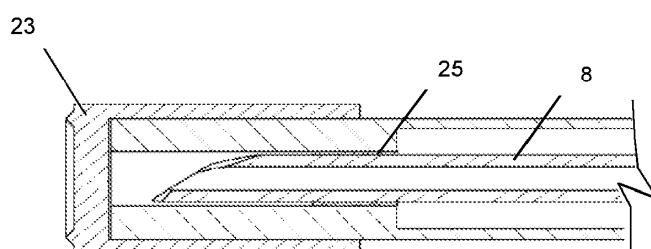


Fig. 4

ES 2 950 350 T3

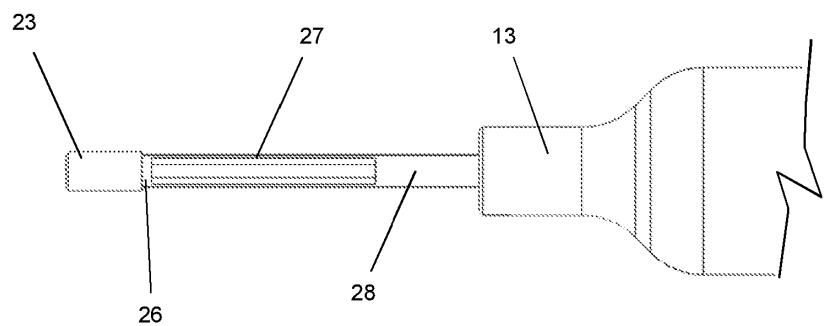


Fig. 5

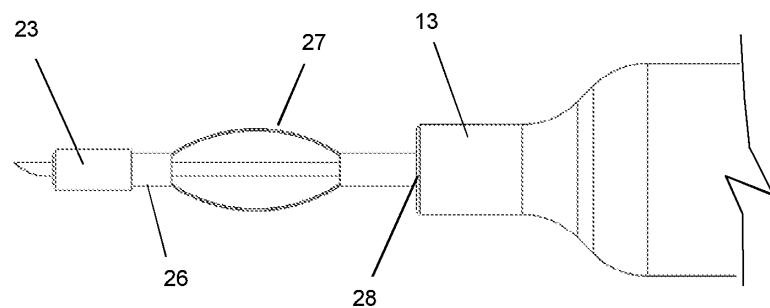


Fig. 6



Fig. 7

ES 2 950 350 T3

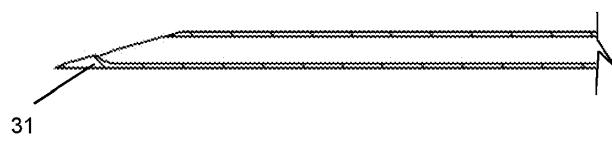


Fig. 8

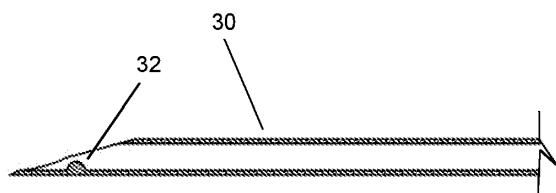


Fig. 9

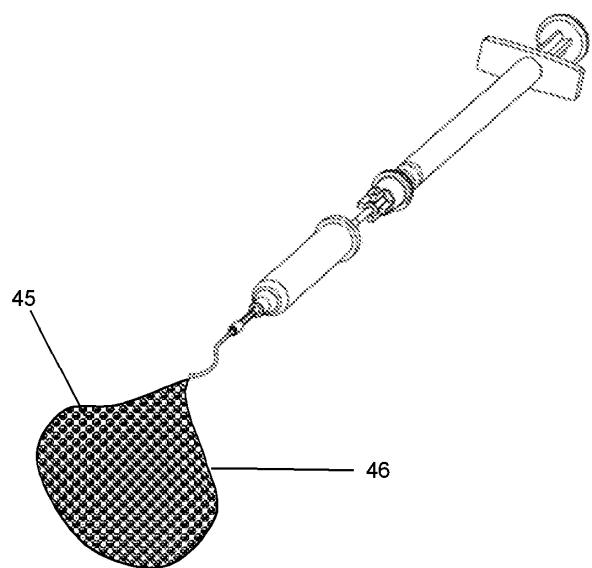


Fig. 10

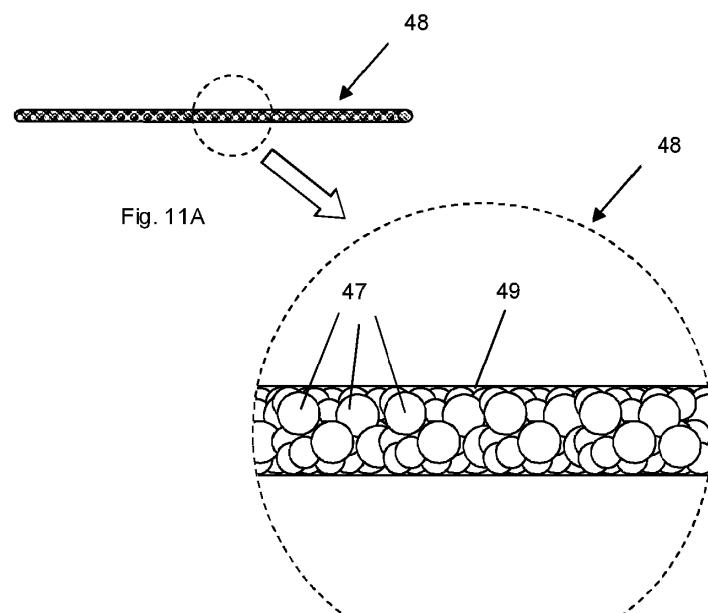


Fig. 11B

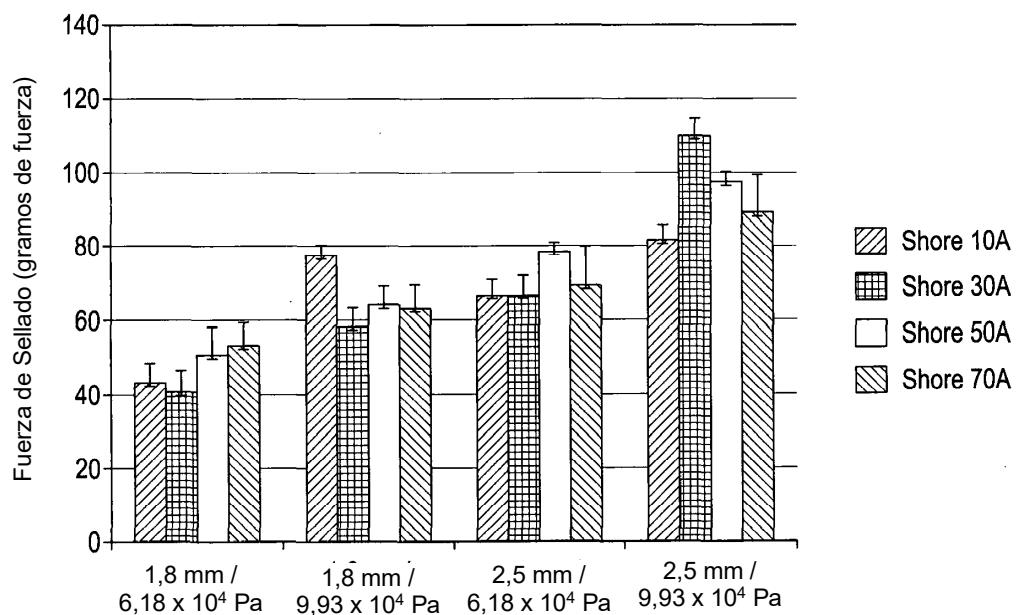


Fig. 12