

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 023 054**

(51) Int. Cl.:

<b>A61K 9/00</b>	(2006.01) <b>C07K 16/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/10</b>	(2006.01) <b>A61P 37/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/16</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/12</b>	(2006.01) <b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/26</b>	(2006.01) <b>A61P 9/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/38</b>	(2006.01) <b>A61P 25/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/573</b>	(2006.01) <b>A61P 27/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01) <b>A61P 27/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 27/02</b>	(2006.01) <b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01) <b>A61P 31/20</b>	(2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2013 E 20178612 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025 EP 3721872**

(54) Título: **Métodos para el tratamiento de una enfermedad ocular en sujetos humanos**

(30) Prioridad:

08.11.2012 US 201261724144 P  
07.12.2012 US 201261734872 P  
21.12.2012 US 201261745237 P  
05.03.2013 US 201361773124 P  
14.03.2013 US 201361785229 P  
03.05.2013 US 201361819388 P  
04.09.2013 US 201361873660 P  
01.11.2013 US 201361898926 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.05.2025**

(73) Titular/es:

CLEARSIDE BIOMEDICAL INC. (100.00%)  
900 North Point Parkway, Suite 200  
Alpharetta, Georgia 30005, US

(72) Inventor/es:

ZARNITSYN, VLADIMIR;  
PATEL, SAMIRKUMAR;  
WHITE, DANIEL;  
NORONHA, GLENN y  
BURKE, BRIAN

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

### Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

**ES 3 023 054 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**

Métodos para el tratamiento de una enfermedad ocular en sujetos humanos

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

Esta invención se refiere en general al campo de las terapias oftálmicas, y más particularmente al uso de una microaguja para la infusión de una formulación farmacológica fluida en tejidos oculares para una administración de fármaco local, dirigida.

10 La administración de un fármaco al ojo es extremadamente difícil, particularmente la administración de macromoléculas y la administración al segmento posterior. Muchas enfermedades inflamatorias y proliferativas en la región posterior del ojo requieren tratamiento farmacológico a largo plazo. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen degeneración macular, retinopatía diabética y uveítis. Además, muchas dolencias coroideas que están 15 asociadas con respuestas inflamatorias, proliferación y neovascularización requieren tratamiento farmacológico a largo plazo. Es difícil administrar dosis efectivas de un fármaco al segmento posterior usando métodos de administración convencionales tal como aplicación tópica, que tiene una eficacia escasa, y administración sistémica, que provoca a menudo efectos secundarios significativos, y a menudo no alcanza el sitio de infección (Geroski y Edelhauser, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41:961-64 (2000)). Por ejemplo, aunque los colirios son útiles en el tratamiento de estados que 20 afectan a la superficie exterior del ojo o a tejido(s) en la parte frontal del ojo, los colirios no pueden penetrar significativamente en el ojo, tal como puede requerirse para el tratamiento de diversas enfermedades retinianas y dolencias coroideas.

25 Se ha notificado que la inyección directa en el ojo, usando agujas y jeringuillas convencionales, es efectiva, pero requiere formación profesional y suscita preocupaciones sobre la seguridad (Maurice, J. Ocul. Pharmacol. Ther. 17:393-401 (2001)). También sería deseable ser capaz de minimizar el número y/o la frecuencia de los tratamientos de inyección ocular necesarios para administrar cantidades terapéuticamente efectivas de un fármaco a los sitios de tejido ocular que lo necesiten.

30 Se ha estudiado el espacio supracoroideo (SCS) del ojo y se ha descrito su canulación como una posible vía para la administración de fármaco. Véanse, por ejemplo, Olsen, *et al.*, American J. Ophthalmology 142(5): 777-87 (nov. De 2006); la publicación de solicitud de patente PCT n.º WO 2007/100745. El documento EP2482848 describe el uso de axitinib para tratar un trastorno ocular posterior inyectando una formulación particulada en el ojo por vía intravítreo.

35 Por tanto, sería deseable proporcionar técnicas mejores, más seguras, más efectivas, para la administración directa de agentes terapéuticos a tejidos oculares de segmento posterior, por ejemplo, para tratar un trastorno ocular posterior. Además sería deseable proporcionar técnicas mejores, más seguras, más efectivas, para la administración directa de agentes terapéuticos al SCS para el tratamiento de dolencias coroideas, por ejemplo, dolencias coroideas asociadas 40 con anomalías vasculares. La presente invención aborda estas y otras necesidades.

40 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier otro aspecto, configuración o realización expuestos en el presente documento que no se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones son solo para 45 información. Cualquier referencia a métodos de tratamiento debe interpretarse como una referencia a la formulación farmacológica de la invención para su uso en un método de tratamiento de este tipo.

50 La divulgación se refiere a terapias oftálmicas no quirúrgicas en pacientes humanos que necesitan tal tratamiento, y más particularmente a la infusión de una formulación farmacológica al espacio supracoroideo del ojo para una administración dirigida, local, de un fármaco, para el tratamiento de trastornos oculares posteriores, dolencias coroideas y otras enfermedades asociadas con anomalías vasculares.

55 Según la invención, se proporciona una formulación farmacológica que comprende axitinib para su uso en un método de tratamiento de un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que necesita tratamiento. El método comprende administrar de manera no quirúrgica una cantidad efectiva de la formulación farmacológica al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del sujeto que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior, realizándose la administración no quirúrgica con una microaguja con un diámetro de calibre 28 o menor. Tras la administración, la formulación farmacológica fluye alejándose del sitio de inserción y se localiza sustancialmente en el segmento posterior del ojo. En una realización, el trastorno ocular posterior es un estado inflamatorio ocular tal como uveítis, escleritis, glaucoma, 60 sarcoidosis ocular, neuritis óptica, edema macular, retinopatía diabética, degeneración macular, una úlcera corneal, un trastorno autoinmune, manifestaciones oftálmicas de SIDA, degeneración del nervio óptico, atrofia geográfica, enfermedad coroidea o retinitis. El estado en una realización es agudo. En otra realización, el estado es crónico.

65 En otra realización, que no se reivindica, se proporciona un método para el tratamiento de una dolencia coroidea, por ejemplo, neovascularización ocular, vasculopatía coroidea polipoidal, esclerosis coroidea, coroidopatía serosa central, una coroidopatía multifocal o una distrofia coroidea (por ejemplo, distrofia coroidea girata central, distrofia coroidea

serpiginosa, atrofia coroidea central total). En una realización, el método comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor, un inhibidor de la permeabilidad vascular o una combinación de los mismos, al SCS del paciente que necesita tratamiento. En una realización adicional, la cantidad efectiva del fármaco administrada al SCS proporciona una eficacia superior o un mayor efecto terapéutico del fármaco, en comparación con la dosis de fármaco idéntica administrada por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En una realización incluso adicional, el paciente que se somete a tratamiento por medio de terapia farmacológica del SCS no respondía previamente a un tipo de terapia diferente para el mismo estado.

En aún otra realización, que no se reivindica, se proporciona un método para disminuir la exudación y el sangrado subretinianos en un sujeto. En una realización adicional, el método comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor, un inhibidor de la permeabilidad vascular o una combinación de los mismos, al SCS del paciente que necesita tratamiento, reduciendo la administración de la formulación farmacológica la exudación y el sangrado subretinianos experimentados por el paciente, en comparación con la dosificación idéntica del fármaco administrada por vía intravítreo al paciente.

Según la invención, se proporciona una formulación farmacológica que comprende axitinib para su uso en un método para tratar un trastorno ocular posterior en un paciente humano, comprendiendo el método administrar de manera no quirúrgica una cantidad efectiva de una formulación farmacológica al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del sujeto que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior, tal como se cita mediante las reivindicaciones adjuntas. En una realización adicional, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) intraocular del fármaco administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, la concentración máxima media ( $C_{máx.}$ ) intraocular del fármaco, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{máx.}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del fármaco, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En aún otra realización, el tiempo hasta la concentración pico ( $t_{máx.}$ ) intraocular del fármaco, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $t_{máx.}$  intraocular del fármaco, cuando la misma dosis de fármaco se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. La formulación farmacológica comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, un esteroide o AINE), un modulador del VEGF (por ejemplo, antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor, un inhibidor de la permeabilidad vascular o una combinación de los mismos. En la presente invención, la formulación farmacológica comprende axitinib.

El método para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano comprende administrar una formulación farmacológica por medio de una microaguja hueca al SCS del ojo del sujeto humano que necesita tratamiento, con lo que la aguja tiene un diámetro de calibre 28 o menor. En una realización adicional, administrar la formulación farmacológica comprende insertar una microaguja hueca en el ojo del sujeto humano en un sitio de inserción, teniendo la microaguja un extremo en punta con una abertura; e infundir a lo largo de un periodo de tiempo una formulación farmacológica a través de la microaguja insertada y en el espacio SCS lejos del sitio de inserción. La formulación farmacológica administrada al SCS, en una realización, fluye alejándose del sitio de inserción y está localizada sustancialmente en el segmento posterior del ojo, aumentando de ese modo la eficacia terapéutica de la dosis del fármaco en comparación con la eficacia terapéutica de la misma dosis de fármaco administrada mediante otros medios (por ejemplo, por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral y/o por vía oral). En otra realización, la dosis del fármaco suficiente para provocar una respuesta terapéutica cuando se administra al SCS es menor que la dosificación del fármaco suficiente para provocar una respuesta terapéutica cuando se administra por vía intravítreo, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, la formulación farmacológica se administra al SCS mediante una microaguja hueca insertada en la esclerótica en el ecuador del ojo o entre el ecuador y el limbo del ojo. En una realización adicional, la microaguja hueca se inserta en el sitio de inserción a un ángulo de 90 grados (perpendicular).

La formulación farmacológica administrada mediante los métodos descritos en el presente documento, según la invención, comprende una cantidad efectiva de axitinib. En otra realización, un fármaco adicional administrado al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento es un esteroide, inmunosupresor, antimetabolito, inhibidor de células T, agente alquilante, agente biológico, antagonista de TNF $\alpha$ , antagonista de interleucina, neuroprotector, antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o una combinación de los mismos. En otra realización, el fármaco afecta a la inflamación, neuroprotección, inhibición del complemento, formación de drusas, formación de cicatrices, reducción en la neovascularización de coriocapilares o coroidea. En otra realización, la formulación farmacológica comprende micropartículas y/o nanopartículas del fármaco. En una realización, la

formulación farmacológica comprende micropartículas que tienen un  $D_{50}$  de 1  $\mu\text{m}$  o menos y/o un  $D_{99}$  de 10  $\mu\text{m}$  o menos. En la presente invención, la formulación farmacológica comprende axitinib.

5 Tal como se ha proporcionado anteriormente, la invención incluye un método para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que lo necesita que comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende axitinib al SCS del ojo del sujeto humano, fluyendo, tras la administración, la formulación farmacológica alejándose del sitio de inserción y estando localizada sustancialmente en el segmento posterior. En una realización del método, la presión intraocular del ojo permanece sustancialmente constante durante la administración de la formulación farmacológica al SCS. En otra realización, la administración de la formulación farmacológica al SCS del ojo da como resultado un número disminuido de efectos secundarios, o una gravedad reducida de uno o más efectos secundarios, en comparación con la administración de la misma dosis de fármaco por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía oral o por vía parenteral.

10 15 En un aspecto, que no se reivindica, la presente divulgación se refiere a un método para tratar una dolencia coroidea en un paciente humano que necesita tratamiento. En una realización, el método comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular, al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del paciente. En una realización adicional, el paciente humano, antes de la administración de la formulación farmacológica, se trató previamente para la dolencia coroidea y no respondió apropiadamente al tratamiento.

20 25 30 En otro aspecto no reivindicado, la divulgación se refiere a un método para tratar la neovascularización ocular en un paciente humano que necesita tratamiento. En una realización, el método comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular, al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del paciente. En una realización adicional, la neovascularización ocular es una neovascularización coroidea. En una realización, el paciente humano que está tratándose para la neovascularización ocular, antes de la administración de la formulación farmacológica, se trató previamente para la neovascularización ocular y no respondió apropiadamente al tratamiento.

35 40 La formulación farmacológica administrada mediante los métodos descritos en el presente documento comprende una cantidad efectiva de axitinib. En otra realización, un fármaco adicional es un fármaco antiinflamatorio, por ejemplo, un compuesto esteroideo o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En otra realización, un fármaco adicional administrado al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento es un inhibidor de la permeabilidad vascular, un inhibidor de la angiogénesis o un modulador del VEGF, por ejemplo, un antagonista de VEGF. En una realización, el antagonista de VEGF es un antagonista del receptor de VEGF o un receptor de VEGF soluble. En una realización, la formulación farmacológica comprende micropartículas de fármaco que tienen un  $D_{50}$  de 1  $\mu\text{m}$  o menos y/o un  $D_{99}$  de 10  $\mu\text{m}$  o menos. En una realización adicional, la formulación farmacológica comprende además triamcinolona.

45 50 55 En una realización de la invención, se proporciona un método para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que lo necesita que comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende axitinib al SCS del ojo del sujeto humano, permaneciendo la presión intraocular del ojo sustancialmente constante durante la administración de la formulación farmacológica al SCS. En otra realización, la administración de la formulación farmacológica que comprende axitinib al SCS del ojo del paciente que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior da como resultado un número disminuido de efectos secundarios, o una gravedad reducida de uno o más efectos secundarios, en comparación con la administración de la misma dosis de fármaco por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía oral o por vía parenteral. En una realización, el efecto secundario reducido mediante los métodos descritos en el presente documento es exudación y/o sangrado subretiniano.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

55 Las **FIGS. 1A, 1B, 1C y 1D** son ilustraciones en sección transversal de las estructuras tisulares de un ojo humano. El ojo en su totalidad (A), un primer plano de la córnea (1B), y un primer plano de la esclerótica y del tejido asociado en un ojo sin fluido en el espacio supracoroideo (1C) o con fluido en el espacio supracoroideo (1D).

60 La **FIG. 2** es una vista en sección transversal de un dispositivo de microaguja que comprende una microaguja hueca dispuesta en un cuerpo alargado según una realización.

La **FIG. 3** es una vista en sección transversal del cuerpo alargado de los dispositivos de microaguja mostrados en la **FIG. 2**.

65 La **FIG. 4** es una ilustración de un dispositivo de microaguja según una realización.

La **FIG. 5** es una ilustración de un dispositivo de microaguja según una realización.

5 Las **FIGS. 6A y 6B** ilustran una realización de un proceso para usar una microaguja hueca para administrar fármaco al espacio supracoroideo de un ojo, incluyendo el proceso insertar la microaguja hueca en la esclerótica y la infusión de una formulación farmacológica fluida al espacio supracoroideo.

10 La **FIG. 7A** muestra una comparación de una microaguja hueca según una realización en comparación con la punta de una aguja hipodérmica de calibre 30 convencional. La **FIG. 7B** muestra una ilustración esquemática de un molde acrílico a medida conformado para ajustarse a un ojo completo.

15 Las **FIGS. 8A y 8B** son imágenes microscópicas de campo luminoso de secciones transversales sagitales de un ojo de cerdo antes y después de la infusión de sulforradamina, respectivamente.

20 Las **FIGS. 9A, 9B, 9C y 9D** son imágenes fluoroscópicas de una criosección de un ojo de cerdo sin infusión al espacio supracoroideo (**9A**), una criocección de un ojo de conejo tras la infusión de partículas fluorescentes de 500 nm en el plano axial y montada para formar una vista panorámica (**9B**), una criocección de un ojo de cerdo tras la infusión de partículas fluorescentes de 500 nm en la dirección sagital y montada para mostrar los espacios tanto anterior como posterior con respecto al sitio de inserción de la microaguja (**9C**), y una criocección de un ojo humano tras la infusión de partículas fluorescentes de 500 nm en la dirección sagital y montada para mostrar los espacios tanto anterior como posterior con respecto al sitio de inserción de la microaguja (**9D**). Los recuadros de las **FIGS. 9B, 9C y 9D** muestran vistas aumentadas del sitio de inserción de la microaguja.

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

30 Las **FIGS. 11A, 11B, 11C y 11D** son gráficos que muestran el efecto de la presión de infusión y la longitud de la microaguja sobre la tasa de éxito de administración supracoroidea de partículas de 20 nm (**11A**), partículas de 100 nm (**11B**), partículas de 500 nm (**11C**) y partículas de 1000 nm (**11D**) a ojos de cerdo.

35 Las **FIGS. 12A y 12B** son imágenes fluoroscópicas de una criocección de un ojo de cerdo tras la infusión de partículas de 20 nm (**12A**) y partículas de 1000 nm (**12B**) en la dirección sagital y montadas para mostrar los espacios tanto anterior como posterior con respecto al sitio de inserción de la microaguja. Los recuadros de las **FIGS. 12A y 12B** muestran vistas aumentadas del sitio de inserción de la microaguja.

40 Las **FIGS. 13A y 13B** son gráficos que muestran el efecto de la presión intraocular y la longitud de la microaguja sobre la tasa de éxito de administración supracoroidea de partículas de 1000 nm para una presión intraocular simulada de 18 mmHg (**13A**) y 36 mmHg (**13B**).

45 La **FIG. 14** es un barrido de línea de visión unidimensional de ojos de conejo tomado tras la inyección de fluoresceína sódica al espacio supracoroideo, representando el eje x la posición en el ojo desde atrás (0) hacia delante (160) y representando el eje y la intensidad fluorescente en esa posición.

50 La **FIG. 15** es un gráfico que muestra la tasa de aclaramiento de fluoresceína sódica desde el espacio supracoroideo a lo largo del tiempo.

55 La **FIG. 16** es un gráfico que muestra la tasa de aclaramiento de partículas de 20 nm desde el espacio supracoroideo a lo largo del tiempo.

60 La **FIG. 17** es un gráfico que muestra la tasa de aclaramiento de partículas de 500 nm desde el espacio supracoroideo a lo largo del tiempo.

65 La **FIG. 18** es un diagrama de bloques de un método para administrar un fármaco al ojo según una realización.

70 La **FIG. 19A** es un gráfico que muestra la cantidad de triamcinolona (TA) retenida en el segmento posterior del ojo en función del tiempo tras la administración. (círculos - inyección al SCS, rombos - inyección intravítreo).

75 La **FIG. 19B** son gráficos que muestran la retención aumentada de triamcinolona (TA) en la coroides y la retina cuando se administra al SCS (parte inferior) en comparación con TA administrada por vía intravítreo (parte superior).

80 La **FIG. 19C**, parte superior, es un gráfico que muestra la relación de la cantidad de triamcinolona (TA) en el cristalino del ojo con respecto a la cantidad de TA en la parte trasera del ojo (coroides) en función del tiempo tras la administración. La **FIG. 19C**, parte inferior, es un gráfico que muestra la relación de la cantidad de TA en el

cristalino del ojo con respecto a la cantidad de TA en la parte trasera del ojo (retina) en función del tiempo tras la administración (días).

5 La **FIG. 20A** es un gráfico de la presión intraocular (IOP, mmHg) en ojos de conejo en función del tiempo tras la administración de TA. A los conejos se les inyectó vehículo, 3,2 mg de TA o 5,2 mg de TA en el día de estudio 0.

10 La **FIG. 20B** es una imagen en sección transversal de un ojo de conejo tras la inyección supracoroidea de 3,2 mg de triamcinolona (izquierda) o de vehículo (derecha).

15 La **FIG. 20C** son gráficos que muestran la concentración en plasma de TA (ng/ml) tras la administración de TA al SCS de ojo de conejo, en función del tiempo tras la administración de TA.

20 La **FIG. 20D** es un gráfico que muestra la retención de triamcinolona (TA) ( $\mu$ g de TA/g de tejido) en diversos tejidos tras la administración al SCS. La mayor cantidad del fármaco se retiene en los tejidos en la parte trasera del ojo (coroides, retina) con menores cantidades retenidas en porciones anteriores del ojo (cristalino, fluido vítreo).

25 La **FIG. 20E** es un gráfico que muestra la cantidad de triamcinolona (TA) ( $\mu$ g) en la esclerótica y la coroides en función del tiempo tras la administración de TA.

30 La **FIG. 20F** es un gráfico que muestra la cantidad de triamcinolona (TA) ( $\mu$ g) en la retina en función del tiempo tras la administración de TA.

35 La **FIG. 21A** es un gráfico que muestra las puntuaciones McDonald-Shadduck acumuladas de ojos tratados con vehículo (izquierda), 4 mg de triamcinolona (TA) administrada al SCS (centro) o 4 mg de triamcinolona administrada por vía intravítreo (derecha), en función del tiempo tras el tratamiento, y el tiempo tras la administración de toxina de LPS. Las puntuaciones McDonald-Shadduck proporcionan un modelo de uveítis posterior.

40 La **FIG. 21B** son fotografías del fondo representativas que muestran el efecto de triamcinolona (TA) administrada al SCS o por vía intravítreo en un modelo de uveítis posterior en conejos NZW.

45 La **FIG. 21C** es un gráfico que muestra la gravedad global de la inflamación en conejos NZW tal como se mide a partir de la histología en el punto de tiempo final. Se analizó lo siguiente de los tejidos: procesos ciliares, esclerótica-coroides, humor vítreo, retina y nervio óptico (escala 0-4, puntuación máxima=20).

50 La **FIG. 21D** es un gráfico que muestra la presión intraocular (mmGh) en conejos NZW en respuesta a administración de TA IVT o al SCS.

55 La **FIG. 22A** es un gráfico que muestra las puntuaciones oculares Hackett/McDonald medias de ojos porcinos expuestos a (i) toxina de lipopolisacárido (LPS) seguida de vehículo (izquierda), (ii) toxina de LPS seguida de 2 mg de triamcinolona al SCS (centro), o (iii) solución salina equilibrada seguida de vehículo. El tratamiento con TA al SCS a una dosis de 2 mg reduce significativamente la respuesta inflamatoria ocular en este modelo de uveítis porcina.

60 La **FIG. 22B** es un gráfico que muestra las puntuaciones oculares Hackett/McDonald acumuladas medias de ojos porcinos expuestos a (i) toxina de lipopolisacárido (LPS) seguida de vehículo, (ii) toxina de LPS seguida de 2 mg de triamcinolona (TA) al SCS, (iii) toxina de LPS seguida de 2 mg de triamcinolona por vía intravítreo, o (iv) toxina de LPS seguida de 0,2 mg de triamcinolona al SCS. Se observó una reducción en la inflamación en el plazo de 3 días con una dosis de TA administrada al SCS que era el 10% de la dosis de TA requerida cuando se administra por vía intravítreo.

65 La **FIG. 23** es un gráfico que muestra la puntuación ocular inflamatoria acumulada media ( $\pm$ desviación estándar) de animales a los que se les ha dosificado toxina o no, y tratados entonces con dosis bajas o altas de TA administrada o bien al SCS o bien por vía intravítreo. Las puntuaciones inflamatorias medias de ojos tratados con TA al SCS eran menores que las puntuaciones de ojos tratados con TA IVT uno, dos y tres días tras el tratamiento.

70 Puntuaciones oculares inflamatorias acumuladas medias (+/- DE) en la inducción de uveítis (es decir, administración de toxina) (día -1), en el momento de la administración de fármaco (día 0). A los ojos se les administraron inyecciones al espacio supracoroideo (SCS) o intravítreas (IVT) de 0,2 mg (dosis baja) o 2,0 mg (dosis alta) de acetónido de triamcinolona (TA), y se calcularon las puntuaciones oculares 1, 2, y 3 días tras el tratamiento. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 1 eran significativamente menores que las de los grupos 2 a 6 en el día 0 (Wilcoxon;  $P<0,028$ ); b. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 2 eran significativamente mayores que las de los grupos 1 y 3, 4, 5 y 6 en el día 1 (Wilcoxon;  $P<0,028$ ); c. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 5 eran significativamente mayores que las de los grupos 1, 3, 4 y 6 en el día 1 (Wilcoxon;  $P<0,029$ ); d. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 6 eran significativamente mayores que las del grupo 1 en el día 1 (Wilcoxon;  $P=0,02$ ); e. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 2 eran significativamente mayores de las que de los grupos 1, 3, 4 y 6

en el día 2 (Wilcoxon;  $P<0,028$ ); f. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 5 eran significativamente mayores que las de los grupos 1 y 3 en el día 2 (Wilcoxon;  $P<0,042$ ); g. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 6 eran significativamente mayores que las del grupo 1 en el día 2 (Wilcoxon;  $P=0,028$ ); h. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 2 eran significativamente mayores que las de los grupos 1,3, 4, 5 y 6 en el día 3 (Wilcoxon;  $P<0,02$ ); i. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 5 eran significativamente mayores que las de los grupos 1 y 6 en el día 3 (Wilcoxon;  $P<0,047$ ); j. Las puntuaciones inflamatorias acumuladas medias del grupo 6 eran significativamente mayores que las del grupo 1 en el día 3 (Wilcoxon;  $P=0,018$ ). G1=grupo 1; G2=grupo 2; G3=grupo 3; G4=grupo 4; G5=grupo 5; G6=grupo 6.

La **FIG. 24** es un gráfico que muestra la presión intraocular media en el ojo de animales a los que se les ha dosificado una toxina o no el día -1 y tratados entonces con dosis bajas o altas de TA administrada o bien al SCS o bien por vía intravítreo el día 0. Presión intraocular (IOP) media (+/- DE) en ojos porcinos antes de la inducción de uveítis (día -1), en el momento de la administración de fármaco (día 0) con inyecciones al espacio supracoroideo (SCS) o intravítreas (IVT) de 0,2 mg (dosis baja) o 2,0 mg (dosis alta) de acetónido de triamcinolona (TA). La IOP se midió 1 h, 3 h, 6 h, 1 día, 2 días y 3 días tras el tratamiento. a. La IOP en ojos del grupo 1 era significativamente mayor que en ojos del grupo 2 a 1 y 3 horas tras las inyecciones de tratamiento ( $P=0,01$ ; 0,04).

Las **FIGS. 25A-B** son imágenes de fondo ocular de campo amplio de ojos de animales a los que se les ha dosificado una toxina o no y tratados entonces con dosis bajas o altas de TA administrada o bien al SCS o bien por vía intravítreo. Las imágenes de fondo ocular de campo amplio se obtuvieron inmediatamente antes de la inyección con liopolisacárido (LPS) el día -1, inmediatamente antes de la inyección con vehículo, 0,2 mg (dosis baja) o 2,0 mg (dosis alta) de acetónido de trimacrolona el día 0, y 3 días tras el tratamiento. Los ojos del grupo 1, a los que se les inyectó solución salina equilibrada y vehículo, permanecieron de aspecto normal. Se desarrolló una turbidez sustancial del segmento posterior ocular 24 horas tras la inyección de LPS en todos los ojos excepto en los ojos del grupo 1. El tratamiento con mg de TA de dosis baja y alta al SCS y TA de dosis alta IVT dio como resultado imágenes del fondo con aspecto casi previo al tratamiento, mientras que el tratamiento con TA de dosis baja IVT dio como resultado imágenes solo ligeramente mejoradas con respecto a ojos tratados con vehículo. Los ojos con inyecciones de 2,0 mg de TA IVT tenían un gran depósito sólido de TA (flecha) visible en el humor vítreo central.

La **FIG. 26** muestra la histopatología ocular de ojos tres días tras la inyección intravítreas de solución salina equilibrada (BSS) o 100 ng de lipopolisacárido (LPS) y 72 horas tras la administración al SCS o IVT de vehículo, 0,2 mg de TA o 2,0 mg de TA. Ninguno de los ojos examinados tenía evidencia de cambios tisulares, estructurales o toxicológicos sustanciales sobre la histopatología. Histopatología ocular de ojos 3 días tras la inyección intravítreas (IVT) de solución salina equilibrada (BSS) o 100 ng de lipopolisacárido (LPS) y 72 horas tras la inyección supracoroidea (SCS) o IVT de vehículo, 0,2 mg de acetónido de triamcinolona (TA de dosis baja) o 2,0 mg de acetónido de triamcinolona (TA de dosis alta). Tinción con hematoxilina y eosina.

A. Segmento anterior de ojos a los que se les ha inyectado BSS IVT y vehículo en el SCS (grupo 1). Barra de escala: 1 mm.

B. Segmento posterior de ojos a los que se les ha inyectado BSS IVT y vehículo en el SCS (grupo 1). Barra de escala: 200  $\mu$ m.

C. Segmento anterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y vehículo en el SCS (grupo 2). Barra de escala: 1 mm.

D. Segmento posterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y vehículo en el SCS (grupo 2). Barra de escala: 200  $\mu$ m.

E. Segmento anterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y TA de dosis baja en el SCS (grupo 3). Barra de escala: 1 mm.

F. Segmento posterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y TA de dosis baja en el SCS (grupo 3). Barra de escala: 200  $\mu$ m.

G. Segmento anterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y TA de dosis alta en el SCS (grupo 4). Barra de escala: 1 mm.

H. Segmento posterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y TA de dosis alta en el SCS (grupo 4). Las flechas indican la presencia de TA en SCS. Barra de escala: 200  $\mu$ m.

I. Segmento anterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y TA de dosis baja IVT (grupo 5). Barra de escala: 1 mm.

J. Segmento posterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y TA de dosis baja IVT (grupo 5). Barra de escala: 200  $\mu$ m.

5 K. Segmento anterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y TA de dosis alta IVT (grupo 6). Barra de escala: 1 mm.

L. Segmento posterior de ojos a los que se les ha inyectado LPS IVT y TA de dosis alta IVT (grupo 6). Barra de escala: 200  $\mu$ m.

10 La **FIG. 27** muestra las puntuaciones inflamatorias histopatológicas oculares medias de los segmentos anteriores y posteriores 4 días tras la inyección intravítreo (IVT) de solución salina equilibrada (BSS) o 100 ng de lipopolisacárido (LPS) y 3 días tras la inyección supracoroidea (SCS) o IVT de vehículo, 0,2 mg de acetónido de triamcinolona (TA de dosis baja) o 2,0 mg de acetónido de triamcinolona (TA de dosis alta). a. Las puntuaciones inflamatorias histológicas medias del grupo 1 eran significativamente menores que las de los grupos 2 a 6 ( $P<0,04$ ). b. Las puntuaciones inflamatorias histológicas medias del grupo 5 eran significativamente mayores que las de los grupos 4 y 6 ( $P<0,04$ ). c. Las puntuaciones inflamatorias histológicas medias del grupo 4 eran significativamente menores que las de los grupos 2, 5 y 6 ( $P<0,04$ ). d. Las puntuaciones inflamatorias histológicas medias del grupo 6 son significativamente menores que las del grupo 2 ( $P=0,018$ ).

20 La **FIG. 28** muestra los recuentos celulares de humor acuoso (AH) y humor vítreo (VH) medios 3 días tras la inyección intravítreo (IVT) de solución salina equilibrada (BSS) o 100 ng de lipopolisacárido (LPS) y 72 horas tras la inyección supracoroidea (SCS) o IVT de vehículo, 0,2 mg de acetónido de triamcinolona (TA de dosis baja) o 2,0 mg de acetónido de triamcinolona (TA de dosis alta). a. Los recuentos celulares medios del grupo 2 eran significativamente mayores que los de los grupos 1, 3, 4, 5 y 6 ( $P<0,002$ ). b. Los recuentos celulares medios del grupo 5 eran significativamente mayores que los del grupo 1 ( $P<0,002$ ). c. Los recuentos celulares medios del grupo 6 eran significativamente mayores que los del grupo 1 ( $P<0,002$ ). d. Los recuentos celulares medios del grupo 3 eran significativamente mayores que los de los grupos 1 y 4 ( $P<0,048$ ). e. Los recuentos celulares medios del grupo 5 eran significativamente mayores que los de los grupos 1 y 4 ( $P<0,034$ ).

30 La **FIG. 29** es un gráfico que muestra la concentración en plasma de triamcinolona (TA) tras la administración o bien al SCS o bien IVT.

35 La **FIG. 30** son imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) del paciente número 3 antes de la inyección (imagen izquierda) y 56 días tras la inyección (imagen derecha) de bevacizumab al espacio supracoroideo. Puede observarse una disminución en el fluido intrarretiniano.

40 La **FIG. 31** es un gráfico que muestra la presión intraocular (IOP) tras la administración al SCS de 4 mg (40 mg/ml) de TA o vehículo.

45 La **FIG. 32** es un gráfico que muestra el grosor corneal central el día 1 y día 90 tras la administración al SCS de 4 mg (40 mg/ml) de TA o vehículo.

La **FIG. 33** es un gráfico que muestra la concentración en plasma de TA a lo largo del tiempo tras la administración al SCS de 4 mg (40 mg/ml) TA.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

En el presente documento se proporcionan formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib para tratar trastornos oculares posteriores en sujetos humanos que lo necesiten. Permiten una administración de fármaco al segmento posterior efectiva para tratar trastornos oculares posteriores, y generalmente implementan las siguientes características: (1) los métodos son no quirúrgicos y por tanto mínimamente invasivos y seguros; (2) las formulaciones farmacológicas se administran de tal manera que se dirigen correctamente al segmento posterior del ojo y/o al espacio supracoroideo (SCS) del ojo al tiempo que limitan simultáneamente la exposición de fármaco al segmento anterior u otras regiones del ojo; (3) los métodos y las formulaciones son capaces de administrar fármaco de una manera sostenida y/o controlada; (4) los métodos y los dispositivos son fáciles de usar. Los métodos de administración al SCS no quirúrgicos, los dispositivos para implementar los métodos y las formulaciones farmacológicas para la administración al SCS expuestos en el presente documento consiguen estas características deseadas.

Tal como se usa en el presente documento, los métodos de administración de fármaco oculares "no quirúrgicos" hacen referencia a métodos de administración de fármaco que no requieren anestesia general y/o anestesia retrobulbar (también denominada bloqueo retrobulbar). Un método de administración de fármaco ocular "no quirúrgico" se realiza con un instrumento que tiene un diámetro de calibre 28 o menor. Adicionalmente, los métodos de administración de fármaco oculares "no quirúrgicos" no requieren un mecanismo de guiado que se requiere normalmente para la administración de fármaco ocular por medio de un *shunt* o una cánula.

Los métodos de tratamiento de trastornos oculares posteriores no quirúrgicos descritos en el presente documento son particularmente útiles para la administración local de fármacos a la región posterior del ojo, por ejemplo, el tejido retinocoroideo, la mácula, el epitelio pigmentario retiniano (RPE) y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo. En otra realización, los métodos no quirúrgicos y las microagujas proporcionados en el presente documento pueden 5 usarse para dirigir la administración de fármaco a tejidos o regiones oculares posteriores específicos dentro del ojo o en tejido adyacente. En una realización, los métodos descritos en el presente documento administran fármaco específicamente a la esclerótica, la coroides, la membrana de Brach, el epitelio pigmentario retiniano, el espacio 10 retiniano, la retina, la mácula, el disco óptico, el nervio óptico, el cuerpo ciliar, la malla trabecular, el humor acuoso, el humor vítreo y/u otro tejido ocular o de manera adyacente al tejido en el ojo de un sujeto humano que necesita tratamiento. Los métodos y las microagujas proporcionados en el presente documento, en una realización, pueden 15 usarse para dirigida la administración de fármaco a tejidos o regiones oculares posteriores específicos dentro del ojo o en tejido adyacente.

En una realización de los métodos descritos en el presente documento, la administración no quirúrgica de un fármaco, 15 por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, triamcinolona), un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, antagonista de VEGF), un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) al espacio supracoroideo para el tratamiento de un trastorno ocular posterior o una dolencia coroidea, se consigue insertando una microaguja en el ojo de un paciente, por ejemplo, la esclerótica, e inyectando o infundiendo una formulación farmacológica a través de la microaguja insertada y en el espacio supracoroideo del ojo. En una 20 realización, la cantidad efectiva del fármaco administrado al SCS proporciona una eficacia terapéutica mayor del fármaco, en comparación con la eficacia terapéutica del fármaco cuando se administra la dosificación idéntica por vía intravítreo, por vía tópica, por vía intracameral, por vía parenteral o por vía oral. En una realización, los métodos de 25 administración de fármaco con microaguja descritos en el presente documento administran de manera precisa el fármaco al SCS para la administración local posterior a posterior tejidos oculares cercanos que necesitan tratamiento. El fármaco puede liberarse a los tejidos oculares desde el volumen infundido (o, por ejemplo, desde micropartículas o nanopartículas en la formulación farmacológica) durante un periodo prolongado, por ejemplo, varias 30 horas o días o semanas o meses, tras haberse completado la administración de fármaco no quirúrgica. Esto puede proporcionar de manera beneficiosa una biodisponibilidad aumentada del fármaco en relación, por ejemplo, con la administración mediante aplicación tópica de la formulación farmacológica a superficies tisulares oculares, o una biodisponibilidad aumentada en comparación con la administración oral, parenteral o intravítreo de la misma dosificación de fármaco.

Con los métodos y los dispositivos de microaguja descritos en el presente documento, los métodos de administración 35 de fármaco al SCS incluyen ventajosamente un control preciso de la profundidad de inserción en el tejido ocular, de modo que la punta de la microaguja puede ponerse en el ojo de modo que la formulación farmacológica fluya al espacio supracoroideo y en algunas realizaciones a los tejidos oculares posteriores que rodean el SCS. En una realización, la inserción de la microaguja es en la esclerótica del ojo. En una realización, el flujo de fármaco al SCS se lleva a cabo sin entrar en contacto con tejidos subyacentes con la microaguja, tal como tejidos coroideos y retinianos.

40 Los métodos proporcionados en el presente documento consiguen la administración de fármaco al espacio supracoroideo, permitiendo de ese modo el acceso del fármaco a tejidos oculares posteriores que no puede obtenerse por medio de una administración de fármaco tópica, parenteral, intracameral o intravítreo. Dado que los métodos proporcionados en el presente documento administran fármaco al tejido ocular posterior para el tratamiento de un 45 trastorno ocular posterior o una dolencia coroidea, la dosis de fármaco supracoroidea suficiente para conseguir una respuesta terapéutica en un sujeto humano tratado con los métodos proporcionados en el presente documento es menor que la dosis de fármaco intravítreo, tópica, parenteral u oral suficiente para provocar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En una realización, los métodos de administración al SCS descritos en el presente 50 documento permiten una dosis de fármaco disminuida del fármaco que trata el trastorno ocular posterior, o del fármaco que trata la dolencia coroidea, en comparación con la dosis de fármaco intravítreo, tópica, intracameral, parenteral u oral suficiente para provocar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En una realización adicional, la dosis de fármaco supracoroidea suficiente para provocar una respuesta terapéutica es un 75% o menos, o un 50% o menos, o un 25% o menos que la dosis de fármaco intravítreo, tópica, parenteral u oral suficiente para provocar una respuesta terapéutica. La respuesta terapéutica, en una realización, es una reducción en la gravedad de un 55 síntoma/una manifestación clínica del trastorno ocular posterior para el que el paciente está sometiéndose a tratamiento, o una reducción en el número de síntomas/manifestaciones clínicas del trastorno ocular posterior para el que el paciente está sometiéndose a tratamiento.

60 El término "espacio supracoroideo" se usa de manera intercambiable con supracoroide, SCS y supracoroides, y describe el espacio potencial en la región del ojo dispuesta entre la esclerótica y la coroides. Esta región se compone principalmente de capas empaquetadas estrechamente de procesos pigmentados largos derivados de cada uno de los dos tejidos adyacentes; sin embargo, en esta región puede desarrollarse un espacio como resultado de la acumulación de fluido o de otro material en el espacio supracoroideo y los tejidos adyacentes. Los expertos en la técnica apreciarán que el espacio supracoroideo se expande frecuentemente por la acumulación de fluido debido a algún estado patológico en el ojo o como resultado de algún traumatismo o intervención quirúrgica. Sin embargo, en 65 la presente descripción la acumulación de fluido se crea intencionadamente mediante la infusión de una formulación farmacológica a la supracoroide para crear el espacio supracoroideo (que se llena con formulación farmacológica).

Sin querer restringirse a la teoría, se cree que la región de SCS sirve como ruta para el flujo de salida uveoescleral (es decir, un proceso natural del ojo que mueve fluido de una región del ojo pasando por la otra) y pasa a ser un espacio real en casos de desprendimiento coroideo de la esclerótica.

5 Tal como se usa en el presente documento, "tejido ocular" y "ojos" **10** incluyen ambos el segmento anterior **12** del ojo (es decir, la porción del ojo delante del cristalino) y el segmento posterior **14** del ojo (es decir, la porción del ojo detrás del cristalino), tal como se ilustra en la **FIG. 1A**. El segmento anterior **12** está unido mediante la córnea **16** y el cristalino **18**, mientras que el segmento posterior **14** está unido mediante la esclerótica **20** y el cristalino **18**. El segmento anterior **12** está subdividido además en la cámara anterior **22**, entre el iris **24** y la córnea **16**, y la cámara posterior **26**, entre el cristalino **18** y el iris **24**. La porción expuesta de la esclerótica **20** en el segmento anterior **12** del ojo está protegida mediante una membrana transparente denominada conjuntiva (no mostrada). Bajo la esclerótica **20** se encuentra la coroides **28** y la retina **27**, denominadas colectivamente tejido retinocoroideo. El tejido conjuntivo suelto, o espacio potencial, entre la coroides **28** y la esclerótica **20** se denomina espacio supracoroideo (SCS) (no mostrado). La **FIG. 1B** ilustra la córnea **16**, que se compone del epitelio **30**, la capa de Bowman **32**, el estroma **34**, la membrana de Descemet **36** y el endotelio **38**. La **FIG. 1C** y la **FIG. 1D** ilustran la esclerótica **20** con cápsula de Tenon **40** o conjuntiva **41**, espacio supracoroideo **42**, coroides **28** y retina **27** circundantes, tanto sin como con un fluido en el espacio supracoroideo, respectivamente.

20 Tal como se proporciona por todo el documento, los métodos descritos en el presente documento se llevan a cabo con una microaguja hueca o maciza, por ejemplo, una microaguja rígida. Tal como se usa en el presente documento, el término "microaguja" se refiere a un cuerpo de conducto que tiene una base, un vástago y un extremo en punta adecuado para la inserción en la esclerótica y otro tejido ocular y tiene dimensiones adecuadas para la inserción mínimamente invasiva y la infusión de formulación farmacológica tal como se describe en el presente documento. Es decir, la microaguja tiene una longitud o longitud efectiva que no supera aproximadamente las 2000 micras y un diámetro que no supera aproximadamente las 600 micras. Tanto la "longitud" como la "longitud efectiva" de la microaguja abarcan la longitud del vástago de la microaguja y la altura de bisel de la microaguja. La microaguja tiene un diámetro de calibre 28 o menor.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "hueca" incluye un perforación recta, individual, a través del centro de la microaguja, así como múltiples perforaciones, perforaciones que siguen trayectorias complejas a través de las microagujas, múltiples puntos de entrada y de salida de la(s) perforación/perforaciones, y perforaciones de intersección o redes de perforaciones. Es decir, una microaguja hueca tiene una estructura que incluye una o más trayectorias continuas desde la base de la microaguja hasta un punto de salida (abertura) en el vástago y/o la porción de punta de la microaguja distal con respecto a la base.

35 Las **FIGS. 2-5** ilustran realizaciones a modo de ejemplo de dispositivos de microaguja. En una realización, ilustrada en las **FIG. 2-3**, el dispositivo de microaguja **110** incluye una microaguja hueca **114** que tiene una perforación hueca **140** a través de la que puede administrarse una formulación farmacológica fluida (no mostrada) al ojo o a través de la que puede extraerse un fluido biológico del ojo. La microaguja incluye una porción proximal **116** y una porción de punta **118**. La microaguja **114** puede extenderse desde una base que comprende, por ejemplo, un cuerpo alargado **112** que tiene un extremo distal desde el que se extienden la porción proximal **116** y la porción de punta **118** de la microaguja. El cuerpo alargado puede comprender además un medio para sujetar **111** una porción de base de la microaguja que se extiende más allá del extremo distal de la base **112**, tal como un tornillo o pasador. Una realización a modo de ejemplo del cuerpo alargado **112** para sujetar la microaguja se ilustra en la **FIG. 3**, y comprende una porción de caperuza **113** y una porción de base **115** que tiene una perforación hueca **117** en la misma. La porción de caperuza **113** y la porción de base **115** del cuerpo alargado **112** comprenden de manera deseable un medio para ajustar manualmente la longitud de la aguja (es decir, la porción proximal y la porción de punta de la microaguja que se extienden desde la base **112**) que sobresale fuera de la porción de caperuza del cuerpo alargado. Tal medio puede incluir, por ejemplo, roscas **119** que permiten que la porción de caperuza **113** se enrosque en y desenrosque de la porción de base **115** del cuerpo alargado. En una realización a modo de ejemplo ilustrada en la **FIG. 4**, la porción de base **115** del cuerpo alargado puede estar conectada de manera operativa a un actuador **120** para la infusión controlada de la formulación farmacológica fluida a través de la microaguja al espacio supracoroideo.

55 El dispositivo de microaguja puede comprender además un reservorio de fluido para contener la formulación farmacológica, por ejemplo, como disolución o suspensión, y estando el reservorio de fármaco en comunicación operativa con la perforación de la microaguja en una ubicación distal con respecto al extremo de punta de la microaguja. El reservorio de fluido puede estar integrado con la microaguja, integrado con el cuerpo alargado o por separado con respecto tanto a la microaguja como al cuerpo alargado.

60 La microaguja puede estar formada/construida de diferentes materiales biocompatibles, que incluyen metales, vidrios, materiales semiconductores, cerámicas o polímeros. Los ejemplos de metales adecuados incluyen acero inoxidable, oro, titanio, níquel, hierro, oro, estaño, cromo, cobre de calidad farmacéutica y aleaciones de los mismos. El polímero puede ser biodegradable o no biodegradable. Los ejemplos de polímeros biodegradables, biocompatibles, adecuados incluyen polilactidas, poliglicolídos, polilactida-co-glicolídos (PLGA), polianhídridos, poliortoésteres, polieterésteres, policaprolactonas, poliesteramidas, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poliuretanos y copolímeros y mezclas de los mismos. Los polímeros no biodegradables representativos incluyen diversos termoplásticos u otros materiales

estructurales poliméricos conocidos en la fabricación de dispositivos médicos. Los ejemplos incluyen náilones, poliésteres, policarbonatos, poliacrilatos, polímeros de etileno-acetatos de vinilo y otros acetatos de celulosa sustituidos con acilo, poliuretanos no degradables, poliestirenos, polí(cloruro de vinilo), polí(fluoruro de vinilo), polí(vinilimidazol), poliolefinas de clorosulfonato, polí(óxido de etileno), mezclas y copolímeros de los mismos. Las 5 microagujas biodegradables pueden proporcionar un nivel aumentado de seguridad en comparación con las no biodegradables, de modo que son esencialmente inocuos incluso si se rompen inadvertidamente en el tejido ocular.

La microaguja puede fabricarse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica o tal como se describe en 10 los ejemplos más adelante. En una realización, la microaguja hueca se fabrica usando un láser o una fuente de energía óptica similar. En un ejemplo, puede cortarse una microcánula usando un láser para representar la longitud deseada de la microaguja. El láser puede usarse también para conformar aberturas de punta individuales o múltiples. Pueden realizarse cortes individuales o múltiples en una única microcánula para conformar la estructura de microaguja deseada. En un ejemplo, la microcánula puede estar hecha de metal tal como acero inoxidable y cortarse usando un 15 láser con una longitud de onda en la región infrarroja del espectro de luz (por ejemplo, desde aproximadamente 0,7 hasta aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ ). Puede realizarse un refino adicional usando técnicas de electropulido de metal familiares para aquellos en el campo. En otra realización, la longitud de la microaguja y el bisel opcional se forman mediante un proceso de rectificación física, que puede incluir, por ejemplo, el rectificado de una cánula de metal contra una superficie abrasiva en movimiento. El proceso de fabricación puede incluir además rectificación de precisión, 20 decapado por chorro de microperlas y limpieza ultrasónica para formar la forma de la punta precisa deseada de la microaguja.

Detalles adicionales de posibles técnicas de fabricación se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0086689, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0084942, 25 la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2005/0209565, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2002/0082543, la patente estadounidense n.º 6.334.856, la patente estadounidense n.º 6.611.707, la patente estadounidense n.º 6.743.211.

Los métodos y los dispositivos proporcionados en el presente documento permiten que la administración de fármaco supracoroidea se lleve a cabo de una manera no quirúrgica, mínimamente invasiva, superior a otros enfoques no 30 quirúrgicos (por ejemplo, aguja convencional) y quirúrgicos. Los métodos proporcionados en el presente documento se llevan a cabo por medio del uso de una o más microagujas. En una realización, las microagujas deben insertarse en perpendicular, o a un ángulo de desde aproximadamente 80º hasta aproximadamente 100º, en el ojo, por ejemplo, en la esclerótica, alcanzando el espacio supracoroideo en una distancia de penetración corta. Esto está en contraste 35 con la cánula o las agujas convencionales largas que tienen que aproximarse al espacio supracoroideo a un ángulo pronunciado, tomando un recorrido de penetración más largo a través de la esclerótica y otros tejidos oculares, aumentando la invasividad del método, el tamaño del rastro de la aguja y en consecuencia aumentando el riesgo de infección y/o rotura vascular. Con agujas tan largas, la capacidad para controlar de manera precisa la profundidad de inserción está disminuida en relación con el enfoque de microaguja descrito en el presente documento.

40 La microaguja, en una realización, forma parte de una disposición de dos o más microagujas, de modo que el método incluye además insertar al menos una segunda microaguja en la esclerótica sin penetrar a través de la esclerótica. En una realización, en la que una disposición de dos o más microagujas se insertan en el tejido ocular, la formulación farmacológica de cada una de las dos o más microagujas pueden ser idénticas o diferentes entre sí, en fármaco, formulación, volumen/cantidad de formulación farmacológica, o una combinación de estos parámetros. En un caso, 45 pueden inyectarse diferentes tipos de formulaciones farmacológicas por medio de la una o más microagujas. Por ejemplo, insertar una segunda microaguja hueca que comprende una segunda formulación farmacológica en el tejido ocular dará como resultado la administración de la segunda formulación farmacológica en el tejido ocular.

50 En otra realización, los dispositivos de microaguja descritos en el presente documento están adaptados para retirar sustancias, tales como una muestra de fluido, de tejido o molecular, del ojo.

Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que pueden usarse otros tipos de microagujas (por ejemplo, 55 microagujas macizas) en lugar de o junto con los métodos de administración descritos en el presente documento. Los ejemplos no limitativos incluyen disolver, al menos en parte, un recubrimiento de una formulación farmacológica de una microaguja; desprender, al menos en parte, un recubrimiento de una formulación farmacológica (por ejemplo, como manguito sustancialmente intacto o en fragmentos) de una microaguja; romper o disolver una microaguja de una base en la que la microaguja está formada de manera integral o a la que está conectada; o cualquier combinación de los mismos.

60 Los dispositivos de microaguja descritos en el presente documento pueden estar adaptados también al uso de una o más microagujas como sensor para detectar analitos, actividad eléctrica y señales ópticas u otras. El sensor puede incluir sensores de presión, temperatura, productos químicos y/o campos electromagnéticos (por ejemplo, luz). Biosensores pueden estar ubicados sobre o dentro de la microaguja, o dentro de un dispositivo en comunicación con el tejido de cuerpo por medio de la microaguja. El biosensor de la puede ser de cualquiera de las cuatro clases de 65 transductores principales: potenciométrico, amperométrico, óptico y fisicoquímico. En una realización, una microaguja hueca está llena de una sustancia, tal como un gel, que tiene una funcionalidad de detección asociada con el mismo.

- En una aplicación para detectar basándose en una unión a un sustrato o una reacción mediada por una enzima, el sustrato o la enzima pueden estar inmovilizados en el interior de la aguja. En otra realización, una guía de onda puede estar incorporada en el dispositivo de microaguja para dirigir la luz a una ubicación específica, o para detección, por ejemplo, usando medios tales como un tinte de pH para la evaluación de color. De manera similar, calor, electricidad, 5 luz, ultrasonidos u otras formas de energía pueden transmitirse de manera precisa para estimular, dañar o curar directamente un tejido específico o con fines de diagnóstico.
- El dispositivo de microaguja para administrar de manera no quirúrgica fármaco al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano, en una realización, comprende una microaguja hueca. El dispositivo puede incluir un alojamiento 10 alargado para contener el extremo proximal de la microaguja. El dispositivo puede incluir además un medio para conducir una formulación farmacológica a través de la microaguja. Por ejemplo, el medio puede ser un conducto flexible o rígido en conexión de fluido con la base o el extremo proximal de la microaguja. El medio puede incluir también una bomba u otros dispositivos para crear un gradiente de presión para inducir un flujo de fluido a través del dispositivo. El conducto puede estar en conexión operativa con una fuente de la formulación farmacológica. La fuente 15 puede ser cualquier recipiente adecuado. En una realización, la fuente puede estar en forma de una jeringuilla convencional. La fuente puede ser un recipiente de dosis unitaria desechable.
- En una realización, la microaguja tiene una longitud efectiva de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2000 µm. En otra realización particular, la microaguja tiene una longitud efectiva de desde aproximadamente 150 µm hasta 20 aproximadamente 1500 µm, o desde aproximadamente 300 µm hasta aproximadamente 1250 µm, o desde aproximadamente 500 µm hasta aproximadamente 1250 µm, o desde aproximadamente 500 µm hasta aproximadamente 1500 µm, o desde aproximadamente 600 µm hasta aproximadamente 1000 µm, o desde aproximadamente 700 µm hasta aproximadamente 1000 µm. En una realización, la longitud efectiva de la microaguja es de aproximadamente 600 µm, o aproximadamente 700 µm, o aproximadamente 800 µm o aproximadamente 1000 µm. En diversas realizaciones, la porción proximal de la microaguja tiene una anchura o dimensión de sección 25 transversal máxima de desde aproximadamente 50 µm hasta 600 µm, o desde aproximadamente 50 µm hasta aproximadamente 400 µm, o desde aproximadamente 50 µm hasta aproximadamente 500 µm, o desde aproximadamente 100 µm hasta aproximadamente 400 µm, o desde aproximadamente 200 µm hasta aproximadamente 600 µm, o desde aproximadamente 100 µm hasta aproximadamente 250 µm, con un diámetro de 30 abertura de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 400 µm. En una realización particular, la porción proximal de la microaguja tiene una anchura o dimensión de sección transversal máxima de aproximadamente 600 µm. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que en realizaciones en las que la punta de la microaguja está biselada el diámetro de abertura puede ser mayor que el diámetro externo de la porción proximal de la microaguja. La microaguja puede estar fabricada para tener una relación de aspecto (anchura:longitud) de aproximadamente 1:1,5 a 35 aproximadamente 1:10. En una realización, la relación de aspecto de la microaguja es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. En otra realización, la relación de aspecto de la microaguja es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:10.
- La microaguja puede tener un vástago recto o de sección decreciente. En una realización, el diámetro de la microaguja 40 es máximo en el extremo de base de la microaguja y disminuye en sección decreciente hasta un punto en el extremo distal con respecto a la base. La microaguja puede estar fabricada también para tener un vástago que incluye tanto una porción recta (es decir, no de sección decreciente) como una porción de sección decreciente (por ejemplo, biselada). En diversas realizaciones la microaguja tiene un ángulo de bisel de aproximadamente 5 grados a 45 aproximadamente 30 grados, de aproximadamente 5 grados a aproximadamente 25 grados, de aproximadamente 5 grados a aproximadamente 20 grados, de aproximadamente 10 grados a aproximadamente 30 grados. Las microagujas pueden estar formadas con vástagos que tienen una sección transversal circular en perpendicular, o la sección transversal puede ser no circular. La porción de punta de las microagujas puede tener una variedad de configuraciones. La punta de la microaguja puede ser simétrica o asimétrica alrededor del eje longitudinal del vástago. Las puntas pueden ser biseladas, de sección decreciente, cuadradas o redondeadas. En diversas realizaciones, la microaguja tiene una altura de bisel de desde 50 aproximadamente 50 µm hasta 500 µm, de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 500 µm, de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 400 µm y de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 500 µm. En realizaciones particulares, la microaguja puede estar diseñada de modo que la porción de punta de la microaguja sea sustancialmente la única porción de la microaguja 55 insertada en el tejido ocular (es decir, la porción de punta es mayor del 75% de la longitud total de la microaguja, mayor del 85% de la longitud total de la microaguja o mayor de aproximadamente el 95% de la longitud total de la microaguja). En otras realizaciones particulares, la microaguja puede estar diseñada de modo que la porción de punta sea solo una porción de la microaguja que se inserta en el tejido ocular y tiene generalmente una longitud que es menor de aproximadamente el 75% de la longitud total de la microaguja, menor de aproximadamente el 50% de la longitud total de la microaguja o menor de aproximadamente el 25% de la longitud total de la microaguja. Por ejemplo, en una realización la microaguja tiene una longitud efectiva total de entre 500 µm y 1500 µm, teniendo la porción de punta una longitud que es menor de aproximadamente 400 µm, menor de aproximadamente 300 µm o menor de 60 aproximadamente 200 µm.
- 65 En una realización, la altura del bisel es de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 500 µm. En otra realización, la altura del bisel es de aproximadamente 500 µm o menos, aproximadamente 450 µm o menos, aproximadamente

- 400  $\mu\text{m}$  o menos o aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  o menos. En otra realización, la altura del bisel es de desde 5 aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , o desde aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  hasta 10 aproximadamente 700  $\mu\text{m}$  o desde aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ . En todavía otras 15 realizaciones, la altura del bisel es de desde aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 900  $\mu\text{m}$ , o desde 20 aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 800  $\mu\text{m}$ , o desde aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  hasta 25 aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ . De esta manera, la disposición del bisel puede ser de modo que el borde distal sea suficientemente afilado como para perforar un tejido objetivo y penetrar en el humor vítreo sin (i) provocar sustancialmente que el tejido objetivo se deforme elásticamente ni (ii) dañar estructuras internas del ojo, por ejemplo, 30 el cristalino o la retina.
- En una realización, la microaguja se extiende desde una base. La base puede estar integrada con o separada de la 10 microaguja. La base puede ser rígida o flexible. La base puede ser sustancialmente plana o puede estar curvada, por ejemplo, en la forma de la superficie del tejido ocular en el sitio de inyección o, por ejemplo, curvada alejándose de la 15 superficie ocular (por ejemplo, convexa) para minimizar el contacto entre la base y el tejido ocular. De manera deseable, la base está conformada para proporcionar un contacto mínimo con la superficie del ojo en el punto de inserción. Por ejemplo, en una realización, la base puede extenderse solo una distancia mínima desde el vástago de 20 la microaguja sustancialmente en perpendicular. En otra realización, la base puede estar conformada para elevar el tejido ocular hacia la microaguja para contrarrestar la desviación del tejido ocular y facilitar la inserción de la microaguja en el tejido ocular (por ejemplo, la base puede extenderse desde la microaguja hacia la porción de punta de la 25 microaguja para "pinchar" el tejido ocular). Algunas de tales realizaciones pueden basarse, al menos en parte, en los dispositivos descritos en la patente estadounidense n.º 6.743.211.
- En una realización particular, el dispositivo de microaguja tiene una única microaguja. En una realización, ilustrada en 30 la **FIG. 5**, el dispositivo de microaguja **130** incluye una base convexa **132** y una microaguja hueca **134** que tiene una perforación **140** a través de la que puede administrarse una formulación farmacológica fluida (no mostrada) al ojo o a 35 través de la que puede extraerse un fluido biológico del ojo. La microaguja hueca **134** incluye una porción proximal **136** y una porción de punta **138**.
- La microaguja puede extenderse desde la base del dispositivo de microaguja a cualquier ángulo adecuado para su 40 inserción en el ojo. En una realización particular, la microaguja se extiende desde la base a un ángulo de aproximadamente 90 grados para proporcionar una inserción aproximadamente perpendicular de las microagujas en la superficie del ojo. En otra realización particular, la microaguja se extiende desde la base a un ángulo de desde 45 aproximadamente 60 hasta aproximadamente 110 grados, o desde aproximadamente 70 grados hasta aproximadamente 100 grados, o desde aproximadamente 80 grados hasta aproximadamente 90 grados, o desde 50 aproximadamente 85 grados hasta aproximadamente 95 grados.
- El dispositivo de microaguja puede comprender un medio para insertar de manera controlable, y opcionalmente retraer, la 55 microaguja en el tejido ocular. Además, el dispositivo de microaguja puede incluir medios de control del ángulo al que la al menos una microaguja se inserta en el tejido ocular (por ejemplo, insertando la al menos una microaguja en la superficie del tejido ocular a un ángulo de aproximadamente 90 grados).
- La profundidad de inserción de la microaguja en el tejido ocular puede controlarse mediante la longitud de la 60 microaguja, así como otras características geométricas de la microaguja. Por ejemplo, un reborde u otro cambio repentino en la anchura de la microaguja puede usarse para limitar la profundidad de inserción de la microaguja. La inserción de la microaguja puede controlarse también usando un sistema de microposicionamiento mecánico que 65 implica engranajes u otros componentes mecánicos que mueven la microaguja al interior del tejido ocular una distancia controlada e, igualmente, pueden hacerse funcionar, por ejemplo, a la inversa, para retraer la microaguja una distancia controlada. La profundidad de inserción puede controlarse también mediante la velocidad a la que la microaguja se 70 inserta en el tejido ocular. La distancia de retracción puede controlarse mediante el retroceso elástico del tejido ocular en el que se inserta la microaguja o incluyendo un elemento elástico dentro del dispositivo de microaguja que empuje la microaguja de vuelta una distancia especificada tras liberarse la fuerza de inserción.
- El ángulo de inserción puede dirigirse posicionando la microaguja a un primer ángulo en relación con la base de la 75 microaguja y posicionando la base a un segundo ángulo en relación con la superficie ocular. En una realización, el primer ángulo puede ser de aproximadamente 90° y el segundo ángulo puede ser de aproximadamente 0°. El ángulo de inserción puede dirigirse también haciendo que la microaguja sobresalga de un alojamiento de dispositivo a través 80 de un canal en el que el alojamiento está orientado a un ángulo especificado.
- Un experto en la técnica puede adaptar sistemas mecánicos conocidos en la técnica en combinación con la divulgación 85 expuesta en el presente documento y en los ejemplos más adelante para concebir estructuras adecuadas para accionar de manera controlable la inserción de la microaguja, estructuras que pueden hacerse funcionar manualmente, hacerse funcionar de manera electromecánica o una combinación de los mismos.
- El transporte de formulación farmacológica o fluido biológico a través de una microaguja hueca puede controlarse o 90 monitorizarse usando, por ejemplo, una o más válvulas, bombas, sensores, actuadores y microproyectores. Por ejemplo, en una realización el dispositivo de microaguja puede incluir una microbomba, microválvula y posicionador,

con un microprocesador programado para controlar una bomba o válvula para controlar la tasa de administración de una formulación farmacológica a través de la microaguja y al interior del tejido ocular. El flujo a través de una microaguja puede accionarse mediante difusión, acción capilar, una bomba mecánica, electroosmosis, electrofresis, convección u otras fuerzas de accionamiento. Los diseños de microagujas y dispositivos pueden personalizarse usando bombas conocidas y otras dispositivos para utilizar estos accionadores. En una realización, el dispositivo de microaguja puede incluir además un aparato iontoporético, similar al descrito en la patente estadounidense 6.319.240 concedida a Beck, para potenciar la administración de la formulación farmacológica al tejido ocular. En otra realización los dispositivos de microaguja pueden incluir además un caudalímetro u otro medio para monitorizar el flujo a través de las microagujas y para coordinar el uso de las bombas y válvulas.

El flujo de formulación farmacológica o fluido biológico puede regularse usando diversas válvulas o compuertas conocidas en la técnica. La válvula puede ser una que puede abrirse y cerrarse de manera selectiva y repetida, o puede ser de un tipo de un solo uso, tal como una barrera fracturable. Otras válvulas o compuertas usadas en los dispositivos de microaguja pueden activarse térmica, electroquímica, mecánica o magnéticamente para iniciar, modular o detener de manera selectiva el flujo de material a través de las microagujas. En una realización, el flujo se controla con una membrana limitadora de tasa que actúa como válvula.

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

Los métodos de administración de fármaco al SCS proporcionados en el presente documento permiten la administración de formulación farmacológica a lo largo de un área de tejido mayor y a tejido más difícil de seleccionar como objetivo en una única administración en comparación con los dispositivos de aguja conocidos previamente. Sin querer restringirse a la teoría, se cree que tras entrar en el SCS la formulación farmacológica fluye circunferencialmente desde el sitio de inserción hacia el tejido retinocoroideo, la mácula y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo así como de manera anterior hacia la úvea y el cuerpo ciliar. Además, una porción de la formulación farmacológica infundida puede permanecer en el SCS como depósito, o permanecer en tejido por encima del SCS, por ejemplo, la esclerótica, cerca del sitio de inserción de la microaguja, sirviendo como depósito adicional de la formulación farmacológica que pueden difundir posteriormente al SCS y a otros tejidos posteriores adyacentes. Los dispositivos no se citan en las reivindicaciones adjuntas.

Los dispositivos de microaguja y los métodos no quirúrgicos descritos en el presente documento pueden usarse para administrar formulaciones farmacológicas al ojo de un sujeto humano, particularmente para el tratamiento, el diagnóstico o la prevención de un trastorno ocular posterior. La formulación farmacológica comprende una cantidad efectiva de axitinib, o adicionalmente un fármaco antiinflamatorio, un agente inmunosupresor, un modulador del VEGF (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un inhibidor de la angiogénesis adicional (por ejemplo, un antagonista de PDGF) o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una realización adicional, la formulación comprende además un fármaco antiinflamatorio seleccionado de un esteroide compuesto y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En una realización incluso adicional, la formulación farmacológica comprende además una formulación de triamcinolona, por ejemplo, una formulación de acetónido de triamcinolona.

En un aspecto, que no se reivindica, se refiere al tratamiento de una dolencia coroidea en un paciente humano que lo necesita. El método, en una realización, comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de una dolencia coroidea al espacio supracoroideo de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento. Debe entenderse que un paciente que tiene un ojo se someterá a tratamiento en solo un ojo.

En la presente invención, los métodos y las microagujas descritos en el presente documento se refieren a la administración no quirúrgica de una formulación farmacológica que comprende axitinib para el tratamiento de un trastorno ocular posterior, reteniéndose la mayoría de la formulación farmacológica en el SCS en uno o ambos ojos de un paciente que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior, durante un periodo de tiempo tras completarse el método de tratamiento no quirúrgico. Sin querer restringirse a la teoría, la retención de formulación farmacológica en el SCS contribuye al perfil de liberación sostenida de las formulaciones farmacológicas descritas en el presente documento.

El sujeto humano tratado con los métodos proporcionados en el presente documento puede ser un adulto o un niño. Una amplia gama de trastornos oculares posteriores pueden tratarse con los métodos, los dispositivos y las formulaciones farmacológicas descritos en el presente documento.

Los ejemplos de trastornos oculares posteriores susceptibles para el tratamiento mediante los métodos, los dispositivos y las formulaciones farmacológicas descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, uveítis, glaucoma, edema macular, edema macular diabético, retinopatía, degeneración macular relacionada con la edad (por ejemplo, AMD húmeda o AMD seca), escleritis, degeneración del nervio óptico, atrofia geográfica, enfermedad coroidea, sarcoidosis ocular, neuritis óptica, neovascularización coroidea, cáncer ocular, enfermedad(es) genética(s), enfermedades autoinmunitarias que afectan al segmento posterior del ojo, retinitis (por ejemplo, retinitis por citomegalovirus) y úlceras corneales. Los trastornos oculares posteriores susceptibles para el tratamiento mediante los métodos, los dispositivos y las formulaciones farmacológicas descritos en el presente documento pueden ser agudos o crónicos. Por ejemplo, la enfermedad ocular puede ser uveítis aguda o crónica. La uveítis puede estar provocada por la infección con virus, hongos o parásitos; la presencia de sustancias extrañas no infecciosas en el ojo; enfermedades autoinmunitarias; o lesión quirúrgica o traumática. Los trastornos provocados por organismos patógenos que pueden conducir a uveítis u otros tipos de inflamación ocular incluyen, pero no se limitan a, toxoplasmosis, toxocariasis, histoplasmosis, infección por herpes simple o herpes zóster, tuberculosis, sífilis, sarcoidosis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Behcet, vasculitis retiniana idiopática, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, epitelioptía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda (APMPPE), síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), coroidopatía en peridigonada, esclerosis múltiple, oftalmía simpática, coroidopatía puntiforme interna, pars planitis o iridociclitis. La uveítis aguda se produce de manera repentina y puede durar hasta aproximadamente seis semanas. La uveítis crónica es una forma de uveítis en la que la aparición de signos y/o síntomas es gradual, y los síntomas duran más de aproximadamente seis semanas.

Los signos de uveítis incluyen inyección ciliar, llamarada acuosa, la acumulación de células visibles en examen oftálmico, tal como células acuosas, células retro lentales, y células vítreas, precipitados queráticos e hipema. Los síntomas de uveítis incluyen dolor (tal como espasmo ciliar), rojez, fotofobia, lacrimación aumentada y visión disminuida. La uveítis posterior afecta a la parte posterior o coroidea del ojo. La inflamación de la parte coroidea del ojo se denomina también a menudo coroiditis. La uveítis posterior puede estar también asociada con inflamación que se produce en la retina (retinitis) o en los vasos sanguíneos en el segmento posterior del ojo (vasculitis). En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar de manera no quirúrgica a un paciente con uveítis que lo necesita una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de la uveítis al SCS del ojo del paciente. En una realización adicional, el paciente experimenta una reducción en la gravedad de los síntomas, tras la administración de un fármaco de tratamiento de la uveítis al SCS.

En una realización, la formulación farmacológica administrada al SCS da como resultado que el paciente experimente una reducción en la inflamación, neuroprotección, inhibición del complemento, formación de drusas, formación de cicatrices y/o una reducción en coriocapilares o neovascularización coroidea.

Los métodos no quirúrgicos descritos en el presente documento son particularmente útiles para la administración local de fármacos a la región posterior del ojo, por ejemplo, el tejido retinocoroideo, la mácula y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo. En una realización, los métodos de tratamiento no quirúrgicos y los dispositivos descritos en el presente documento pueden usarse en aplicaciones de terapia de base génica. Por ejemplo, el método, en una realización, comprende administrar una formulación farmacológica al espacio supracoroideo para administrar ADN, ARN u oligonucleótidos seleccionados a tejidos oculares seleccionados como diana. Solo formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib forman parte de la invención.

Tal como se proporciona por todo el documento, los métodos descritos en el presente documento son también susceptibles para el tratamiento de una dolencia coroidea en un paciente que necesita tal tratamiento, lo que no se reivindica. En una realización, el paciente que necesita tratamiento de una dolencia coroidea no ha respondido a un método distinto de SCS previo para tratar la dolencia coroidea. Los ejemplos de dolencias coroideas susceptibles para el tratamiento mediante los métodos, los dispositivos y las formulaciones farmacológicas descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, neovascularización coroidea, vasculopatía coroidea polipoidal, coroidopatía serosa central, una coroidopatía multifocal o una distrofia coroidea (por ejemplo, distrofia coroidea girata central, distrofia coroidea serpiginosa o atrofia coroidea central total). Las dolencias coroideas se describen en mayor detalle más adelante.

En una realización, el fármaco que trata la dolencia coroidea, que no se reivindica, es un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de la permeabilidad vascular o un fármaco antiinflamatorio. El inhibidor de la angiogénesis, en una realización, es un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El método de tratamiento de una dolencia coroidea, en una realización, comprende administrar la formulación farmacológica al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento por medio de una microaguja. En una realización adicional, la microaguja es una microaguja hueca que tiene una punta y una abertura, y la formulación farmacológica se infunde al SCS de uno o ambos ojos a través de la punta de la microaguja hueca.

El método de tratamiento de un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que lo necesita comprende, en una realización, administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende axitinib al espacio supracoroideo del ojo del sujeto humano, fluyendo tras la administración la formulación farmacológica alejándose del sitio de inserción y estando localizada sustancialmente en el segmento posterior del ojo. En una realización, los

métodos no quirúrgicos proporcionados en el presente documento permiten una retención más larga del fármaco en el ojo, en comparación con la administración intravítreo, tópica, parenteral, intracameral u oral de la misma dosis de fármaco.

- 5 En una realización, la dosis de fármaco supracoroidea suficiente para conseguir una respuesta terapéutica en un sujeto humano tratado con el método de administración de fármaco al SCS no quirúrgico es menor que la dosis de fármaco intravítreo, parenteral, intracameral, tópica u oral suficiente para provocar la respuesta terapéutica idéntica o sustancialmente idéntica. En una realización adicional, la dosis de fármaco supraocoroidea es al menos un 10 por ciento menor que la dosis oral, parenteral o intravítreo suficiente para conseguir la respuesta terapéutica idéntica o sustancialmente idéntica. En una realización adicional, la dosis supracoroidea es de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 25 por ciento menor, o de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 50 por ciento menor que la dosis oral, parenteral, intracameral, tópica o intravítreo suficiente para conseguir la respuesta terapéutica idéntica o sustancialmente idéntica. Por consiguiente, en una realización, el método de tratamiento de un trastorno ocular posterior o una dolencia coroidea descrito en el presente documento consigue una mayor eficacia terapéutica que otras vías de administración. En una realización, el método no quirúrgico proporcionado en el presente documento comprende insertar una microaguja hueca en la esclerótica del ojo del sujeto humano e infundir una formulación farmacológica a través de la microaguja hueca y al espacio supracoroideo del ojo. Tal como se describe en más detalle más adelante, la formulación farmacológica, en una realización, es una disolución o suspensión del fármaco.
- 10
- 15
- 20 En una realización, en la que el método no quirúrgico para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano comprende la administración de fármaco al SCS de uno o ambos ojos del paciente por medio de una microaguja (hueca o maciza), el sitio de inserción de la microaguja está entre el ecuador y el limbo del respectivo ojo.
- 25 En otra realización, el sitio de inserción está entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 10 mm de manera posterior con respecto al limbo del ojo. En una realización, el sitio de inserción de la microaguja está en la pars plana. Sin embargo, en otras realizaciones el sitio de inserción está fuera de la pars plana. En una realización, el sitio de inserción de la microaguja está en aproximadamente el ecuador del ojo.
- 30 En otra realización, el sitio de inserción está desde 2 hasta 10 mm de manera anterior con respecto al limbo del ojo, por ejemplo, aproximadamente 5 mm de manera anterior con respecto al limbo.
- 35 En otra realización, la formulación farmacológica se introduce en el SCS en el sitio de inyección (es decir, en la punta de la microaguja) y entonces fluye a través del SCS alejándose del sitio de inyección mientras se produce la inyección. En otra realización, el sitio de inyección (es decir, en la punta de la microaguja) es anterior con respecto al ecuador del ojo y al menos una porción de la formulación farmacológica fluye de manera posterior con respecto al ecuador del ojo durante la inyección (es decir, mientras la formulación farmacológica continúa fluyendo fuera de la microaguja). En otra realización, el sitio de inyección (es decir, en la punta de la microaguja) es anterior con respecto al ecuador del ojo y al menos una porción de la formulación farmacológica fluya cerca de la mácula durante la inyección (es decir, mientras la formulación farmacológica continúa fluyendo fuera de la microaguja).
- 40
- 45 En una realización, la profundidad de inserción de la microaguja en el tejido ocular se controla de manera precisa. Pueden usarse diversos métodos para controlar la profundidad de inserción de las microagujas descritas en el presente documento. En una realización particular, la profundidad de inserción está limitada por la longitud o longitud efectiva seleccionada de la microaguja. La "longitud efectiva" es aquella porción disponible para la inserción en el tejido, es decir, la longitud que se extiende desde la base y se insertaría si hubiera cero deformación del tejido. La "longitud efectiva" ignora cualquier porción proximal de la microaguja que se extiende al interior de o a través de la base y por tanto no puede insertarse en el tejido, e incluye tanto la longitud del vástago de la microaguja como la longitud del bisel. Es decir, la microaguja puede tener una longitud efectiva aproximadamente igual a la profundidad de penetración deseada. En una realización, la microaguja es suficientemente corta, entonces la punta de la microaguja puede insertarse sustancialmente en la base de la esclerótica (es decir, cerca de la superficie de contacto de la esclerótica y la coroides) sin penetrar completamente a través de la esclerótica. En otra realización, la punta de la microaguja se inserta a través de la esclerótica al espacio supracoroideo sin penetrar a través de la coroides.
- 50
- 55 En otra realización, la microaguja está diseñada para tener una longitud mayor que la profundidad de penetración deseada, pero la microaguja se inserta de manera controlable solo una parte del cambio en el tejido. La inserción parcial puede controlarse mediante las propiedades mecánicas del tejido, que se flexiona y se riza durante el proceso de inserción de la microaguja. De este modo, a medida que una microaguja se inserta en el tejido, su movimiento deforma parcialmente de manera elástica el tejido y penetra parcialmente en el tejido. Al controlar el grado en el que se deforma el tejido, puede controlarse la profundidad de inserción de la microaguja en el tejido.
- 60
- 65 En una realización, la microaguja se inserta en el ojo del paciente humano usando una técnica rotacional/de perforación y/o una acción de vibración. De este modo, la microaguja puede insertarse hasta una profundidad deseada perforando, por ejemplo, las microagujas un número deseado de rotaciones, que corresponde a una profundidad deseada en el tejido. Véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2005/0137525,

para una descripción de microagujas de perforación. La técnica rotacional/de perforación y/o una acción de vibración pueden aplicarse durante la etapa de inserción, la etapa de retracción o ambas.

- 5 En una realización, la formulación farmacológica se infunde en el espacio supracoroideo a través de una microaguja hueca impulsando la formulación farmacológica desde un reservorio fuente al interior del tejido ocular usando un gradiente de presión (por ejemplo, bombeo, jeringuilla). En otras realizaciones, la formulación farmacológica se impulsa desde un reservorio fuente a interior del tejido ocular usando un campo eléctrico (por ejemplo, iontoforesis) u otra energía aplicada externamente (por ejemplo, ultrasonidos/energía acústica).
- 10 En una realización, la cantidad de formulación farmacológica infundida al espacio supracoroideo a partir de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos descritos en el presente documento es de desde aproximadamente 10  $\mu$ l hasta aproximadamente 200  $\mu$ l, por ejemplo, desde aproximadamente 50  $\mu$ l hasta aproximadamente 150  $\mu$ l. En otra realización, desde aproximadamente 10  $\mu$ l hasta aproximadamente 500  $\mu$ l, por ejemplo, desde aproximadamente 50  $\mu$ l hasta aproximadamente 250  $\mu$ l, se administran de manera no quirúrgica al espacio supracoroideo. Por ejemplo, en una realización, el método no quirúrgico comprende insertar una microaguja hueca en la esclerótica en un sitio de inserción, teniendo la microaguja un extremo en punta con una abertura, e infundir la formulación farmacológica a través de una microaguja hueca y al espacio supracoroideo. Tal como se ha proporcionado anteriormente, desde aproximadamente 10  $\mu$ l hasta aproximadamente 200  $\mu$ l, o desde aproximadamente 50  $\mu$ l hasta aproximadamente 150  $\mu$ l o desde aproximadamente 10  $\mu$ l hasta aproximadamente 500  $\mu$ l o desde aproximadamente 50  $\mu$ l hasta aproximadamente 250  $\mu$ l pueden administrarse a través de una o más microagujas huecas descritas en el presente documento.
- 15 En una realización, la fuerza o presión de impulsión que infunde la formulación farmacológica a través de la microaguja hueca provoca que la formulación farmacológica infundida fluya dentro del espacio supracoroideo y alcance la parte trasera del ojo durante el proceso de administración (es decir, durante la infusión). Esto puede ocurrir en menos de uno o dos minutos, tal como desde aproximadamente 1 segundo hasta aproximadamente 100 segundos, por ejemplo, desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 30 segundos. En un aspecto, la formulación farmacológica fluye alejándose del sitio de inserción durante y tras la infusión del fármaco al SCS. En una realización adicional, el fármaco fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo durante el proceso de infusión hasta un sitio que está al menos 2,5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 7,5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 10 mm alejado del sitio de inserción. En una realización, la formulación farmacológica fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo desde el sitio de inserción hacia la parte trasera (segmento posterior) del ojo (es decir, el tejido retinocoroideo, la mácula y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo).
- 20 En una realización, la fuerza o presión de impulsión que infunde la formulación farmacológica a través de la microaguja hueca provoca que la formulación farmacológica infundida fluya dentro del espacio supracoroideo y alcance la parte trasera del ojo durante el proceso de administración (es decir, durante la infusión). Esto puede ocurrir en menos de uno o dos minutos, tal como desde aproximadamente 1 segundo hasta aproximadamente 100 segundos, por ejemplo, desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 30 segundos. En un aspecto, la formulación farmacológica fluye alejándose del sitio de inserción durante y tras la infusión del fármaco al SCS. En una realización adicional, el fármaco fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo durante el proceso de infusión hasta un sitio que está al menos 2,5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 7,5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 10 mm alejado del sitio de inserción. En una realización, la formulación farmacológica fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo desde el sitio de inserción hacia la parte trasera (segmento posterior) del ojo (es decir, el tejido retinocoroideo, la mácula y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo).
- 25 En una realización, la fuerza o presión de impulsión que infunde la formulación farmacológica a través de la microaguja hueca provoca que la formulación farmacológica infundida fluya dentro del espacio supracoroideo y alcance la parte trasera del ojo durante el proceso de administración (es decir, durante la infusión). Esto puede ocurrir en menos de uno o dos minutos, tal como desde aproximadamente 1 segundo hasta aproximadamente 100 segundos, por ejemplo, desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 30 segundos. En un aspecto, la formulación farmacológica fluye alejándose del sitio de inserción durante y tras la infusión del fármaco al SCS. En una realización adicional, el fármaco fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo durante el proceso de infusión hasta un sitio que está al menos 2,5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 7,5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 10 mm alejado del sitio de inserción. En una realización, la formulación farmacológica fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo desde el sitio de inserción hacia la parte trasera (segmento posterior) del ojo (es decir, el tejido retinocoroideo, la mácula y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo).
- 30 En una realización, la fuerza o presión de impulsión que infunde la formulación farmacológica a través de la microaguja hueca provoca que la formulación farmacológica infundida fluya dentro del espacio supracoroideo y alcance la parte trasera del ojo durante el proceso de administración (es decir, durante la infusión). Esto puede ocurrir en menos de uno o dos minutos, tal como desde aproximadamente 1 segundo hasta aproximadamente 100 segundos, por ejemplo, desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 30 segundos. En un aspecto, la formulación farmacológica fluye alejándose del sitio de inserción durante y tras la infusión del fármaco al SCS. En una realización adicional, el fármaco fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo durante el proceso de infusión hasta un sitio que está al menos 2,5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 7,5 mm alejado del sitio de inserción, o hasta un sitio que está al menos 10 mm alejado del sitio de inserción. En una realización, la formulación farmacológica fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo desde el sitio de inserción hacia la parte trasera (segmento posterior) del ojo (es decir, el tejido retinocoroideo, la mácula y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo).
- 35 La cantidad de fármaco administrada dentro del SCS puede controlarse también, en parte, mediante el tipo de microaguja usada y cómo se usa. En una realización, una microaguja hueca se inserta en el tejido ocular y se retrae progresivamente del tejido ocular tras la inserción para administrar un fármaco fluido, pudiendo detenerse, tras alcanzar una cierta dosificación, la administración desactivando la fuerza de impulsión de fluido, tal como presión (por ejemplo, desde un dispositivo mecánico tal como un jeringuilla) o un campo eléctrico, para evitar la fuga/administración no controlada de fármaco. De manera deseable, la cantidad de fármaco que se administra se controla impulsando la formulación farmacológica fluida a una presión de infusión adecuada. En una realización, la presión de infusión puede ser de al menos 150 kPa, al menos 250 kPa o al menos 300 kPa. En otra realización, la presión de infusión es de aproximadamente 150 kPa a aproximadamente 300 kPa. Las presiones de infusión adecuadas pueden variar con el paciente o la especie particular.
- 40 Debe indicarse que la presión de infusión deseada para administrar una cantidad adecuada de formulación farmacológica puede verse influida por la profundidad de inserción de la microaguja y la composición de la formulación farmacológica. Por ejemplo, puede requerirse una presión de infusión mayor en realizaciones en las que la formulación farmacológica para la administración al interior del ojo está en forma de o incluye nanopartículas o micropartículas que encapsulan el agente activo o microburbujas. Las técnicas de encapsulación con nanopartículas o micropartículas se conocen ampliamente en la técnica. En una realización, la formulación farmacológica está compuesta por partículas de fármaco en suspensión con un  $D_{99}$  de 10  $\mu$ m o menos. En una realización, la formulación farmacológica está compuesta por partículas de fármaco en suspensión con un  $D_{99}$  de 7  $\mu$ m o menos. En otra realización, la formulación farmacológica está compuesta por partículas de fármaco en suspensión con un  $D_{99}$  de 3  $\mu$ m o menos. En otra realización, la formulación farmacológica está compuesta por partículas de fármaco en suspensión con un  $D_{50}$  de 5  $\mu$ m o menos. En una realización, la formulación farmacológica está compuesta por partículas de fármaco en suspensión con un  $D_{50}$  de 1  $\mu$ m o menos.
- 45 En una realización, el método no quirúrgico de administración de un fármaco al SCS incluye además retraer parcialmente la microaguja hueca tras la inserción de la microaguja en el ojo, y antes de y/o durante la infusión de la formulación farmacológica en el espacio supracoroideo. En una realización particular, la retracción parcial de la microaguja ocurre antes de la etapa de infundir la formulación farmacológica en el tejido ocular. Esta etapa de inserción/retracción puede formar un bolsillo y permite de manera beneficiosa que la formulación farmacológica fluya fuera de la microaguja sin impedimento o menos impedida por tejido ocular en la abertura en la porción de punta de la microaguja. Este bolsillo puede llenarse con formulación farmacológica, pero sirve también como conducto a través

del que puede fluir formulación farmacológica desde la microaguja, a través del bolsillo y al espacio supracoroideo. La **FIG. 6A** muestra una microaguja hueca **130** insertada en la esclerótica **20**, con formulación farmacológica **131** posicionada temporalmente en la perforación hueca de la microaguja (no se muestra la comunicación de fluido hasta un reservorio de la formulación farmacológica). La **FIG. 6B** muestra la microaguja **130** tras la retracción parcial y la infusión de la formulación farmacológica **131** al espacio supracoroideo. Las flechas muestran el flujo circunferencial de la formulación farmacológica a través del espacio supracoroideo.

En una realización, la microaguja infunde una formulación farmacológica a través de la esclerótica al espacio supracoroideo para una liberación controlada (es decir, sostenida, prolongada o modulada a lo largo del tiempo) de un fármaco a uno o más tejidos oculares o adyacentes. Esta "liberación controlada" o "liberación sostenida" o "liberación prolongada" o "liberación modulada" es generalmente más prolongada que la que puede obtenerse mediante la aplicación tópica o inyección intravítreo de la formulación farmacológica al tejido ocular. En una realización, hay una liberación controlada, prolongada, sostenida o modulada de la formulación farmacológica tras extraerse al menos una microaguja del tejido ocular. Este método de administración puede ser particularmente ventajoso con tejidos oculares, en los que es deseable que el proceso de inserción y de extracción ocurra a lo largo de un periodo tan corto como sea posible para minimizar la incomodidad del paciente - a diferencia de las aplicaciones de parches con microagujas transdérmicas, en las que los parches pueden llevarse más probablemente (con microagujas insertadas) a lo largo de un periodo prolongado sin incomodidad del paciente.

En otro aspecto, el método de tratamiento de un trastorno ocular posterior administrando de manera no quirúrgica un fármaco al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano incluye monitorizar la inserción de la microaguja y/o infusión de la formulación farmacológica fluida para garantizar una administración precisa de la formulación farmacológica fluida al SCS (véase, por ejemplo, la **FIG. 18**). Tal monitorización puede conseguirse usando métodos de realimentación guiados por imágenes durante una o más de estas etapas, ejemplos no limitativos de los cuales incluyen microscopía convencional, MRI, rayos x, microscopía confocal, tomografía de coherencia ocular (por ejemplo, tomografía de coherencia óptica del segmento anterior, tomografía retiniana de Heidelberg, tomografía de coherencia óptica del dominio espectral), angiografía con fluoresceína, angiografía con verde de indocianina, fotografía del fondo estereoscópica de alta resolución, formación de imágenes por autofluorescencia, formación de imágenes de campo ultraamplio y diversas técnicas ultrasónicas. Por tanto, el método puede comprender además determinar si una infusión inicial de la formulación farmacológica fluida ha fluido al espacio supracoroideo del ojo y lejos del sitio de inserción. Si se determina que una infusión inicial ha sido exitosa, puede infundirse un volumen deseado de la formulación farmacológica fluida e interrumpirse la infusión eliminando la fuerza de impulsión de fluido, tal como presión, y retrayendo la microaguja del ojo. Si, sin embargo, se determina que la fusión inicial de la formulación farmacológica fluida no ha sido exitosa (es decir, sustancialmente nada de la formulación farmacológica ha fluido al espacio supracoroideo del ojo y lejos del sitio de inserción), entonces la microaguja puede volver a posicionarse y el proceso repetirse hasta que se consiga una administración exitosa.

Dirigir una formulación farmacológica al SCS y a los tejidos oculares posteriores permite que se administren altas concentraciones del fármaco a la coroides/esclerótica y la retina, administrándose poco o nada de fármaco al humor acuoso de la cámara anterior. Adicionalmente, los métodos proporcionados en el presente documento permiten una mayor retención de fármaco en el ojo en comparación con otros métodos de administración de fármaco, por ejemplo, una mayor cantidad de fármaco se retiene en el ojo cuando se administra por medio de los métodos proporcionados en el presente documento en comparación con la misma dosis administrada por medio de métodos de administración de fármaco intracamerales, intravítreos, tópicos, parenterales u orales. Por consiguiente, en una realización, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) intraocular del fármaco cuando se administra por medio de los métodos descritos en el presente documento es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando se administra la misma dosis de fármaco por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del fármaco cuando se administra la misma dosis de fármaco por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del fármaco, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En aún otra realización, el tiempo hasta la concentración pico ( $t_{\text{máx.}}$ ) intraocular del fármaco, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $t_{\text{máx.}}$  intraocular del fármaco, cuando se administra la misma dosis de fármaco por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. El fármaco es axitinib.

En una realización, la  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando se administra por medio de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS proporcionados en el presente documento, es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando se administra la dosis idéntica por vía tópica, por vía intracameral, por vía intravítreo, por vía oral o por vía parenteral. En una realización adicional, la  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando se administra por medio de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS proporcionados en el presente documento, es de desde aproximadamente 1,1 veces hasta aproximadamente 10 veces mayor, o desde aproximadamente 1,25 veces hasta aproximadamente 10 veces mayor, o desde aproximadamente 1,5 veces hasta aproximadamente 10 veces mayor, o de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 5 veces mayor, que la  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando se administra la dosificación idéntica por vía tópica, por vía intracameral, por vía intravítreo, por vía oral o por vía

parenteral. En una realización adicional, el fármaco es un inhibidor de la angiogénesis, un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, un esteroide o AINE), un modulador del VEGF (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del PDGF (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular.

5 En otra realización, la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del fármaco cuando se administra la misma dosis de fármaco por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En una realización adicional, la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del fármaco cuando se administra por medio de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS proporcionados en el presente documento, es al menos 1,1 veces mayor, o al menos 1,25 veces mayor, o al menos 1,5 veces mayor, o al menos 2 veces mayor, o al menos 5 veces mayor, que la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del fármaco cuando se administra la dosis idéntica por vía tópica, por vía intracameral, por vía intravítreo, por vía oral o por vía parenteral. En una realización, la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del fármaco cuando se administra por medio de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS proporcionados en el presente documento, es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces mayor, o de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 2 veces mayor, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces mayor, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces mayor, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces mayor, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces mayor, que la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del fármaco cuando se administra la dosis idéntica por vía tópica, por vía intracameral, por vía intravítreo, por vía oral o por vía parenteral. El fármaco es axitinib.

10 20 En otra realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del fármaco, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En una realización adicional, el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco cuando se administra por medio de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS proporcionados en el presente documento, es al menos 1,1 veces mayor, o al menos 1,25 veces mayor, o al menos 1,5 veces mayor, o al menos 2 veces mayor, o al menos 5 veces mayor, que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco cuando se administra la dosis idéntica por vía tópica, por vía intracameral, por vía intravítreo, por vía oral o por vía parenteral. En una realización, el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco cuando se administra por medio de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS proporcionados en el presente documento, es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces mayor, o de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 2 veces mayor, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces mayor, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces mayor, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces mayor, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces mayor, que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco cuando se administra la dosis idéntica por vía tópica, por vía intracameral, por vía intravítreo, por vía oral o por vía parenteral. El fármaco es axitinib.

15 35 40 La formulación farmacológica que comprende axitinib, una vez administrada al SCS, se retiene sustancialmente en el SCS a lo largo de un periodo de tiempo. Por ejemplo, en una realización, aproximadamente el 80% de la formulación farmacológica se retiene en el SCS durante aproximadamente 30 minutos, o aproximadamente 1 hora, o aproximadamente 4 horas o aproximadamente 24 horas o aproximadamente 48 horas o aproximadamente 72 horas. A este respecto, se forma un depósito de fármaco en el SCS y/o el tejido circundante, para permitir la liberación sostenida del fármaco a lo largo de un periodo de tiempo.

20 45 50 55 60 En una realización, el espacio supracoroideo, una vez cargado con fármaco (por ejemplo, micropartículas o nanopartículas de fármaco), proporciona una liberación sostenida de fármaco a la retina u otros tejidos oculares posteriores a lo largo de un periodo de tiempo. El direccionamiento del fármaco a los tejidos oculares posteriores por medio de los métodos descritos en el presente documento permite una mayor eficacia terapéutica en el tratamiento de uno o más trastornos oculares posteriores o dolencias coroideas (por ejemplo, PCV), en comparación con otros métodos de administración de la misma dosis de fármaco, tal como administración intravítreo, intracameral, oral, parenteral y tópica de la misma dosis de fármaco. En una realización adicional, el efecto terapéutico del fármaco administrado al SCS se consigue con una dosis menor que la dosis intravítreo, intracameral, tópica, parenteral u oral suficiente para conseguir el mismo efecto terapéutico en el sujeto humano. Adicionalmente, sin querer restringirse a la teoría, las dosis menores que pueden conseguirse con los métodos proporcionados en el presente documento dan como resultado un número reducido de efectos secundarios del fármaco, y/o una gravedad reducida de uno o más efectos secundarios, en comparación con dosis más altas del fármaco, o la misma dosis de fármaco administrada al paciente humano por medio de vías de administración no supracoroideas (por ejemplo, intravítreo, intracameral, tópica, parenteral, oral). Por ejemplo, los métodos proporcionados en el presente documento proporcionan un número reducido de efectos secundarios, o una gravedad reducida de uno o más efectos secundarios, o manifestaciones clínicas, en comparación con la administración oral, tópica, intracameral, parenteral o intravítreo del mismo fármaco a la misma dosis. En una realización, el efecto secundario o la manifestación clínica que se reduce en el paciente tratado es la exudación subretiniana y/o el sangrado subretiniano.

65 En una realización, la métodos de administración de fármaco supracoroideos no quirúrgicos proporcionados en el presente documento dan como resultado una eficacia terapéutica aumentada y/o respuesta terapéutica mejorada, en comparación con métodos de administración de fármaco orales, parenterales y/o intravítreos de la dosis de fármaco idéntica o similar. En una realización, la dosis de fármaco al SCS suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica es aproximadamente un 90%, o aproximadamente un 75% o aproximadamente la mitad (por ejemplo,

aproximadamente la mitad o menos) de la dosis de fármaco intravítreo, intracameral, tópica, oral o parenteral suficiente para proporcionar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En otra realización, la dosis al SCS suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica es aproximadamente un cuarto de la dosis de fármaco intravítreo, intracameral, tópica, oral o parenteral suficiente para proporcionar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En aún otra realización, la dosis al SCS suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica es un décimo de la dosis de fármaco intravítreo, intracameral, tópica, oral o parenteral suficiente para proporcionar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En una realización, la respuesta terapéutica es una disminución en la inflamación, tal como se mide mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. En otra realización, la respuesta terapéutica es una disminución en el número de lesiones oculares, o una disminución en el tamaño de la lesión ocular.

En una realización, la cantidad total de la cantidad efectiva del fármaco en la formulación farmacológica es de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 mg. En una realización, la cantidad total del fármaco en la formulación farmacológica es de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 4 mg. En otra realización, la cantidad total del fármaco en la formulación farmacológica es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg. Las dosis de fármaco pueden variarse según métodos conocidos por los expertos en la técnica y variarán, por ejemplo, en base a la edad del paciente y la manifestación clínica del trastorno ocular posterior.

La eficacia terapéutica de las formulaciones farmacológicas administradas mediante los métodos descritos en el presente documento y la respuesta terapéutica del sujeto humano pueden someterse a ensayo mediante medios estándar en la técnica, tal como conocen los expertos en la técnica. En general, la eficacia terapéutica de cualquier fármaco particular puede someterse a ensayo midiendo la respuesta del sujeto humano tras la administración del fármaco; un fármaco con una eficacia terapéutica alta mostrará una mayor mejora y/o interrupción de síntomas que un fármaco con una eficacia terapéutica menor. En ejemplos no limitativos, la eficacia de las formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib proporcionadas en el presente documento puede medirse, por ejemplo, observando cambios en la intensidad del dolor, cambios en las lesiones oculares (tamaño o número), la presión intraocular, la inflamación (por ejemplo, midiendo cambios en la puntuación ocular de Hackett/McDonald), la hipertensión ocular y/o la agudeza visual.

En otra realización, la eficacia del fármaco, es decir, axitinib, puede medirse, por ejemplo, observando cambios en el crecimiento y/o el número de las lesiones. En una realización no reivindicada, la eficacia del fármaco, por ejemplo, un inhibidor de la angiogénesis, un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, un esteroide o AINE), un modulador del VEGF (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del PDGF (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular, puede medirse, por ejemplo, observando cambios en las mediciones según las puntuaciones oculares de Hackett/McDonald, la inflamación, la agudeza visual y/o el edema. En otra realización no reivindicada, la eficacia del fármaco, por ejemplo, triamcinolona o micofenolato, puede medirse, por ejemplo, observando cambios en las mediciones según las puntuaciones oculares de Hackett/McDonald, la inflamación, la agudeza visual y/o el edema. En otra realización no reivindicada, la eficacia terapéutica del fármaco, por ejemplo, sorafenib, puede medirse, por ejemplo, observando cambios en el crecimiento y/o el número de las lesiones. En otra realización no reivindicada, la eficacia del fármaco, por ejemplo, infliximab (Remicade®), puede medirse, por ejemplo, observando cambios en el grosor retiniano, la inflamación, la agudeza visual, la fotofobia, el tiempo típico entre llamaradas, la ulceración corneal y/o el edema. En otra realización no reivindicada, la eficacia del fármaco, por ejemplo, nepafenac, puede medirse, por ejemplo, observando cambios en las mediciones de tomografía de coherencia óptica (OCT) del grosor y del volumen retinianos, la inflamación, la agudeza visual, el dolor y/o la presión intraocular.

En otra realización no reivindicada, la eficacia del fármaco, por ejemplo, azatioprina, puede medirse, por ejemplo, observando cambios en la agudeza visual, el edema macular, la presión intraocular, la inflamación y/o mediciones en la puntuación de componente físico SF-36. En otra realización no reivindicada, la eficacia del fármaco, por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio tal como un antagonista de la familia del TNF, por ejemplo, antagonista de TNF- $\alpha$ , antagonista de linfotoxina- $\alpha$ , antagonista de linfotoxina- $\beta$ , antagonista de CD27L, antagonista de CD20L, antagonista de FASL, antagonista de 4-BBL, antagonista de OX40L, antagonista de ligando que induce apoptosis relacionada con TNF (TRAIL), un antagonista de cinasa Janus (JAK), o antagonista de interleucina, puede medirse, por ejemplo, observando cambios en la inflamación, las lesiones, la muerte celular y/o la agudeza visual. En otra realización no reivindicada, la eficacia terapéutica de ciclofosfamida puede medirse, por ejemplo, observando cambios en el tamaño y/o el número de las lesiones, el crecimiento de las lesiones, la agudeza visual, el edema macular, la presión intraocular y/o la inflamación.

En una realización, la administración no quirúrgica de una cantidad efectiva de la formulación farmacológica según la invención al SCS da como resultado un número disminuido de efectos secundarios o manifestaciones clínicas perjudiciales en comparación con el número de efectos secundarios o manifestaciones clínicas provocados por la misma dosis de fármaco administrada por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía oral o por vía parenteral. En otra realización, la administración no quirúrgica de una cantidad efectiva de la formulación farmacológica según la invención al SCS da como resultado un número disminuido de uno o más efectos secundarios o manifestaciones clínicas perjudiciales, en comparación con los efectos secundarios o las manifestaciones clínicas perjudiciales provocados por la misma dosis de fármaco administrada por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía oral o por vía parenteral. Los

- ejemplos de efectos secundarios y manifestaciones clínicas que pueden reducirse o mejorarse incluyen, pero no se limitan a, inflamación, efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náusea, gastroenteritis, vómitos, hemorragia gastrointestinal, rectal y duodenal, pancreatitis hemorrágica, perforación del intestino grueso, heces negras o con sangre, y/o expectoración de sangre); efectos secundarios hematológicos (por ejemplo, leucopenia, anemia, pancitopenia y agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA), trombosis venosa profunda, moretones con facilidad y/o sangrado inusual de la nariz, la boca, la vagina o el recto); efectos secundarios/manifestaciones clínicas inmunológicos (por ejemplo, inmunosupresión, inmunosupresión que da como resultado septicemia, infecciones oportunistas (infecciones por virus herpes simple, herpes zóster y candidásicas invasivas), y/o infección aumentada); efectos secundarios/manifestaciones clínicas oncológicos (por ejemplo, linfoma, enfermedad linfoproliferativa y/o carcinoma de la piel distinto de melanoma); efectos secundarios/manifestaciones clínicas renales (por ejemplo, disuria, urgencia, infecciones del tracto urinaria, hematuria, necrosis tubular renal y/o nefropatía asociada al virus BK); efectos secundarios/manifestaciones clínicas metabólicos (por ejemplo, edema, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperglicemia, hipercalcemia, hinchazón, ganancia de peso rápida y/o tiroides aumentada); efectos secundarios/manifestaciones clínicas respiratorios (por ejemplo, infección respiratoria, disnea, tos aumentada, tuberculosis primaria, tos seca, sibilancia y/o nariz congestionada); efectos secundarios/manifestaciones clínicas dermatológicos (por ejemplo, acné, sarpullido, eccema dishidrótico, sarpullido por erupción cutánea similar a psoriasis papuloescamosa, ampollas, supuración, llagas en la boca y/o pérdida de cabello); efectos secundarios/manifestaciones clínicas musculoesqueléticos (por ejemplo, miopatía y/o dolor muscular), efectos secundarios/manifestaciones clínicas hepáticos (por ejemplo, hepatotoxicidad y/o ictericia), dolor abdominal, incidencia aumentada de pérdida del embarazo en el primer trimestre, períodos menstruales ausentes, cefalea grave, confusión, cambio en el estado mental, pérdida de visión, ataque epiléptico (convulsiones), sensibilidad aumentada a la luz, ojo seco, ojo rojo, picor de ojos y/o hipertensión arterial. Tal como se ha proporcionado anteriormente, la reducción o mejora del efecto secundario o de la manifestación clínica es una reducción o mejora, en comparación con la gravedad del efecto secundario o manifestación clínica antes de la administración de la formulación farmacológica al SCS del ojo del paciente, o una reducción o mejora del efecto secundario o manifestación clínica en el paciente, en comparación con la reducción o mejora experimentada tras la administración intravítreo, intracameral, parenteral u oral del mismo fármaco.
- 30 En una realización, que no se reivindica, la administración no quirúrgica de una cantidad efectiva de una formulación farmacológica al SCS da como resultado un número disminuido de síntomas de dolencia coroidea, en comparación con el número de síntomas experimentados por el paciente antes de la administración del fármaco al SCS, o en comparación con el número de síntomas experimentados por el paciente tras el tratamiento con la misma dosis de fármaco administrada por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía oral o por vía parenteral.
- 35 En una realización, que no se reivindica, la administración no quirúrgica de la formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de una dolencia coroidea al SCS de uno o ambos ojos del paciente da como resultado un número disminuido de efectos secundarios perjudiciales o manifestaciones clínicas perjudiciales, en comparación con el número de efectos secundarios o manifestaciones clínicas perjudiciales provocados por la misma dosis de fármaco administrada por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía oral, por vía tópica o por vía parenteral. En otra realización, la administración no quirúrgica de una cantidad efectiva de una formulación farmacológica al SCS da como resultado una gravedad disminuida de un efecto secundario o una manifestación clínica en un paciente que sufre una dolencia coroidea. En una realización adicional, la gravedad del efecto secundario o de la manifestación clínica está disminuido, en comparación con la gravedad del efecto secundario o de la manifestación clínica perjudicial provocado por la misma dosis de fármaco administrada por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía oral, por vía tópica o por vía parenteral. Por ejemplo, en una realización, la exudación subretiniana está reducida y/o el sangrado subretiniano está reducido en un paciente que sufre una dolencia coroidea, tras la administración de la formulación farmacológica al SCS del ojo del paciente, en comparación con la exudación subretiniana y/o el sangrado subretiniano, antes de la administración del fármaco al SCS. En una realización adicional, la exudación subretiniana está reducida y/o el sangrado subretiniano está reducido en el paciente, en comparación con la reducción en la gravedad experimentada cuando se administra el mismo fármaco por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía oral, por vía tópica o por vía parenteral.
- 55 La administración de la formulación farmacológica reivindicada al SCS permite una mayor retención del fármaco en el tejido ocular posterior, en comparación con la administración del mismo fármaco por medio de una vía tópica, intravítreo, intracameral, oral o parenteral. En una realización, la concentración del fármaco puede alcanzarse a más de 10 µg/g de tejido ocular posterior durante 28 días o más tras una única dosis. En otra realización, la concentración del fármaco puede alcanzarse a más de 100 µg/g de tejido ocular posterior durante 28 días o más tras una única dosis. En otra realización, la concentración del fármaco puede alcanzarse a más de 1000 µg/g de tejido durante más de 28 días tras una única dosis. Se ha encontrado que los fármacos más hidrófobos se aclaran lentamente del SCS en comparación con fármacos más solubles en agua. En una realización, la formulación farmacológica administrada al SCS comprende un fármaco más hidrófobo.
- 60 En una realización, que no se reivindica, se proporciona un método para tratar un paciente para una dolencia coroidea, comprendiendo el método administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de una dolencia coroidea (por ejemplo, un inhibidor de la angiogénesis tal como un modulador del VEGF) al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento, estando

5 localizada tras la administración la formulación farmacológica sustancialmente en el segmento posterior del ojo. En un ejemplo adicional, la formulación farmacológica está localizada sustancialmente en el RPE. En una realización a modo de ejemplo, el fármaco está localizado sustancialmente en la mácula o el espacio retiniano. Una o más de las microagujas descritas en el presente documento, en una realización a modo de ejemplo, se usan para llevar a cabo el método.

10 El método de tratamiento de una dolencia coroidea en un sujeto humano que lo necesita comprende, en una realización a modo de ejemplo, administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de una dolencia coroidea al espacio supracoroideo de uno o ambos ojos del sujeto humano. En una realización a modo de ejemplo adicional, la cantidad efectiva del fármaco que trata la dolencia coroidea comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una realización, que no se reivindica, tras la administración, la formulación farmacológica que trata la dolencia coroidea fluye alejándose del sitio de inserción y está localizada sustancialmente en el segmento posterior del ojo. En una realización a modo de ejemplo, los métodos no quirúrgicos proporcionados en el presente documento permiten una retención más larga del fármaco en el ojo, en comparación con la administración intravítreo, tópica, parenteral u oral de la misma dosis de fármaco.

15 20 En pacientes que se someten a tratamiento ocular por medio de shunts o cánulas, u otros métodos quirúrgicos, se ha notificado un aumento o una disminución marcados en la presión intraocular tras comenzar el método de tratamiento. En una realización, la presión intraocular (IOP) del ojo del paciente que se somete a tratamiento para el trastorno ocular posterior, 2 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos tras la administración de fármaco supracoroidea, es sustancialmente la misma IOP, en comparación con la IOP del ojo del paciente antes de la administración del fármaco que trata el trastorno ocular posterior. En una realización, la IOP del ojo del paciente que se somete a tratamiento para el trastorno ocular posterior, 2 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos tras la administración de fármaco supracoroidea, varía en no más del 10%, en comparación con la IOP del ojo del paciente antes de la administración del fármaco que trata el trastorno ocular posterior. En una realización, la IOP del ojo del paciente que se somete a tratamiento para el trastorno ocular posterior y, 2 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos tras la administración de fármaco supracoroidea, varía en no más del 20%, en comparación con la IOP del ojo del paciente antes de la administración del fármaco que trata el trastorno ocular posterior. En una realización, la IOP del ojo del paciente que se somete a tratamiento para el trastorno ocular posterior, 2 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos tras la administración de fármaco supracoroidea, varía en no más del 10%-30%, en comparación con la IOP del ojo del paciente antes de la administración del fármaco que trata el trastorno ocular posterior. Según la invención el fármaco que trata el trastorno ocular posterior comprende una cantidad efectiva de axitinib.

25 30 35 40 45 La dolencia coroidea susceptible para el tratamiento con los métodos descritos en el presente documento (no reivindicado), en una realización a modo de ejemplo, es una neovascularización coroidea, esclerosis coroidea, vasculopatía coroidea polipoidal, coroidopatía serosa central, una coroidopatía multifocal o una distrofia coroidea. La distrofia coroidea, por ejemplo, es distrofia coroidea girata central, distrofia coroidea serpiginosa o atrofia coroidea central total. En algunas realizaciones, el paciente que necesita tratamiento de la dolencia coroidea experimenta la exudación y el sangrado subretinianos, y los métodos proporcionados en el presente documento reducen la exudación y/o el sangrado subretinianos, en comparación con la exudación y/o el sangrado subretinianos experimentados por el paciente antes de la administración de la formulación farmacológica al SCS. En otra realización a modo de ejemplo, el paciente que necesita tratamiento experimenta la exudación y el sangrado subretinianos, y la exudación y el sangrado subretinianos experimentados por el paciente tras someterse a uno de los métodos de tratamiento no quirúrgicos proporcionados en el presente documento son menores que la exudación y el sangrado subretinianos experimentados por el paciente tras la terapia intravítreo con el mismo fármaco a la misma dosis.

50 55 60 En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento proporcionan un tratamiento efectivo de un paciente que se ha sometido previamente a un tratamiento de trastorno ocular posterior, pero que no respondió, o no respondió apropiadamente al tratamiento previo. Por ejemplo, en una realización, un paciente que se somete a un método de tratamiento de un trastorno ocular posterior de la presente invención se trató previamente para el mismo trastorno ocular posterior, pero no respondió o no respondió apropiadamente. Tal como apreciará un experto en la técnica, un paciente que no responde o no responde apropiadamente al tratamiento no muestra una mejora en un síntoma o una mejora en una manifestación clínica del trastorno ocular posterior. En una realización, el síntoma o la manifestación clínica es el tamaño de la lesión, la inflamación, el edema, la agudeza visual o la turbidez vítrea.

65 En una realización, que no se reivindica, un paciente que necesita tratamiento de vasculopatía coroidea polipoidal se trata con uno de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, a un paciente que necesita tratamiento se le administra una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de PCV al SCS de uno o ambos ojos. En un ejemplo adicional, la administración de formulación farmacológica se lleva a cabo con un dispositivo de microaguja descrito en el presente documento. En un ejemplo aún adicional, la cantidad efectiva del fármaco de tratamiento de PCV comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular.

La PCV es una vasculopatía coroidea anormal que se cree que es una variante de la neovascularización de tipo 1, aunque se ha propuesto que la PCV es una anomalía vascular distinta de los vasos coroideos (Imamura *et al.* (2010). Survey of Ophthalmology, volumen 55, págs. 501-515). Se ha notificado que la PCV ocurre a una mayor frecuencia en razas pigmentadas, aunque también se ha notificado que está presente en pacientes caucásicos (Imamura *et al.* (2010). Survey of Ophthalmology, volumen 55, págs. 501-515). Los métodos descritos en el presente documento pueden emplearse en pacientes tanto pigmentados como no pigmentados. Por ejemplo, el paciente que recibe tratamiento para la PCV es de descendencia africana, hispana, del Medio Oriente o asiática. En otra realización, el paciente que recibe tratamiento es caucásico.

Las manifestaciones clínicas de pacientes con PCV incluyen anomalías vasculares y desprendimientos serososanguíneos, serosos de tamaño variable, de la retina neurosensorial y del epitelio pigmentario alrededor del nervio óptico o en la mácula central. Los pacientes con PCV también pueden experimentar exudación y/o sangrado subretinianos. En otra realización, que no se reivindica, el paciente con PCV tiene deposiciones lipídicas en el ojo. La presente invención proporciona una reducción en la aparición y/o la gravedad de una manifestación clínica de PCV experimentada por el paciente con PCV tratados con los métodos descritos en el presente documento, en comparación con la aparición y/o la gravedad de la manifestación clínica antes del tratamiento. Por ejemplo, un paciente que recibe tratamiento para PCV con uno de los métodos de tratamiento no quirúrgicos proporcionados en el presente documento, experimenta una reducción en la aparición y/o la gravedad de una anomalía vascular, en comparación con la aparición y/o la gravedad de la anomalía vascular manifestada antes de someterse al tratamiento con el método de administración de fármaco al SCS no quirúrgico. En otra realización, la gravedad de la exudación y/o del sangrado subretinianos se reduce en el paciente con PCV, en comparación con la gravedad de la exudación y/o del sangrado subretinianos antes de someterse al tratamiento con uno de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS descritos en el presente documento. Los fármacos de tratamiento de la PCV, por ejemplo, inhibidores de la angiogénesis, moduladores del VEGF, moduladores del PDGF, fármacos antiinflamatorios, inhibidores de la permeabilidad vascular, se describen en más detalle más adelante.

En una realización, que no se reivindica, el paciente que se trata para la PCV con uno de los métodos no quirúrgicos descritos en el presente documento, se trata también para una segunda enfermedad ocular. En un ejemplo adicional, la enfermedad ocular adicional es drusas, retinopatía de las células falciformes, coriorretinopatía serosa central, degeneración macular relacionada con la edad (tipo 1 o 2) neovascular típica, melanocitoma del nervio óptico, hemangioma coroideo circunscrito, el síndrome de papila inclinada, miopía patológica, osteoma coroideo, microangiopatía retiniana. El tratamiento de la segunda enfermedad ocular puede realizarse con los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS descritos en el presente documento, u otros métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, administración de fármaco intravítreo o tópica.

En otra realización, que no se reivindica, el método para tratar una dolencia coroidea descrito en el presente documento, es decir, la administración de fármaco no quirúrgica al SCS de uno o ambos ojos del paciente, es un método para tratar un paciente para coriorretinopatía serosa central (CSC) (también conocida como retinopatía serosa central (CSR)). La CSR es una coriorreditopatía exudativa, y está caracterizada por un desprendimiento retiniano neurosensorial exudativo con o sin un desprendimiento asociado del epitelio pigmentario retiniano (RPE). La CSR, en algunos casos, da como resultado metamorfopsia y micropsia. En algunos casos, la CSR está caracterizada por una fuga de fluido bajo la retina. Adicionalmente, los pacientes con CSR a menudo experimentan una agudeza visual reducida. En una realización, se proporciona un método para tratar un paciente para CSR, que comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de CSR al SCS de uno o ambos ojos del paciente. El fármaco se administra, en una realización, con una de las microagujas descritas en el presente documento. En una realización adicional, el fármaco de tratamiento de CSR es un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una realización adicional, el paciente tratado para CSR mediante uno de los métodos descritos en el presente documento experimenta un aumento en la agudeza visual, en comparación con la agudeza visual del paciente antes de someterse al tratamiento. En otra realización, el paciente, tras someterse al tratamiento para CSR, experimenta una disminución en la fuga de fluido bajo la retina, en comparación con la fuga de fluido bajo la retina experimentada por el paciente antes de someterse al tratamiento por medio de administración de fármaco al SCS no quirúrgica.

En aún otra realización, que no se reivindica, se proporciona un método para tratar un paciente para coroiditis multifocal (MFC). En una realización, el método de tratamiento de la MFC comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de MFC al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento de la MFC. La formulación farmacológica se administra, en una realización, con una de las microagujas descritas en el presente documento. En una realización adicional, la cantidad efectiva del fármaco de tratamiento de MFC comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. El paciente con MFC, en una

realización, es moderadamente miope, y en una realización, está afectado de manera bilateral. El paciente con MFC, en algunas realizaciones, presenta síntomas de uveítis posterior que incluyen agudeza visual disminuida, motas, fotopsias, así como síntomas del segmento anterior tal como fotofobia. En una realización, el paciente con MFC presenta célula vítreo y/o célula de la cámara anterior. Los hallazgos fundoscópicos en pacientes con MFC consisten en lesiones de amarillas a grises al nivel del epitelio pigmentario retiniano (RPE) y coriocapilares. Las lesiones oscilan en tamaño desde aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 1,000  $\mu\text{m}$  y tienen una distribución en la región peripapilar. Los métodos proporcionados en el presente documento, en una realización, reducen el tamaño y/o el número de las lesiones en el paciente que recibe tratamiento. Las lesiones activas en algunos casos están asociadas con fluido subretiniano y bordes esponjosos. La enfermedad activa puede estar asociada también con hiperemia y edema de la cabeza del nervio óptico, edema macular cistoideo y neovascularización coroidea macular y peripapilar.

En una realización, que no se reivindica, el método para tratar un paciente para MFC comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de MFC al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento. En una realización adicional, el método comprende la administración de la formulación farmacológica al SCS de uno o ambos ojos del paciente con una de las microagujas descritas en el presente documento. Por ejemplo, una formulación farmacológica se administra en una realización al SCS de un ojo del paciente por medio de una microaguja hueca con una punta y una abertura, a través de la abertura y al SCS. En una realización adicional, la cantidad efectiva del fármaco de tratamiento de MFC es una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, inhibidor de la angiogénesis, modulador del VEGF o inhibidor de la permeabilidad vascular. En una realización adicional, el paciente tratado para MFC experimenta un número disminuido de lesiones (por ejemplo, número disminuido de lesiones en el RPE), una tamaño disminuido de la(s) lesión/lesiones (por ejemplo, un tamaño disminuido de la(s) lesión/lesiones presente(s) en el RPE), una cantidad disminuida de fluido subretiniano, un aumento en la agudeza visual o una atenuación en la neovascularización coroidea, en comparación con el número de lesiones, el tamaño de la(s) lesión/lesiones, la cantidad de fluido subretiniano, la agudeza visual y la neovascularización coroidea en el ojo del paciente, antes de someterse al método de tratamiento de la MFC de la invención. En otra realización, el paciente tratado para MFC experimenta una atenuación de la hiperemia y edema de la cabeza del nervio óptico, en comparación con la hiperemia y edema de la cabeza del nervio óptico experimentadas por el paciente antes de someterse al tratamiento por medio del método de administración de fármaco al SCS no quirúrgico de la invención.

En una realización, que no se reivindica, un paciente que necesita tratamiento de neovascularización coroidea se trata con uno de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, a un paciente que necesita tratamiento se le administra una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de neovascularización coroidea al SCS de uno o ambos ojos. En una realización adicional, la administración de la se lleva a cabo con un dispositivo de microaguja descrito en el presente documento. En una realización, la cantidad efectiva del fármaco de tratamiento de neovascularización coroidea es un fármaco antiinflamatorio, inhibidor de la angiogénesis, modulador de VEGF (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular.

En una realización, que no se reivindica, un paciente que necesita tratamiento de distrofia coroidea se trata con uno de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, en una realización, a un paciente que necesita tratamiento se le administra una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de distrofia coroidea al SCS de uno o ambos ojos. En una realización adicional, la cantidad efectiva del fármaco de tratamiento de distrofia coroidea comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una realización adicional, la administración de la formulación farmacológica se lleva a cabo con un dispositivo de microaguja descrito en el presente documento. Los métodos de distrofia coroidea proporcionados en el presente documento, en una realización, mejoran un síntoma o una manifestación clínica de la distrofia coroidea en una mayor medida, en comparación con el fármaco idéntico administrado al paciente por medio de una vía tópica, oral, parenteral, intravítreo o intracameral.

En aún otra realización, que no se reivindica, el método para tratar una dolencia coroidea descrito en el presente documento, es decir, un método de administración de fármaco al SCS no quirúrgico descrito en el presente documento, es un método para tratar un paciente para coroidopatía puntiforme interna (PIC). En una realización, el método para tratar un paciente para PIC comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de PIC al SCS de uno o dos ojos del paciente. En una realización adicional, el método comprende la administración de fármaco con una de las microagujas descritas en el presente documento. En una realización, la cantidad efectiva del fármaco de tratamiento de PIC es un fármaco antiinflamatorio, inhibidor de la angiogénesis, agente inmunosupresor, modulador del VEGF (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del PDGF (por ejemplo, un antagonista de PDGF) o inhibidor de la permeabilidad vascular.

- En una realización, que no se reivindica, un paciente con PIC que se somete a uno de los métodos de tratamiento al SCS proporcionados en el presente documento experimenta un síntoma/una manifestación clínica de PIC mejorado, o un número disminuido de síntomas/manifestaciones clínicas de PIC, en comparación con los síntomas/las manifestaciones clínicas experimentados antes de la administración del fármaco al SCS. En una realización adicional, el síntoma/la manifestación clínica es inflamación, visión borrosa, fotopsia, escotomas centrales y/o periféricos o metamorfopsias. En otra realización, el síntoma/la manifestación clínica es agudeza visual disminuida, lesión/lesiones coriorretiniana(s) blanca(s)-amarilla(s) bilateral(es) (por ejemplo, desde aproximadamente 100 µm hasta aproximadamente 200 µm de diámetro) al nivel de la coroides interna y del epitelio pigmentario retiniano. La(s) lesión/lesiones normalmente no está(n) asociada(s) con vitritis y normalmente no se extiende(n) a la periferia media.
- Las lesiones de PIC progresan a cicatrices atróficas y dejan un halo de despigmentación. En una realización, el paciente con PIC tratado con uno de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS descritos en el presente documento experimenta una inflamación disminuida, un número disminuido de lesiones, o un tamaño disminuido de la(s) lesión/lesiones, en comparación con la inflamación, el número de lesiones o el tamaño de la(s) lesión/lesiones manifestados por el paciente antes de la terapia. En otra realización, el paciente con PIC tratado con uno de los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos al SCS descritos en el presente documento experimenta una inflamación disminuida, un número disminuido de lesiones o un tamaño disminuido de la(s) lesiones, en comparación con la inflamación, el número de lesiones o el tamaño de la(s) lesiones tras la terapia farmacológica intravítreo, oral, tópica, parenteral o intracamerol con la misma dosis de fármaco que la administrada al SCS.
- En una realización, que no se reivindica, el método para tratar una dolencia coroidea descrito en el presente documento es un método para tratar un paciente para distrofia coroidea. En una realización, el método para tratar un paciente para una distrofia coroidea comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de distrofia coroidea al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento. En una realización adicional, el método comprende administrar la formulación farmacológica al SCS de uno o ambos ojos del paciente por medio de una microaguja hueca que tiene una punta y una abertura. En una realización adicional, la cantidad efectiva del fármaco de tratamiento de distrofia coroidea comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una realización, la microaguja se inserta en la esclerótica y la formulación farmacológica se infunde al SCS a través de la abertura de la microaguja insertada. La distrofia coroidea, en una realización, es distrofia coroidea areolar central (CACD), distrofia coroidea girata central, distrofia coroidea serpiginosa o atrofia coroidea central total. En una realización adicional, el paciente se trata para CACD, y la CACD es CACD1, CACD2 o CACD3. La CACD, en una realización, es con drusas. En otra realización, la CACD es sin drusas.
- Los métodos de tratamiento de distrofia coroidea proporcionados en el presente documento, en un ejemplo, disminuyen el número de síntomas de distrofia coroidea experimentados por el paciente antes de la terapia. En otro ejemplo, los métodos de tratamiento de distrofia coroidea proporcionados en el presente documento disminuyen la gravedad de los síntomas de distrofia coroidea experimentados por el paciente antes de la terapia.
- En una realización de los métodos de tratamiento de una dolencia coroidea descritos en el presente documento (que no se reivindica) - la administración no quirúrgica de una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de una dolencia coroidea, por ejemplo, una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, un compuesto esteroideo o un AINE), un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un agente inmunosupresor, un inhibidor de la angiogénesis (por ejemplo, un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)) o un inhibidor de la permeabilidad vascular, al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento, se consigue insertando una microaguja en el ojo de un paciente, e infundiéndole el fármaco en el SCS a través de la microaguja, o infundiéndole al SCS por medio de un recubrimiento sobre una microaguja maciza o hueca. La microaguja maciza o hueca, en una realización, se inserta en la esclerótica. En una realización, una microaguja hueca con una punta y una abertura se inserta en la esclerótica, y la formulación farmacológica se inyecta o se infunde a través de la microaguja insertada y en el espacio supracoroideo del ojo. En otra realización, una microaguja maciza con una cantidad efectiva de un fármaco de tratamiento de una dolencia coroidea recubierta sobre la microaguja se inserta en la esclerótica, y el fármaco se difunde al SCS del ojo del paciente.
- La formulación farmacológica administrada al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano para el tratamiento de un trastorno ocular posterior, puede estar en forma de un fármaco líquido, una disolución líquida que incluye un fármaco en un disolvente adecuado, o una suspensión líquida. La suspensión líquida puede incluir micropartículas o nanopartículas dispersadas en un vehículo líquido adecuado para infusión. En diversas realizaciones, el fármaco está incluido en un vehículo líquido, en micropartículas o nanopartículas, o tanto en el vehículo como en partículas. La formulación farmacológica es suficientemente fluida como para fluir al y dentro del espacio supracoroideo, así como a los tejidos oculares posteriores circundantes. En una realización, la viscosidad de la formulación farmacológica fluida es de aproximadamente 0,001 Pa·s (1 cP) a 37°C.
- Pueden formularse una amplia gama de fármacos para la administración al espacio supracoroideo y a tejidos oculares posteriores con los presentes dispositivos de microaguja y métodos. Ta como se reivindica, la formulación

farmacológica de la invención comprende axitinib. Tal como se usa en el presente documento, el término "fármaco" se refiere a cualquier agente profiláctico, terapéutico o de diagnóstico, es decir, un componente útil para aplicaciones médicas. El fármaco puede seleccionarse de moléculas pequeñas, proteínas, péptidos y fragmentos de los mismos, que pueden producirse de manera natural, sintetizarse o producirse de manera recombinante. Por ejemplo, en una 5 realización, el fármaco administrado al espacio supracoroideo con los métodos no quirúrgicos descritos en el presente documento es un anticuerpo o un fragmento del mismo (por ejemplo, un fragmento Fab, Fv o Fc). En determinadas realizaciones, el fármaco es una molécula de unión a antígeno subinmunoglobulina, tal como fragmento de inmunoglobulina Fv, minicuerpo, diacuerpo y similar, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.773.916. En una realización, el fármaco es un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo.

10 En una realización, el fármaco se selecciona de un oligonucleótido (por ejemplo, agentes oligonucleotídicos antisentido), polinucleótido (por ejemplo, ADN terapéutico), ribozima, ARNbc, ARNpi, ARNi, vectores de terapia génica y/o vacuna adecuados. En una realización adicional, el fármaco es un aptámero (por ejemplo, una molécula oligonucleotídica o peptídica que se une a una molécula diana específica). En otra realización, la formulación 15 farmacológica administrada por medio de los métodos proporcionados en el presente documento comprende un fármaco de moléculas pequeñas, una proteína endógena o fragmento de la misma, o un péptido endógeno o fragmento del mismo.

20 Los ejemplos representativos de tipos de fármacos para la administración a tejidos oculares incluyen fármacos antiinflamatorios, que incluyen, pero no se limitan a, esteroides, inmunosupresores, antimetabolitos, inhibidores de células T, agentes alquilantes, agentes biológicos, antagonistas de TNF (por ejemplo, antagonistas de TNF- $\alpha$ ), antagonistas de VEGF y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los ejemplos no limitativos de fármacos y clases de fármacos específicos que pueden administrarse al espacio supracoroideo para tratar trastornos oculares 25 posteriores incluyen mióticos (por ejemplo, pilocarpina, carbacol, fisostigmina), simpaticomiméticos (por ejemplo, adrenalina, dipivefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, dorzolamida), antagonistas de VEGF, antagonistas de PDGF, AINE, esteroides, prostaglandinas, compuestos antimicrobianos, que incluyen antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo, cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, framicetina, ácido fusídico, gentamicina, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, polimixina, propamidina, tetraciclina, tobramicina, quinolinas), inhibidores de la aldosa reductasa, compuestos antiinflamatorios y/o antialérgicos (por ejemplo, compuestos 30 esteroideos tales como triamcinolona, betametasona, clobetasona, dexametasona, fluorometolona, hidrocortisona, prednisolona y compuestos no esteroideos tales como antazolina, bromfenaco, diclofenaco, indometacina, lodoxamida, saprofeno, cromoglicato de sodio), lágrima artificial/terapias para los ojos secos, anestésicos locales (por ejemplo, ametocaína, lignocaína, oxbuprocaína, proximetacaína), ciclosporina, diclofenaco, urogastrona y factores del 35 crecimiento tales como factor del crecimiento epidérmico, midriáticos y ciclopléjicos, mitomicina C, e inhibidores de colagenasa y tratamientos de degeneración macular relacionada con la edad, como pegaptanib sódico, ranibizumab, y bevacizumab.

40 Tal como se proporciona por todo el documento, en algunas realizaciones, se proporcionan métodos de administración de una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un inhibidor de la angiogénesis, un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, un esteroide o AINE), un modulador del VEGF (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del PDGF (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular, al SCS de un ojo de un paciente que lo necesita, pero solo se reivindican para formulaciones que comprenden axitinib.

45 En una realización, el inhibidor de la angiogénesis es un antagonista de integrina, un antagonista de selectina, un antagonista de molécula de adhesión (por ejemplo, antagonista de la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1, ICAM-2, ICAM-3, la molécula de adhesión endotelial plaquetaria (PCAM), la molécula de adhesión celular vascular (VCAM)), antígeno asociado a la función linfocitaria 1 (LFA-1)), un antagonista del factor de crecimiento de fibroblastos básico, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un antagonista de PDGF). El antagonista de integrina administrado por medio de los métodos descritos en el presente documento, en una realización, es un antagonista de integrina de moléculas pequeñas, por ejemplo, un antagonista descrito por Paolillo *et al.* (Mini Rev Med Chem, 2009, volumen 12, págs. 1439-1446), o una citocina inductora de la adhesión de leucocitos o antagonista del factor de crecimiento (por ejemplo, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) 55 y un factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF)), tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.524.581. En otra realización, el fármaco puede ser un agente de diagnóstico, tal como un agente de contraste, conocido en la técnica.

60 En una realización, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) intraocular del inhibidor de la angiogénesis administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del inhibidor de la angiogénesis, cuando se administra la dosificación idéntica del inhibidor de la angiogénesis por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, la concentración máxima media ( $C_{\text{máx.}}$ ) intraocular del inhibidor de la angiogénesis, cuando se administra la dosificación idéntica del inhibidor de la angiogénesis al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del inhibidor de la angiogénesis, cuando se administra la dosificación idéntica por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra 65 realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del inhibidor de la angiogénesis cuando se administra al

SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el AUC<sub>0-t</sub> intraocular del inhibidor de la angiogénesis, cuando se administra la dosificación idéntica del inhibidor de la angiogénesis por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral.

- 5 El inhibidor de la angiogénesis administrado por medio de los métodos y los dispositivos descritos en el presente documento, en una realización, es interferón gamma 1 $\beta$ , interferón gamma 1 $\beta$  (Actimmune $^{\circledR}$ ) con pirfenidona, ACUHTR028,  $\alpha$ V $\beta$ 5, aminobenzoato de potasio, amiloide P, ANG1122, ANG1170, ANG3062, ANG3281, ANG3298, ANG4011, ARNi anti-CTGF, Aplidin, extracto de *Astragalus membranaceus* con salvia y *Schisandra chinensis*, bloqueador de la placa aterosclerótica, Azol, AZX100, BB3, anticuerpo del factor de crecimiento del tejido conjuntivo, 10 CT140, danazol, Esbriet, EXC001, EXC002, EXC003, EXC004, EXC005, F647, FG3019, fibrocorina, folistatina, FT011, un inhibidor de galectina-3, GKT137831, GMCT01, GMCT02, GRMD01, GRMD02, GRN510, Heberon Alfa R, interferón  $\alpha$ -2 $\beta$ , ITMN520, JKB119, JKB121, JKB122, KRX168, antagonista del receptor de LPA1, MGN4220, MIA2, oligonucleótido de microARN 29a, MMI0100, noscapina, PBI4050, PBI4419, inhibidor de PDGFR, PF-06473871, 15 PGN0052, Pirespa, Pirfenex, pirfenidona, plitidepsina, PRM151, Px102, PYN17, PYN22 con PYN17, Relivergen, proteína de fusión rhPTX2, RXI109, secretina, STX100, inhibidor de TGF- $\beta$ , factor de crecimiento transformante, oligonucleótido del receptor  $\beta$  2, VA999260 o XV615.

Los inhibidores de la angiogénesis endógenos específicos para la administración por medio de los métodos descritos en el presente documento incluyen endostatina, un fragmento C-terminal de 20 kDa derivado del colágeno de tipo

- 20 XVIII, angiostatina (un fragmento de plasmina de 38 kDa) o un miembro de la familia de proteínas de la trombospondina (TSP). En una realización adicional, el inhibidor de la angiogénesis es un TSP-1, TSP-2, TSP-3, TSP-4 y TSP-5. Otros inhibidores de la angiogénesis endógenos que son susceptibles para la administración por medio de los métodos de tratamiento de una dolencia coroidea descritos en el presente documento incluyen un receptor de VEGF soluble, por ejemplo, VEGFR-1 soluble y neuropilina 1 (NPR1), angiopoyetina-1, angiopoyetina-2, vasoestatina, calreticulina, factor 25 plaquetario-4, un inhibidor tisular de metaloproteinasa (TIMP) (por ejemplo, TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4), inhibidor de la angiogénesis derivado de cartílago (por ejemplo, el péptido troponina I y crondomodulina I), una desintegrina y metaloproteinasa con motivo de trombospondina 1, un interferón (IFN) (por ejemplo, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ), una quimiocina, por ejemplo, una quimiocina que tiene el motivo C-X-C (por ejemplo, CXCL10, también conocida como proteína inducida por interferón gamma 10 o citocina inducible pequeña B10), una citocina interleucina (por ejemplo, 30 IL-4, IL-12, IL-18), protrombina, fragmento de antitrombina III, prolactina, la proteína codificada por el gen *TNFSF15*, osteopontina, maspina, canstatina y proteína relacionada con proliferina. Solo las formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib son según la invención.

35 En una realización, que no se reivindica, el inhibidor de la angiogénesis administrado por medio de los métodos descritos en el presente documento para tratar una dolencia coroidea, es un anticuerpo. En una realización adicional, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado. En una realización incluso adicional, el anticuerpo monoclonal humanizado es bevacizumab.

40 En una realización, que no se reivindica, los métodos de tratamiento no quirúrgicos y los dispositivos descritos en el presente documento pueden usarse en aplicaciones de terapia de base génica. Por ejemplo, el método, en una realización, comprende administrar una formulación farmacológica fluida al espacio supracoroideo para administrar ADN, ARN u oligonucleótidos seleccionados a tejidos oculares seleccionados como diana.

45 En una realización, que no se reivindica, el fármaco es útil en el tratamiento de una dolencia coroidea. En una realización adicional, el fármaco que trata la dolencia coroidea es un ácido nucleico administrado para inhibir la expresión génica. Por ejemplo, el ácido nucleico, en una realización, es un micro-ácido ribonucleico (microARN), un ARN pequeño interferente (ARNpi), un ARN pequeño de horquilla (ARNph) o un ARN bicatenario (ARNbc), que selecciona como diana un gen implicado en la angiogénesis. En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento para tratar una dolencia coroidea comprenden administrar una molécula de ARN al SCS de un paciente que lo necesita. En una realización adicional, la molécula de ARN se administra al SCS por medio de una de las microagujas descritas en el presente documento. En una realización, el paciente se trata para PCV, y la molécula de ARN selecciona como diana *HTRA1*, *CFH*, *elastina* o *ARMS2*, de modo que la expresión del gen seleccionado como diana se regula por disminución en el paciente, tras la administración del ARN. En una realización adicional, el gen seleccionado como diana es *CFH*, y la molécula de ARN selecciona como diana un polimorfismo seleccionado de 50 rs3753394, rs800292, rs3753394, rs6680396, rs1410996, rs2284664, rs1329428 y rs1065489. En otra realización, el paciente se trata para una distrofia coroidea, y la molécula de ARN selecciona como diana el gen *PRPH2*. En una realización adicional, la molécula de ARN selecciona como diana una mutación en el gen *PRPH2*.

60 En una realización, que no se reivindica, el fármaco administrado al espacio supracoroideo usando los métodos no quirúrgicos (por ejemplo, dispositivos de microaguja y métodos) en el presente documento es sirolimús (Rapamycin $^{\circledR}$ , Rapamune $^{\circledR}$ ). En una realización, los métodos de administración de fármaco no quirúrgicos dados a conocer en el presente documento se usan junto con rapamicina para tratar, prevenir y/o mejorar una amplia gama de enfermedades o trastornos que incluyen, pero no se limitan a: neoplasias abdominales, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome coronario agudo, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia no linfoblástica aguda, adenocarcinoma, adenoma, adenomioepitelioma, enfermedades anexiales, astrocitoma anaplásico, linfoma anaplásico de células grandes, plasmacitoma anaplásico, anemia, angina de pecho, linfoadenopatía

angioinmunoblástica con disproteinemia, angiomiolipoma, enfermedades oclusivas arteriales, arteriosclerosis, astrocitoma, aterosclerosis, enfermedades autoinmunes, linfomas de células B, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de las proteínas sanguíneas, cáncer óseo, enfermedades de la médula ósea, enfermedades cerebrales, neoplasias cerebrales, beoplasias mamarias, neoplasias bronquiales, síndrome carcinoide, tumor 5 carcinoide, carcinoma, carcinoma de células escamosas, enfermedades del sistema nervioso central, neoplasias del sistema nervioso central, enfermedades coroideas, neoplasias del plexo coroideo, neovascularización coroidea, coroiditis, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, leucemia neutrofílica crónica, carcinoma renal de células claras, enfermedades del colon, neoplasias del colon, neoplasias colorrectales, enfermedad arterial coronaria, enfermedad coronaria, oclusión 10 coronaria, reestenosis coronaria, estenosis coronaria, trombosis coronaria, linfoma cutáneo de células T, diabetes mellitus, neoplasias del sistema digestivo, síndromes del ojo seco, enfermedades del oído, edema, neoplasias de las glándulas endocrinas, enfermedades del sistema endocrino, neoplasias endometriales, tumores del estroma endometrial, sarcoma de Ewing, exantema, neoplasias oculares, fibrosis, linfoma folicular, enfermedades 15 gastrointestinales, neoplasias gastrointestinales, neoplasias genitales, glioblastoma, glioma, gliosarcoma, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades hematológicas, neoplasias hematológicas, trastornos hemorrágicos, trastornos hemostáticos, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, enfermedad de desgaste homóloga, linfadenopatía inmunoblástica, síndromes de deficiencia inmunológica, trastornos inmunoproliferativos, infarto, inflamación, enfermedades intestinales, neoplasias intestinales, isquemia, cáncer de riñón, enfermedades renales, neoplasias renales, leucemia, leucemia de células B, linfoide, cáncer de hígado, enfermedades hepáticas, 20 enfermedades pulmonares, enfermedades linfáticas, linfoma linfoblástico, linfoma, degeneración macular, edema macular, melanoma, neoplasias de la boca, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, trastornos mieloproliferativos, tumores neuroectodérmicos, tumores neuroendocrinos, neuroepitelioma, neurofibroma, cáncer renal, enfermedades del tracto respiratorio, degeneración retiniana, enfermedades de la retina, neoplasias retinianas, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, neoplasias torácicas, uveítis, enfermedades vasculares, macroglobulinemia de 25 Waldenstrom y degeneración macular húmeda. Además, la administración de rapamicina usando los dispositivos de microaguja y los métodos dados a conocer en el presente documento puede combinarse con uno o más agentes listados en el presente documento o con otros agentes conocidos en la técnica.

30 En una realización, el inhibidor de la angiogénesis administrado al espacio supracoroideo usando los métodos no quirúrgicos descritos en el presente documento es un antagonista de un miembro de la familia de los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), por ejemplo, un fármaco que inhibe, reduce o modula la señalización y/o la actividad de receptores de PDGF (PDGFR). Por ejemplo, el antagonista de PDGF administrado al espacio supracoroideo para el tratamiento de una dolencia coroidea, en una realización, es un aptámero anti-PDGF, un anticuerpo anti-PDGF o fragmento del mismo, un anticuerpo anti-PDGFR o fragmento del mismo, o un antagonista de 35 moléculas pequeñas. En una realización, el antagonista de PDGF es un antagonista del PDGFR- $\alpha$  o PDGFR- $\beta$ . En una realización, el antagonista de PDGF es el aptámero anti-PDGFR- $\beta$  E10030, sunitinib, axitinib, sorenib, imatinib, mesilato de imatinib, nintedanib, pazopanib HCl, ponatinib, MK-2461, dovitinib, pazopanib, crenolanib, PP-121, telatinib, imatinib, KRN 633, CP 673451, TSU-68, Ki8751, amuvatinib, tivozanib, masitinib, difosfato de motesanib, 40 ácido diláctico de dovitinib, linifanib (ABT-869). La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.

45 En una realización, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) intraocular del antagonista de PDGF administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra la dosificación idéntica del antagonista de PDGF por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, la concentración máxima media ( $C_{máx.}$ ) intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{máx.}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando 50 se administra la dosificación idéntica del antagonista de PDGF por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra la dosificación idéntica del antagonista de PDGF por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral.

55 En determinadas realizaciones, el fármaco administrado al espacio supracoroideo usando los dispositivos de microaguja y los métodos dados a conocer en el presente documento es modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por ejemplo, en una realización, el modulador del VEGF es un antagonista de VEGF. En una realización, el modulador del VEGF es un antagonista de cinasa del receptor de VEGF, un anticuerpo anti-VEGF o fragmento del mismo, un anticuerpo anti-receptor de VEGF, un aptámero anti-VEGF, un antagonista de VEGF de moléculas pequeñas, una tiazolidindiona, una quinolina o una proteína con repeticiones de anquirina diseñada (DARPin). La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.

60 En una realización, el antagonista de VEGF administrado por medio de los métodos no quirúrgicos descritos en el presente documento es un antagonista de un receptor de VEGF (VEGFR), es decir, un fármaco que inhibe, reduce o modula la señalización y/o actividad de un VEGFR. El VEGFR puede ser un VEGFR unido a membrana o soluble. En una realización adicional, el VEGFR es VEGFR-1, VEGFR-2 o VEGFR-3. En una realización, el antagonista de VEGF selecciona como diana la proteína VEGF-C. En otra realización, el modulador del VEGF es un antagonista de una tirosina cinasa o un receptor de tirosina cinasa. En otra realización, el modulador del VEGF es un modulador de la 65

proteína VEGF-A. En aún otra realización, el antagonista de VEGF es un anticuerpo monoclonal. En una realización adicional, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal humanizado.

- 5 En una realización, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) intraocular del antagonista de VEGF administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del antagonista de VEGF, cuando se administra la dosificación idéntica del antagonista de VEGF por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, la concentración máxima media ( $C_{\text{máx.}}$ ) intraocular del antagonista de VEGF, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del antagonista de VEGF, cuando se administra la dosificación idéntica del antagonista de VEGF por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del antagonista de VEGF, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del antagonista de VEGF, cuando se administra la dosificación idéntica del antagonista de VEGF por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral.
- 10 15 En una realización, los métodos no quirúrgicos, las agujas y/o los dispositivos descritos en el presente documento se usan para administrar uno de los siguientes moduladores del VEGF al espacio supracoroideo del ojo para tratar uno o más trastornos oculares posteriores o dolencias coroideas descritos en el presente documento: AL8326, anticuerpo 2C3, anticuerpo AT001, HyBEV, bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), ANG3070, anticuerpo APX003, anticuerpo APX004, ponatinib (AP24534), BDM-E, anticuerpo VGX100 (VGX100 CIRCADIAN), VGX200 (anticuerpo monoclonal de factor de crecimiento inducido por c-fos), VGX300, COSMIX, anticuerpo DLX903/1008, ENMD2076, malato de sunitinib (Sutent<sup>®</sup>), INDUS815C, anticuerpo R84, KD019, NM3, células precursoras mesenquimales alogénicas combinadas con un antagonista anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpo anti-VEGF), MGCD265, MG516, inhibidor del receptor de VEGF tipo cinasa, MP0260, NT503, el anticuerpo biespecífico anti-DLL4/VEGF, PAN90806, Palomid 529, anticuerpo BD0801, XV615, lucitanib (AL3810, E3810), AMG706 (difosfato de motesanib), AAV2-sFLT01, receptor de F1t1 soluble, cediranib (Recentin<sup>TM</sup>), AV-951, tivozanib (KRN-951), regorafenib (Stivarga<sup>®</sup>), volasertib (BL6727), CEP11981, KH903, lenvatinib (E7080), mesilato de lenvatinib, terameprocol (EM1421), ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>), clorhidrato de pazopanib (Votrient<sup>TM</sup>), PF00337210, PRS050, SP01 (curcumina), orotato de carboxiamidotriazol, hidroxicloroquina, linifanib (ABT869, RG3635), acetónido de fluocinolona (Iluvien<sup>®</sup>), ALG1001, AGN150998, DARPin MP0112, AMG386, ponatinib (AP24534), AVA101, nintedanib (Vargate<sup>TM</sup>), BMS690514, KH902, golvatinib (E7050), everolimus (Afinitor<sup>®</sup>), lactato de dovitinib (TKI258, CHIR258), ORA101, ORA102, axitinib (Inlyta<sup>®</sup>, AG013736), plitidepsina (Aplidin<sup>®</sup>), PTC299, afiblbercept (Zaltrap<sup>®</sup>, Eylea<sup>®</sup>), pegaptanib sódico (Macugen<sup>TM</sup>, LI900015), verteporfina (Visudyne<sup>®</sup>), bucilamina (Rimatil, Lamin, Brimani, Lamit, Boomiq), anticuerpo R3, anticuerpo AT001/r84, troponina (BLS0597), EG3306, vatalanib (PTK787), Bmab100, GSK2136773, Anti-VEGFR Alterase, Avila, CEP7055, CLT009, ESBA903, anticuerpo HuMax-VEGF, GW654652, HMPL010, GEM220, HYB676, JNJ17029259, TAK593, anticuerpo 30 XtendVEGF, Nova21012, Nova21013, CP564959, anticuerpo Smart Anti-VEGF, AG028262, AG13958, CVX241, SU14813, PRS055, PG501, PG545, PTI101, TG100948, ICS283, XL647, clorhidrato de enzastaurina (LY317615), BC194, quinolinas, COT601M06.1, COT604M06.2, MabionVEGF, esferas SIR acopladas a anticuerpos anti-VEGF o VEGF-R, Apatinib (YN968D1) y AL3818. Además, la administración de un antagonista de VEGF usando los dispositivos de microaguja y los métodos no quirúrgicos dados a conocer en el presente documento pueden combinarse con uno o más agentes listados en el presente documento o con otros agentes conocidos en la técnica, ya sea en formulaciones individuales o múltiples.
- 35 40 45 50 55 60 65

En una realización, la administración de un antagonista de VEGF al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano usando los dispositivos de microaguja y los métodos dados a conocer en el presente documento se usa para tratar, prevenir y/o mejorar uno o más trastornos oculares posteriores o dolencias coroideas. Por ejemplo, el trastorno ocular posterior, en una realización, es una enfermedad de la retina. En otra realización, el trastorno ocular posterior es una enfermedad de la coroides. En aún otra realización, el trastorno ocular posterior es una enfermedad del nervio óptico. En una realización, el trastorno ocular posterior o trastorno se selecciona de degeneración macular, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular relacionada con la edad neovascular, degeneración macular relacionada con la edad neovascular subfoveal, edema macular, edema macular tras oclusión de la vena retiniana, edema macular con oclusión de la vena retiniana (RVO), edema macular diabético, edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana ramificada, edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana central, oclusión de la vena retiniana ramificada, oclusión de la vena retiniana central, neovascularización, neovascularización coroidea, neovascularización coroidea subfoveal, deterioro visual debido a edema macular diabético, retinopatía diabética, síndrome del ojo seco (inflamación y daño del tejido corneal de ojo seco), desprendimiento de retina, trastornos de la retina, retinitis pigmentosa, oclusión de la vena retiniana, oclusión de la vena retiniana ramificada, oclusión de la vena retiniana central, miopía, miopía patológica, enfermedades neurodegenerativas, neovascularización ocular, cáncer de ojo, uveítis, glaucoma, escleritis, sarcoidosis ocular, neuritis óptica, úlcera corneal, trastorno autoinmune ocular o retinitis.

En una realización, que no se reivindica, los métodos proporcionados en el presente documento para tratar una dolencia coroidea (por ejemplo, neovascularización coroidea, vasculopatía coroidea polipoidal, coroidopatía serosa central, coroidopatía multifocal) comprenden administrar a un paciente que lo necesita, una formulación farmacológica que comprende una cantidad efectiva de un fármaco antiinflamatorio al espacio supracoroideo del ojo del paciente.

En una realización, el fármaco administrado al espacio supracoroideo del ojo de un paciente humano por medio de los métodos de tratamiento de trastornos oculares posteriores o de dolencias coroideas no quirúrgicos descritos en el presente documento, reduce, inhibe, previene y/o mejora inflamación, es decir, es un fármaco antiinflamatorio. En una realización, la formulación farmacológica administrada al SCS de un ojo de un paciente que lo necesita por medio de los métodos descritos en el presente documento comprende una cantidad efectiva de un agente inmunosupresor. Por ejemplo, en una realización, el agente inmunosupresor es un glucocorticoide, inhibidor de citocina, citostático, agente alquilante, antimetabolito, análogo de ácido fólico, antibiótico citotóxico, interferón, opioide, anticuerpo dirigido al receptor de células T o un anticuerpo dirigido al receptor de IL-2. En una realización, el agente inmunosupresor es un antimetabolito y el antimetabolito es un análogo de purina, análogo de pirimidina, análogo de ácido fólico o un inhibidor de la síntesis de proteínas. En otra realización, el agente inmunosupresor es un inhibidor de interleucina-2 (por ejemplo, basiximab o daclizumab). Otros agentes inmunosupresores susceptibles para su uso con los métodos y las formulaciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a ciclofosfamida, nitrosourea, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, fluorouracilo, dactinomicina, antraciclina, mitomicina C, bleomicina, mitramicina, muromonab-CD3, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o micofenolato. En una realización, la formulación farmacológica comprende una cantidad efectiva micofenolato. La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.

En una realización, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) intraocular del agente inmunosupresor administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del agente inmunosupresor, cuando se administra la dosificación idéntica del agente inmunosupresor por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, la concentración máxima media ( $C_{máx.}$ ) intraocular del agente inmunosupresor, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{máx.}$  intraocular del agente inmunosupresor, cuando se administra la dosificación idéntica del agente inmunosupresor por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del agente inmunosupresor, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del agente inmunosupresor, cuando se administra la dosificación idéntica del agente inmunosupresor por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral.

En una realización, la formulación farmacológica administrada al SCS de un ojo de un paciente que lo necesita por medio de los métodos descritos en el presente documento comprende una cantidad efectiva de inhibidor de la permeabilidad vascular. En una realización, el inhibidor de la permeabilidad vascular es un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). En una realización adicional, el inhibidor de la permeabilidad vascular es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y el inhibidor de ACE es captotril. La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.

En una realización, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando se administra la dosificación idéntica del inhibidor de la permeabilidad vascular por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, la concentración máxima media ( $C_{máx.}$ ) intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{máx.}$  intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando se administra la dosificación idéntica del inhibidor de la permeabilidad vascular por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando se administra la dosificación idéntica del inhibidor de la permeabilidad vascular por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral.

En una realización, el fármaco es un esteroide o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En otra realización, el fármaco antiinflamatorio es un anticuerpo o fragmento del mismo, un(os) péptido(s) antiinflamatorio(s) o un(os) aptámero(s) antiinflamatorio(s). Tal como se proporciona por toda la memoria descriptiva, la administración del fármaco antiinflamatorio al espacio supracoroideo da como resultado beneficios con respecto a la administración del mismo fármaco administrado por medio de una vía de administración oral, intravítreo, intracameral, tópica y/o parenteral. Por ejemplo, en una realización, el efecto terapéutico del fármaco administrado al espacio supracoroideo es mayor que el efecto terapéutico del mismo fármaco, administrado a la misma dosificación, cuando el fármaco se administra por medio de una vía oral, intravítreo, tópica o parenteral. En una realización, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) intraocular del fármaco antiinflamatorio administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco antiinflamatorio, cuando se administra la dosificación idéntica del fármaco antiinflamatorio por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, la concentración máxima media ( $C_{máx.}$ ) intraocular del fármaco antiinflamatorio, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{máx.}$  intraocular del fármaco antiinflamatorio, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del fármaco antiinflamatorio, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco antiinflamatorio, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral.

administra la dosificación idéntica del fármaco antiinflamatorio por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.

5 Los compuestos esteroideos que pueden administrarse por medio de los métodos proporcionados en el presente documento incluyen hidrocortisona, butirato de hidrocortisona-17, aceponato de hidrocortisona-17, buteprato de hidrocortisona-17, cortisona, pivalato de tioxocortol, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, halcinonida, betametasona, dipropionato de betametasona, dexametasona, fluocortolona, valerato de hidrocortisona-17, halometasona, dipropionato de alclometasona, prednicarbato, butirato de clobetasona-17, propionato de clobetasol-17, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, acetato de fluprednideno y prednicarbato.

10 15 Las clases específicas de AINE que pueden administrarse por medio de los métodos proporcionados en el presente documento incluyen salicilatos, derivados de ácido propiónico, derivados de ácido acético, derivados de ácido enólico, derivados de ácido fenámico e inhibidores de ciclooxygenasa-2 (COX-2). En una realización, los métodos proporcionados en el presente documento se usan para administrar uno o más de los siguientes AINE al SCS de un ojo de un paciente que lo necesita: ácido acetilsalicílico, diflunisal, salsalato, ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxaprofeno, indometacina, tolmetina, sulindac, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco o nabumetona, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam o isoxicam, ácido mefanámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, refecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib o firocoxib. La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 Otros ejemplos de fármacos antiinflamatorios, que pueden usarse en los métodos proporcionados en el presente documento para tratar un trastorno ocular posterior o una dolencia coroidea, neovascularización coroidea o exudación subretiniana, incluyen, pero no se limitan a: micofenolato, remicasa, nepafenaco, agonista(s) de 19AV, agonistas de 19GJ, análogos de 2MD, 4SC101, 4SC102, 57-57, antagonista del receptor 5-HT2, 64G12, A804598, A967079, AAD2004, AB1010, AB224050, abatacept, etaracizumab (Abegrin™), Abevac®, AbCm134, AbGn168, Abki, ABN912, ABR215062, ABM24050, ciclosporina (Abrammune®), docosanol (alcohol behenílico, Abreva®), ABS15, ABS4, ABS6, ABT122, ABT325, ABT494, ABT874, ABT963, ABXIL8, ABXR2, AC430, Accenetra, cloruro de lisozima (Acdeam®), ACE772, aceclofenaco (Acebloc, Acebid, Acenac), acetaminofeno, clorroxazona, serrapeptasa, clorhidrato de tizanidina, betadex, Aceclogesic Plus, Aceclon, Acecloren, Aceclorism, acecrona, Aceffein, acemetacina, aspirina (Acenterine), Acetal-SP (combinación de aceclofenaco, ibuprofeno, acetil-G, acetilsalicilato dl-lisina, ácido acetilsalicílico, Acicot, Acifine, Acik, Aclocen, Acloflam-P, Aclomore, Aclon, A-CQ, ACS15, actarit, Actemra, Actheleia liofilizado, Actifast, Actimab-B, Actiquim, Actirin, Actis PLUS, anticuerpo de la molécula de adhesión celular de leucocitos activados, Acular X, AD452, adalimumab, inhibidor de ADAMTS5, ADC1001, Adco-diclofenaco, Adco-indometacina, Adco-meloxicam, Adco-naproxeno, Adco-piroxicam, Adcort, Adco-Sulindac, adenosina trifosfato de disodio, agonista del receptor de adenosina A2a, Adimod, Adinos, Adiocl, Adiodol, Adipoplus, células madre y/o regenerativas derivadas de tejido adiposo, Adizen, Adpep, Advacan, Advagraf, Advel, Adwiflam, AEB071, Aental, Afenac, Affen Plus, Afiancen, Afinitor, Aflamin, Aflazacort, Aflogen, Afloxan, AFM15, AFM16, AFM17, AFM23, Afpred-Dexa, AFX200, AG011, Agafen, aganirsen, AGI1096, Agidex, AGS010, Agudol, A-Hydrocort, AIK1, AIN457, Airtal, AIT110, AJM300, ácido ajulémico, AK106, AL-24-2A1, AL4-1A1, Ala Cort, Alanz, inmunoglobulina de albúmina, dipropionato de alclometasona, ALD518, aldesleucina, Aldoderma, alefacept, alemtuzumab, Alequel™, Alergolon, Alergosone, Aletraxon, Alfenac, Algason, recubrimiento de Algin vek, Algiox, Algirex, Algivin Plus, alicaforse sódico, Alin, Alinia, Aliviadol, Aliviosin, fosfatasa alcalina, ALKS6931, alantoína, Allbupen, Allmol, Alocriolina, células endoteliales alogénicas, células precursoras mesenquimales alogénicas, células madre mesenquimales alogénicas, alminoprofeno, antitripsina alfa-1, inhibidores de la integrina c2β1, Alphacort, Alphafen, alfa-hexidina, alfa-tripsina, Alphintern, Alpinamed mobility omega 3, Alpoxen, AL-Rev1, Alterase, ALX0061, ALX0761, ALXN1007, ALXN1102, AM3840, AM3876, AMAB, AMAP102, Amazon, Ambene, AmbezimG, amcinonida, AME133v, Amezin, Ameloteks, A-Methapred, Amevive, AMG108, AMG139, AMG162, AMG181, AMG191, AMG220, AMG623, AMG674, AMG714, AMG719, AMG729, AMG827, Amidol, fosfato de amifampridina, diclofenaco (Emifenac®), amimetacina, hidrocloruro de amiprilosa, amiprofeno, Ammophos, Amoflam, AMP110, Ampikyy, Ampion, ampiroxicam, amtolmetina guacilo, AMX256, AN6415, ANA004, ANA506, Anabu, Anacen, Anaflam, Anaflex ACI, Anaida, anakinra, Analgen Artritis, Anapan, Anaprox, Anavan, Anax, Anco, andrographis, Aneol, Anergix, Anervax.RA™ (vacuna peptídica terapéutica), Anflene, ANG797, Anilixin, Anmerushin, péptidos de anexina 1, anexina A5, Anodyne, Ansaid, Anspirin, Antarene, anticuerpo anti-BST2, Acm anti-C5a, anticuerpo anti-ILT7, anticuerpo anti-VLA1, anticuerpo anti-alfa11, anti-CD4 802-2, anticuerpo monoclonal anti-CD86, anti-quimiocina, anti-DC-SIGN, Acm anti-HMGB-1, Acm anti-IL-18, Acm anti-IL-1R, Acm anti-IL-1R, BRISTOL anti-IL23, anticuerpo anti-interleucina-1β, anticuerpo anti-LIGHT, anticuerpo anti-MIF, anticuerpo anti-MIF, anti-miR181a, moduladores antioxidantes de la inflamación, antiflamma, Acm antiRAGE, antitrombina III, Acm anti-TIRC-7, Anusol-HC, Anyfen, AP105, AP1089, AP1189, AP401, AP501, apazone, APD334, Apentac, APG103, apidona, mesilato de apilimod, Apitac, Apitoxin, Apizel, inhibidor de APN, apo-azatioprina, apo-dexametasona, miméticos de ApoE, ApoFasL, apo-indometacina, apo-mefenámico, apo-metotrexato, apo-nabumetona, Apo-Napro-NA, apo-naproxeno, aponidina, apo-fenilbutazona, apo-piroxicam, apo-sulina, apo-tenoxicam, apo-tiaprofénico, Apranax, apremilast, apricoxib, Aprofen, Arose, Aroxen, anticuerpo APX001, anticuerpo APX007, APY0201, AqvoDex, AQX108, AQX1125, AQX131135, AQX140, AQX150, AQX200, AQX356, AQXMN100, AQXMN106, ARA290, Arava, Arcalyst, Arcoxia, Arechin, Arflur, ARG098, ARG301, arginina aescina, arginina deiminasa (peglizada), anticuerpo ARGX109, ARGX110, Arheuma, Aristocort, Aristospan, Ark-AP, ARN4026,

Arofen, Aroff EZ, Arolef, Arotal, Arpibru, Arpimune, Arpu Shuangxin, ARQ101, Arrestin SP, Arrox, ARRY162, ARRY371797, ARRY614, ARRY872, ART621, Artamin, Arthfree, Artho Tech, Arthrexin, Arthrispray, Arthrotec, extracto de cartílago de tiburón aeterna (Arthrovas™, Neoretina™, Psovascar™), Artifit, Artigo, Artin, Artinor, Artisid, Artoflex, Arturen Hipergel, Artridol, Artrilase, Artrocaptin, Artrodiel, Artrofen, Artropan, Artrosil, Artrosilene, Artrotin, Artrox, Artyflam, Arzerra, AS604850, AS605858, Asacol, ASA-Grindeks, Asazipam, Aseclo, ASF1096, ASK8007, ASKP1240, ASLAN003, Asmo ID, Asonep, ASP015K, ASP2408, ASP2409, Aspagan, Aspeol, Aspicam, Aspirimex, AST120, astaxantina, AstroCort, Aszes, anticuerpo AT002, AT007, anticuerpo AT008, anticuerpo AT008, AT010, AT1001, atacicept, Ataspin, Atepadene, Atgam, ATG-Fresenius, Athrofen, ATI003, atiprimod, ATL1222, ATN103, ATN192, ATR107, Atri, Atrmin, anticuerpo Atrosab, ATX3105, AU801, auranoftina, Aurobin, Auropan, Aurothio, aurotioprol, células regenerativas derivadas de tejido adiposo autólogo, Autonec, Avandia, AVE9897, AVE9940, Avelox, Avent, AVI3378, Avloquin, AVP13546, AVP13748, AVP28225, AVX002, diclofenaco Axcel, papaína Axcel, Axen, AZ17, AZ175, Azacortid, AZA-DR, Azafrine, Azamun, Azanin, Azap, Azapín, Azapren, Azaprin, Azaram, Azasan, azatioprina, AZD0275, AZD0902, AZD2315, AZD5672, AZD6703, AZD7140, AZD8309, AZD8566, AZD9056, Azet, Azintrel, azitromicina, Az-od, Azofit, Azolid, Azoran, Azulene, Azulfidine, Azulfin, antagonistas de B1, Baclonet, BAF312, inhibidor de BAFF, Bages, Baily SP, Baleston, Balsolone, baminercept alfa, bardoxolona metilo, baricitinib, Barotase, Basecam, basiliximab, Baxmune, Baxo, BAY869766, BB2827, BCX34, BCX4208, Becfine, Beclate-C, Beclate-N, Beclolab Q, dipropionato de beclometasona, Beclorhin, Becmet-CG, Begita, Begti, belatacept, belimumab, Belosalic, Bernetson, Ben, Benevat, Benexam, Benflogin, Benisan, Benlysta, Benlysta, benorilate, Benoson, benoxaprofeno, Bentol, clorhidrato de benzidamina, benzimina, beofenaco, Berafen, Berlinert, berlofeno, Bertanel, Bestamina, Bestofeno, Beta Nicip, Betacort, Betacorten G, Betafoam, beta-glucano, Betalar, Beta-M, Betamed, Betamesol, betametasona, dipropionato de betametasona, betametasona sódica, fosfato de betametasona sódica, valerato de betametasona, Betane, Betanex, Betapanthen, Betapar, Betapred, Betason, Betasonate, Betasone, Betatrinta, Betaval, Betazon, Betazone, Betesil, Betnecort, Betnesol, Betnovate, Bextra, BFPC13, BFPC18, BFPC21, BFPT6864, BG12, BG9924, BI695500, BI695501, BIA12, Big-Joint-D, anticuerpo BIIB023, Bi-ksikam, Bingo, BioBee, Bio-Cartilage, Bio-C-Sinkki, Bidexone, Biofenac, Bioreucam, Biosone, Biosporin, BIRB796, Bitnoval, Bitvio, Bivigam, BKT140, BKTP46, BL2030, BL3030, BL4020, BL6040, BL7060, BLI1300, blisibimod, Blokium B12, Blokium Gesic, Blokium, BMS066, BMS345541, BMS470539, BMS561392, BMS566419, BMS582949, BMS587101, BMS817399, BMS936557, BMS945429, BMS-A, BN006, BN007, BNP166, Bonacort, Bonas, anticuerpo de antígeno 2 de células estromales de la médula ósea, Bonflex, Bonifen, Boomiq, Borbit, Bosong, BR02001, BR3-FC, antagonista del receptor de bradiquinina B1, Bredinin, Brexecam, Brexin, Brexodin, briakinumab, Brimani, briobacept, Bristaflam, Britten, Broben, brodalumab, Broen-C, bromelaínas, bromelina, Bronax, Bropain, Brosiral, Bruace, Brufadol, Brufen, Brugel, Brukil, Brusil, BT061, BTI9, inhibidores de cinasa BTK, anticuerpo BTT1023, BTT1507, bucilamina, Bucillate, Buco Reigis, bucoloma, Budenofalk, budesonida, Budex, Bufect, Bufencon, Bukwang Ketoprofen, Bunide, Bunofen, Busilvex, busulfano, Busulfex, Busulipo, Butartrol, Butarut B12, Butasona, Butazolidin, Butesone, Butidiona, BVX10, BXL628, BYM338, B-Zone, inhibidor de la esterasa C1, C243, c4462, c5997, C5aQb, c7198, c9101, C9709, c9787, CAB101, anticuerpo de cadherina 11, caerulomicina A, CAL263, Calcort, Calmatel, CAM3001, anticuerpos de camélido, Camlox, Camola, Campath, Camrox, Camtenam, canakinumab, antígeno de *Candida albicans*, Candin, cannabidiol, CAP1.1, CAP1.2, CAP2.1, CAP2.2, CAP3.1, CAP3.2, Careram, Carimune, Cariodent, Cartifix, CartJoint, cartílago, Cartisafe-DN, Cartishine, Cartitiv, Cartril-S, Carudol, CaspaCIDE, Casyn, CAT1004, CAT1902, CAT2200, Cataflam, inhibidor de la catepsina S, Catlep, CB0114, agonista de CB2, CC0478765, CC10004, CC10015, CC1088, CC11050, CC13097, CC15965, CC16057, CC220, CC292, CC401, CC5048, CC509, CC7085, CC930, antagonista de CCR1, inhibidor de CCR6, antagonista de CCR7, antagonista de CCRL2, CCX025, CCX354, CCX634, CD diclofenaco, CD102, anticuerpo CD103, anticuerpo CD137, anticuerpo CD16, anticuerpo CD18, anticuerpo CD19, anticuerpo CD1d, anticuerpo CD20, CD200Fc, anticuerpo CD209, CD24, anticuerpo CD3, anticuerpo CD30, anticuerpo CD32A, anticuerpo CD32B, anticuerpo CD4, ligando CD40, anticuerpo CD44, anticuerpo CD64, CDC839, CDC998, CDIM4, CDIM9, inhibidor de CDK9, CDP146, CDP323, CDP484, CDP6038, CDP870, CDX1135, CDX301, CE224535, Ceanel, Cebedex, Cebutid, Ceclonac, Ceex, CEL2000, Celact, Celbex, Celcox, Celebiox, Celebrex, Celebrin, Celecox, celecoxib, Celedol, Celestone, Celevex, Celex, CELG4, antagonistas de las moléculas de adhesión celular, CellCept, Cellmune, Celosti, Celoxib, Celprot, Celudex, mesilato de cenicriviroc, cenplacel-I, CEP11004, CEP37247, CEP37248, Cephyr, Ciprofén, Certican, certolizumab pegol, Cetofenid, Cetoprofeno, cloruro de cetilpiridinio, CF101, CF402, CF502, CG57008, CGEN15001, CGEN15021, CGEN15051, CGEN15091, CGEN25017, CGEN25068, CGEN40, CGEN54, CGEN768, CGEN855, CGI1746, CGI560, CGI676, péptidos Cgtx, CH1504, CH4051, CH4446, chaperonina 10, ligando 2 del motivo C-C de quimiocina, anticuerpo del ligando 2 del motivo C-C de quimiocina, anticuerpo del ligando 5 de motivo C-C de quimiocina, anticuerpo del receptor 2 de motivo C-C de quimiocina, anticuerpo del receptor 4 de motivo C-C de quimiocina, anticuerpo del ligando 10 de motivo C-X-C de quimiocina, aptámero del ligando 12 de motivo C-X-C de quimiocina, inhibidor de quimiotaxis, Chillmetacin, proteína 1 similar a quitinasa 3, Chlocodem, Chloquin, gluconato de clorhexidina, fosfato de cloroquina, trisalicilato de colina y magnesio, sulfato de condroitina, Chondroscart, CHR3620, CHR4432, CHR5154, Chrysalin, Chuanxinlian, Chymapra, Chymotase, quimotripsina, Chytmutrip, CI202, CI302, Cicloderm-C, Ciclopren, Cicporal, Cilamin, Cimzia, cinchophen, cinmetacina, cinnoxicam, Cinoderm, Cinolone-S, Cinryze, Cipcorlin, cipemastat, Cipol-N, Cipridanol, Cipzen, Citax F, Citogan, Citoken T, Civamide, CJ042794, CJ14874, anticuerpo monoclonal c-Kit, cladribina, Clafen, Clanza, Claversal, clazakizumab, Clearoid, Clease, Clevegen, Clevian, Clidol, Clindac, Clinoril, Cliptol, Clobenate, Clobequad, butirato de clobetasol, propionato de clobetasol, Clodol, clofarabina, Clofen, Clofenal LP, Clolar, Clonac, Clongamma, clonixin lisina, Clotasoce, Clovacort, Clovana, Cloxin, CLT001, CLT008, inhibidor de C-MAF, CMPX1023, Cnac, CNDO201, CNI1493, CNTO136, CNTO148, CNTO159, Cobefen, CoBenCoDerm, Cobix, Cofenac, Cofenac, COG241, COL179, colchicina, Colchicum Dispert, Colchimax, Colcibra, Coledes A, Colesol, Colifoam, Colirest, colágeno, tipo V, Comcont,

receptor 1 del componente del complemento (3b/4b), inhibidores del componente del complemento C1s, componente del complemento C3, anticuerpo del receptor del factor 5a del complemento, anticuerpo del receptor del factor 5a del complemento, anticuerpo del factor D del complemento, Condrosulf, Condrotec, Condrothrin, conestat alfa, anticuerpo del factor de crecimiento del tejido conjuntivo, Coolpan, Copaxone, Copiron, Cordefla, Corhydrone, Cort S, Cortan, 5 Cortate, Cort-Dome, Cortecetine, Cortef, Coteroid, Corticap, Corticas, Cortic-DS, corticotropina, Cortiderm, Cortidex, Cortiflam, Cortinet M, Cortinil, Cortipyren B, Cortiran, Cortis, Cortisol, acetato de cortisona, Cortival, acetato de cortona, cortopina, Cortal, Cortril, Cortypiren, Cosamine, Cosone, cosyntropin, inhibidor de la cinasa COT, Cotilam, 10 Cotrisone, Cotson, Covox, Cox B, inhibidores de COX-2/5-LO, Coxeton, Coxflam, Coxicam, Coxitor, Coxtral, Coxypar, CP195543, CP412245, CP424174, CP461, CP629933, CP690550, CP751871, CPSI2364, C-quin, CR039, CR074, CR106, CRA102, inhibidor del canal CRAC, inhibidor del canal de iones CRACM, cratisona, CRB15, CRC4273, CRC4342, oligonucleótido de fosforotioato de 2-metoxietilo proteína C-reactiva, CreaVax-RA, moduladores de CRH, critic-aid, Crocam, Crohnsvax, ácido cromoglícico, cromolín sódico, Cronocorteroid, Cronodicasone, CRTX803, CRx119, CRx139, CRx150, CS502, CS670, CS706, inhibidores de la cinasa CSF1R, CSL324, CSL718, CSL742, CT112, CT1501R, CT200, CT2008, CT2009, CT3, CT335, CT340, CT5357, CT637, CTP05, CTP10, CT-P13, CTP17, 15 Cuprenil, Cuprimine, Cuprindo, Cupripen, Curaquin, Cutfen, CWF0808, CWP271, CX1020, CX1030, CX1040, CX5011, Cx611, Cx621, Cx911, anticuerpo del receptor de quimiocina CXC, anticuerpos de CXCL13, antagonistas de CXCR3, antagonista de CXCR4, Cyathus 1104 B, Cyclo-2, Cyclocort, inhibidor de la ciclooxygenasa-2, ciclofosfamida, cicloro, profármaco de ciclosporina A, análogo de ciclosporina A, ciclosporina, Cyrevia, Cyrin CLARIS, CYT007TNFQb, CYT013IL1bQb, CYT015IL17Qb, CYT020TNFQb, CYT107, CYT387, CYT99007, inhibidores de citocina, Cytopan, 20 Cytoreg, CZC24832, D1927, D9421C, daclizumab, danazol, Danilase, Dantes, Danzen, dapsone, Dase-D, Daypro, Daypro Alta, Dayrun, Dazen, DB295, DBTP2, D-Cort, DD1, DD3, DE096, DE098, Debio0406, Debio0512, Debio0615, Debio0618, Debio1036, Decaderm, Decadrale, Decadron, Decadronal, Decalon, Decan, Decason, Decdan, Decilone, Declophen, Decopen, Decorex, Decorten, Dedema, Dedron, Deexa, Defcort, De-flam, Deflamat, Deflan, Deflanil, Deflaren, Deflaz, deflazacort, Defnac, Defnalone, Defnil, Defosalic, Defsure, Defza, deshidrocortisona, Dekort, Delagil, 25 delcasertib, delmitide, Delphicort, prednisolona deltacorsolona (Deltacortril), Deltafluorene, deltasolona, deltasona, Deltastab, Deltonin, Demarin, Demisone, Denebola, denileukin dittox, denosumab, Denzo, Depocortin, Depo-medrol, depometotrexato, Depopred, Deposet, Depirin, Derinase, Dermol, Dermolar, Dermonate, Dermosone, Dersone, Desketo, desonida, acetato de desoxicorticosterona, Deswon, Dexa, Dexabene, Dexacip, Dexacort, dexametasona, Dexacotisil, dexadic, dexadrin, Dexadron, Dexafar, Dexahil, Dexalab, Dexalaf, Dexalet, Dexalgen, dexallion, dexalocal, 30 Dexalone, Dexa-M, Dexamecortin, Dexamed, Dexamedis, dexameral, Dexameta, dexametasona, acetato de dexametasona, palmitato de dexametasona, fosfato de dexametasona, metasulfobenzoato sódico de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, dexamina, Dexapanthen, Dexa-S, Dexason, Dexatab, Dexatopic, Dexaval, Dexaven, Dexazolidin, Dexazona, Dexazone, Dexcor, Dexibu, dexibuprofeno, Dexico, Dexifen, Deximune, dexketoprofeno, dexketoprofeno trometamol, Dexmark, Dexomet, Dexon I, Dexonalin, Dexonex, Dexony, Dexoptifen, Dexpin, Dextan- 35 Plus, sulfato de dextrano, Dezacor, Dfz, diacereína, Diannexin, Diastone, Dicarol, Dicasone, Dicknol, Diclo, Diclobon, Diclobonse, Diclobonzo, Diclofast, diclofeno, diclofenaco, beta-dimetilaminoetanol diclofenaco, deanol diclofenaco, dietilamina diclofenaco, epolamina diclofenaco, diclofenaco potásico, resinato de diclorofenaco, diclofenaco sódico, Diclogen AGIO, Diclogen Plus, Diclokim, Diclomed, Diclo-NA, Diclonac, Dicloramin, Dicloran, Diclorem, Diclorism, Diclotec, Diclovit, Diclowal, Diclozem, Dico P, Dicofen, Dicolv, Dicorsone, Dicron, Dicsere, Difena, Diffutab, diflunisal, 40 dilmapimod, Dilora, dimetilsulfona, Dinac, D-indometacina, Dioxaflex Protect, Dipagesic, Dipenopen, Dipexin, Dipro AS, Diprobeta, Diprobetasone, Diproklenat, Dipromet, Dipronova, Diprosone, Diprovate, Diproxen, Disarmin, Diser, Disopain, Dispain, Disperciam, Distamine, Dizox, DLT303, DLT404, DM199, DM99, DM19523, dnaJP1, DNX02070, DNX04042, DNX2000, DNX4000, docosanol Docz-6, Dolamide, Dolaren, Dolchis, Dolex, Dolfiam, Dolfre, Dolgit, Dolmax, Dolmina, Dolo Ketazon, Dolobest, Dolobid, Doloc, Dolicam, Dolicartigen, Dolofit, Dolokind, Dolomed, 45 Dolonac, Dolonex, Dolotren, Doloren, Dolquine, Dom0100, Dom0400, Dom0800, Domet, Dometon, Dominadol, Dongipap, Donica, Dontisanin, doramapimod, Dorixina Relax, Dormelox, Dorzine Plus, Doxatar, Doxtran, DP NEC, DP4577, DP50, DP6221, D-Penamine, inhibidores de DPIV/APN, inhibidores de DR1, inhibidores de DR4, DRN161, DRA162, Drenex, DRF4848, DRL15725, Drossadin, DSP, Duexis, Duo-Decadron, Duoflex, Duonase, DV1079, DV1179, DWJ425, DWP422, Dymol, DYN15, Dynapar, Dysmen, E5090, E6070, Easy Dayz, Ebetrexat, EBI007, 50 EC0286, EC0565, EC0746, Ecax, extracto de *Equinacea purpurea*, EC-Naprosyn, Econac, Ecosprin 300, Ecosprin 300, Ecridoxan, eculizumab, Edecam, efalizumab, Efcortesol, Effigel, Eflagen, Efridol, anticuerpo de EGFR, EGS21, ARNpi de eIF5A1, Ekarzin, elafin, Eldoflam, Elidel, Eliflam, Elisone, Elmes, Elmetacin, ELND001, ELND004, elocalcitol, Elocom, elsibucol, Emanzen, Emcort, Emifen, Emifenac, emorfazone, Empynase, emricasan, Emtor, Enable, Enbrel, Enceid, EncorStat, Encortolon, Encorton, Endase, Endogesic, Endoxan, Enkorten, Ensera, Entocort, Enzylan, 55 Epanova, Eparang, Epatec, Epicotil, anticuerpo del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, anticuerpo del receptor del factor de crecimiento epidérmico, epidixona, Epidron, Epiklin, EPFA1, epratuzumab, EquiO, Erac, Erazon, ERB041, ERB196, Erdon, EryDex, subunidad de enterotoxina B de *Escherichia coli*, Escin, antagonistas de E-selectina, Efenac, ESN603, esonarimod, Esprofeno, estetrol, estopeína, beta-agonista del receptor de estrógenos, etanercept, etaracizumab, ETC001, extracto etanólico de propóleo, ETI511, dicloacetato de etiprednol, Etodin, Etodine, Etodol, etodolac, Etody, etofenamato, Etol Fort, Etolac, Etopin, etoricoxib, Etorix, Etosafe, Etova, Etozox, Etura, Eucob, Eufans, oligonucleótido 5A del factor de iniciación de la traducción eucariota, Eunac, Eurocox, Eurogesic, everolimus, Evinopon, EVT401, Exaflam, EXEL9953, Exicort, Expen, Extra Feverlet, Extrapan, Extrauma, Exudase, F16, F991, Falcam, Falcol, Falzy, Farbovil, farcometacina, Farnerate, Farnezone, Farotrin, anticuerpo fas, Fastflam, FasTRACK, Fastum, Fauldmetro, anticuerpo FcgammaRIA, FE301, Febrofen, Febrofid, felbinac, Feldene, Feldex, 60 Feloran, Felxicam, Fenac, Fenacop, Fenadol, Fenaflan, Fenamic, Fenaren, Fenaton, Fenbid, fenbufen, Fengshi Gutong, Fenicort, Fenopina, fenoprofeno cálcico, Fenopron, Fenris, Fensupp, Fenxicam, fepradinol, Ferovisc, Feverlet, 65

fezakinumab, FG3019, FHT401, FHTCT4, FID114657, figitumumab, Filexi, filgrastim, Fillase, Final, Findoxin, clorhidrato de fingolimod, firategrast, Firdapse, Fisiodar, Fivasa, FK778, Flacoxto, Fladalgin, Flagon, Flamar, Flamcid, Flamfort, Flamide, Flaminase, Flamirex Gesic, Flanid, Flanzen, Flaren, Flash Act, molécula antiinflamatoria flavonoide, Flebogamma DIF, Flenac, Flex, Flexafen 400, Flexi, Flexidol, Flexium, Flexon, Flexono, Flogene, Flogiatrin B12, Flogomin, Flogoral, Flogosan, Flogoter, Flo-Pred, Flosteron, Flotrip Forte, inhibidores de Flt3, fluasterona, Flucam, Flucinar, acetato de fludrocortisona, flufenamato de aluminio, flumetasona, Flumidon, flunixina, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortolona, Fluronid, fluorometolona, Flur, flurbiprofeno, Fluribec, fluorometolona, Flutal, fluticasona, propionato de fluticasona, Flutizone, Fluzone, anticuerpo FM101, anticuerpo de tirosina cinasa 1 relacionado con fms, Folitrax, fontolizumab, ácido fórmico, Fortecortin, Fospeg, fostamatinib disódico, FP1069, FP13XX, FPA008, FPA031, FPT025, FR104, FR167653, Framebin, Frime, Froben, Frolix, inhibidores de FROUNT, Fubifen PAP, ibuprofeno Fucole, Fulamotol, Fulpen, Fungifin, Furotaglin, fusidato de sodio, FX002, FX141L, FX201, FX300, FX87L, moduladores de galectina, maltolato de galio, Gammimune N, Gammagard, Gamma-I.V., GammaQuin, Gamma-Venin, Gamunex, Garzen, Gaspirin, Gattex, GBR500, anticuerpo de GBR500, GBT009, G-CSF, GED0301, GED0414, Gefenec, Gelofen, Genepril, Gengraf, Genimune, Geniquin, Genotropin, Genz29155, Gerbin, Gerbin, gevokizumab, GF01564600, Gilenia, Gilenya, givinostat, GL0050, GL2045, acetato de glatiramer, Globulin, Glortho Forte, Glovalox, Glovenin-I, GLPG0259, GLPG0555, GLPG0634, GLPG0778, GLPG0974, Gluco, Glucocerin, glucosamina, clorhidrato de glucosamina, sulfato de glucosamina, Glucotina, Gludex, Glutilage, GLY079, GLY145, Glycanic, Glycefot up, Glygesic, Glysopep, anticuerpo de GMCSF, GMI1010, GMI1011, GMI1043, GMR321, GN4001, Goanna Salve, Goflex, aurotiomalato de sodio, golimumab, GP2013, modulador de GPCR, antagonista de GPR15, 20 antagonista de GPR183, antagonista de GPR32, antagonista de GPR83, antagonistas del receptor acoplado a proteína G, Graceptor, Graftac, anticuerpo del factor estimulante de colonias de granulocitos, anticuerpo del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, Gravx, GRC4039, Grelyse, GS101, GS9973, GSC100, GSK1605786, GSK1827771, GSK2136525, GSK2941266, GSK315234, GSK681323, GT146, GT442, Gucixiaotong, Gufisera, Gupisone, clorhidrato de gusperimús, GW274150, GW3333, GW406381, GW856553, GWB78, GXP04, Gynestrel, 25 Haloart, acetato de halopredona, Haloxin, HANALL, Hanall Soludacortin, Havisco, Hawon Bucillamin, HB802, HC31496, HCQ 200, HD104, HD203, HD205, inhibidor de HDAC, HE2500, HE3177, HE3413, Hecoria, Hectomitacina, Hefasolon, Helen, Helenil, HemaMax, Hematom, células madre hematopoyéticas, Hematrol, Hemner, Hemril, heparinoide, Heptax, anticuerpo de HER2, Herponil, células dendríticas derivadas de hESC, células madre hematopoyéticas derivadas de hESC, Hespercordin, Hexacorton, Hexadrol, hexetidina, Hexoderm, Hexoderm Salic, 30 HF0220, HF1020, HFT-401, hG-CSFR ED Fc, Hiberna, anticuerpo del grupo caja 1 de alta movilidad, Hiloneed, Hinocam, hirudin, Hirudoid, Hison, antagonista del receptor H4 de histamina, Hitenercept, Hizentra, HL036, HL161, HMPL001, HMPL004, HMPL004, HMPL011, HMPL342, HMPL692, veneno de abejas melíferas, Hongqiang, Hotemin, HPH116, HT1101, anticuerpo de HuCAL, células madre mesenquimales adiposas humanas, anticuerpo monoclonal anti-MHC clase II, inmunoglobulina humana, hidrolizado de tejido placentario humano, HuMaxCD4, HuMax-TAC, 35 Humetone, Humicade, Humira, fosfato sódico de betametasona de Huons, fosfato sódico de dexametasona de Huons, piroxicam de Huons, talniflumato de Huons, Hurofen, Huruma, Huvap, HuZAF, HX02, Hyalogel, hialuronato de sodio, ácido hialurónico, hialuronidasa, Hyaron, Hycocin, Hycort, Hy-Cortisone, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, Hydrocortistab, Hydrocortone, Hydrolin, Hydroquine, Hydro-Rx, Hydrostone HIKMA, hidroxicloroquina, 40 sulfato de hidroxicloroquina, Hylase Dessau, HyMEX, Hypen, HyQ, Hysonate, HZN602, I.M.75, inhibidores de IAP, Ibalgin, Ibex, ibrutinib, IBsolvMIR, Ibu, Ibucon, Ibdulor, Ibufen, Ibuflam, Ibuflax, Ibugesic, Ibu-Hepa, Ibukim, Ibumal, Ibunal, Ibupental, Ibupril, Ibuprof, Ibuprofeno, Ibuscent, Ibusoft, Ibusuki Penjeong, Ibususpen, Ibutard, Ibutop, Ibutrex, IC487892, ichthammol, ICRAC Blocker, IDEC131, IDECCE9.1, Ides, Idicin, Idizone, IDN6556, Idomethine, IDR1, Idyl SR, Ifen, Iguratimod, IK6002, inhibidor de IKK-βeta, antagonista de IL17, inhibidor de IL-17, IL-17RC, IL18, IL1Hy1, 45 IL1R1, adnectina IL-23, inhibidor de IL23, antagonista del receptor de IL23, Acm IL-31, inhibidor de IL-6, IL6Qb, Ilacox, Ilaris, ilodecakin, ILV094, ILV095, Imaxetil, IMD0560, IMD2560, Imesel Plus, Iminoral, Immodin, IMMU103, IMMU106, Immucept, Immufine, Immunex Syrup, inmunoglobulina, inmunoglobulinaG, Immunoprin, ImmunoRel, Immurin, IMO8400, anticuerpo de IMP731, Implanta, Imunocell, Imuran, Imurek, Imusafer, Imusporin, Imutrex, IN0701, Inal, 50 INCB039110, INCB18424, INCB28050, INCB3284, INCB3344, Indexon, Indic, Indo, Indo-A, Indobid, Indo-Bros, Indocaf, Indocarsil, Indocid, Indocin Indomehotpas, Indomen, Indomet, Indometacin, indometacina, indometasona, Indometin, Indomin, Indopal, Indoron, Indotroxin, INDUS830, INDUS83030, Infladase, Inflamac, inhibidor de Inflamasome, Inflavis, Inflaxen, Inflectra, infliximab, Ingalipt, Inicox dp, Inmezin, Inmunoartro, Innamit, InnoD06006, INO7997, Inocin, Inoten, Inovan, Inpra, Inside Pap, Insider-P, Instacyl, Instracool, Intafenac, Intaflam, Inteban, Inteban Spansule, integrina, anticuerpo alfa 1, integrina, anticuerpo alfa 2, Intenurse, interferón alfa, interferón beta-1a, 55 interferón gamma, anticuerpo de interferón gamma, Interking, interleucina 1 Hy1, anticuerpo de interleucina 1, anticuerpo del receptor de interleucina 1, anticuerpo beta, interleucina 10, anticuerpo de interleucina 10, interleucina 12, anticuerpo de interleucina 12, anticuerpo de interleucina 13, anticuerpo de interleucina 15, anticuerpo de interleucina 17, receptor C de interleucina 17, interleucina 18, proteína de unión a interleucina 18, anticuerpo de interleucina 18, receptor de interleucina 2, anticuerpo alfa, anticuerpo de interleucina 20, Acm de interleucina 21, aptámero de interleucina 23, anticuerpo de interleucina 31, interleucina 34, inhibidor de interleucina 6, anticuerpo de interleucina 6, anticuerpo de receptor de interleucina 6, interleucina 7, anticuerpo del receptor de interleucina 7, interleucina 8, anticuerpo de interleucina 8, anticuerpo de interleucina-18, Intidrol, Intradex, Intragam P, Inragesic, Inraglobin F, Inratect, Inzel, Iomab B, IOR-T3, IP751, IPH2201, IPH2301, IPH24, IPH33, IPI145, Ipcort, IPP201007, I-Profen, Iprox, Ipson, Iputon, inhibidor de IRAK4, Iremod, Irtonpyson, IRX3, IRX5183, ISA247, ISIS104838, ISIS2302, 60 ISISCRPRx, Ismafron, inhibidor de IsoQC, Isox, ITF2357, IVEEGAM EN, IVEpred, IVIG-SN, IW001, Izilox, J607Y, J775Y, inhibidor de JAK, inhibidor de JAK3, inhibidor de JAK3 cinasa, JI3292, JI4135, Jinan Lida, JNJ10329670,

JNJ18003414, JNJ26528398, JNJ27390467, JNJ28838017, JNJ31001958, JNJ38518168, JNJ39758979, JNJ40346527, JNJ7777120, JNT-Plus, Joflam, Joint Glucosamin, Jointec, Jointstem, Joinup, JPE1375, JSM10292, JSM7717, JSM8757, JTE051, JTE052, JTE522, JTE607, Jusgo, K412, K832, Kaflam, KAHR101, KAHR102, KAI9803, Kalymin, Kam Predsol, Kameton, KANAb071, Kappaproct, KAR2581, KAR3000, KAR3166, KAR4000, KAR4139, KAR4141, KB002, KB003, KD7332, KE298, keliximab, Kemanat, Kemrox, Kenacort, Kenalog, Kenaxir, Kenketsu Venoglobulin-IH, Keplat, Ketalgipan, Keto Pine, Keto, Ketobos, Ketofan, Ketofen, Ketolgan, Ketonal, Ketoplus Kata Plasma, ketoprofeno, Ketores, Ketonin, ketorolaco, ketorolaco trometamina, Ketoselect, Ketotop, Ketovail, Ketricin, Ketroc, Ketum, Keyi, Keyven, KF24345, K-Fenac, K-Fenak, K-Gesic, Kifadene, Kilcort, Kildrol, KIM127, Kimotab, inhibidor de la cinasa 4SC, cinasa N, Kincort, Kindorase, Kineret, Kineto, Kitadol, Kitex, Kitolac, inhibidor de KLK1, Klofen-L, Klotaren, KLS-40or, KLS-40ra, KM277, Knavon, Kodolo orabase, Kohakusanin, Koide, Koidexa, Kolbet, Konac, Kondro, Kondromin, Konshien, Kontab, Kordexa, Kosa, Kotase, KPE06001, KRP107, KRP203, KRX211, KRX252, KSB302, KSep, bloqueador de Kv 1.3, Kv1.3 4SC, inhibidor de Kv1.3, KVK702, Kynol, L156602, Labizone, Labohydro, Labopen, Lacoxa, Lamin, Lamit, Lanfetil, Iaquinimod, acetato de larazotida, LAS186323, LAS187247, LAS41002, Laticort, LBEC0101, LCP3301, LCP-Siro, LCP-Tacro, LCsA, LDP392, Leap-S, Ledercort, Lederfen, Lederlon, Lederspan, Lefenine, leflunomida, Leflux, Lefno, Lefra, Leftose, Lefumide, Lefunodin, Lefva, lenalidomida, lenercept, LentiRA, LEO15520, Leodasa, leucina, antagonista de antígeno-1 asociado a la función leucocitaria, receptor similar a la inmunoglobulina leucocitaria, subfamilia A, anticuerpo de miembro 4, Leukothera, acetato de leuprolida, levalbuterol, levomentol, antagonista de LFA-1, LFA451, LFA703, LFA878, LG106, inhibidores de LG267, inhibidores de LG688, LGD5552, Li Life, LidaMantle, Lidex, Idoacaína, clorhidrato de Idoacaína, clorhidrato de lignocaína, LIM0723, LIM5310, Limethason, Limus, Limustin, Lindac, Linfonex, Linola acute, Lipcy, lisofilina, Listran, modulador del receptor del hígado X, Lizak, LJP1207, LJP920, Lobafen, Lobu, Locafluo, Localyn, Locaseptil-Neo, Locpren, Lodine, Lodotra, Lofedic, Loflam, Lofnac, Lolicam, Lonac, calcio Ionazolac, Loprofen, Loracort, Lorcam, Lorfenamin, Lorinden Lotio, Lorncrat, Iornoxicam, Lorox, losmapimod, etabonato de loteprednol, loteprednol, Lotirac, polisacárido de *Ganoderma lucidum* de bajo peso molecular, Loxafen, Loxenine, Loxicam, Loxofen, Loxonal, Loxonin, loxoprofeno sódico, Loxoron, LP183A1, LP183A2, LP204A1, LPCN1019, LT1942, LT1964, LTNS101, LTNS103, LTNS106, LTNS108, LTS1115, LTZMP001, Lubor, Lumiracoxib, Lumitect, LX2311, LX2931, LX2932, LY2127399, LY2189102, LY2439821, LY294002, LY3009104, LY309887, LY333013, anticuerpo del gen 3 de activación de linfocitos, linfoglobulina, Lyser, lisina aspirina, Lysobact, Lysoflam, clorhidrato de lisozima, M3000, M834, M923, Acm hG-CSF, MABP1, anticuerpo del factor inhibidor de la migración de macrófagos, Maitongna, Majamil prolongatum, anticuerpo DR del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase II, anticuerpo del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase II, Malidens, Malival, lectina de unión a manano, anticuerpo de serina proteasa 2 asociado a lectina de unión a manano, inhibidor de la quinasa MapKap 2, maraviroc, Marlex, masitinib, Maso, anticuerpo de MASP2, MAT304, inhibidor de la metaloproteasa de la matriz, mavrilimumab, Maxitlam, Maxilase, Maximus, Maxisona, Maxius, Maxpro, Maxrel, Maxsulid, Maxy12, Maxy30, MAXY4, Maxy735, Maxy740, Mayfenamic, MB11040, MBPY003b, MCAF5352A, McCam, McRofy, MCS18, MD707, MDAM, MDcort, MDR06155, MDT012, Mebicam, Mebuton, meclofenamato sódico, Meclophen, Mecox, Medacomb, Medafen, Medamol, Medesone, MEDI2070, MEDI5117, MEDI541, MEDI552, MEDI571, Medicox, Medifen, Medisolu, Medixon, Mednisol, Medrol, Medrolon, acetato de medroxiprogesterona, Mefalgin, ácido mefenámico, Mefenix, Mefentan, Meflen, Mefnetra forte, Mefugesic-DT, Meftal, factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos, Megaspas, Megaster, acetato de megestrol, Meite, Meksun, Melbrex, Melcam, Melflam, Melic, Melica, Melix, Melocam, Melocox, Mel-One, Meloprol, Melosteral, Melox, Meloxan, Meloxcam, Meloxic, Meloxicam, Meloxifen, Meloxin, Meloxiv, Melpred, Melpros, Melurjin, Menamin, Menisone, Menthomketo, Menthoneurin, Mentocin, Mepa, Mepharen, meprednisona, Mepresso, Mepsolona, mercaptopurina, Mervan, Mesadoron, mesalamina, Mesasal, Mesatec, células precursoras mesenquimales, células madre mesenquimales, Mesipol, Mesren, Mesulan, Mesulid, Metacina, Metadaxan, Metaflex, Metalcaptase, inhibidores de metaloenzima, Metapred, Metax, Metaz, Meted, Metedic, Methacin, Methaderm, metasona, Methotrax, metotrexato, metotrexato sódico, Methpred, acetato de metilprednisolona, salicilato de metilo, metil sulfonil metano, Methylon, Metilpred, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona, metilprednisolona, Methylsol, Metindol, Metoart, Metoject, Metolate, Metoral, Metosyn, Metotab, Metracin, Metrex, metronidazol, Metypred, Mevamox, Mevedal, Mevilon, Mevin SR, Mexilal, Mexpharm, Mext, Mextran, MF280, M-FasL, péptido de cadena beta MHC clase II, Micar, Miclofen, miclofenaco, Micofenolato Mofetil, Micosone, Microdase, oligonucleótido de microRNA 181a-2, inhibidores de MIF, MIFQb, MIKA-Ketoprofen, Mikametan, milodistim, Miltax, Minafen, Minalfene, Minesulin, Minocort, Mioflex, Miolox, Miprofen, Miridacin, Mirloks, Misoclo, Misofenac, MISTB03, MISTB04, Mitol, mizoribina, MK0359, MK0812, MK0873, inhibidores de MK2, MK50, MK8457, MK8808, MKC204, MLN0002, MLN0415, MLN1202, MLN273, MLN3126, MLN3701, MLN3897, MLNM002, MM093, MM7XX, MN8001, Mobic, Mobicam, Mobicox, Mobicen Plus, Mobilat, Mobitil, Moco, Modigraf, Modrasone, Modulin, Mofecept, Mofetyl, Mofezolac sodium, Mofilet, Molace, molgramostim, Molslide, Momekin, Momen Gele, Moment 100, Momesone, Momesun, Mometamed, mometasona, furoato de mometasona, Monimate, alfa-luminol monosódico, Mopik, MOR103, MOR104, MOR105, anticuerpo de MOR208, MORAb022, Moricam, morniflumato, Mosuolit, Motoral, Movaxin, Mover, Movex, Movix, Movoxicam, Mox Forte, Moxen, clorhidrato de moxifloxacin, Mozobil, MP, MP0210, MP0270, MP1000, MP1031, MP196, MP435, MPA, inhibidor de mPGES-1, MPSS, MRX7EAT, MSL, MT203, MT204, inhibidor de mTOR, MTRX1011A, Mucolase, Multicort, MultiStem, muramidasa, muramidase, clorhidrato de muramidasa, muromonab-CD3, Muslax, Muspinil, Mutaze, Muvera, MX68, Mycept, Mycocell, Mycocept, Mycofenolatmofetil Actavis, Mycofet, Mycofit, Mycolate, Mycoldosa, Mycomun, Myconol, mofetil micofenolato, micofenolato sódico, ácido micofenólico, Mycotil, células progenitoras mieloides, Myfenax, Myfetil, Myfortic, Mygraft, Myochrysine, Myocrisin, Myprodol, Mysone, ciclosporina-nab, Nabentac, nabiximols, Nabton, Nabuco, Nabucox, Nabuflam, Nabumet, nabumetona, Nabuton, Nac Plus, Nacta, Nodium, Naklofen SR, NAL1207, NAL1216,

NAL1219, NAL1268, NAL8202, Nalfon, Nalgesin S, namilumab, Namsafe, nandrolona, Nanocort, Nanogam, Nanosomal Tacrolimus, Napageln, Napilac, Naprelan, Napro, Naprodil, Napronax, Napropal, Naproson, Naprosyn, Naproval, Naprox, naproxeno, naproxeno sódico, naproxina, Naprozeno, Narbon, Narexsin, Naril, Nasida, natalizumab, Naxdom, Naxen, Naxin, Nazovel, NC2300, ND07, NDC01352, Nebumetone, NecLipGCSF, Necsulide, Necsunim, Nelsid-S, Neo Clobenate, Neo Swiflox FC, Neocoflan, Neo-Drol, Neo-Eblimon, Neo-Hydro, Neoplanta, Neoporine, Neopreol, Neoprox, Neoral, Neotrexate, Neozen, Nepra, Nestacort, Neumega, Neupogen, Neuprex, Neurofenac, Neurogesic, Neurolab, Neuroteradol, Neuroxicam, Neutralin, neutrazumab, Neuzym, New Panazox, Newfenstop, NewGam, Newmafén, Newmatal, Newsicam, NEX1285, sFcRIIB, Nextomab, inhibidor de NF-kappaB, inhibidor de NF-kB, NGD20001, NHP554B, NHP554P, anticuerpo de NI1201, NI1401, anticuerpo de NI0501, NI0701, NI071, anticuerpo de NI1201, NI1401, Nicip, Niconas, Nicool, NiCord, Nicox, Niflumate, Nigaz, Nikam, Nilitis, Nimace, Nimaid, Nimark-P, Nimaz, Nimcet Juicy, Nime, Nimed, Nimepast, nimesulida, Nimesulix, Nimesulon, Nimica Plus, Nimkul, Nimlin, Nimnat, Nimodol, Nimpidase, Nimsaid-S, Nimsy-SP, Nimupec, Nimusol, Nimutal, Nimuwin, Nimvon-S, Nincort, Niofen, Nipan, Nipent, Nise, Nisolone, Nisopred, Nisoprex, Nisulid, nitazoxanida, Nitcon, óxido nítrico, Nizhvisal B, Nizon, NL, NMR1947, NN8209, NN8210, NN8226, NN8555, NN8765, NN8828, NNC014100000100, NNC051869, Noak, Nodevex, Nodia, Nofenac, Noflagma, Noflam, Noflamen, Noflux, tetraciclinas no antibacterianas, Nonpiron, Nopain, Normferon, Notpel, Notritis, Novacort, Novagent, Novarin, Novigesic, NOXA12, NOXD19, Noxen, Noxon, NP11302a-3, NPI1342, NPI1387, NPI1390, NPRCS1, NPRCS2, NPRCS3, NPRCS4, NPRCS5, NPRCS6, NPS3, NPS4, nPT-ery, NU3450, oligonucleótido subunidad p65 del factor nuclear NF-kappa-B, Nucort, Nulox, Numed-Plus, Nurokind Ortho, Nusone-H, Nutrikemia, Nuvion, NV07alfa, NX001, Nyclobate, Nyox, Nysa, Obarcort, OC002417, OC2286, ocaratuzumab, OCTSG815, Oedemase, Oedemase-D, ofatumumab, Ofgyl-O, Ofvista, OHR118, OKi, Okifen, Oksamén, Olai, olokizumab, Omeprazole E, Omamacortil, Omneed, Omniclor, Omnidgel, Omniwel, onercept, ONO4057, ONS1210, ONS1220, Ontac Plus, Ontak, ONX0914, OPC6535, opebacan, OPN101, OPN201, OPN302, OPN305, OPN401, oprelvekin, OPT66, Optifer, Optiflur, OptiMIRA, Orabase Hca, Oradexon, Oraflex, OralFenac, Oralog, Oralpred, Ora-sed, Orasone, orBec, Orbone forte, Orcl, ORE10002, ORE10002, Orenicia, Org214007, Org217993, Org219517, Org223119, Org37663, Org39141, Org48762, Org48775, Orgadrone, Ormoxen, Orofen Plus, Oromylase Biogaran, Orthal Forte, Ortho Flex, Orthoclone OKT3, Orthofen, Orthoflam, Orthogesic, Orthoglu, Ortho-II, Orthomac, Ortho-Plus, Ortinims, Ortofen, Orudis, Oruvail, OS2, Oscart, Osmetone, Ospan, Ossilife, Ostelox, Osteluc, Osteocerin, osteopontina, Osterol, otelixizumab, Otipax, Ou Ning, OvaSave, anticuerpo del ligando OX40, Oxa, Oxagesic CB, Oxalgin DP, oxaprozina, OXCQ, Oxeno, Oxib MD, Oxibut, Oxicam, Oxiklorin, Oximal, Oxyanal, oxifenbutazona, Oxifenbutazone, ozoralizumab, péptido P13, P1639, P21, antagonistas de P2X7, inhibidor de p38 alfa, antagonista de p38, inhibidor de cinasa MAP p38, inhibidor de cinasa MAP p38 alfa, péptido P7, P7170, P979, PA401, PA517, Pabi-dexametasona, PAC, PAC10649, paclitaxel, Painoxam, Paldon, Palima, pamapimod, Pamatase, Panafcort, Panafcortelone, Panewin, PanGraf, Panimun Bioral, Panmesone, Panodin SR, Panslay, Panzem, Panzem NCD, PAP1, papáina, Papirzin, Pappen K Pap, Paptinim-D, paquinimod, antagonista de PAR2, paracetamol, Paradic, Parafen TAJ, Paramidin, Paranac, Parapar, Parci, parecoxib, Parixam, Parry-S, Partaject Busulfan, pateclizumab, Paxceed, PBI0032, PBI1101, PBI1308, PBI1393, PBI1607, PBI1737, PBI2856, PBI4419, P-Cam, PCI31523, PCI32765, PCI34051, PCI45261, PCI45292, PCI45308, PD360324, PDA001, inhibidor de PDE4, inhibidor de PDE-IV, anticuerpo de PDL241, PDL252, Pediapred, Pefree, pegacaristim, Peganix, Peg-interleucina 12, pegsunercept, Pegenunercept, deiminasa de arginina PEGilada, peldesina, pelubiprofeno, Penacle, penicilamina, Penostop, Pentalgin, Pentasa, Pentaud, pentostatina, Peon, Pepdase, Pepser, Peptirase, Pepzen, Pepzol, Percutalgine, Periochip, moduladores gamma del receptor activado del proliferador de peroxisomas, Petizene, PF00344600, PF04171327, PF04236921, PF04308515, PF05230905, PF05280586, PF251802, PF3475952, PF3491390, PF3644022, PF4629991, PF4856880, PF5212367, PF5230896, PF547659, PF755616, PF9184, PG27, PG562, PG760564, PG8395, PGE3935199, PGE527667, PH5, PH797804, PHA408, ácido mefenámico de Pharmaniaga, meloxicam de Pharmaniaga, Pheldin, Phenocept, fenilbutazona, PHY702, inhibidor de PI3K delta, inhibidor de PI3K Gamma/Delta, inhibidor de PI3K, Picalm, pidotimod, piketoprofeno, Pilelife, Pilopil, Pilovate, pimecrolímus, Pipethanen, Piractam, Pirexyl, Pirobet, Piroc, Pirocam, Pirofel, Pirogel, Piromed, Pirosol, Pirox, Piroxen, Piroxicam, piroxicam betadex, Piroxifar, Piroxil, Piroxim, Pixim, Pixykine, inhibidor de PKC Theta, PL3100, Diclofenaco PL5100, polipéptido de placenta, Plaquinil, plerixafor, Plocfen, PLR14, PLR18, Plutin, PLX3397, PLX5622, PLX647, PLXBMT, pms-diclofenaco, pms-ibuprofeno, pms-leflunomida, pms-meloxicam, pms-piroxicam, pms-prednisolona, pms-sulfasalazina, pms-tiaprofénico, PMX53, PN0615, PN100, PN951, podofilox, POL6326, Polcortolon, Polyderm, Polygam S/D, Polyphlogin, Poncif, Ponstan, Ponstil Forte, Porine-A Neoral, Potaba, aminobenzoato potásico, Potencort, povidona, povidona yodada, pralnacasan, Prandin, Prebel, Precodil, Precortisyl Forte, Precortyl, Predfoam, Predicort, Predicorten, Predilab, Predilone, Predmetil, Predmix, Predna, Prednesol, Predni, prednicarbato, Prednicort, Prednidib, Prednifarma, Prednilasca, prednisolona, Deltacortril (prednisolona), acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, prednisona, acetato de prednisona, Prednitop, Prednol-L, Prednox, Predone, Predonema, Predsol, Predsolone, Predsone, Predval, Preflam, Prelon, Prenaxol, Prenolone, Preservex, Preservin, Presol, Preson, Prexige, Priliximab, Primacort, Primmuno, Primofenac, prinaberel, Privigen, Prixam, Probuxil, Procarne, Prochymal, Procider-EF, Proctocir, Prodase, Prodel B, Prodent, Prodent Verde, Proepa, Profecom, Profenac L, Profenid, Profenol, Proflam, Proflex, Progesic Z, proglumetacina, maleato de proglumetacina, Prograf, Prolase, Prolixan, clorhidrato de prometazina, Promostem, Promune, PronaB, pronasa, Pronat, Prongs, Pronison, Prontoflam, Propaderm-L, Propodezas, Propolisol, Proponol, nicotinato de propilo, Prostaloc, Prostapol, Protacin, Protase, inhibidores de proteasa, Protectan, inhibidor del receptor activado por proteinasa 2, Protofen, Protrin, Proxalyoc, Proxidol, Proxigel, Proxil, Proxym, Prozym, PRT062070, PRT2607, PRTX100, PRTX200, PRX106, PRX167700, Prysolone, PS031291, PS375179, PS386113, PS540446, PS608504, PS826957, PS873266, Psond, PT, PT17, PTL101, péptidos del factor de transferencia P, PTX3, Pulminiq,

Pulsonid, Purazen, Pursin, PVS40200, PX101, PX106491, PX114, PXS2000, PXS2076, PYM60001, Pyravlex, Pyranim, pirazinobutazona, Pyrenol, Pyricam, Pyrodex, Pyroxi-Kid, QAX576, Qianbobiyan, QPI1002, QR440, qT3, Quiacort, Quidofil R107s, R125224, R1295, R132811, R1487, R1503, R1524, R1628, R333, R348, R548, R7277, R788, rabeximod, Radix Isatidis, Radofen, Raipeck, Rambazole, Randazima, Rapacan, Rapamune, Raptiva, Ravax, 5 Rayos, RDEA119, RDEA436, RDP58, Reactine, Rebif, REC200, Recartix-DN, anticuerpo de receptor para productos finales de glicación avanzada, Reclast, Reclofen, HSA-TIMP-2 recombinante, fosfatasa alcalina humana recombinante, interferón gamma recombinante, fosfatasa alcalina humana recombinante, Reconil, Rectagel HC, Recticin, Recto Menaderm, Rectos, Redipred, Redolet, Refastin, Regenica, REGN88, Relafen, Relaxib, Relev, Relex, Relifen, Relifex, Relitch, Rematof, remestemcel-l, Remesulidum, Remicade® (infliximab), Remsima, Remsima, 10 Remsima, ReN1869, Renacept, Renfor, Renodapt, Renodapt-S, Renta, Reosan, Repare-AR, Reparilexin, reparixina, Repertaxin, Repisprin, Resochin, Resol, resolvina E1, Resurgil, coloide de Re-estaño, Retoz, Reumacap, Reumacon, Reumadolor, Reumador, Reumanisal, Reumazin, Reumel, Reumotec, Reuquinol, revamilast, Revascor, Reviroc, Revlimid, Revmoksikam, Rewalk, Rexalgan, RG2077, RG3421, anticuerpo de RG4934, RG7416, RG7624, Rheila, Rheoma, Rheoprox, Rheudenolone, Rheufen, Rheugesie, Rheumacid, Rheumacort, Rheumatrex, Rheumesser, 15 Rheumid, Rheumon, Rheumox, Rheuoxib, Rhewlin, Rhucin, RhuDex, Rhulef, Ribox, Ribunal, Ridaura, rifaximina, rilonacept, rimacalib, Rimase, Rimate, Rimatil, Rimesid, risedronato sódico, Ritamine, Rito, Rituxan, rituximab, RNS60, RO1138452, Ro313948, RO3244794, RO5310074, Rob803, Rocamix, Rocas, Rofeb, rofecoxib, Rofee, Rofewal, Roficip Plus, Rojepen, Rokam, Rolodiquim, Romacox Fort, Romatim, romazarit, Ronaben, ronacaleret, Ronoxcin, 20 antagonista de ROR gamma T, agonistas inversos de ROR gamma T, Rosecin, rosiglitazona, ácido rosmarínico, Rotan, Rotec, Rothacin, Roxam, Roxib, Roxicam, Roxopro, Roxygin DT, RP54745, RPI78, RPI78M, RPI78MN, RPIMN, RQ00000007, RQ00000008, RTA402, R-Tyflam, Rubicalm, Rubifen, Ruma pap, Rumalef, Rumidol, Rumifen, Runomex, acetato de rusalatida, ruxolitinib, RWJ445380, RX10001, Rycloser MR, Rydol, agonistas del receptor S1P, moduladores del receptor S1P, agonista de S1P1, agonista del receptor S1P1, S2474, S3013, SA237, SA6541, Saaz, 25 S-adenosil-L-metionina-sulfato-p-tolueno sulfonato, Sala, Salazidin, Salazine, Salazopyrin, Salcon, Salicam, salsalato, Sameron, SAN300, Sanaven, Sandimmun, Sandoglobulin, Sanexon, SangCya, SAR153191, SAR302503, SAR479746, Sarapep, sargramostim, Sativex, Savantac, Save, Saxizon, Sazo, SB1578, SB210396, SB217969, SB242235, SB273005, SB281832, SB683698, SB751689, SBI087, SC080036, SC12267, SC409, Scaflam, SCD 30 ketoprofeno, SCIO323, SCIO469, SD-I5, SD281, anticuerpo de SDP051, Sd-rxRNA, secukinumab, Sedase, Sedilax, Sefdene, Seizyme, SEL113, Seladin, Selecox, anticuerpo del ligando de selectina P, agonista del receptor de glucocorticoides, Selectofen, Selektine, anticuerpo de SelK1, Seloxx, Selspot, Selzen, Selzenta, Selzentry, semapimod, hidrocloruro de semapimod, semparatida, Semparatide, Senafen, Sendipen, Senterlic, SEP119249, Sepdase, Septirose, Seractil, Serafen-P, Serase, Seratid D, seratiopeptidasa, Serato-M, Seratoma Forte, Serazyme, Serezon, Sero, Serodase, Serpicam, Serra, serrapeptasa, Serratin, Serratiopeptidase, Serrazyme, Servisone, Seven E P, SGI1252, SGN30, SGN70, SGX203, extracto de cartílago de tiburón, Sheril, Shield, Shifazen, Shifazen-Fort, 35 Shincort, Shiosol, ShK186, Shuanghuangxiaoyan, SI615, SI636, sigmasporina, Sigmasporin, SIM916, Simpone, Simulect, Sinacort, Sinalgia, Sinapol, Sinatrol Sinsia, siponimod, Sirolim, sirolimús, Siropan, Sirota, Sirova, sirukumab, Sistal Forte, SKF105685, SKF105809, SKF106615, SKF86002, Skinalar, Skynam, Skytrip, anticuerpo del miembro 7 de la familia SLAM, Slo-indo, SM101, anticuerpo de SM201, SM401, oligonucleótido del miembro 7 de la familia SMAD, anticuerpo anti-IL-12 SMART, SMP114, SNO030908, SNO070131, aurotiomalato de sodio, condroitín sulfato de sodio, 40 desoxirribonucleótido de sodio, gualenato de sodio, naproxeno sódico, salicilato de sodio, Sodixen, Sofeo, Soleton, Solhidrol Solicam, Soliky, Soliris, Sol-Melcort, Solomet, Solondo, Solone, Solu-Cort, Solu-Cortef, Solu-Decortin H, Solufen, Solu-Ket, Solumark, Solu-Medrol, Solupred, Somalgen, somatropina, Sonap, Sone, sonepcizumab, Sonexa, Sonim, Sonim P, Soonil, Soral, Sorenil, acetato de sotrestaurina, SP-10, SP600125, Spanidin, SP-Cortil, SPD550, Spedace, molécula de adhesión espermática 1, Spictol, oligonucleótido de tirosina cinasa de bazo, Sporin, S-prin, 45 SPWF1501, SQ641, SQ922, SR318B, SR9025, SRT2104, SSR150106, SSR180575, anticuerpo de SSS07, ST1959, STA5326, anticuerpo de la estabilina 1, Stacort, Stalogenesic, estanozolol, Staren, Starmelox, Stedex IND-SWIFT, Stelara, Stemin, Stenirol, Sterapred, Steriderm S, Sterio, Sterisone, Steron, péptido de *Stichodactyla helianthus*, Stickzenol A, Stiefcortil, Stimulan, STNM01, modulador del canal de calcio operado por depósitos (SOCC), STP432, STP900, Stratasin, Stridimmune, Strigraf, SU Medrol, Subreum, Subuton, Succicort, Succimed, Sulan, Sulcolon, 50 Sulfasalazin Heyl, Sulfasalazin, sulfasalazina, Sulfovital, Sulidac, Sulide, sulindac, Sulindex, Sulinton, sulfafina, Sumilu, SUN597, Suprafen, Supretic, Supsidine, Surgam, Surgamine, Surugamu, Suspen, Suton, Suyenyl, Suwei, SW Dexasone, inhibidor de la cinasa familia Syk, Syn1002, Synacran, Synacther, Synalar C, Synalar, Synavive, Syncercort, Sypresta, anticuerpo de molécula de superficie inductora de citocinas de células T, anticuerpo del receptor de células T, T5224, T5226, TA101, TA112, TA383, TA5493, tabalumab, Tacedin, Tacgraf, TACIFc5, Tacrobell, Tacrograf, Tacrol, 55 tacrolimús, Tadekinig alfa, Tadolak, TAFA93, Tafiro Arto, Taizen, TAK603, TAK715, TAK783, Takfa, Taksta, talarozol, Talfin, Talmair, talmapimod, Talmea, Talmif, talniflumato, Talos, Talpain, Talumat, Tamalgen, Tamceton, Tamezon, Tandrilax, taninos, Tannosynt, Tantum, tanzisertib, Tapain-beta, Tapoein, Tarenac, tarenflurbil, Tarimus, Tarproxen, Tauxib, Tazomust, TBR652, TC5619, células T, regulador inmunitario 1, ATPasa, transportador de H+, anticuerpo A3 de la subunidad V0 lisosomal, TCK1, T-cort, T-Dexa, Tecelac, Tecon, teduglutida, Teeort, Tegeline, Tementil, 60 temoporfin, Tencam, Tendrone, Tenefuse, Tenfly, tenidap sodio, Tenocam, Tenoflex, Tenoksan, Tenotil, tenoxicam, Tenoxim, Tepadina, Teracort, Teradol, tetomilast, TG0054, TG1060, TG20, TG20, tgAAC94, inhibidor de la citocina sintasa Th1/Th2, inhibidores celulares de Th-17, Thalido, talidomida, Thalomid, Themisera, Thenil, Therafectin, Therapyace, tiarabina, tiazolopirimidinas, ácido tióctico, tiotepa, THR090717, THR0921, Threenofen, Thrombate III, péptido tímico, Thymodepressin, Thymogam, timoglobulina, Thymoglobuline, péptidos tímicos Thymoject, timomodulina, timpentina, timopolipéptidos, ácido tiaprofénico, yoduro de tibezonio, Ticoflex, tilmacoxib, Tilur, T-immune, Timocon, tiorasa, Tissop, TKB662, TL011, antagonistas de TLR4, inhibidor de TLR8, TM120, TM400, 65

TMX302, inhibidor de TNF alfa, antagonista del receptor de TNF alfa, anticuerpo de TNF, antagonistas de la superfamilia del receptor de TNF, TNF TWEAK biespecífico, TNF-Kinoid, TNFQb, antagonista de TNFR1, TNR001, TNX100, TNX224, TNX336, TNX558, tocilizumab, tofacitinib, Tokuhon happ, TOL101, TOL102, Tolectin, ToleriMab, Tolerostem, Tolindol, anticuerpo del receptor 4 similar a toll, anticuerpo del receptor similar a toll, tolmetina sódica, Tongkeeper, Tonmex, Topflame, Topicort, Topleucon, Topnac, Toppin Ichthammol, toralizumab, Toraren, Torcoxia, Toroxx, Tory, Toselac, Totaryl, Touch-med, Touchron, Tovok, Toxic apis, Toyolyzom, TP4179, TPCA1, TPI526, TR14035, Tradil Fort, Traficet-EN, Tramace, clorhidrato de tramadol, tramilast, Transimune, Transporina, Tratul, Trexall, Triacort, Triakort, Trialon, Triam, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetónido de triamcinolona, acetato de acetónido de triamcinolona, triamcinolona hexacetonida, Triamcort, Triamsicort, Trianex, Tricin, Tricort, Tricortone, TricOs T, Triderm, Trilac, Trilisate, Trinocort, Trinolone, Triolex, triptolida, Trisfen, Trivaris, TPK170, TRK530, Trocade, salicilato de trolamina, Trolovol, Trosera, Trosera D, Troycort, anticuerpo TRX1, TRX4, Trymoto, Trymoto-A, TT301, TT302, TT32, TT32, TT33, TTI314, factor de necrosis tumoral, oligonucleótido de fosforotioato de 2-metoxietilo del factor de necrosis tumoral, anticuerpo del factor de necrosis tumoral, cinoide del factor de necrosis tumoral, oligonucleótido del factor de necrosis tumoral, superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral, anticuerpo del miembro 1B, oligonucleótido 1B de la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral, superfamilia del factor de necrosis tumoral, anticuerpo del miembro 12, superfamilia del factor de necrosis tumoral, anticuerpo del miembro 4, oligonucleótido de la proteína p53 tumoral, anticuerpo alfa del factor de necrosis tumoral, TuNEX, TXA127, TX-RAD, inhibidores de TYK2, Tysabri, ubidecarenona, Ucerase, ulodesina, Ultiflam, Ultrafastin, Ultrafen, Ultralan, U-Nice-B, Uniplus, Unitrexate, Unizen, Uphaxicam, UR13870, UR5269, UR67767, Uremol-HC, Urigon, U-Ritis, ustekinumab, V85546, Valcib, Valcox, valdecoxib, Valdez, Valdixx, Valdy, Valentac, Valoxib, Valtune, Valus AT, Valz, Valzer, Vamid, Vantal, Vantelin, inhibidor de VAP-1 SSAO, vapaliximab, varespladib metilo, Varicosin, Varidase, anticuerpo de la proteína de adhesión vascular-1, VB110, VB120, VB201, VBY285, Vectra-P, vedolizumab, Vefren, anticuerpo de VEGFR-1, Veldona, veltuzumab, Vendexine, Venimmun N, Venoforte, Venoglobulin-IH, Venozel, Veral, Verax, vercirnon, vero-dexametasona, Vero-Kladribin, Vetazone, VGX1027, VGX750, Vibex MTX, vidofludimús, Vifenac, Vimovo, Vimultisa, Vincort, Vingraf, Vioform-HC, Vioxl, Viox, Virobron, visilizumab, Vivaglobin, Vivalde Plus, Vivian-A, VLST002, VLST003, VLST004, VLST005, VLST007, Voalla, voclosporina, Vokam, Vokmor, Volmax, Volna-K, Voltadol, Voltagesic, Voltanase, Voltanec, Voltaren, Voltarile, Voltic, Voren, vorsetuzumab, Votan-SR, VR909, VRA002, VRP1008, VRS826, VRS826, VT111, VT214, VT224, VT310, VT346, VT362, VTX763, Vurdon, anticuerpo de VX30, VX467, VX5, VX509, VX702, VX740, VX745, VX745, VX850, W54011, Walacort, Walix, WC3027, Wilgraf, Winflam, Winmol, Winpred, Winsolve, Wintogeno, WIP901, Woncox, anticuerpo de WSB711, anticuerpo de WSB712, WSB735, WSB961, X071NAB, X083NAB, Xantomicin Forte, Xedenol, Xefo, Xefocam, Xenar, Xepol, X-Flam, Xibra, Xicam, Xicitol, Xifaxan, XI,499, XmAb5483, XmAb5485, XmAb5574, XmAb5871, XOMA052, Xpress, XPro1595, XtendTNF, XToll, Xtra, Xylex-H, Xynofen SR, Yang Shu-IVIG, YHB14112, YM974, Youfeline, Youfenac, Yuma, Yumerol, Yuroben, YY piroxicam, Z104657A, Zacy, Zaltokin, zaltoprofeno, inhibidor de Zap70, Zeepain, Zeloxim Fort, Zema-Pak, Zempack, Zempred, Zenapax, Zenas, Zenol, Zenos, Zenoxone, Zerax, Zerocam, Zerospasm, ZFNs, óxido de cinc, Zipsor, ziralimumab, Zitis, Zix-S, Zocort, Zodixam, Zoftadex, ácido zoledrónico, Zolfin, Zolterol, Zopirin, Zoralone, ZORprin, Zortress, ZP1848, zucapsaicina, Zunovate, polisacáridos zwitteriónicos, ZY1400, Zybodies, Zycel, Zyrofen, inhibidores de Zyrogen, Zyser, Zytrim, y Zywin-Forte. Además, los fármacos antiinflamatorios, tal como se han listado anteriormente, pueden combinarse con uno o más agentes listados anteriormente o en el presente documento o con otros agentes conocidos en la técnica. La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.

En una realización a modo de ejemplo, el fármaco antiinflamatorio se administra de manera no quirúrgica al espacio supracoroideo del ojo usando los dispositivos de microaguja y los métodos dados a conocer en el presente documento, y se usa para tratar, prevenir y/o mejorar un trastorno ocular posterior en un paciente humano que lo necesita. Por ejemplo, el trastorno ocular posterior o trastorno seleccionado de degeneración macular (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular relacionada con la edad seca, degeneración macular relacionada con la edad exudativa, atrofia geográfica asociada con degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular relacionada con la edad (húmeda) neovascular, maculopatía neovascular y degeneración macular relacionada con la edad, oculta sin neovascularización coroidea clásica (CNV) en degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Stargardt, degeneración macular relacionada con la edad húmeda subfoveal y adhesión vitreomacular (VMA) asociada con degeneración macular relacionada con la edad neovascular), edema macular, edema macular diabético, uveítis, escleritis, inflamación coriorretiniana, coriorretinitis, coroiditis, retinitis, retinocoroiditis, inflamación coriorretiniana focal, coriorretinitis focal, coroiditis focal, retinitis focal, retinocoroiditis focal, inflamación coriorretiniana diseminada, coriorretinitis diseminada, coroiditis diseminada, retinitis diseminada, retinocoroiditis diseminada, ciclitis posterior, enfermedad de Harada, cicatrices coriorretinianas (por ejemplo, cicatrices macular de polo posterior, retinopatía solar), degeneración coroidea (por ejemplo, atrofia, esclerosis), distrofia coroidea hereditaria (por ejemplo, coroidermia, distrofia coroidea, atrofia girata), hemorragia y rotura coroideas, desprendimiento coroideo, desprendimiento de retina, retinosquisis, retinopatía hipersensible, retinopatía, retinopatía del prematuro, membrana epirretiniana, degeneración retiniana periférica, distrofia retiniana hereditaria, retinitis pigmentaria, hemorragia retiniana, separación de las capas retinianas, retinopatía serosa central, glaucoma, hipertensión ocular, sospecha de glaucoma, glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado, motas, neuropatía óptica hereditaria de Leber, drusas del disco óptico, trastornos inflamatorios del ojo, lesiones inflamatorias en infecciones fúngicas, lesiones inflamatorias, dolor inflamatorio, enfermedades o trastornos inflamatorios de la piel, síndrome de Sjogren, oftálmico para el síndrome de Sjogren.

Según la invención, el fármaco administrado al espacio supracoroideo usando los métodos no quirúrgicos descritos en el presente documento es un antagonista de un miembro de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), por ejemplo, un fármaco que inhibe, reduce o modula la señalización y/o actividad de receptores de PDGF (PDGFR), concretamente axitinib. También se dan a conocer en el presente documento antagonistas de PDGF administrados al espacio supracoroideo para el tratamiento de uno o más trastornos oculares posteriores o dolencias coroideas que, en una realización a modo de ejemplo, es un aptámero anti-PDGF, un anticuerpo anti-PDGF o fragmento del mismo, un anticuerpo anti-PDGFR o fragmento del mismo, o un antagonista de moléculas pequeñas. En una realización a modo de ejemplo, el antagonista de PDGF es un antagonista del PDGFR $\alpha$  o PDGFR $\beta$ . En una realización a modo de ejemplo, el antagonista de PDGF es el aptámero anti-PDGF- $\beta$  E10030, sunitinib, sunitinib, 10 imatinib, mesilato de imatinib, nintedanib, pazopanib HCl, ponatinib, MK-2461, Dovitinib, pazopanib, crenolanib, PP-121, telatinib, imatinib, KRN 633, CP 673451, TSU-68, Ki8751, amuvatinib, tivozanib, masitinib, difosfato de motesanib, ácido diláctico de dovitinib, linifanib (ABT-869). En una realización, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) intraocular del antagonista de PDGF administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, 15 la concentración máxima media ( $C_{\text{máx.}}$ ) intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que la  $C_{\text{máx.}}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral. En otra realización, el área bajo la curva media ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra al SCS por medio de los métodos descritos en el presente documento, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral.

20 En una realización, el fármaco administrado de manera no quirúrgica al espacio supracoroideo usando dispositivos y métodos dados a conocer en el presente documento trata, previene y/o mejora el trastorno ocular posterior degeneración macular, o una enfermedad o trastorno asociado con degeneración macular. En una realización, el 25 método descrito en el presente documento se usa para tratar o mejorar la degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular relacionada con la edad seca, degeneración macular relacionada con la edad exudativa, atrofia geográfica asociada con degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular relacionada con la edad (húmeda) neovascular, maculopatía neovascular y degeneración macular relacionada con la edad, oculta sin neovascularización coroidea clásica (CNV) en degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de 30 Stargardt, degeneración macular relacionada con la edad húmeda subfoveal o adhesión vitreomacular (VMA) asociada con degeneración macular relacionada con la edad neovascular en un paciente humano que necesita tratamiento.

35 Los ejemplos de fármacos que tratan, previenen y/o mejoran la degeneración macular que pueden administrarse al espacio supracoroideo por medio de los dispositivos y los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: A0003, péptido A36, AAV2-sFLT01, ACE041, ACU02, ACU3223, ACU4429, AdPEDF, afibercept, AG13958, aganirsen, AGN150998, AGN745, AL39324, AL78898A, AL8309B, ALN-VEG01, alprostadiol, AM1101, anticuerpo beta amiloide, acetato de anecortave, anti-VEGFR-2 alterase, Aptocine, APX003, ARC1905, ARC1905 con Lucentis, ATG3, casete de unión a ATP, subfamilia A, gen miembro 4, ATXS10, Avastin con Visudyne, AVT101, AVT2, 40 bortilimumab, bevacizumab con verteporfina, bevasiranib de sodio, bevasiranib sódico; con ranibizumab, tartrato de brimonidina, BVA301, canakinumab, Cand5, Cand5 con Lucentis, CERE140, factor neurotrófico ciliar, CLT009, CNT02476, anticuerpo monoclonal de colágeno, aptámero 5 del componente del complemento (pegilado), aptámero 5 del componente del complemento (pegilado) con ranibizumab, componente del complemento C3, anticuerpo del factor B del complemento, anticuerpo del factor D del complemento, óxido de cobre con luteína, vitamina C, vitamina E y óxido de cinc, dalantercept, DE109, bevacizumab, ranibizumab, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, 45 acetónido de triamcinolona con verteporfina, dexametasona, dexametasona con ranibizumab y verteporfina, disisertida, oligonucleótido del transcripto 4 inducible por daño del ADN, E10030, E10030 con Lucentis, EC400, eculizumab, EGP, EHT204, células madre embrionarias, células madre humanas, anticuerpo monoclonal de endoglinina, inhibidor de EphR4 RTK, receptor soluble de EphB4, ESB1008, ETX6991, Eviron, Eyebar, EyePromise Five, Eyevi, Eylea, F200, FCFD4514S, fenretinida, acetónido de fluocinolona, acetónido de fluocinolona con ranibizumab, oligonucleótido de 50 tirosina quinasa 1 relacionado con fms, oligonucleótido de tirosina quinasa 1 relacionado con fms con receptor 169 de dominio de inserción de quinasa, fosbretabulina trometamina, Gamunex, GEM220, GS101, GSK933776, HC31496, n-CoDeR humano, HYB676, IBI-20089 con ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>), iCo-008, Icon1, I-Gold, Ilaris, Iluvien, Iluvien con Lucentis, inmunoglobulinas, fragmentos de inmunoglobulina integrina alfa 5 beta 1, inhibidor de la integrina, luteína IRIS, I-Sense Ocushield, Isonep, isopropil unoprostone, JPE1375, JSM6427, KH902, LentiVue, LFG316, LP590, 55 LPO1010AM, Lucentis, Lucentis con Visudine, luteína ekstra, luteína con extracto de *Myrtillus*, luteína con zeaxantina, M200, M200 con Lucentis, Macugen, MC1101, MCT355, mecamilamina, microplasmina, motexafin lutetium, MP0112, inhibidores de la NADPH oxidasa, extracto de cartílago de tiburón *Actetra* (Arthrovas<sup>TM</sup>, Neoretina<sup>TM</sup>, Psovasca<sup>TM</sup>), gen de neurotrofina 4, Nova21012, Nova21013, NT501, NT503, Nutri-Stulln, ocriplasmina, OcuXan, Oftan Macula, Optrin, ORA102 con bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), P144, P17, Palomid 529, PAN90806, Panzem, inhibidores de PARP, 60 clorhidrato de pazopanib, pegaptanib sódico, PF4523655, PG11047, piribedil, aptámero del polipéptido beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (pegilado), aptámero del polipéptido beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (pegilado) con ranibizumab, PLG101, PMX20005, PMX53, POT4, PRS055, PTK787, ranibizumab, ranibizumab con acetónido de triamcinolona, ranibizumab con verteporfina, ranibizumab con volociximab, RD27, Rescula, Retaane, células epiteliales del pigmento de la retina, RetinoStat, RG7417, RN6G, RT101, RTU007, 65 SB267268, gen inhibidor de la serpina peptidasa, clado F, gen miembro 1, extracto de cartílago de tiburón, Shef1, SIR1046, SIR1076, Sirna027, sirolimus, SMTD004, Snelvit, SOD Mimetics, Soliris, sonepcizumab, lactato de

escualamina, ST602, StarGen, T2TrpRS, TA106, talaporfina sódica, ácido tauroursodesoxicólico, TG100801, TKI, TLCx99, TRC093, TRC105, Trivastal Retard, TT30, Ursia, ursodiol, Vangiolux, VAR10200, anticuerpo del factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento endotelial vascular B, factor de crecimiento endotelial vascular cinoide, oligonucleótido del factor de crecimiento endotelial vascular, compuestos VAST, vatalanib, antagonista de VEGF (por ejemplo, tal como se describe en la presente descripción), verteporfina, Visudyne, Visudyne con Lucentis y dexametasona, Visudyne con acetónido de triamcinolona, Vivis, volociximab, Votrient, XV615, zeaxantina, ZFP TF, zinc-monocisteína y Zybrestat. En una realización, uno o más de los fármacos de tratamiento de degeneración macular descritos anteriormente se combina con uno o más agentes listados anteriormente o en el presente documento o con otros agentes conocidos en la técnica. La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.

En una realización no reivindicada, los métodos y los dispositivos proporcionados en el presente documento se usan para administrar triamcinolona o acetónido de triamcinolona al espacio supracoroideo de un ojo de un sujeto humano que necesita tratamiento de un trastorno ocular posterior o una dolencia coroidea. En una realización adicional, la triamcinolona o el acetónido de triamcinolona se administra para el tratamiento de oftalmia simpatética, arteritis temporal, uveítis y/u otros estados inflamatorios oculares posteriores. En una realización, la triamcinolona o el acetónido de triamcinolona se administra al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano que necesita tratamiento de oftalmia simpatética con los métodos y los dispositivos descritos en el presente documento. En otra realización, la triamcinolona o el acetónido de triamcinolona se administra al espacio supracoroideo del ojo en un sujeto humano que necesita tratamiento de arteritis temporal con los métodos y los dispositivos descritos en el presente documento. En aún otra realización, la triamcinolona o el acetónido de triamcinolona se administra al espacio supracoroideo del ojo en un sujeto humano que necesita tratamiento de uveítis, con los métodos y los dispositivos descritos en el presente documento. En otra realización, la triamcinolona o el acetónido de triamcinolona se administra al espacio supracoroideo del ojo en un sujeto humano que necesita tratamiento de uno o más estados inflamatorios oculares posteriores, con los métodos y los dispositivos descritos en el presente documento. En otra realización, la triamcinolona o el acetónido de triamcinolona se administra por medio de uno de los métodos descritos en el presente documento.

La composición de triamcinolona proporcionada en el presente documento, que no se reivindica, es una suspensión que comprende micropartículas o nanopartículas de triamcinolona o acetónido de triamcinolona. Las micropartículas, en una realización, tienen un  $D_{50}$  de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  o menos. En una realización adicional, el  $D_{50}$  es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el  $D_{50}$  es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  o menos. En incluso otra realización, el  $D_{50}$  es de aproximadamente 1000 nm o menos. Las micropartículas, en una realización, tienen un  $D_{99}$  de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  o menos. En otra realización, el  $D_{99}$  es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el  $D_{99}$  es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  o menos, o aproximadamente 9  $\mu\text{m}$  o menos.

En una realización, que no se reivindica, la triamcinolona está presente en la composición a desde aproximadamente 1 mg/ml hasta aproximadamente 400 mg/ml. En una realización adicional, la triamcinolona está presente en la composición a desde aproximadamente 2 mg/ml hasta aproximadamente 300 mg/ml. En una realización adicional, la triamcinolona está presente en la composición a desde aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml. En una realización adicional, la triamcinolona está presente en la composición a desde aproximadamente 10 mg/ml hasta aproximadamente 100 mg/ml. En una realización adicional, la triamcinolona está presente en la composición a desde aproximadamente 20 mg/ml hasta aproximadamente 75 mg/ml. En una realización adicional, la triamcinolona está presente en la composición a desde aproximadamente 30 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml. En una realización, la triamcinolona está presente en la composición a aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55 aproximadamente 60 o aproximadamente 75 mg/ml. En una realización, la triamcinolona está presente en la composición a aproximadamente 40 mg/ml.

En una realización, que no se reivindica, la composición de triamcinolona comprende cloruro de sodio. En otra realización, la composición de triamcinolona comprende carboximetilcelulosa sódica.

En una realización, que no se reivindica, la composición de triamcinolona comprende micropartículas de triamcinolona. En una realización adicional, la composición comprende polisorbato 80. En otra realización, la composición de triamcinolona comprende uno o más de  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ , acetato de sodio y citrato de sodio. En una realización, la composición comprende polisorbato 80 a un % p/v del 0,02% o de aproximadamente el 0,02%, el 0,015% o aproximadamente el 0,015%.

En una realización, el pH de la composición es de desde aproximadamente 5,0 hasta aproximadamente 8,5. En una realización adicional, el pH de la composición es de desde aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 8,0. En una realización aún adicional, el pH de la composición es de desde aproximadamente 6,0 hasta aproximadamente 7,5.

En otro aspecto, que no se reivindica, la presente invención proporciona un método para diagnosticar a un paciente para una dolencia coroidea. En una realización, el método comprende administrar un agente de diagnóstico de dolencia coroidea al SCS de uno o ambos ojos del paciente, visualizar el agente de diagnóstico y hacer una determinación basándose en la visualización si el paciente tiene la dolencia coroidea. En una realización adicional, el

agente de diagnóstico se administra al SCS de uno o ambos ojos del paciente por medio de una de las microagujas descritas en el presente documento.

- 5 En una realización, que no se reivindica, se proporciona un método para diagnosticar a un paciente para una dolencia coroidea. El método comprende administrar al SCS de uno o ambos ojos del paciente, una molécula de verde de indocianina (ICG). La molécula de ICG se estimula mediante la absorción de luz infrarroja en el rango de desde aproximadamente 790 nm hasta aproximadamente 805 nm. La molécula de ICG permite la visualización de las vasculaturas coroideas. En una realización, se proporciona un diagnóstico positivo de una dolencia coroidea cuando se visualizan vasos polipoidales pulsátiles en la mácula. En una realización adicional, la dolencia coroidea es PCV.
- 10 10 En una realización, tal como se ha proporcionado anteriormente, uno o más fármacos proporcionados en el presente documento se administran al espacio supracoroideo del ojo de un paciente que lo necesita, para el tratamiento de uno o más trastornos oculares posteriores, usando los dispositivos de microaguja y los métodos dados a conocer en el presente documento trata, previene y/o mejora la fibrosis en el segmento posterior del ojo (por ejemplo, mielofibrosis, fibrosis en nefropatía diabética, fibrosis quística, formación de cicatrices y fibrosis cutánea).
- 15 20 En una realización, que no se reivindica, tal como se ha proporcionado anteriormente, uno o más fármacos proporcionados en el presente documento se administran al espacio supracoroideo del ojo de un paciente que lo necesita, para el tratamiento de dolencia coroidea, usando los dispositivos de microaguja y los métodos dados a conocer en el presente documento trata, previene y/o mejora distrofia coroidea.
- 25 30 En una realización, un fármaco que trata, previene y/o mejora la fibrosis se usa junto con los dispositivos y los métodos descritos en el presente documento y se administra al espacio supracoroideo del ojo. En una realización adicional, el fármaco es interferón gamma 1b (Actimmune®) con pirfenidona, ACUHTR028, AlphaVBeta5, aminobenzoato de potasio, amiloide P, ANG1122, ANG1170, ANG3062, ANG3281, ANG3298, ANG4011, ARNi anti-CTGF, Aplidin, extracto de *Astragalus membranaceus* con salvia y *Schisandra chinensis*, bloqueador de la placa aterosclerótica, Azol, AZX100, BB3, anticuerpo del factor de crecimiento del tejido conjuntivo, CT140, danazol, Esbriet, EXC001, EXC002, EXC003, EXC004, EXC005, F647, FG3019, fibrocorina, folistatina, FT011, inhibidores de galectina-3, GKT137831, GMCT01, GMCT02, GRMD01, GRMD02, GRN510, Heberon Alfa R, interferón alfa-2b, interferón gamma-1b con pirfenidona, ITMN520, JKB119, JKB121, JKB122, KRX168, antagonista del receptor de LPA1, MGN4220, MIA2, oligonucleótido de microARN 29a, MMI0100, noscapina, PBI4050, PBI4419, inhibidor de PDGFR, PF-06473871, PGN0052, Pirespa, Pirfenex, pirfenidona, plitidepsina, PRM151, Px102, PYN17, PYN22 con PYN17, Relivergen, proteínas de fusión rhPTX2, RXI109, secretina, STX100, inhibidor de TGF-beta, factor de crecimiento transformante, oligonucleótido del receptor beta 2, VA999260 o XV615. En una realización, uno o más de los fármacos de tratamiento de fibrosis descritos anteriormente se combina con uno o más agentes listados anteriormente o en el presente documento o con otros agentes conocidos en la técnica. La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.
- 35 40 En una realización, un fármaco que trata, previene y/o mejora el edema macular diabético se usa junto con los dispositivos y los métodos descritos en el presente documento y se administra al espacio supracoroideo del ojo. En una realización adicional, el fármaco es AKB9778, bevasiranib sódico, Cand5, fenofibrato de colina, Cortiject, oligonucleótido de fosforotioato de 2-metoxietilo c-raf, DE109, dexametasona, oligonucleótido del transcripto 4 inducible por daño en el ADN, FOV2304, iCo007, KH902, MP0112, NCX434, Optina, Ozurdex, PF4523655, SAR1118, sirolimus, SK0503 o TriLipix. En una realización, uno o más de los fármacos de tratamiento del edema macular diabético descritos anteriormente se combina con uno o más agentes listados anteriormente o en el presente documento o con otros agentes conocidos en la técnica. La invención solo abarca formulaciones farmacológicas que comprenden axitinib.
- 45 50 En una realización, un fármaco que trata, previene y/o mejora edema macular se usa junto con los dispositivos y los métodos descritos en el presente documento y se administra al espacio supracoroideo del ojo. En una realización adicional, el fármaco se administra al espacio supracoroideo de un sujeto humano que necesita tratamiento de un trastorno ocular posterior o una dolencia coroidea por medio de una microaguja hueca. En una realización, el fármaco es denufosol tetrasódico, dexametasona, ecallantida, pegaptanib sódico, ranibizumab o triamcinolona. Además, los fármacos administrados a tejidos oculares usando los dispositivos de microaguja y los métodos dados a conocer en el presente documento que tratan, previenen y/o mejoran el edema macular, tal como se han listado anteriormente, pueden combinarse con uno o más agentes listados anteriormente o en el presente documento o con otros agentes conocidos en la técnica.
- 55 60 En una realización, un fármaco que trata, previene y/o mejora la hipertensión ocular se usa junto con los dispositivos y los métodos descritos en el presente documento y se administra al espacio supracoroideo del ojo. En una realización adicional, el fármaco es 2-MeS-beta gamma-CCl2-ATP, acetadiazol, acetazolamida, Aristomol, Arteoptic, AZD4017, Betalmic, clorhidrato de betaxolol, Betimol, Betoptic S, Brimodin, Brimonal, brimonidina, tartrato de brimonidina, Brinidin, Calte, clorhidrato de carteolol, Cosopt, CS088, DE092, DE104, DE111, dorzolamida, clorhidrato de dorzolamida, clorhidrato de dorzolamida con maleato de timolol, droptisol, fortinol, glaucom, Hypadil, Ismotic, isopropil unoprostone, isosorbida, Latalux, latanoprost, Latanoprost con maleato de timolol, clorhidrato de levobunolol, Lotensin, Mannigen, manitol, metipranolol, mifepristona, Mikelan, Minims metipranolol, Mirol, nifradilol, Nor Tenz, Ocupress,

olmesartán, Opthalol, nitrato de pilocarpina, Piobaj, Rescula, RU486, Rysmon TG, SAD448, Saflutan, Shemol, Taflotán, tafluprost, tafluprost con timolol, Thiaboot, Timocomod, timolol, Timolol Actavis, hemihidrato de timolol, maleato de timolol, Travast, travoprost, Unilat, Xalacom, Xalatan o Zomilol. Además, los fármacos administrados al espacio supracoroideo usando los dispositivos de microaguja y los métodos dados a conocer en el presente documento que tratan, previenen y/o mejoran la hipertensión ocular, tal como se han listado anteriormente, pueden combinarse con uno o más agentes listados anteriormente o en el presente documento o con otros agentes conocidos en la técnica.

El fármaco administrado al espacio supracoroideo por medio de los métodos no quirúrgicos descritos en el presente documento, está presente como formulación farmacológica. La "formulación farmacológica" en una realización, es una disolución o suspensión acuosa, y comprende una cantidad efectiva del fármaco. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la formulación farmacológica es una formulación farmacológica fluida. La "formulación farmacológica" es una formulación de un fármaco, que incluye normalmente uno o más materiales excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. El término "excipiente" se refiere a cualquier componente no activo de la formulación previsto para facilitar la manipulación, estabilidad, dispersibilidad, humectabilidad, cinética de liberación y/o inyección del fármaco. En una realización, el excipiente puede incluir o consistir en agua o solución salina.

En una realización, la formulación farmacológica (por ejemplo, formulación farmacológica fluida) incluye micropartículas o nanopartículas, cualquiera de las cuales incluye al menos un fármaco. De manera deseable, las micropartículas o nanopartículas proporcionan la liberación controlada de fármaco al espacio supracoroideo y al tejido ocular posterior circundante. Tal como se usa en el presente documento, el término "micropartícula" abarca microesferas, microcápsulas, micropartículas y perlas, que tienen un diámetro promedio en número de desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , o desde aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 7  $\mu\text{m}$ . Las "nanopartículas" son partículas que tienen un diámetro promedio de desde aproximadamente 1 nm hasta aproximadamente 1000 nm. Las micropartículas, en una realización, tienen un  $D_{50}$  de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  o menos. En una realización adicional, el  $D_{50}$  es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el  $D_{50}$  de las partículas en la formulación farmacológica es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  o menos. En otra realización, el  $D_{50}$  de las partículas en la formulación farmacológica es de aproximadamente 1000 nm o menos. En una realización, la formulación farmacológica comprende micropartículas que tienen un  $D_{99}$  de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  o menos. Las micropartículas, en una realización, tienen un  $D_{50}$  de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  o menos. En una realización adicional, el  $D_{50}$  es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el  $D_{50}$  de las partículas en la formulación farmacológica es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  o menos. En otra realización, el  $D_{50}$  de las partículas en la formulación farmacológica es de aproximadamente 1000 nm o menos. En una realización, la formulación farmacológica comprende micropartículas que tienen un  $D_{99}$  de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  o menos. Las micropartículas, en una realización, tienen un  $D_{50}$  de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  o menos. En una realización adicional, el  $D_{50}$  es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el  $D_{50}$  de las partículas en la formulación farmacológica es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  o menos. En otra realización, el  $D_{50}$  de las partículas en la formulación farmacológica es de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 1000 nm. En una realización, la formulación farmacológica comprende micropartículas que tienen un  $D_{99}$  de aproximadamente 1000 nm a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Las micropartículas, en una realización, tienen un  $D_{50}$  de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  o menos. En otra realización, la formulación farmacológica comprende partículas que tienen un  $D_{99}$  de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . En otra realización, el  $D_{99}$  de las partículas en la formulación es menor de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , o menor de aproximadamente 9  $\mu\text{m}$ , o menor de aproximadamente 7  $\mu\text{m}$  o menor de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ . En una realización adicional, las micropartículas o nanopartículas comprenden un fármaco antiinflamatorio. En una realización adicional, el fármaco antiinflamatorio es triamcinolona.

Las micropartículas y nanopartículas pueden ser de forma esférica o no. Las "microcápsulas" y "nanocápsulas" se definen como micropartículas y nanopartículas que tienen una envuelta externa que rodea un núcleo de otro material. El núcleo puede ser líquido, gel, sólido, gas o una combinación de los mismos. En un caso, la microcápsula o nanocápsula puede ser una "microburbuja" o "nanoburbuja" que tiene una envuelta externa que rodea un núcleo de gas, estando dispuesto el fármaco sobre la superficie de la envuelta externa, en la propia envuelta externa o en el núcleo (las microburbujas y nanoburbujas pueden responder a vibraciones acústicas tal como se conoce en la técnica para el diagnóstico o hacer estallar la microburbuja para liberar su carga a/en un sitio de tejido ocular seleccionado). Las "microesferas" y "nanoesferas" pueden ser esferas macizas, pueden ser porosas e incluyen una estructura de tipo esponja o de panal de abeja formada por poros o huecos en un material de matriz o envuelta, o pueden incluir múltiples huecos discretos en un material de matriz o envuelta. Las micropartículas o nanopartículas pueden incluir además un material de matriz. La envuelta o el material de matriz puede ser un polímero, aminoácido, sacárido u otro material conocido en la técnica de microencapsulación.

Las micropartículas o nanopartículas que contienen fármaco pueden estar suspendidas en un vehículo líquido acuoso o no acuoso. El vehículo líquido puede ser una disolución acuosa farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente puede incluir además un tensioactivo. Las propias micropartículas o nanopartículas de fármaco pueden incluir un material de excipiente, tal como un polímero, un polisacárido, un tensioactivo, etc., que se conocen en la técnica para controlar la cinética de liberación de fármaco desde las partículas.

En una realización, la formulación farmacológica incluye además un agente efectivo para degradar fibras de colágeno o GAG en la esclerótica, lo que puede potenciar la penetración/ liberación del fármaco en los tejidos oculares. Este agente puede ser, por ejemplo, una enzima, tal como una hialuronidasa, una collagenasa o una combinación de las mismas. En una variación de este método, la enzima se administra al tejido ocular en una etapa independiente de la infusión precedente o siguiente del fármaco. La enzima y el fármaco se administran en el mismo sitio.

En otra realización, la formulación farmacológica es una que experimenta un cambio de fase tras la administración. Por ejemplo, una formulación farmacológica líquida puede inyectarse a través de microaguja huecas al espacio supracoroideo, donde entonces se gelifica y el fármaco se difunde desde el para la liberación controlada.

Tal como se ha descrito anteriormente, los fármacos administrados al espacio supracoroideo por medio de los métodos descritos en el presente documento, es decir, para el tratamiento de uno o más trastornos oculares posteriores, pueden administrarse con uno o más fármacos adicionales. El uno o más fármacos adicionales, en una realización, están presentes en la misma formulación que el primer fármaco de tratamiento de trastorno ocular posterior o el fármaco que trata la dolencia coroidea. En otra realización, el uno o más fármacos adicionales se administran por vía intravítreo, por vía oral, por vía tópica o por vía parenteral al sujeto humano que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior o dolencia coroidea. En una realización, un antagonista de VEGF se administra al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano que necesita tratamiento de un trastorno ocular posterior o una dolencia coroidea por medio de uno de los métodos dados a conocer en el presente documento, junto con un antagonista de PDGF. El antagonista de PDGF se administra, por ejemplo, por vía intravítreo o al espacio supracoroideo. En otra realización, un antagonista de PDGF se administra al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano por medio de los métodos descritos en el presente documento, junto con un antagonista de VEGF. El antagonista de PDGF y el antagonista de VEGF pueden administrarse en la misma formulación o formulaciones separadas.

Además de la administración supracoroidea, el uno o más fármacos adicionales administrados al sujeto humano pueden administrarse por medio de administración intravítreo (IVT) (por ejemplo, inyección intravítreo, implante intravítreo o colirios). Los métodos de administración IVT se conocen ampliamente en la técnica. Los ejemplos de fármacos que pueden administrarse por medio de IVT incluyen, pero no se limitan a: A0003, A0006, acedolona, AdPEDF, afiblerecept, AG13958, aganirsen, AGN208397, AKB9778, AL78898A, amiloide P, terapia génica con inhibidor de la angiogénesis, ARC1905, Aurocort, bevasiranib sódico, brimonidina, Brimonidine, tartrato de brimonidina, bromfenaco sódico, Cand5, CERE140, Ciganclor CLT001, CLT003, CLT004, CLT005, aptámero del componente 5 del complemento (pegilado), anticuerpo del factor D del complemento, Cortiject, oligonucleótido de fosforotioato de 2-metoxietilo c-raf, ciclosporina, triamcinolona, DE109, denufosal tetrasódico, dexametasona, fosfato de dexametasona, disertide, oligonucleótido del transcripto 4 inducible por daños del ADN, E10030, escalantida, EG3306, Eos013, ESBA1008, ESBA105, Eylea, FCFD4514S, acetónido de fluocinolona, oligonucleótido de tirosina quinasa 1 relacionado con fms, fomivirsén sódico, fosbretabulina trometamina, FOV2301, FOV2501, ganciclovir, ganciclovir sódico, GS101, GS156, hialuronidasa, IBI20089, iCo007, Iluvien, INS37217, Isonep, JSM6427, Kalbitor, KH902, lerdelimumab, LFG316, Lucentis, M200, Macugen, Makryeido, Microplasmin, MK0140, MP0112, NCX434, gen de la neurotropina 4, OC10X, ocriplasmina, ORA102, Ozurdex, P144, P17, Palomid 529, clorhidrato de pazopanib, pegaptanib sódico, inhibidores de calicreína plasmática, aptámero del polipéptido del factor de crecimiento derivado de plaquetas (pegilado), POT4, PPRM167, PRS055, QPI1007, ranibizumab, resveratrol, retilona, gen de la proteína de 65kDa específica del epitelio del pigmento de la retina, Retisert, factor de viabilidad de los conos derivado de los bastones, terapia génica RPE65, terapia génica RPGR, RTP801, Sd-rxRNA, gen del miembro 1 del inhibidor de la serpina peptidasa clado F, Sima027, sirolimús, sonepcizumab, SRT501, STP601, TG100948, Trabio, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, Trivaris, anticuerpo del factor de necrosis tumoral, VEGF/rGel-Op, verteporfin, Visudyne, Vitrase, Vitraser, Vitravene, Vitreals, volociximab, Votrient, XG102, Xibrom, XV615 y Zybrestat. Por consiguiente, los métodos de la presente invención incluyen administrar por medio de IVT uno o más de los fármacos listados anteriormente en combinación con uno o más fármacos dados a conocer en el presente documento administrados al espacio supracoroideo usando el dispositivo de microaguja descrito en el presente documento.

## EJEMPLOS

Los ejemplos que usan una formulación farmacológica que comprende axitinib son según la invención. La presente invención se ilustra adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe indicarse que estos ejemplos, como las realizaciones descritas anteriormente, son ilustrativos y no deben interpretarse como que restringen el alcance de la invención de modo alguno.

### Materiales y métodos

A menos que se especifique lo contrario, ojos de conejo (Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR), ojos de cerdo (Sioux-Preme Packing, Sioux Center, IA) y ojos humanos (Georgia Eye Bank, Atlanta, GA) completos, todos con el nervio óptico unido, se transportaron en hielo y se almacenaron en húmedo a 4°C durante hasta 3 días. Antes de su uso, se permitió que los ojos llegasen hasta temperatura ambiente y se retiró cualquier grasa y tejido conjuntivo para exponer la esclerótica.

A menos que se especifique lo contrario, las microagujas huecas se fabricaron a partir de tubos de micropipeta de borosilicato (Sutter Instrument, Novato, CA), tal como se describió previamente (J. Jiang, *et al.*, Pharm. Res. 26:395-403 (2009)). La **FIG. 7A** muestra una comparación de la microaguja hueca en comparación con la punta de una aguja hipodérmica de calibre 30 (escala = 500  $\mu\text{m}$ ). Se fabricó un dispositivo similar a una pluma, a medida, con una caperuza roscada para posicionar la microaguja y permitir un ajuste preciso de su longitud. Este dispositivo se acopló a un soporte de micropipetas (MMP-KIT, World Precision Instruments, Sarasota, FL) con un tubo que se conectó a una bombona de gas de dióxido de carbono para la aplicación de presión de infusión. El soporte estaba acoplado a un micromanipulador (KITE, World Precision Instruments) que se usó para controlar la inserción de la microaguja en la esclerótica.

Se inyectaron FluoSpheres<sup>®</sup> modificadas con carboxilato (Invitrogen, Carlsbad, CA) como suspensión de sólidos al 2% en peso de partículas de 20 nm, 100 nm, 500 nm y 1000 nm de diámetro. Se añadió Tween 80 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) a una concentración final del 0,5% en peso a la suspensión y se sonicó antes de su uso. Se disolvió sulforrodamina B (Sigma-Aldrich) en solución salina equilibrada de Hanks (Mediatech, Manassas, VA) para hacer una disolución de sulforrodamina de  $10^{-4}$  M. Se suspendieron partículas de sulfato de bario (Fisher Scientific, Waltham, MA) que medían 1  $\mu\text{m}$  de diámetro en solución salina equilibrada (BSS Plus, Alcon, Fort Worth, TX) para formar una suspensión al 1,5% en peso.

Se construyó un molde acrílico a medida, conformado para ajustarse a un ojo completo, para sostener el ojo de manera estacionaria y se usó para todos los experimentos (**FIG. 7B**). Se insertó un catéter a través del nervio óptico en el humor vítreo y se conectó a una botella de BSS Plus elevada hasta una altura para generar la presión interna del ojo (18 o 36 mm Hg). Se aplicó succión a un canal dentro del molde para sostener la superficie externa del ojo de manera estacionaria durante inserción de la microaguja y la manipulación. Cada microaguja se llenó previamente con un volumen deseado del material que debe inyectarse. La microaguja se puso en el soporte de dispositivo a una longitud fija de la microaguja, se acopló al micromanipulador y se conectó a la fuente de presión constante. Entonces se insertaron microagujas en perpendicular al tejido de la esclerótica 5-7 mm de manera posterior con respecto al limbo. Se aplicó una presión fija para inducir la infusión. Se dejaron treinta segundos para ver si comenzaba la infusión de la disolución. Si se producía infusión, la presión se detuvo inmediatamente tras la inyección del volumen especificado. Si la observación visual del material inyectado mostró localización en el espacio supracoroideo, la inyección se consideró un éxito. Si la infusión no había comenzado dentro de ese plazo de tiempo, entonces se detuvo la presión aplicada y se retrajo la aguja. Esto se consideró una administración no exitosa.

Los ojos de los que deben obtenerse imágenes usando microscopía se separaron de la configuración en el plazo de minutos tras haberse completado la administración. Los ojos se pusieron en acetona o isopentano mantenidos en hielo seco o nitrógeno líquido, provocando que el ojo se congelase completamente en el plazo de minutos tras la colocación. El ojo congelado se retiró del líquido y se cortaron a mano porciones del ojo usando una cuchilla de afeitar para la obtención de imágenes de material inyectado. La obtención de imágenes se realizó usando un microscopio estereoscópico que usa óptica de campo luminoso y fluorescencia (modelo SZX12, Olympus America, Center Valley, PA). Las porciones que contenían la esclerótica, la coroides y la retina se pusieron en medio Optimal Cutting Temperature (Sakura Finetek, Torrance, CA) y se congelaron bajo hielo seco o nitrógeno líquido. Estas muestras se crioseccionaron a 10-30  $\mu\text{m}$  de grosor (Microm Cryo-Star HM 560MV, Walldorf, Alemania) y se obtuvieron imágenes de las mismas mediante microscopía de campo luminoso y fluorescencia (Nikon E600, Melville, NY) para determinar la ubicación del material inyectado en el ojo. Las imágenes se montaron según fue necesario usando el software Adobe Photoshop (Adobe Systems, San José, CA).

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

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

Se usó sulforrodamina B fluorescente roja como compuesto modelo y se inyectó en ojos de cerdo *ex vivo* usando una única microaguja hueca insertada justo en la base de la esclerótica con el fin de seleccionar como diana el espacio supracoroideo. Una imagen microscópica de campo luminoso de la sección transversal sagital de un ojo de cerdo no tratado, mostrada en las **FIGs. 8A** y **8B** (barra de escala: 500  $\mu\text{m}$ ), tanto antes como después de la inyección de 35  $\mu\text{l}$  de sulforrodamina B. El tejido ocular normal (**FIG. 8A**) puede distinguirse para identificar la esclerótica, la coroides, la retina y el humor vítreo. Tras la infusión del compuesto modelo (**FIG. 8B**), la disolución de sulforrodamina puede verse

5 justo por debajo de la esclerótica y por encima de la coroides en el espacio supracoroideo, confirmando que la disolución se inyectó y se propagó dentro del espacio supracoroideo desde el sitio de inyección inicial. Podían inyectarse volúmenes de hasta 35  $\mu$ l sin fuga, pero volúmenes más grandes se fugaban desde las aberturas en la superficie del ojo donde las venas de vórtice estarían unidas *in vivo*. Sin embargo, experimentos posteriores en cerdos y conejos *in vivo* han demostrado una administración supracoroidea de hasta 100  $\mu$ l sin fuga a través de estas aberturas (datos no mostrados).

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

10 Se inyectaron partículas con diámetros de 500 nm o 1000 nm al espacio supracoroideo de ojos de conejo, de cerdo y humanos *ex vivo* y se obtuvieron imágenes de los mismos para evaluar la distribución y localización de las partículas justo debajo de la esclerótica. La esclerótica (1), la coroides (2) y la retina (3) se identificaron en una imagen fluoroscópica de una criosección de un ojo de cerdo sin infusión al espacio supracoroideo (FIG. 9A, barra de escala: 500  $\mu$ m). Se tomaron imágenes fluoroscópicas de criosecciones de un ojo de conejo tras la inyección de partículas de 500 nm en el plano axial y las imágenes se montaron para formar una vista panorámica (FIG. 9B, barra de escala: 500  $\mu$ m). La propagación de las partículas fluorescentes (que aparece como las regiones blancas brillantes en las imágenes) se observó a lo largo del ecuador del ojo en una vaina delgada justo por debajo de la esclerótica. Se inyectó un volumen de 15  $\mu$ l y, en esta sección transversal particular tomada en el plano del sitio de inserción, la inyección tenían una propagación de aproximadamente 20 mm, lo que corresponde a aproximadamente el 36% de la circunferencia total del ojo.

15 Se tomaron imágenes fluoroscópicas de criosecciones de ojos de cerdo y humanos en las direcciones sagitales de modo que las imágenes show la parte anterior del ojo a la derecha y la parte posterior del ojo a la izquierda (FIGs. 9C y 9D, respectivamente). Estas imágenes muestran la capacidad de partículas microinyectadas (que aparecen en blanco brillante) para propagarse en el espacio supracoroideo tanto en la dirección anterior como posterior del ojo desde el sitio de inyección. En estos experimentos, una única microaguja administraba 30  $\mu$ l de una suspensión de partículas al 2% en peso al espacio supracoroideo de ambas especies. Se observó fuga en las aberturas de vena del vórtex alejadas del sitio de inyección de manera similar a lo que se observó con inyecciones de sulforrodamina.

20 30 Los recuadros en estas imágenes muestran vistas aumentadas del sitio de inserción de la microaguja. En cada caso, el sitio de inserción dentro de la esclerótica se llenó con partículas. En el caso del cerdo (FIG. 9C) y del humano (FIG. 9D), la retina estaba todavía unida y era visible, y estaba claro que la microaguja no había penetrado hasta la retina. En el caso del conejo (FIG. 9B), la retina se separó durante el procedimiento de crioestabilización y no era visible. Estos resultados confirmaron que una microaguja era capaz de seleccionar como diana el espacio supracoroideo de ojos de conejo, de cerdo y humanos para administrar partículas de hasta 1000 nm de diámetro. Los resultados confirmaron además que estas partículas se propagaban desde el sitio de inyección circunferencialmente en todas las direcciones dentro del espacio supracoroideo.

25 40 Se utilizó tomografía microcomputarizada ( $\mu$ CT) para obtener imágenes de la propagación circunferencial y la localización del material inyectado en el espacio supracoroideo en tres dimensiones usando un método no invasivo. Tras inyectar 35  $\mu$ l de partículas de agente de contraste de sulfato de bario de 1  $\mu$ m de diámetro en el espacio supracoroideo de un ojo de cerdo, las imágenes de sección transversal mostraron que las partículas se distribuían como una tira blanca delgada que rodeaba justo por debajo el borde externo del ojo, es decir, justo por debajo de la esclerótica (FIG. 10A). Este perfil es característico de la administración supracoroidea y es similar a los resultados de la obtención de imágenes por fluorescencia. La reconstrucción tridimensional de estas imágenes de sección transversal mostró la propagación de las partículas en el segmento posterior del ojo (FIG. 10B, barra de escala: 5 mm). La propagación de las partículas era de aproximadamente 5 mm de radio, aunque distribuida de manera asimétrica alrededor del sitio de inyección, y cubría un área aproximada de 70  $\text{mm}^2$  (lo que representa el 7% del área superficial de la parte trasera del ojo). Esto confirmó adicionalmente la capacidad de las microagujas para propagar partículas por una porción significativa del segmento posterior del ojo seleccionando como diana el espacio supracoroideo.

**Ejemplo 3. Efecto de los parámetros operativos sobre la administración de partículas al espacio supracoroideo**

45 55 Se inyectaron partículas de 20, 100, 500 y 1000 nm de diámetro en ojos de cerdo *ex vivo* usando una gama de diferentes longitudes de la microaguja y presiones de infusión para determinar la tasa de éxito de administración supracoroidea. Se consideró que un intento de inyección era o bien totalmente exitoso (inyección completa de 25  $\mu$ l de suspensión de partículas al espacio supracoroideo) o bien totalmente no exitosa (una incapacidad para inyectar en absoluto). No se observaron inyecciones parciales. El efecto de la presión de infusión y la longitud de la microaguja sobre la tasa de éxito de la administración supracoroidea de partículas se muestra para partículas de 20 nm (FIG. 11A), 100 nm (FIG. 11B), 500 nm (FIG. 11C) y 1000 nm (FIG. 11D) en ojos de cerdo.

60 65 La tasa de éxito aumentó con una mayor presión de infusión y con una mayor longitud de la microaguja (ANOVA,  $p<0,05$ ). Para las partículas de 20 nm (FIG. 11A), se consiguió un 100% de inyecciones exitosas usando una presión de 250 kPa en todas las longitudes de las microagujas. Para partículas de 100 nm (FIG. 11B), los efectos de la presión alcanzaron una meseta de manera similar a 250 kPa y se consiguió un 100% de éxito en todas menos la longitud más corta de la microaguja (700  $\mu$ m). Para las partículas más grandes (500 y 1000 nm) (FIGs. 11C y 11D, respectivamente),

los efectos de la presión alcanzaron una meseta en generalmente a 300 kPa y la tasa de éxito disminuyó significativamente para las microaguas más cortas. Sin querer restringirse a ninguna teoría, se cree que las longitudes de microaguja cortas inyectan dentro de la esclerótica, de modo que las partículas tienen que forzarse a través de una porción de la esclerótica hasta alcanzar el espacio supracoroideo. Las partículas más pequeñas (20 y 100 nm) pueden forzarse más fácilmente a través de una porción de la esclerótica hasta alcanzar el espacio supracoroideo porque el espaciado de los haces de fibras de colágeno en la esclerótica es del orden de 300 nm. Las partículas más grandes (500 y 1000 nm), sin embargo, tienen más dificultad atravesando esta barrera anatómica, de modo que la presión de infusión se vuelve un parámetro más importante y la tasa de éxito de inyección disminuye significativamente.

5 10 Se hizo una comparación estadística de las tasas de inyección de partículas de diferentes tamaños a diferente longitud de las microaguas usando ANOVA y se resume en la siguiente tabla. Se consideró que la significancia era  $p<0,05$  y se indicó mediante un asterisco (\*).

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

15 20 25 El análisis estadístico mostró que a una longitud de microaguja de 700  $\mu\text{m}$ , donde tiene que atravesarse la mayor parte del tejido esclerótico para alcanzar el espacio supracoroideo, la tasa de éxito dependía fuertemente del tamaño de partícula. Usando microaguas de 800 y 900  $\mu\text{m}$ , las partículas más pequeñas que el espaciado entre fibras de colágeno (20 y 100 nm) se comportaron de manera similar y las partículas más grandes que el espaciado entre fibras de colágeno (500 y 1000 nm) también se comportaron de manera similar, pero hubo una diferencia significativa entre las partículas de 100 nm y 500 nm. Las microaguas más largas (1000  $\mu\text{m}$ ), que probablemente alcanzaron la base de la esclerótica, no mostraron una dependencia significativa del tamaño de partícula, lo que sugiere que ya no era necesario superar la barrera de colágeno en la esclerótica.

30 35 Sin querer restringirse a ninguna teoría particular, lo anterior sugería además que las partículas de 20 y 100 nm pueden propagarse dentro de la esclerótica así como del espacio supracoroideo, mientras que las partículas de 500 y 1000 nm deben localizarse exclusivamente en el espacio supracoroideo. La propagación de las partículas de 20 nm (FIG. 12A) se comparó con la propagación de las partículas de 1000 nm (FIG. 12B) en condiciones idénticas. Tal como era de esperar, las partículas más pequeñas presentaban una propagación significativa en la esclerótica así como el espacio supracoroideo. Por el contrario, las partículas más grandes se relegaban principalmente al espacio supracoroideo y estaban excluidas en gran medida de la esclerótica. Esta localización de las partículas grandes era consistente con los resultados mostrados en la FIG. 11.

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

#### Ejemplo 4. Efecto de la presión intraocular sobre la administración de partículas al espacio supracoroideo

40 45 50 La presión intraocular (IOP) es la presión interna dentro del ojo que mantiene el ojo inflado. Proporciona una contrapresión que puede contrarrestar la presión de infusión. Para evaluar el efecto de la presión intraocular sobre la administración de partículas al espacio supracoroideo, se inyectaron partículas de 1000 nm a dos niveles diferentes de IOP, 18 y 36 mmHg. El efecto de la presión de infusión y la longitud de la microaguja sobre la tasa de éxito de administración supracoroidea de partículas de 1000 nm a niveles de IOP simulados de 18 mmHg y 36 mmHg se muestra en la FIG. 13A y la FIG. 13B, respectivamente. La tasa de éxito de administración aumentaba generalmente con un aumento en la IOP. De manera notable, a IOP normal, no se administraba ninguna partícula a la presión de infusión más baja (150 kPa) o usando las microaguas más cortas (700  $\mu\text{m}$ ) y solo las microaguas más largas (1000  $\mu\text{m}$ ) conseguían una tasa de éxito del 100% a la presión de infusión más alta (300 kPa) (FIG. 13A). Por el contrario, a una IOP elevada, las partículas se administraban en ocasiones a la presión de infusión más baja y usando las microaguas más cortas, y se conseguía una tasa de éxito del 100% usando microaguas tanto de 900 como de 1000  $\mu\text{m}$  a la presión de infusión más alta (FIG. 13B).

55 Sin querer restringirse a ninguna teoría, se cree que el efecto principal de la IOP elevada es hacer que la superficie de la esclerótica sea más firme, reduciendo la deflexión de la superficie del tejido durante la inserción de la microaguja y aumentando de ese modo la profundidad de penetración en la esclerótica para una microaguja de una longitud dada. Aunque la profundidad de inserción de las microaguas no se midió directamente, estos resultados sugieren que la inserción de las microaguas puede ser más efectiva a una IOP elevada porque las microaguas se insertan más profundamente en la esclerótica y de ese modo aumentan la tasa de éxito de la infusión.

**Ejemplo 5. Administración de compuesto modelo al espacio supracoroideo en modelos de animales vivos**

La administración de una molécula fluorescente (fluoresceína sódica) al espacio supracoroideo se evaluó usando conejos segúin protocolos experimentales con animales vivos aprobados. Se tomó un barrido unidimensional del ojo (a través de la línea de visión) en los primeros cinco minutos tras la inyección para determinar la dispersión de la molécula fluorescente en el ojo (FIG. 14). El eje y indica la intensidad fluorescente (es decir, la concentración) y el eje x representa la posición en el ojo de delante (160) atrás (0). Por tanto, los resultados ilustran que en los primeros 5 minutos tras la inyección, la fluoresceína ya había fluido a través del espacio supracoroideo hasta la parte trasera del ojo, quedando algo en el sitio de inserción inicial.

Se tomaron barridos similares para evaluar la tasa de aclaramiento de fluoresceína del espacio supracoroideo a lo largo del tiempo (FIG. 15). La intensidad fluorescente se midió en dos regiones del ojo (el espacio supracoroideo y la región vítreo media) a lo largo del tiempo. Los resultados ilustran que el grueso del material inyectado permanece en el espacio supracoroideo sin pasar a la región vítreo media y que el material aclaró sustancialmente el espacio supracoroideo en el plazo de 24 horas.

**Ejemplo 6. Administración de partículas al espacio supracoroideo en modelos de animales vivos**

También se realizaron experimentos con animales vivos para evaluar la administración de partículas al espacio supracoroideo. Se infundieron partículas fluorescentes que tenían un diámetro de 20 nm y 500 nm en ojos de conejo y se evaluó la intensidad fluorescente para determinar el período de tiempo que las partículas permanecieron en dos regiones del ojo (el espacio supracoroideo y la región vítreo media).

Las partículas más pequeñas (FIG. 16) se administraron exitosamente al espacio supracoroideo y permanecieron en el espacio supracoroideo durante al menos 35 días. Las partículas más grandes (FIG. 17) también se administraron exitosamente al espacio supracoroideo y permanecieron en el espacio supracoroideo durante al menos 24 días. De manera notable, las partículas tanto más pequeñas como más grandes estaban bien localizadas tal como se indica que mediante el bajo nivel de fluorescencia en la región vítreo media.

**Ejemplo comparativo 7. Formulaciones de triamcinolona para la administración al espacio supracoroideo**

Se administra triamcinolona al espacio supracoroideo usando los métodos y los dispositivos proporcionados en el presente documento. La formulación de triamcinolona, en una realización, se selecciona de una de las siguientes tres formulaciones.

Componente	Formulación A	Formulación B	Formulación C	Formulación D	Formulación E
Acetónido de triamcinolona	40 mg/ml				
Tamaño de partícula	D <sub>50</sub> : ~2 µm				
	D <sub>99</sub> : <10 µm				
Cloruro de sodio	0,64% p/v				
Carboximetilcelulosa sódica	0,5% p/v				
Polisorbato 80	0,02% p/v	0,015% p/v	≥0,015% p/v	0,015% p/v	0,02% p/v
NaOH/HCl	Ajustar a pH 6,0 - 7,5				
KCl	0,075% p/v				
CaCl <sub>2</sub> (dihidratado)	0,048% p/v				
MgCl <sub>2</sub> (hexahidratado)	0,030% p/v				
Acetato de sodio (trihidratado)	0,39% p/v				
Citrato de sodio (dihidratado)	0,17% p/v				

**Ejemplo comparativo 8. Comparación de la cantidad total de acetónido de triamcinolona suministrada por medio de administración supracoroidea o intravítreo**

En este estudio, se comparó la cantidad total de acetónido de triamcinolona (TA) administrada a ojos de conejos pigmentados vivos cuando se inyectó en el espacio supracoroideo usando una microaguja hueca o en el humor vítreo usando una aguja estándar de calibre 30.

El día 0, a los conejos pigmentados se les inyectaron inyecciones supracoroideas o bien intravítreas o bien bilaterales de 2 mg/100 µl de TA Triesence® (TA; Alcon Labs). Las inyecciones intravítreas se realizaron usando una aguja de 30 g (Becton-Dickinson) y las inyecciones supracoroideas se realizaron usando una microaguja de 33 g y 750 µm. La cantidad residual de TA presente en la unidad de jeringuilla/aguja después de la inyección se determinó mediante RP-HPLC.

5 Las observaciones clínicas, la biomicroscopía con lámpara de hendidura con puntuación de McDonald-Shadduck, la evaluación de la presión intraocular (IOP), la electrorretinografía (ERG) y la exposición sistémica se evaluaron hasta 120 días después de la dosis. Los animales se sacrificaron a los 30 minutos, 7 días, 30 días, 60 días y 120 días para las observaciones macroscópicas, toxicocinéticas oculares e histopatología ocular.

10 Tal como se demuestra en la **FIG. 19A**, la TA se retuvo más tiempo en el ojo tras la administración al SCS que tras la administración intravítreo. En promedio, la  $t_{1/2}$  de fármaco administrado por vía intravítreo era de 13,3 días, mientras que el fármaco administrado al SCS tenía una  $t_{1/2}$  de 39,8 días.

15 Además, el fármaco que se administró al SCS iba dirigido a la parte trasera del ojo, es decir, el segmento posterior del ojo. La **FIG. 19B** muestra que una mayor concentración de TA encontrada en la coroides y la retina cuando el fármaco se administró al SCS. La administración al SCS no solo dirigía el fármaco a la porción posterior del ojo, sino que también limitaba la cantidad de fármaco encontrada en porciones anteriores, tales como el cristalino, y en el fluido vítreo. Cuando el fármaco se administró por vía intravítreo, se observó lo contrario: las concentraciones más altas del fármaco se encontraron en el humor vítreo, encontrándose dosis más bajas en la coroides y la retina. Concentraciones de TA más altas en la parte anterior del ojo tras la administración intravítreo se muestran también en la **FIG. 19C**. Esta figura muestra que la relación de TA administrada por vía intravítreo era de aproximadamente 1:1 tanto para cristalino:coroides como para cristalino:retina mientras que la relación para TA administrado al SCS era mucho menor.

20 Estos datos muestran que la administración de TA al SCS en lugar de por vía intravítreo da como resultado una semivida más larga de la TA en el ojo, y un mejor direccionamiento de la TA a la parte trasera del ojo. La administración de TA al SCS usando una microaguja muestra también un perfil de seguridad favorable sin marcada inflamación, edema, apoptosis o necrosis en cualquier punto de tiempo. Finalmente, la administración de Triesence® al espacio supracoroideo usando una microaguja administró aproximadamente la misma dosis total de TA que una inyección intravítreo estándar en este modelo.

30 **Ejemplo comparativo 9. Microinyección supracoroidea de acetónido de triamcinolona en el conejo New Zealand White**

35 En este estudio, la tolerabilidad ocular y la toxicocinética de la administración supracoroidea de acetónido de triamcinolona (TA) usando una microaguja en un estudio GLP en el conejo New Zealand White.

40 El día 0, a los conejos New Zealand White (NZW) se les administró una inyección supracoroidea bilateral única de vehículo, 3,2 mg (80 µl) o 5,2 mg (130 µl) de TA (Triesence®, Alcon labs) usando una microaguja de 33 g y 750 µm. Las observaciones clínicas, la biomicroscopía con lámpara de hendidura con puntuación de McDonald-Shadduck, la evaluación de la presión intraocular (IOP), la electrorretinografía (ERG) y la exposición sistémica se evaluaron hasta 26 semanas después de la dosis. Los animales se sacrificaron el día 1, la semana 13 y la semana 26 para observaciones macroscópicas, toxicocinéticas oculares e histopatología ocular. Los resultados de los exámenes oftálmicos a las 13 semanas después de la administración se proporcionan en la tabla 1, a continuación. Los hallazgos absorbidos durante la biomicroscopía con lámpara de hendidura y el examen del fondo fueron generalmente de naturaleza leve y transitoria, y demostraron una excelente tolerabilidad ocular hasta 13 semanas después de la administración supracoroidea. Los resultados de los experimentos de electrorretinografía se proporcionan en la tabla 2. No hubo administración o efecto relacionado con la TA sobre el tiempo o la amplitud implícita de la onda a o la onda b según lo evaluado mediante ERG escotópico.

**Tabla 1. Resultados de exámenes oftálmicos**

Nivel de dosis (mg de TA/ovo)	0		3,2		5,2	
	M:15	F:15	M:25	F:15	M:25	F:15
Número de animales						
Congestión de la conjuntiva (leve, transitoria)	-	1	-	2	1	-
Descarga de la conjuntiva (leve, transitoria)	-	-	-	2	-	1
Tinción corneal (leve, transitoria)	2	1	1	1	4	2
Hiperemia (grave, transitoria)	-	-	-	1	-	-
Defecto del cristalino*	1	1	-	1	-	-

\* Defecto anatómico no relacionado con la administración

Tabla 2. Resultados de electrorretinografía

Nivel de dosis (mg de TA/ojo)	Punto de tiempo	N.º de ojos	Protocolo	Escotópico			
				OdB onda A		OdB onda B	
				Ojo derecho e izquierdo		Ojo derecho e izquierdo	
				Media	DE	Media	DE
0	Inicial	60	Time (ms)	11,7	0,7	42,5	8,7
			Amplitud (µV)	-126,4	27,1	273,7	68,6
	Día 1	60	Tiempo (ms)	11,7	0,9	42,4	8,2
			Amplitud (µV)	-121	25,8	255,2	57
3,2	Semana 13	20	Tiempo (ms)	11,7	0,6	41,9	8,2
			Amplitud (µV)	-101,1	11	248,1	60,2
	Inicial	60	Tiempo (ms)	11,6	0,8	42,1	8,5
			Amplitud (µV)	-133,2	24,5	285,8	59,5
5,2	Día 1	60	Tiempo (ms)	11,4	0,8	47,5	6,7
			Amplitud (µV)	-132	22,2	276,5	58,7
	Semana 13	20	Tiempo (ms)	11,7	0,6	51,1	1,1
			Amplitud (µV)	-132,6	17,2	299,8	72,8

No hubo efectos adversos relacionados con el artículo de prueba, la dosis o el método de administración en las observaciones clínicas, el peso corporal o los exámenes oftálmicos. No se observó ningún efecto sobre la IOP en ninguno animal (**FIG. 20A**).

Las células inflamatorias y el artículo de prueba se observaron en el espacio supracoroideo de los animales tratados con TA en el día 1 pero no en la semana 13 tal como se evaluó mediante histopatología. Adicionalmente, la TA se visualizó fácilmente dentro del espacio supracoroideo el día 1 y no hubo efectos adversos relacionados con el método de administración o los tratamientos, tal como se evaluó mediante histopatología (**FIG. 20B**, tabla 3).

Tabla 3. Resultados de histopatología

Punto de tiempo	Nivel de dosis (mg de TA/ojo)	0		3,2		5,2	
		N.º de animales		M:15	F:15	M:25	F:15
Día 1	Células inflamatorias subepiteliales de la conjuntiva	4	3	3	-	2	3
	Adelgazamiento epitelial corneal	2	1	3	2	3	1
	Edema del proceso ciliar	5	4	4	4	4	5
	Vasos coroideos dilatados	-	-	-	-	-	-
	Células inflamatorias en SCS	-	-	5	4	5	5
	TA en SCS	-	-	5	5	4	5
	Área pequeña de daño retiniano*	-	1	-	-	-	1
Semana 13	Células inflamatorias subepiteliales de la conjuntiva	-	-	-	-	-	-
	Adelgazamiento epitelial corneal	-	-	-	-	-	-
	Edema del proceso ciliar	3	3	3	1	1	3
	Vasos coroideos dilatados	-	-	-	1	1	-
	Células inflamatorias en SCS	-	-	-	-	-	-

Tabla 3. Resultados de histopatología

Punto de tiempo	Nivel de dosis (mg de TA/ojo)	0		3,2		5,2	
		M:15	F:15	M:25	F:15	M:25	F:15
TA en SCS		-	-	-	-	-	-
	Área pequeña de daño retiniano*	-	-	-	1	-	-

\* atribuido a la inserción de la aguja

Se tomaron muestras de las matrices de plasma y oculares (humor acuoso (AH), cristalino, iris/cuerpo ciliar (ICB), humor vítreo (VH), esclerótica/coroides (SC), y retina) los días 1, 14, 28 y 60. Las matrices de plasma (LLOQ - 0,5 ng/ml) y oculares (LLOQ 2 - 15 ng/ml) se analizaron usando LC-MS/MS, y los datos resultantes se evaluaron para los parámetros PK no compartimentales. La exposición sistémica a la TA fue mínima (FIG. 20C).

No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento. La TA en plasma alcanzó su pico el día 1, alrededor de 12 ng/ml, en los grupos de dosis de TA tanto alta como baja. Tras TA al SCS, se observó la TA (en orden decreciente) en SC>retina>ICB>VH>cristalino>AH. Se observó TA a concentraciones altas en la esclerótica/la coroides y la retina, en menor medida en el iris/cuerpo ciliar, y estaba presente solo a concentraciones bajas en el humor acuoso, el cristalino y el humor vítreo (FIG. 20D). Específicamente, la concentración de TA en la esclerótica/el tejido coroideo puede lograrse a más de 100 µg/g de tejido durante más de 28 días después de una dosis única. La mayoría de la dosis administrada se retiene en el tejido ocular posterior con muy poco fármaco administrado a los tejidos anteriores. Los niveles de TA en la esclerótica/la coroides fueron de 6 órdenes de magnitud diferentes de los niveles encontrados en el vítreo. Esto es lo contrario de lo que uno esperaría encontrar después de la administración del agente por vía intravítreo. La concentración de TA observada en la porción posterior del ojo proporciona eficacia en modelos animales de inflamación posterior aunque haya muy poca concentración de fármaco en el vítreo.

Además, la cantidad de TA retenida en la esclerótica/la coroides y la retina administrada al SCS no difirió significativamente en dependencia de la dosis. La comparación de la masa de TA (µg) encontrada en la esclerótica/la coroides a lo largo del tiempo mostró que, para el día 30, la cantidad de TA retenida en la esclerótica/la coroides de animales tratados con la dosis alta de TA y aquellos tratados con la dosis baja de TA no difería significativamente (FIG. 20E). La cantidad de TA retenida en la retina no difería significativamente el día 15 (FIG. 20F).

Estos datos sugieren que la administración de fármaco supracoroidea se tolera bien, da como resultado la distribución de TA a la esclerótica/la coroides y la retina, estructuras que son dianas importantes para los agentes antiinflamatorios en la enfermedad del segmento posterior, y limita la exposición a TA en el segmento anterior.

#### Ejemplo comparativo 10. La microinyección supracoroidea administra TA a estructuras oculares posteriores terapéuticamente relevantes y limita la exposición en el segmento anterior

En este estudio, se evaluaron las farmacocinéticas (PK) ocular y sistémica del acetónido de triamcinolona (TA) en el conejo New Zealand White después de la inyección intravítreo (IVT) o la administración al espacio supracoroideo (SCS) usando una microaguja hueca de triamcinolona (TA).

El día 0, los conejos macho (5 por grupo) recibieron una administración bilateral única de 4 mg de TA (100 µl de la formulación de triamcinolona Triesence®, Alcon Labs) por medio de la inyección SCS usando una microaguja de 33 g y 750 µm o una inyección IVT usando una aguja estándar de 30 g. El diseño del estudio se muestra a continuación en la tabla 4.

Tabla 4. Diseño del estudio.

Grupo	N.º de animales	Administración de la dosis			Programa	
		Nivel de dosis	Vía	Volumen de la dosis	Día de dosificación	Eutanasia
1	5	4 mg de TA	SCS	100 µl	0	día 1, 14, 28, 56 o 91
2	5	4 mg de TA	IVT	100 µl	0	día 1, 14, 28, 56 o 91

Las observaciones clínicas, los pesos corporales y la presión intraocular (IOP) se evaluaron hasta 13 semanas después de la dosis. Se tomaron muestras de las matrices de plasma y ocular (humor acuoso (AH), cristalino, iris/cuerpo ciliar (ICB), humor vítreo (VH), esclerótica/coroides (SC) y retina) los días 1, 14, 28, 56 y 91. Las matrices de plasma (LLOQ - 0,5 ng/ml) y oculares (LLOQ 2 - 15 ng/ml) se analizaron usando LC-MS/MS, y los datos resultantes se evaluaron para los parámetros PK no compartimentales.

No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento o el método de administración. La TA en plasma alcanzó su pico en el día 1 a 4 ng/ml en ambos grupos, y la TA era cuantificable en todas las matrices oculares hasta

el día 91. Después de la inyección al SCS, los valores de la  $C_{\text{máx.}}$  y del  $AUC_{0-t}$  fueron los más altos en la esclerótica/la coroides, seguidos por la retina, el humor vítreo, el iris, el cristalino, el humor acuoso, y el plasma, en orden decreciente. Después de la inyección IVT, los valores de la  $C_{\text{máx.}}$  y del  $AUC_{0-t}$  fueron los más altos en el humor vítreo, seguidos del iris, la retina, el cristalino, la esclerótica/la coroides, el humor acuoso, y el plasma, en orden decreciente.

5 La  $C_{\text{máx.}}$  y el  $AUC_{0-t}$  (área bajo la curva de concentración) de TA al SCS estaban aumentados en la esclerótica/la coroides ( $C_{\text{máx.}}$ : 10 veces, AUC: 11 veces) en comparación con TA IVT (tabla 5). La  $C_{\text{máx.}}$  y el  $AUC_{0-t}$  de TA al SCS y IVT en la retina eran aproximadamente equivalentes (tabla 5), pero TA al SCS alcanzó su pico más rápidamente (día 10 1) en comparación con TA IVT (día 14). La exposición a TA fue mayor en la esclerótica/la coroides después de la inyección SCS en comparación con la inyección IVT. Las relaciones de  $C_{\text{máx.}}$  y  $AUC_{0-t}$  SCS:IVT para la esclerótica/la coroides eran de 12,2 y 11,7, respectivamente (tabla 5).

10 La  $C_{\text{máx.}}$  y el  $AUC_{0-t}$  de TA IVT estaban aumentados en el cristalino ( $C_{\text{máx.}}$ : 290 veces, AUC: 690 veces), humor acuoso ( $C_{\text{máx.}}$ : 250 veces, AUC: 63 veces), iris/cuerpo ciliar ( $C_{\text{máx.}}$ : 24 veces, AUC: 44 veces) y VH ( $C_{\text{máx.}}$ : 4 veces, AUC: 52 veces) en comparación con TA al SCS (tabla 5).

Tabla 5. Farmacocinéticas de tratamiento IVT frente a SCS.<sup>a</sup>

Mátriz	Tratamiento	Conc. (ng/ml)	T <sub>max</sub> (día)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>1/2</sub> (día)	AUC <sub>0-48h</sub> (ng·día/ml)	AUC <sub>0-48h</sub> (ng·día/ml)	T <sub>1/2</sub> (día)	SCS:IVT	SCS:IVT
									C <sub>max</sub> %	AUC <sub>0-48h</sub> %
Humor acuoso	SCS <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	28 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	28 <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	0,03a	NAs <sup>a</sup>
	IVT <sup>a</sup>	263 <sup>ab</sup>	14 <sup>a</sup>	42 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	8.500 <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	0,03a	NAs <sup>a</sup>
Músculo	SCS <sup>a</sup>	60,200 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	247 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	1.130,000 <sup>a</sup>	1.130,000 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	0,04a	0,03a
	IVT <sup>a</sup>	1.280,633 <sup>ab</sup>	1 <sup>a</sup>	463,033 <sup>ab</sup>	91 <sup>a</sup>	40.960,000 <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	0,03a	NAs <sup>a</sup>
Cráneo	SCS <sup>a</sup>	1.370 <sup>ab</sup>	1 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	27.400 <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	0,03a	0,03a
	IVT <sup>a</sup>	540,000 <sup>ab</sup>	14 <sup>a</sup>	40,300 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	12.600,000 <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	0,03a	NAs <sup>a</sup>
Humor vítreo	SCS <sup>a</sup>	267,000 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	2.450,000 <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	0,18a	0,04a
	IVT <sup>a</sup>	1.840,000 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	218,000 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	77.600,000 <sup>a</sup>	26.500,000 <sup>a</sup>	25 <sup>a</sup>		
Reinas	SCS <sup>a</sup>	807,000 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2.650 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	24.800,000 <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	NAs <sup>a</sup>	1,16a	0,93a
	IVT <sup>a</sup>	781,000 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	41,500 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	25.100,000 <sup>a</sup>	26.200,000 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>		
Esclerótica/conjuntiva	SCS <sup>a</sup>	2.860,000 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	34,000 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	101.000,000 <sup>a</sup>	101.000,000 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	12,20a	11,70a
	IVT <sup>a</sup>	235,000 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	27,100 <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	8.840,000 <sup>a</sup>	10,300,000 <sup>a</sup>	43 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> El AUC<sub>0-48h</sub> no pudo calcularse para el humor acuoso después de la inyección al SCS dado que no había al menos tres valores de concentración medidas.<sup>a</sup>

Los datos sugerían que TA tanto IVT como SCS fueron bien toleradas en el conejo albino y que la exposición sistémica era mínima por cualquier vía (FIG. 29). Además, TA al SCS se absorbe en proporciones mucho mayores en el cloro/la coroides y la retina, mientras que TA IVT se distribuye por todo el ojo, indicando que la administración al SCS usando una microaguja es un enfoque dirigido para administrar TA a las estructuras oculares terapéuticamente relevantes de la enfermedad del segmento posterior y limitando la exposición del segmento anterior.

**Ejemplo comparativo 11. Evaluación de la microinyección supracoroidea de acetónido de triamcinolona en un modelo de uveítis posterior en conejos New Zealand White**

- 10 En este estudio, se evaluaron los efectos del pretratamiento con acetónido de triamcinolona (TA) supracoroideo o intravítreo en un modelo subretiniano de uveítis del segmento posterior inducida por endotoxina en conejos New Zealand White.
- 15 El día 1, los conejos hembra (4 ojos/grupo) recibieron una inyección única unilateral de vehículo o 4 mg de TA (Triesence®, suspensión de 40mg/ml, Alcon Labs) en el espacio supracoroideo (SCS) usando una microaguja de 33 g y 750 µm, o una inyección de 4 mg de TA IVT usando una aguja estándar de 30 g. El día 6, cada animal recibió una inyección subretiniana unilateral única de lipopolisacárido (LPS, 20-30 µl, 203 µg/g de hialuronato de sodio al 1%) para inducir inflamación ocular en el ojo tratado. Los animales se monitorizaron durante 22 días después de la administración de la dosis. Los criterios de valoración incluyeron los pesos corporales, las observaciones oculares, la biomicroscopía con lámpara de hendidura con puntuación de McDonald-Shadduck y fotografía, la oftalmoscopia indirecta, la fotografía del fondo, la presión intraocular (IOP) y la histopatología. Un resumen del diseño del estudio se muestra a continuación, en la tabla 6.

Tabla 6. Diseño del estudio

Grupo	N.º de ojos	Inyecciones oculares (OD)				Programa	
		Formulación	Vía	Volumen de la dosis	Día de dosificación	Inyección de LPS subretiniana	Eutanasia
A	4	Vehículo	SCS	100 µl	Día 1	Día 6	Día 22
B	4	TA	SCS	100 µl	Día 1	Día 6	Día 22
C	4	TA	IVT	100 µl	Día 1	Día 6	Día 22
Grupo	Toxina	Ubicación de la toxina	Tratamiento	Ubicación del tratamiento			
A	LPS	Subretiniana	Vehículo	supracoroidea			
B	LPS	Subretiniana	TA 4 mg	supracoroidea			
C	LPS	Subretiniana	TA 4 mg	intravítreo			

- 25 No hubo efectos relacionados con el artículo de prueba o la administración sobre la mortalidad, los pesos corporales ni las observaciones oculares. Además, no se observó un aumento significativo en la IOP después de la administración de TA al SCS (FIG. 21D). Trece días después de la inyección de LPS, los ojos a los que se les administró el vehículo SCS mostraron una panuveítis mayor que los ojos tratados con TA SCS o TA IVT (FIG. 21A). La administración de TA al SCS provocó una reducción en la respuesta inflamatoria global en comparación con el control (FIG. 21A). La vitritis, la llamarada acuosa, y la celularidad fueron sustancialmente menos graves en los grupos de ojos tratados con TA tanto SCS como IVT en comparación con los ojos tratados con el vehículo SCS (FIG. 21B). La dilatación y la tortuosidad de los vasos del iris se redujeron en los animales tratados con TA SCS y se redujeron en menor medida en los animales tratados con TA IVT en comparación con el grupo de vehículo SCS. TA SCS provocó una reducción significativa en los criterios de valoración inflamatorios en comparación con el grupo de vehículo a lo largo del estudio.
- 30 35 Hubo una marcada reducción en la inflamación tal como se evaluó histopatológicamente en ojos administrados con TA SCS o IVT en comparación con el grupo de vehículo (FIG. 21C).

- 40 Los resultados del estudio mostraron que la administración SCS de 4 mg de TA usando una microaguja hueca fue tan efectiva como 4 mg de TA IVT en la reducción de la respuesta inflamatoria en este modelo subretiniano de uveítis posterior inducida por endotoxina en el conejo albino.

**Ejemplo comparativo 12. Tratamiento de uveítis posterior aguda en un modelo porcino mediante inyección de acetónido de triamcinolona al espacio supracoroideo usando microagujas frente a inyección intravítreo de acetónido de triamcinolona**

45

En este estudio, los efectos de la inyección con microagujas de acetónido de triamcinolona (TA) al espacio supracoroideo (SCS) se compararon con los efectos de la inyección de TA intravítreo (IVT) en un modelo de uveítis posterior aguda.

5 Diez cerdos destetados recibieron una inyección IVT con BSS o lipopolisacárido (LPS) seguido 24 horas después de una inyección de 0,2 mg o 2,0 mg de TA en el SCS o por IVT. Se accedió al SCS usando microagujas huecas proporcionadas en el presente documento. Se realizó una medición de cada ojo bajo el sistema de puntuación de Hackett/McDonald en -1, 0 y 3 días después del tratamiento. Después se sacrificaron los cerdos, se recogió el humor acuoso y vítreo para los conteos celulares y los niveles de proteínas, y los ojos se procesaron para histopatología.

10 La inyección de TA al SCS usando microagujas se asoció con una reducción significativa en la respuesta inflamatoria en los cerdos tratados (**FIG. 22A**). Además, esta reducción en la respuesta inflamatoria puede conseguirse a dosis menores cuando se administra TA al SCS que cuando se administra TA por vía intravítreo. La **FIG. 22B** muestra que 15 se observó una reducción en la inflamación en 3 días con una dosis de TA administrada al SCS que era el diez por ciento de la dosis de TA requerida cuando se administra por vía intravítreo.

Los resultados de este estudio sugieren que la administración de TA al SCS proporciona un control efectivo de la inflamación, y puede hacerlo a una dosis significativamente menor que cuando se administra TA por vía intravítreo.

20 **Ejemplo comparativo 13. Tratamiento de la uveítis posterior aguda en un modelo porcino mediante inyección de acetónido de triamcinolona al espacio supracoroideo usando microagujas**

25 El uso de animales en este estudio se adhirió a la Declaración de ARVO para el uso de animales en la investigación oftálmica y visual y se aprobó y monitorizó por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad Estatal de Carolina del Norte. Los animales se aclimataron al entorno del estudio durante 1 semana antes de la inducción de la uveítis.

30 Un total de 20 cerdos domésticos de destete (*Sus scrofa domesticus*), macho o hembra, (12-20 kg) se usaron en este estudio. Solo se evaluó el ojo izquierdo en este estudio; el ojo derecho no se inyectó, examinó o trató. Todas las inyecciones se realizaron con los cerdos anestesiados (telazol-ketamina-xilazina intramuscular e isoflorano en oxígeno a través de una mascarilla) y el ojo se preparó asepticamente (solución estéril de betadina al 5% seguida de irrigación con lavado ocular estéril). Inmediatamente después de las inyecciones, se aplicó por vía tópica 1 gota de solución oftálmica de moxifloxacina (Vigamox®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX).

35 Veinticuatro horas antes de la inyección SCS o IVT de TA o el vehículo (día -1), 100 ng de lipopolisacárido (LPS; *E. coli* 055:B55; Sigma, Inc. St. Louis, MO) en 100 µl de BSS (solución salina equilibrada, Alcon Laboratories, Inc., Forth Worth, TX), se inyectaron usando una aguja de calibre 27 en el vítreo central posterior.

40 Veinticuatro horas después de la inyección de LPS (día 0), se inyectaron 0,2 mg o 2,0 mg de TA disponible comercialmente (Triesence®; Alcon Laboratories, Inc, ForthWorth, TX) o vehículo por vía intravítreo (aguja de calibre 27) o en el SCS (microaguja de calibre 33, 850 µm) en ojos preparados asepticamente (**tabla 7**). La dosis de TA se seleccionó para representar una dosis terapéutica típica (por ejemplo, 2,0 mg) y una dosis 10 veces menor para comparar el efecto terapéutico.

45 Todas las inyecciones se realizaron superiormente, aproximadamente 5-6 mm de manera posterior con respecto al limbo. Para ayudar a estabilizar el ojo para la inyección SCS, se colocó una espátula de laboratorio estéril (espátula de extremo plano estéril de Corning, Corning Life Sciences, Corning, NY) en el fórnix conjuntival inferior. Para dominar la técnica de inyección SCS con microagujas, se realizaron aproximadamente 10-15 inyecciones SCS en ojos de cadáveres porcinos antes de realizar este estudio. Se diluyó TA usando un vehículo para proporcionar una dosis baja (0,2 mg/100 µl) o una dosis alta (2,0 mg/100 µl). El vehículo (100 µl) también se usó en los grupos control, pero sin TA. Los grupos de tratamiento se enumeran en la **tabla 7**.

Tabla 7. Grupos de tratamiento y diseño del estudio

Grupos	Tratamiento 100 $\mu$ l (Día-1) / Día-0 <sup>a</sup>	Número de animales <sup>a</sup>	Exámenes <sup>a</sup>
1a	BSS/MT / Vehículo SCS <sub>0a</sub>	2 <sup>a</sup>	Puntaciones inflamatorias oculares <sup>a</sup>
2a	100 ng LPS/MT / Vehículo SCS <sub>0a</sub>	2 <sup>a</sup>	Días 1, 0, 1, 2 y 3 <sup>a</sup>
3a	100 ng LPS/MT / 0,2 mg de TA SCS <sub>0a</sub>	4 <sup>a</sup>	IOP <sup>a</sup>
4a	100 ng LPS/MT / 2,0 mg de TA SCS <sub>0a</sub>	4 <sup>a</sup>	Días 6, 4, 1, 0, 1, 2 y 3 <sup>a</sup>
5a	100 ng LPS/MT / 0,2 mg de TA/WT <sub>a</sub>	4 <sup>a</sup>	ERG, OCT, foto <sup>a</sup>
6a	100 ng LPS/MT / 2,0 mg de TA/WT <sub>a</sub>	4 <sup>a</sup>	Días 1, 0 y 3 <sup>a</sup>

BSS ~ solución salina equilibrada; MT ~ mitavirea; SCS ~ espacio supracarídeo; LPS ~ lipopolisacárido; TA ~ acetónido de triancinolona; ERG ~ electroretinografía; OCT ~ tomografía de coherencia óptica; foto fotografía del fondo ocular<sup>a</sup>

<sup>a</sup> más 1, 3 y 6 horas tras las inyecciones de tratamientos

Días de la semana / Tiempo del estudio (horas)

Día-1 12 <sup>a</sup>	Día-0 16 <sup>a</sup>	W -14 <sup>a</sup>	R -12 <sup>a</sup>	F -8 <sup>a</sup>	S -7 <sup>a</sup>	M -2 <sup>a</sup>	T -1 <sup>a</sup>	W -2 <sup>a</sup>	R -4 <sup>a</sup>	F -7 <sup>a</sup>
Inicio de la IOP <sub>a</sub>	as	IOP <sub>a</sub>	as	as	GA LPS <sub>a</sub>	GA LPS <sub>a</sub>	GA TAA	Examen de la IOP <sub>a</sub>	Examen de la IOP <sub>a</sub>	Examen de la IOP <sub>a</sub>

Puntuaciones inflamatorias oculares

Para evaluar el segmento anterior ocular y el vítreo anterior, se usó un sistema de puntuación inflamatoria ocular microscópico de Hackett-McDonald, modificado para su uso en cerdos (en lugar de conejos New Zealand White) tal como se describe a continuación. Las puntuaciones de la conjuntiva (congestión, hinchaçon, secreción, 0-4); llamarada acuosa (0-3); reflejo de luz pupilar (0-2); afectación del iris (0-4); córnea (afección y área, 0-4); pannus (vascularización, 0-2); y el infiltrado celular vítreo anterior (0-4) se sumaron para proporcionar una puntuación inflamatoria única para cada animal por cada examen. Usando un biomicroscopio de lámpara de hendidura portátil (Zeiss HSO-10, Carl Zeiss Meditec, Inc. Estados Unidos), se evaluaron las puntuaciones inflamatorias oculares en el día -1 (antes de la inyección de LPS), en el día 0 (antes de la inyección de vehículo o TA), después a los 1, 2 y 3 días tras la inyección.

Presión intraocular

La presión intraocular (IOP) se midió a -6, -4, -1, 0, 1, 2 y 3 días usando un tonómetro TonoVet (iCare, Finlandia). Además, la IOP se midió 1, 3 y 6 horas después de las inyecciones SCS o IVT en el día 0. Las mediciones se recogieron sin el uso de anestésico tópico, según las recomendaciones del fabricante. El acondicionamiento de los cerdos durante la aclimatación permitió realizar exámenes oculares de rutina y mediciones de IOP con una restricción manual mínima. La punta de la sonda tonométrica se dirigió a contactar la córnea central y se realizaron 6 mediciones consecutivamente. Después de las seis mediciones, la IOP media se mostró en la pantalla lo que proporcionó la IOP que se registró.

Electrorretinografía (ERG)

Con los cerdos anestesiados los días -1, 0 y 3, y las pupilas dilatadas con tropicamida HCl al 1% y las córneas anestesiadas con proparacaína HCl al 0,5%, se registraron ERG de campo completo del ojo izquierdo antes de las inyecciones. Todos los animales se adaptaron a la oscuridad durante 15 minutos antes de la ERG. Se colocó un electrodo de lente de contacto monopolar (ERG-jet, La Chaux des Fonds, Suiza) en la córnea para servir como electrodo activo. Un electrodo subdérmico en el canto lateral sirvió como electrodo indiferente. Se colocó un espéculo de párpados Barraquer para mantener los párpados abiertos y se insertó un electrodo de aguja subdérmico dorsalmente como electrodo de tierra. Las ERG se produjeron mediante flashes breves a 0,33 Hz administrados con un fotoestimulador mini-ganzfeld (Roland Instruments, Wiesbaden, Alemania) a una intensidad máxima. Se amplificaron, filtraron y promediaron veinte respuestas (Retiport Electrophysiologic Diagnostic Systems, Roland Instruments, Wiesbaden, Alemania). Se registraron amplitudes de onda B de cada cerdo en los tiempos designados.

Fotografía digital de fondo ocular de campo amplio

En los días de estudio -1, 0 y 3, con los animales anestesiados y las pupilas dilatadas con tropicamida al 1%, se fotografió el fondo de ojo usando iluminación y enfoque estandarizados mediante un sistema de obtención de imágenes digitales de campo amplio (Retcam II, Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA).

Tomografía de coherencia óptica

Después de la fotografía de fondo de ojo de campo amplio en los días -1, 0 y 3, se tomó una imagen de la retina central con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) (Bioptrigen SDOCT EnVisu Ophthalmic Imaging System, Durham, NC) usando 6 protocolos de obtención de imágenes (que incluyen las exploraciones de volumen rectangular de 6, 8 y 12 mm, y el volumen rectangular doppler). La SD-OCT permitió la evaluación *in vivo* de la patología de la retina y se midió el grosor de la retina, usando calibradores internos, de tres áreas representativas, un diámetro de disco superior al disco óptico y después se promedió para proporcionar un valor medio del grosor de la retina por ojo por período de tiempo.

Histopatología ocular

Los cerdos se sacrificaron el día 3 del estudio después de que se completara la puntuación clínica, la OCT, la ERG y la fotografía del fondo de ojo de campo amplio. Después de la eutanasia con una sobredosis de barbiturato intravenoso, se extirparon ambos ojos. Se aspiró el humor acuoso (AH) y se recogió una muestra de 1 ml de humor vítreo (VH) de cada ojo inmediatamente después de la eutanasia. Después se fijó el globo en solución de Davidson durante 24 horas, seguida de alcohol. Las secciones centrales, sagitales de cada globo, que incluyen el nervio óptico, se tiñeron con hematoxilina y eosina y se examinaron mediante microscopía óptica. Dos observadores entrenados en patología, que desconocían los grupos de estudio, clasificaron el grado de infiltrado inflamatorio de los segmentos oculares anterior y posterior. La escala de clasificación para el segmento ocular anterior y posterior usada fue la siguiente: 0 = sin evidencia de infiltrado celular; 1 = algunas células infiltradas (leve) - focales; 2 = algunas células infiltradas (leve) - difusas; 3 = número moderado de células infiltradas; y 4 = gran cantidad de infiltrado celular.

Recuentos de células inflamatorias del humor acuoso y vítreo y concentración de proteína

Después de la aspiración de los ojos, el AH y el VH se colocaron inmediatamente en hielo, se transfirieron al laboratorio y después se congelaron a -80°C hasta el procesamiento. Las muestras se descongelaron a temperatura ambiente, se agitaron en vórtex y se realizaron recuentos celulares totales con un hemocitómetro. La concentración de proteína total se midió usando el ensayo Bradford (Pierce BCA Protein Assay Kit, Thermo Scientific Pierce, Rockford, IL).

5 Datos y análisis estadístico  
 Para la clasificación histológica, dos observadores independientes que desconocían el grupo de tratamiento evaluaron cada ojo en cada punto de tiempo y las puntuaciones promedio resultantes para cada animal se usaron para el análisis.  
 10 Los datos paramétricos distribuidos normalmente (es decir, IOP, ERG, grosor de la retina, recuentos celulares, concentración de proteínas) se compararon por punto de tiempo para cada grupo usando modelos ANOVA de 1 vía con análisis post-hoc de Tukey-Kramer. Para los datos no paramétricos (es decir, puntuaciones clínicas, grados histológicos), se realizaron pruebas de Wilcoxon por animal por punto de tiempo. Las diferencias se consideraron significativas para  $P<0,05$ . Los resultados y las probabilidades se calcularon usando un software estadístico computarizado (JMP 10, SAS Inc. Gary, NC).

15 Resultados  
 20 Las inyecciones de TA o vehículo al SCS se llevaron a cabo usando microagujas sin dificultad o efecto adverso. Los ojos se examinaron a través de biomicroscopía con lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta después de cada inyección. No se observó evidencia de fuga hacia atrás de los materiales de tratamiento a través de la perforación escleral de la microaguja o fuga de la suspensión blanca del fármaco al vítreo después de la inyección SCS. Las inyecciones de TA intravítreas fueron visibles como depósitos blancos en el vítreo central en oftalmoscopia indirecta. Además, no hubo evidencia del sitio de inyección o de hemorragia vítreo después de cualquier inyección (SCS o IVT).

25 Puntuaciones inflamatorias oculares  
 30 Después de la inyección intravítreas de LPS en el día -1, las puntuaciones inflamatorias acumuladas aumentaron hasta entre 6 y 10 en todos los grupos (FIG. 23). Las puntuaciones en los ojos inyectados con LPS fueron significativamente más altas que en los ojos inyectados con BSS ( $P<0,02$ ). Después de las inyecciones de tratamiento en el día 0, las puntuaciones inflamatorias generalmente disminuyeron, aunque 24 horas después del tratamiento, los ojos tratados con el vehículo (grupo 2) tuvieron puntuaciones medias significativamente más altas que los otros grupos de tratamiento ( $P<0,02$ ) y los ojos tratados con 0,2 mg de TA IVT (grupo 5) tuvieron puntuaciones medias que fueron significativamente más altas ( $P<0,03$ ) que los grupos 1, 3, 4 y 6. A las 48 y 72 horas después del tratamiento, los ojos tratados con 0,2 mg de TA IVT (grupo 4) tuvieron puntuaciones medias significativamente más altas que los ojos tratados con TA SCS (0,2 y 2,0 mg; grupos 3 y 4) y el vehículo (grupo 1). Los ojos tratados con TA SCS (0,2 y 2,0 mg; grupos 3 y 4) y TA IVT (2,0 mg; grupo 6) tuvieron puntuaciones inflamatorias medias sin diferencias significativas con respecto a los ojos tratados con vehículo en cada día de examen (es decir, días 1, 2 y 3) después del tratamiento (FIG. 23).

40 Presión intraocular  
 45 La presión intraocular osciló entre 19 y 24 mmHg durante la aclimatación y disminuyó ligeramente con el tiempo a medida que los cerdos se acostumbraron a ser manipulados. Al inducir la uveítis, la IOP disminuyó en el tiempo 0 hasta entre 12 y 16 mmHg en los grupos que recibieron LPS. Después de las inyecciones de tratamiento, la IOP se mantuvo baja en todos los grupos durante las 6 horas posteriores a la inyección, después volvió a la inicial. Los ojos del grupo 1, que no recibieron LPS, tuvieron una IOP significativamente mayor 1 y 3 horas después de las inyecciones de tratamiento que los ojos del grupo 2 ( $P=0,01; 0,04$ ). De lo contrario, no hubo diferencias significativas entre los grupos (FIG. 24) y no hubo elevaciones agudas en la IOP observada inmediatamente (es decir, 1, 3, 6 horas) después de las inyecciones.

50 Electrorretinografía  
 55 Las amplitudes de la onda B escotópica no fueron diferentes significativamente entre ninguno de los grupos evaluados en cada punto de tiempo (es decir, días -1, 0 y 3), excepto para el grupo 4 en el día -1, que fue significativamente mayor que los grupos 1, 3, 5 y 6 ( $P<0,007$ ). Este resultado del pretratamiento probablemente fue el resultado de una variación biológica y no es clínicamente significativo. Sin embargo, no se observó evidencia de disfunción retiniana (es decir, disminución de la amplitud de la onda b) después de las inyecciones.

60 Fotografía digital de fondo ocular de campo amplio  
 65 Las imágenes del fondo de ojo de campo amplio revelaron una turbidez sustancial del segmento ocular posterior 24 horas después de la inyección de LPS, excepto en el grupo 1, al que se le inyectó BSS y se mantuvo en apariencia normal. La turbidez observada en los ojos inyectados con LPS fue el resultado de un infiltrado exudativo y celular en el humor vítreo. En los ojos tratados con vehículo (grupo 2), la turbidez pareció aumentar de los días 1 a 3 después de la inyección. El tratamiento con 0,2 y 2,0 mg de TA al SCS y 2,0 mg de TA IVT dio como resultado imágenes del

fondo de ojo con menos turbidez vítreo y similar a la apariencia del fondo de ojo del tratamiento previo. Sin embargo, el tratamiento con 0,2 mg de TA IVT dio como resultado imágenes solo ligeramente mejoradas con respecto a los ojos tratados con el vehículo. Los ojos con inyecciones de 2,0 mg de TA IVT tenían un depósito sólido grande de TA visible en el vítreo central (**FIGS 25A-B**).

- 5 [Tomografía de coherencia óptica](#)  
 10 No hubo diferencia significativa en el grosor de la retina en ninguno de los grupos antes o después de las inyecciones. No se observó patología retiniana abierta después de la inducción de uveítis o los tratamientos, sin embargo, se observaron células que emanan de la vasculatura retiniana.

[Histopatología ocular](#)

- 15 Ninguno de los ojos examinados en ningún grupo tenía evidencia de cambios estructurales o toxicológicos importantes en el tejido en la histopatología. Sin embargo, todos los ojos, excepto el grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS), tenían infiltrado celular en la úvea anterior, el vítreo y la retina. El infiltrado celular fue predominantemente de neutrófilos. Los ojos del grupo 2 (LPS intravítreo/vehículo SCS) tenían infiltrado neutrofílico de moderado a severo en el iris, la raíz del iris y los ángulos iridocorneales. Adicionalmente, hubo infiltrado neutrofílico de moderado a severo en el cuerpo vítreo, las capas internas de la retina y el manguito perivascular retiniano de células inflamatorias (**FIG. 26**). En los ojos del 20 Grupo 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS), hubo infiltrado neutrofílico leve en el iris e infiltrado de neutrófilos moderado en las capas retinianas internas y el vítreo. El segmento anterior de los ojos del grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) fue normal, con solo una célula inflamatoria observada ocasionalmente. El vítreo tenía infiltración neutrofílica muy leve e infiltrado celular retiniano interno muy leve. La TA fue visible en el espacio SCS en cada ojo en el grupo 4 (**FIG. 26**) lo que indica que la técnica de inyección administró de hecho TA al SCS. No hubo 25 inflamación ni evidencia histológica de toxicidad en el SCS como resultado de la TA o de la inyección. En los ojos del grupo 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT), hubo infiltrado neutrofílico leve en la úvea anterior e infiltrado celular de moderado a severo en el vítreo e infiltrado moderado en la retina interna, incluyendo infiltrado perivascular moderado. En los ojos del grupo 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS), hubo infiltrado neutrofílico leve en la úvea anterior e infiltrados vítreos moderados, incluyendo infiltrado perivascular leve (**FIG. 26**).  
 30 35 40
- La revisión de las puntuaciones inflamatorias histopatológicas oculares (**FIG. 27**) de los segmentos anterior y posterior reveló que los ojos del grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) tenían puntuaciones inflamatorias histológicas medias que eran significativamente más bajas que los otros grupos ( $P<0,04$ ). Los ojos en el grupo 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) tuvieron puntuaciones inflamatorias histológicas medias en el segmento anterior que fueron significativamente más altas que los ojos que recibieron dosis altas de TA ya sea en el SCS (grupo 4) o por vía intravítreo (grupo 6) ( $P<0,04$ ). Los ojos del grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) tuvieron puntuaciones inflamatorias histológicas medias en el segmento posterior ocular que eran significativamente más bajas que los ojos tratados con el vehículo (grupo 2) y los ojos tratados con la TA IVT (grupos 5 y 6) ( $P<0,04$ ). Los ojos tratados con dosis altas de TA IVT tuvieron puntuaciones inflamatorias histológicas medias que eran significativamente más bajas que los ojos tratados con el vehículo (Grupo 2) ( $P=0,018$ ) (**FIG. 27**).

[Recuentos de células inflamatorias del humor acuoso y vítreo y concentración de proteína](#)

- 45 Los recuentos de células del humor acuoso (AH) medios oscilaron entre 2.000 células/ml en los ojos del grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) y  $27.800 \pm \text{DE } 530$  células/ml en los ojos del grupo 2 (LPS intravítreo/vehículo SCS), que eran significativamente más altas que las de los demás grupos  $P<0,0023$ . Los recuentos de células del AH medios de los grupos 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) y 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA IVT) eran significativamente más altas que las del grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) ( $P=0,022$ ;  $P=0,021$ ). Los recuentos de células del AH medios de los grupos 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS) y 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) no fueron 50 diferentes significativamente de los recuentos de células del AH del grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS), grupo 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) o 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA IVT) (**FIG 28**).

- 55 Los recuentos de células del humor vítreo (VH) medios oscilaron entre 6.300 células/ml en los ojos del grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) y  $55.000 \pm \text{DE } 1.620$  células/ml en los ojos del grupo 2 (LPS intravítreo/vehículo SCS), que era significativamente más alta que las de los demás grupos  $P<0,018$ . El recuento de células del VH medio del grupo 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS) era significativamente más alto que en el grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) ( $P=0,031$ ) y el grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) ( $P=0,048$ ). El recuento de células del VH medio del grupo 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) también era significativamente más alto que los recuentos de células del VH en el grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) ( $P=0,023$ ) y el grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) ( $P=0,032$ ). El recuento de células del VH medio del grupo 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS) no fue diferente 60 significativamente de los recuentos de células del VH en los grupos 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) y 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA IVT). Además, los recuentos de células del VH medios del grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) no fueron significativamente diferentes de los recuentos de células del VH del grupo 1, el control no tratado (**FIG. 28**).  
 65

- La concentración de proteínas del humor acuoso (AH) media osciló entre 0,0 mg/ml en los ojos del grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) y 3,0 ± DE 3,5 mg/ml en los ojos del grupo 6. No hubo diferencias significativas en la concentración de proteínas de humor acuoso media entre los grupos. La concentración de proteínas del humor vítreo (VH) media oscilaba entre 0,0 mg/ml en los ojos del grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) y 4,0 ± DE 0,8 mg/ml en los ojos del grupo 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA IVT). El grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) y el grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) tuvieron concentraciones de proteínas del humor vítreo medias significativamente más bajas que los grupos 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS), 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) y 6 (LPS intravítreo/dosis alta TA IVT) ( $P<0,033$ ).

Estos datos muestran que la administración de TA al SCS usando microagujas era efectiva y tolerada con un perfil de seguridad aceptable hasta tres días después de la inyección en ojos porcinos. Además, la inyección al SCS de 0,2 mg y 2,0 mg de TA fue igual de efectiva para reducir la inflamación en este modelo como la inyección de 2,0 mg de TA IVT. Las puntuaciones inflamatorias medias, las puntuaciones de infiltrado celular vítreo mediante OCT y los grados histológicos de los ojos que recibieron 0,2 mg y 2,0 mg de TA en el SCS no fueron significativamente diferentes de la 2,0 de inyectados IVT. Hubo evidencia de que 0,2 mg de TA inyectados eran tan efectivos para reducir la inflamación ocular aguda como lo eran 2,0 mg de TA IVT, mientras que 0,2 mg de TA IVT eran menos efectivos. Es posible que se haya producido una disminución de 10 veces en la dosis efectiva cuando el fármaco se administra al SCS debido a una administración más dirigida de TA a la coroides y la retina.

No hubo evidencia de complicaciones en el sitio de inyección, presión intraocular elevada aguda o toxicidad retiniana después de las inyecciones SCS. En este estudio no se observó una IOP elevada de manera aguda después de las inyecciones SCS.

La administración de TA al SCS proporciona una terapia efectiva para reducir la uveítis posterior aguda en un modelo que es similar en anatomía, tamaño y patrón vascular retiniano al ojo humano. No hubo efectos adversos, aumento de la IOP o evidencia de toxicidad aguda del fármaco o de procedimiento después de la inyección de TA en el SCS en ojos porcinos.

**Ejemplo comparativo 14. La microinyección supracoroidea de bevacizumab se tolera bien en pacientes humanos**

Se evaluó la seguridad y la tolerabilidad de una sola inyección de microagujas de bevacizumab en el espacio supracoroideo (SCS) usando una microaguja. Cuatro pacientes adultos con neovascularización coroidea (CNV), secundaria a degeneración macular relacionada con la edad (AMD) húmeda, se inscribieron en un estudio abierto de fase 1, de centro único. Cada sujeto dio su consentimiento informado y se evaluó para determinar su elegibilidad. Despues de la aplicación de anestesia tópica, a cada paciente se le administró una inyección unilateral de 100  $\mu$ l de bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) al SCS usando una microaguja de calibre 33 y 850  $\mu$ m. La microaguja se insertó en la esclerótica aproximadamente 8-12 mm de manera posterior con respecto al limbo en el cuadrante temporal superior. Los pacientes tratados permanecieron en la clínica durante 4 horas para observación y luego regresaron múltiples veces para seguimiento durante un periodo de 2 meses. Los principales exámenes de seguridad incluyeron presión intraocular (IOP), angiogramas, biomicroscopía, oftalmoscopia indirecta, fotografía del fondo, tomografía de coherencia óptica (OCT), agudeza visual (AV) (tabla 8), y evaluación del dolor.

A cuatro pacientes se les dosificó con éxito en el SCS lo que se confirmó mediante un oftalmoscopio inmediatamente después de la inyección. Se registró un nivel moderado de dolor para la administración. No hubo eventos adversos inesperados o graves relacionados con el bevacizumab o el método de administración en los exámenes oftálmicos. No se observó ningún efecto negativo sobre la IOP, la OCT (**FIG. 30**) o la VA en ningún sujeto. Ningún paciente requirió terapia de rescate o reinyección durante los dos meses posteriores al tratamiento. Los resultados del estudio mostraron que el SCS puede dosificarse de manera exitosa y segura por medio de la microaguja usando solo anestesia tópica. Los resultados del estudio también demuestran que pueden administrarse 100  $\mu$ l de bevacizumab al SCS sin eventos adversos inesperados o graves.

Tabla 8. Agudeza visual de los pacientes.

Paciente	Evaluación	Predosis	28 días postdosis	56 días postdosis
1	20/40	20/80	20/40	20/40
2	20/40	20/40	20/20	20/20
3	20/320	20/320	20/250	20/250
4	20/400	20/400	20/400	20/400

- 55 Ejemplo comparativo 15. Comparación de la cantidad total de acetónido de triamcinolona suministrada por medio de administración supracoroidea o intravítreo

En este estudio, se comparó la cantidad total de acetónido de triamcinolona (TA) administrada a un ojo de cerdo cuando se inyectó en el espacio supracoroideo usando una microaguja hueca o en el vítreo usando una aguja estándar de calibre 30.

- 5 Para todas las inyecciones se usaron ojos completos de cadáver de cerdo (Sioux-Preme Packing) enucleados dentro de las 24 horas posteriores a la muerte. Las inyecciones intravítreas y supracoroideas de TA se realizaron usando Triesence® (TA; Alcon Labs). Las inyecciones intravítreas se realizaron usando una aguja de 30 g (Becton-Dickinson) y las inyecciones supracoroideas se realizaron usando una microaguja hueca. Se cargaron jeringuillas de 1 ml (Becton-Dickinson) con la cantidad requerida de TA en cada uno de los tres volúmenes evaluados: 50, 100 y 150 µl (2, 4 y 6 mg, respectivamente). La cantidad residual de TA presente en la unidad de jeringuilla/aguja después de la inyección se determinó mediante RP-HPLC. La cantidad total de TA administrada al ojo para cada volumen de dosis se determinó como la diferencia en la cantidad total cargada en una jeringuilla antes de la inyección en el ojo de cerdo frente a la cantidad residual de TA recuperada de la unidad de jeringuilla/aguja después de la inyección.
- 10 15 La dosis total promedio administrada después de 50, 100 y 150 µl de TA inyectados al espacio supracoroideo oscilaba entre el 86-92% del nivel de dosis objetivo, mientras que la dosis total promedio administrada después de 50 y 100 µl de TA inyectados en el vítreo oscilaba entre el 88-89%. Prácticamente no se observó diferencia entre las dos vías de administración y las agujas para cada volumen. Los resultados del estudio mostraron que el nivel de dosis objetivo de TA puede administrarse de manera consistente al SCS usando una microaguja o al vítreo usando una aguja de 30 g.
- 20 25 La cantidad total de TA administrada fue similar en las dos vías de administración.

**Ejemplo comparativo 16. Microinyección supracoroidea de 4 mg de acetónido de triamcinolona en el conejo New Zealand White**

- 25 En este estudio, se determinó la tolerabilidad y la toxicocinética oculares de la administración supracoroidea de 4 mg de acetónido de triamcinolona (TA) usando una microaguja, en el conejo New Zealand White como modelo animal.
- 30 El día 0, a los conejos New Zealand White (NZW) (4/sexo/grupo/punto de tiempo terminal, 48 en total) se les administró una inyección única supracoroidea bilateral de 100 µl de 4 mg de TA (40 mg/ml) o vehículo, usando una microaguja de 33 g y 750 µm. Se evaluaron las observaciones clínicas, los pesos corporales, el consumo de alimentos, la biomicroscopía con lámpara de hendidura con puntuación de McDonald-Shadduck, la oftalmoscopia indirecta, la presión intraocular (IOP), el grosor corneal central (CCT), la electroretinografía (ERG), la química y la hematología séricas, y la exposición sistémica hasta 13 semanas después de la dosis. Los animales se sacrificaron el día 1 o la semana 13 y se evaluaron las observaciones macroscópicas en la necropsia y la histopatología ocular. A cuatro animales/sexo se les administró una administración supracoroidea adicional en el día 90, y se les seguirá durante 13 semanas adicionales.

- 35 40 La inyección de TA al espacio supracoroideo usando la microaguja se realizó con éxito en 96 ojos. No hubo efectos adversos relacionados con la administración o la TA en las observaciones clínicas, el peso corporal, el aumento de peso corporal, el consumo de alimentos, o la química y la hematología séricas.

45 Los hallazgos observados durante la biomicroscopía con lámpara de hendidura y el examen del fondo de ojo fueron generalmente de naturaleza leve y transitoria, y demostraron una excelente tolerabilidad ocular hasta 13 semanas después de la administración supracoroidea (**tabla 9**).

**Tabla 9 Exámenes oftálmicos**

Tratamiento	Vehículo		40 mg/ml TA	
Número de animales	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Congestión de la conjuntiva (leve, transitoria)	-	1	-	2
Descarga de la conjuntiva (leve, transitoria)	-	-	-	2
Tinción corneal (leve, transitoria)	2	1	1	1
Rasguño corneal (trazo, transitorio)	1	1	1	-
Fibrina en el vítreo (transitoria)	-	1	1	-
Retina, área anómala (pequeña, transitoria)	-	1	-	-

- 50 Se observó una disminución de la presión intraocular (IOP) relacionada con el procedimiento de inyección en ambos grupos a las 24 horas después de la administración supracoroidea (**FIG. 31**). Esto también se ha observado en estudios que emplean inyección intravítrea. Se observó un aumento leve en la IOP de aproximadamente 2-3 mmHg en el grupo de TA de 4 mg en comparación con el grupo de vehículo en los días 7-90, pero no se consideró adverso debido a la pequeña magnitud del cambio (**FIG. 31**). Se observó una disminución en la IOP en el grupo de vehículo el día 28, y se investigó, pero no se descubrieron los factores contribuyentes a este conjunto de datos inesperado.

En el día 1, se observó una ligera disminución en el grosor corneal central (CCT), tal como se mide mediante paquimetría, en ambos grupos, que se resolvió en el día 90. No hubo diferencias significativas en el CCT entre los tratamientos (**FIG. 32**).

- 5 No hubo un efecto relacionado con la administración o la TA 4 mg sobre el tiempo o la amplitud implícita de la onda a o la onda b, tal como se evalúa mediante electrorretinografía escotópica (**tabla 10**).

**Tabla 10. Electrorretinografía**

Tratamiento	Tiempo	Protocolo	Escotópico			
			Onda a		Onda b	
	Punto		Media	DE	Media	DE
Vehículo	Inicial	Tiempo (ms)	12,7	0,9	39,3	7
		Amplitud (μV)	116,1	22	256,6	69
	Día 1	Tiempo (ms)	12,9	0,9	52,5	1,3
		Amplitud (μV)	-121,5	20,3	244,5	50,6
	Día 90	Tiempo (ms)	12,6	0,7	51,6	1
		Amplitud (μV)	-115,9	19,9	290,4	53,7
Triamcinolona	Inicial	Tiempo (ms)	12,5	0,06	43,4	8,6
		Amplitud (μV)	-131,6	28,2	257,3	33,6
	Día 1	Tiempo (ms)	12,5	0,6	51,8	1,7
		Amplitud (μV)	-123,15	21,3	239,8	38,6
	Día 90	Tiempo (ms)	12,8	0,7	52,4	1,2
		Amplitud (μV)	-145,8	31,5	338,1	56,1

- 10 La **FIG. 33** muestra la concentración en plasma de TA media,  $\pm$ DE, tal como se mide en 8 conejos. La exposición sistémica a TA después de la administración supracoroidea fue mínima con una  $C_{\text{máx.}}$  media de 12 ng/ml el día 1.

Histopatológicamente, la TA se visualizó fácilmente dentro del espacio supracoroideo el día 1, y el vehículo no fue discernible. No hubo efectos adversos relacionados con el método de administración o la TA 4 mg tal como se evalúa mediante histopatología (**tabla 11**).

15

**Tabla 11. Evaluaciones histopatológicas**

Tratamiento	Vehículo		40 mg/ml TA	
Número de animales	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Linfocitos extravasados conjuntivales	-	3	2	3
Adelgazamiento epitelial conjuntival	-	1	1	3
Edema del proceso ciliar	2	1	1	2
Células inflamatorias en el estroma/limbo	-	1	-	1
TA en SCS	-	-	4	4
Área pequeña de daño retiniano (leve)	-	-	-	1

- 20 Estos datos proporcionan evidencia adicional de que la administración al espacio supracoroideo usando una microaguja puede ser una opción no quirúrgica, segura, para la administración ocular de la formulación farmacéutica, por ejemplo, triamcinolona. Una sola inyección bilateral supracoroidea de 4 mg de TA (40 mg/ml) usando una microaguja de 33 g y 750  $\mu$ m fue bien tolerada en el conejo albino y dio como resultado una exposición sistémica a TA limitada.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una formulación farmacológica que comprende axitinib para su uso en un método de tratamiento de un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que lo necesita, comprendiendo el método,  
5 administrar de manera no quirúrgica una cantidad efectiva de la formulación farmacológica al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del sujeto humano que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior, realizándose la administración no quirúrgica con una microaguja con un diámetro de calibre 28 o menor, fluyendo, tras la administración, la formulación farmacológica alejándose del sitio de inserción y estando localizada sustancialmente en el segmento posterior del ojo.
- 10 2.- La formulación farmacológica para el uso según la reivindicación 1, siendo el trastorno ocular posterior degeneración macular, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, edema macular diabético, retinopatía, retinopatía diabética o neovascularización coroidea.
- 15 3.- La formulación farmacológica para el uso según la reivindicación 1, teniendo la microaguja una longitud de desde 50 µm hasta 2000 µm.
- 20 4.- La formulación farmacológica para el uso según la reivindicación 1, teniendo la microaguja una longitud de desde 150 µm hasta 1500 µm.
- 25 5.- La formulación farmacológica para el uso según la reivindicación 1, teniendo la microaguja una longitud de desde 500 µm hasta 1500 µm.
- 30 6.- La formulación farmacológica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, siendo la cantidad efectiva del fármaco suficiente para provocar una respuesta terapéutica cuando se administra al SCS menor que la cantidad efectiva del fármaco suficiente para provocar una respuesta terapéutica cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral.
- 35 7.- La formulación farmacológica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, siendo la retención del fármaco en el segmento posterior del ojo mayor que la retención del fármaco en el segmento posterior del ojo cuando se administra por vía intravítreo, por vía intracameral, por vía tópica, por vía parenteral o por vía oral.
- 40 8.- La formulación farmacológica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, siendo la exposición sistémica del fármaco menor que la exposición sistémica del fármaco cuando el fármaco se administra por vía parenteral o por vía oral.
- 45 9.- La formulación farmacológica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, estando presente la cantidad efectiva de la formulación farmacológica en un volumen de desde aproximadamente 10 µl hasta aproximadamente 200 µl.
- 10.- La formulación farmacológica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, realizándose la administración no quirúrgica sin el uso de un mecanismo de guiado que se requiere normalmente para administración de fármaco ocular por medio de un shunt o una cánula y/o realizándose la administración no quirúrgica en ausencia de anestesia general o retrobulbar.
- 11.- La formulación farmacológica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, estando localizado el fármaco sustancialmente en el espacio retiniano tras la administración.

FIG. 1A

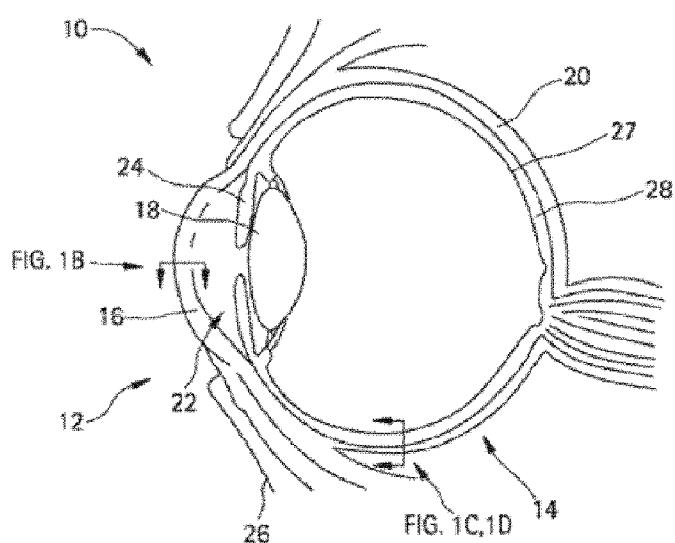


FIG. 1B

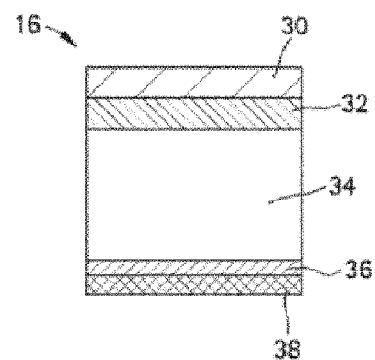


FIG. 1C

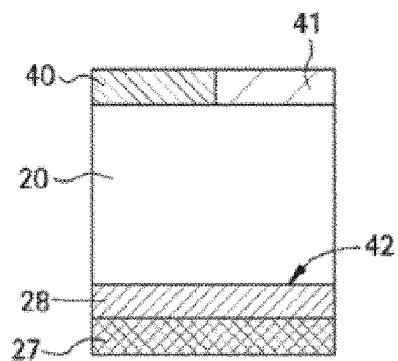


FIG. 1D

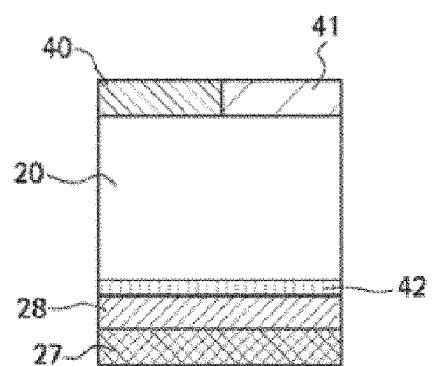


FIG. 2

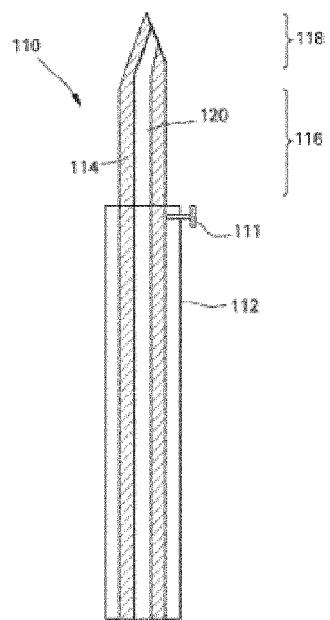


FIG. 3

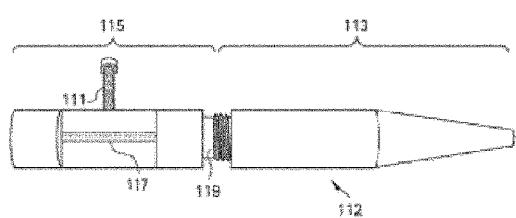


FIG. 4

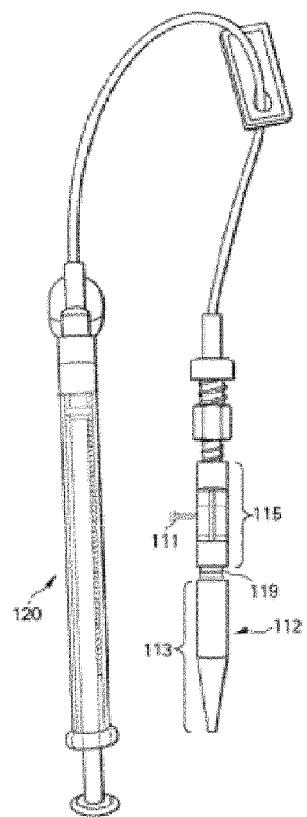


FIG. 5

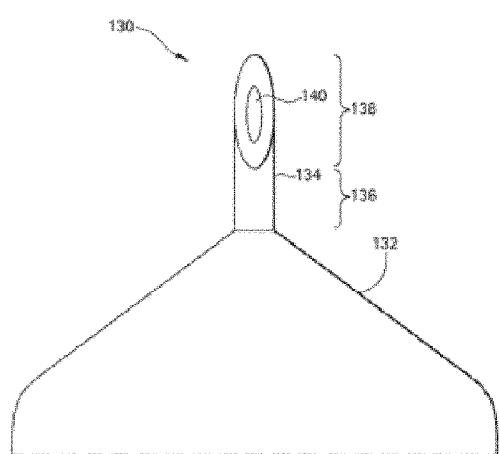


FIG. 6A

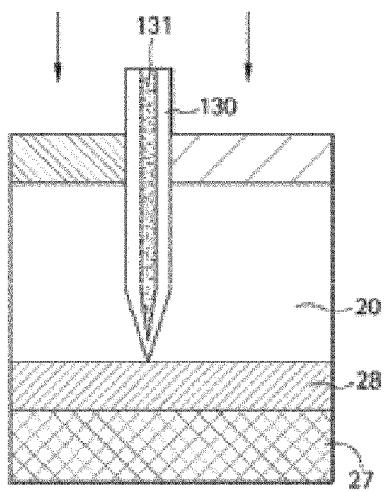


FIG. 6B

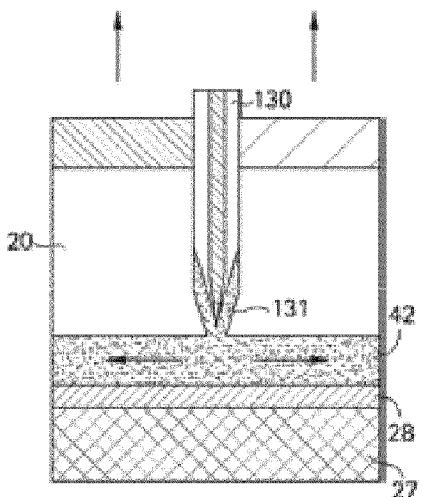


FIG. 7A

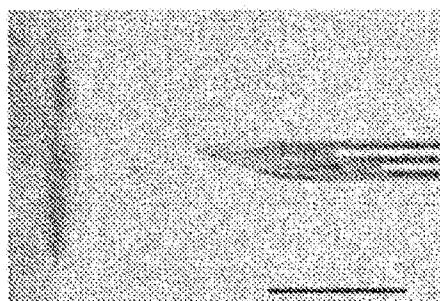


FIG. 7B

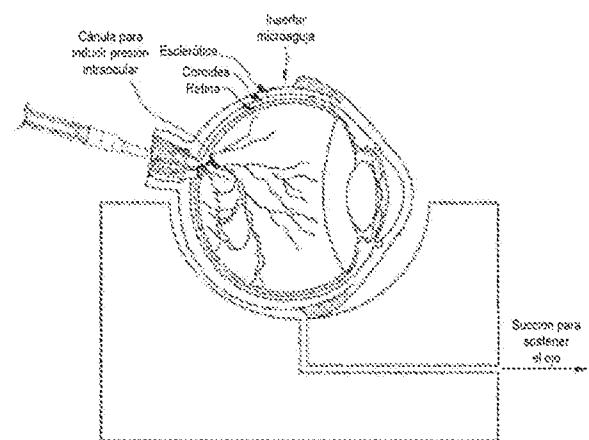


FIG. 8A

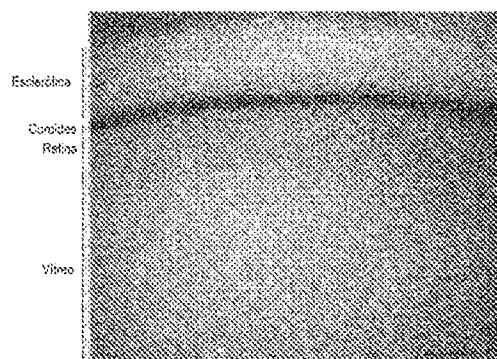


FIG. 8B

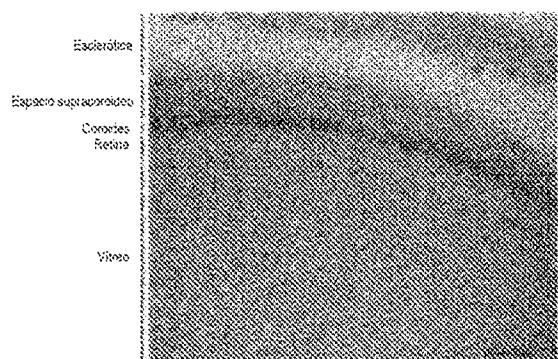


FIG. 9A

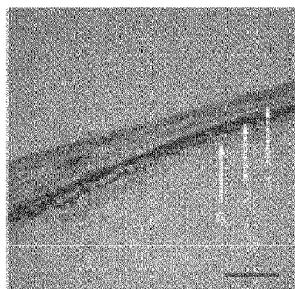


FIG. 9B

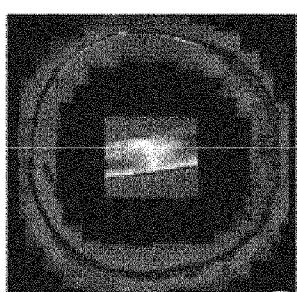


FIG. 9C

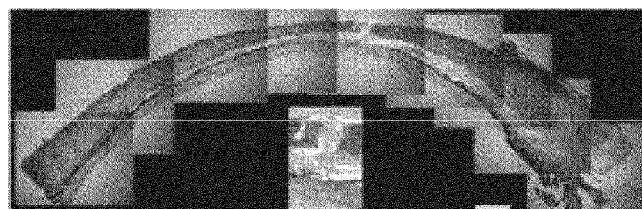


FIG. 9D



FIG. 10A

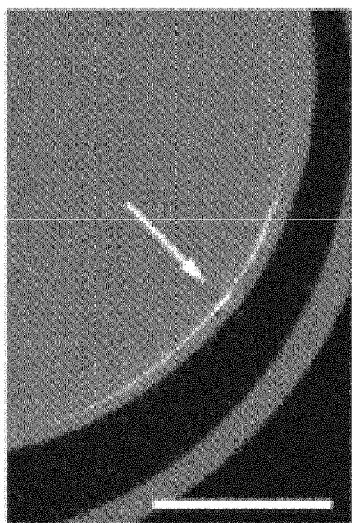


FIG. 10B

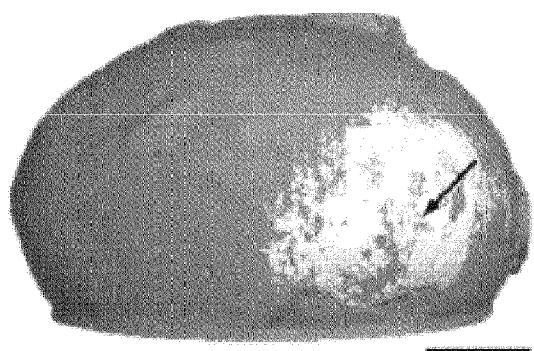


FIG. 11A

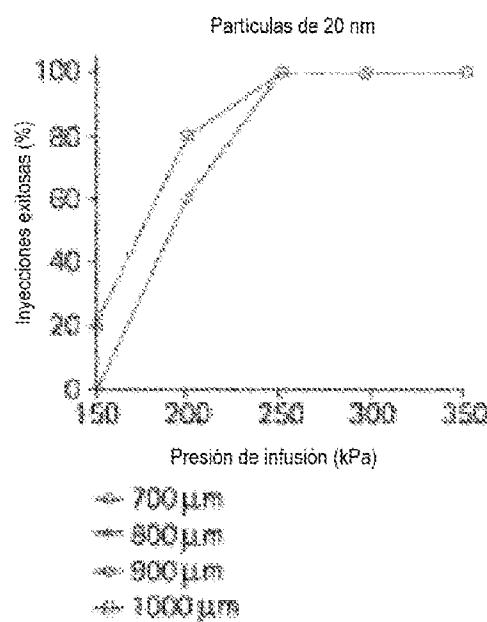


FIG. 11B

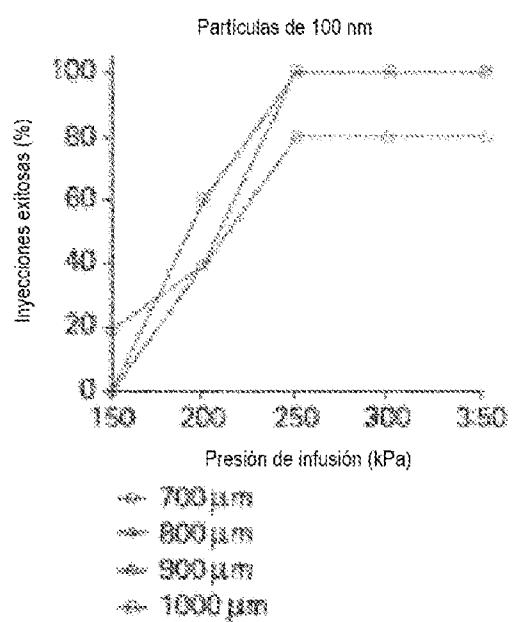


FIG. 11C

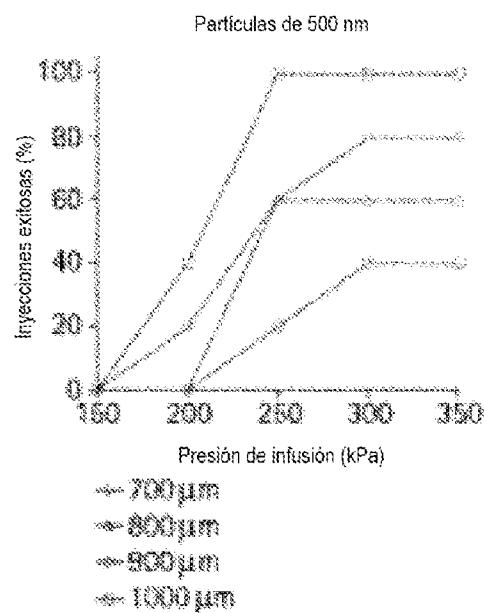


FIG. 11D

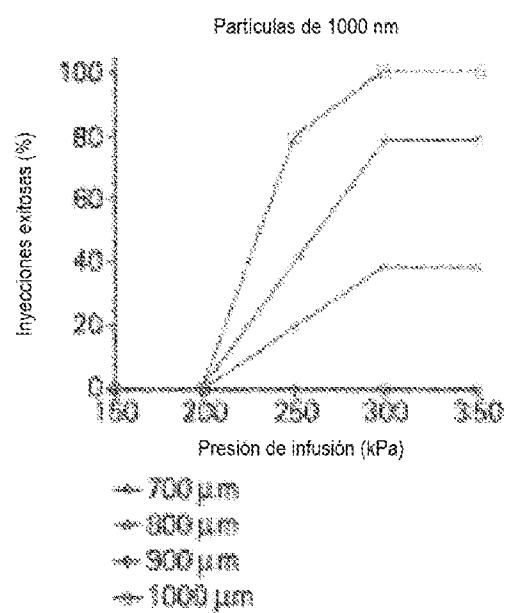


FIG. 12A

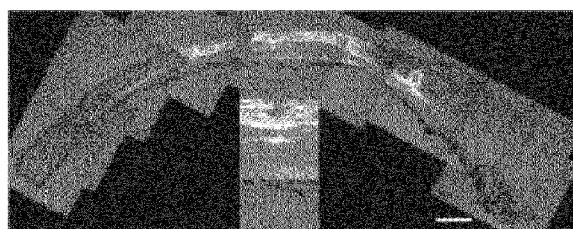


FIG. 12B



FIG. 13A

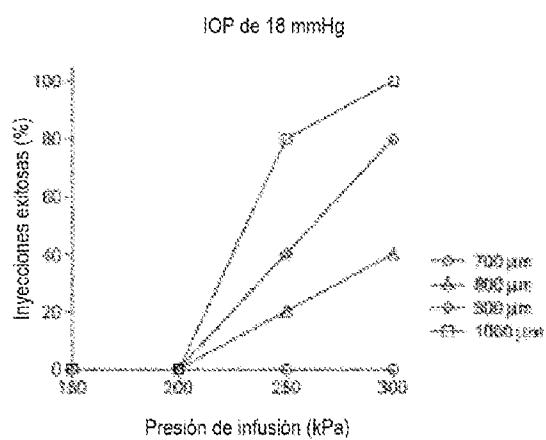


FIG. 13B

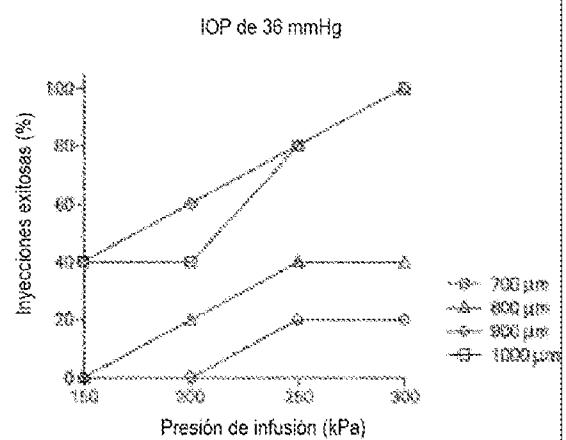


FIG. 14

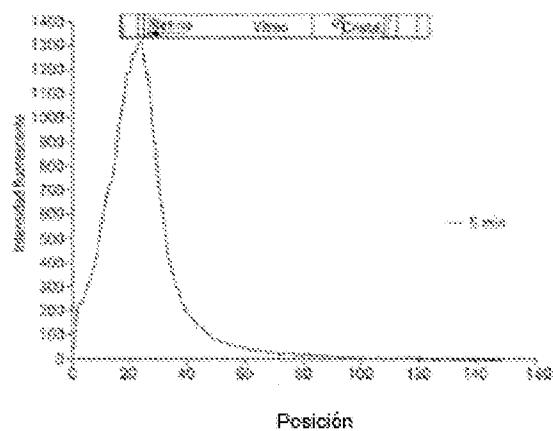


FIG. 15

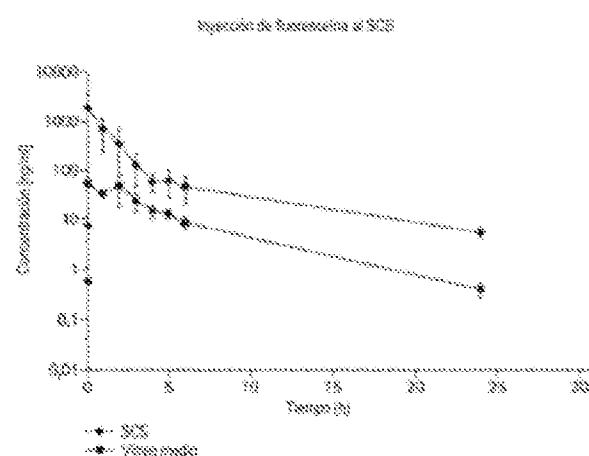


FIG. 16

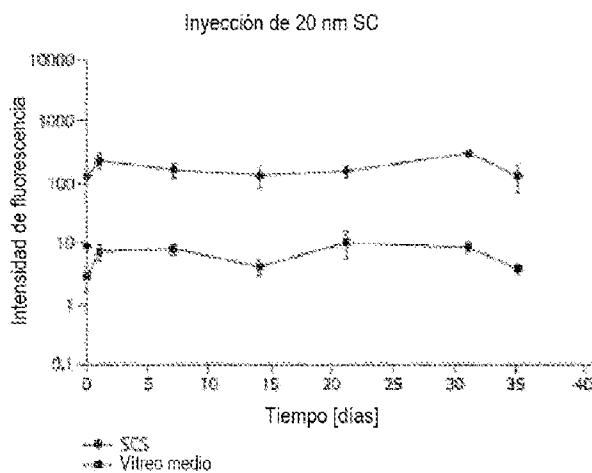


FIG. 17

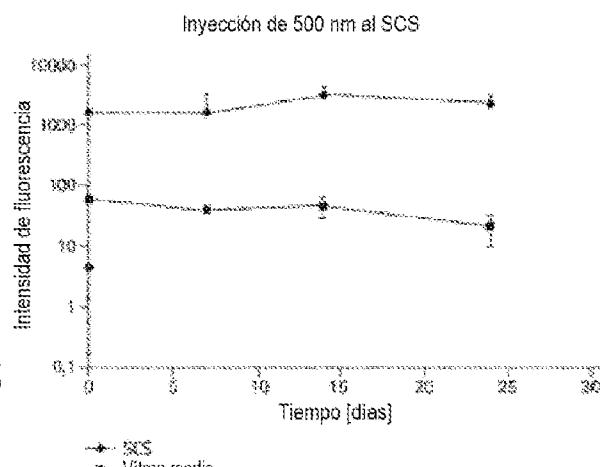


FIG. 18

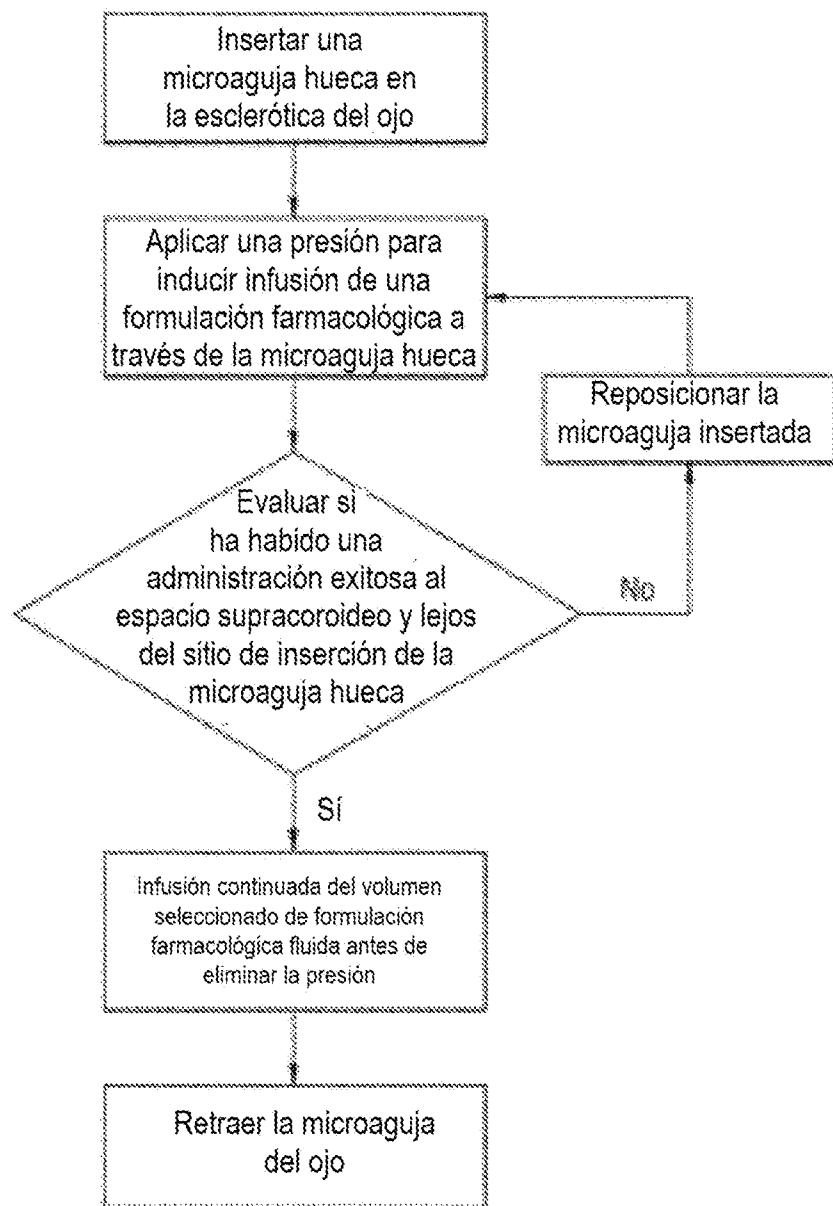


FIG. 19A

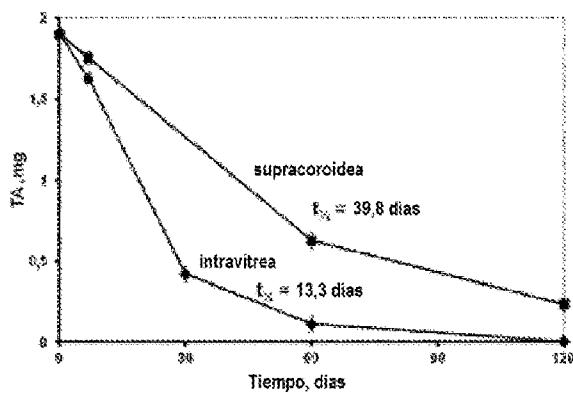


FIG. 19B

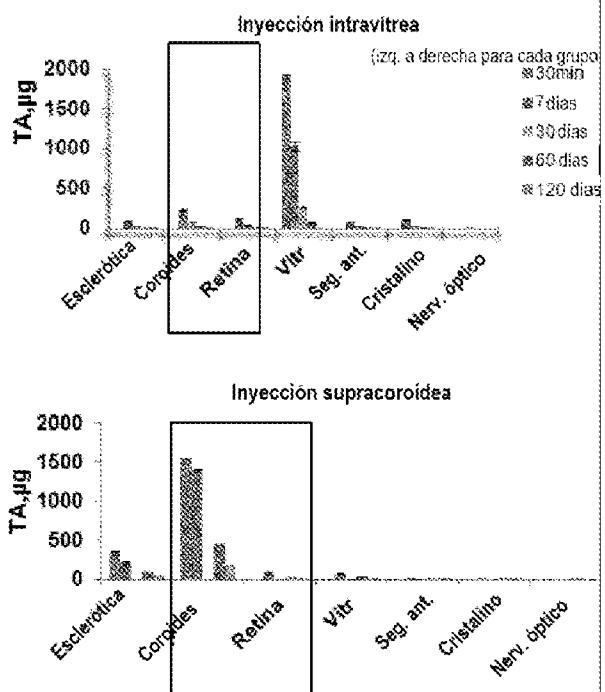


FIG. 19C

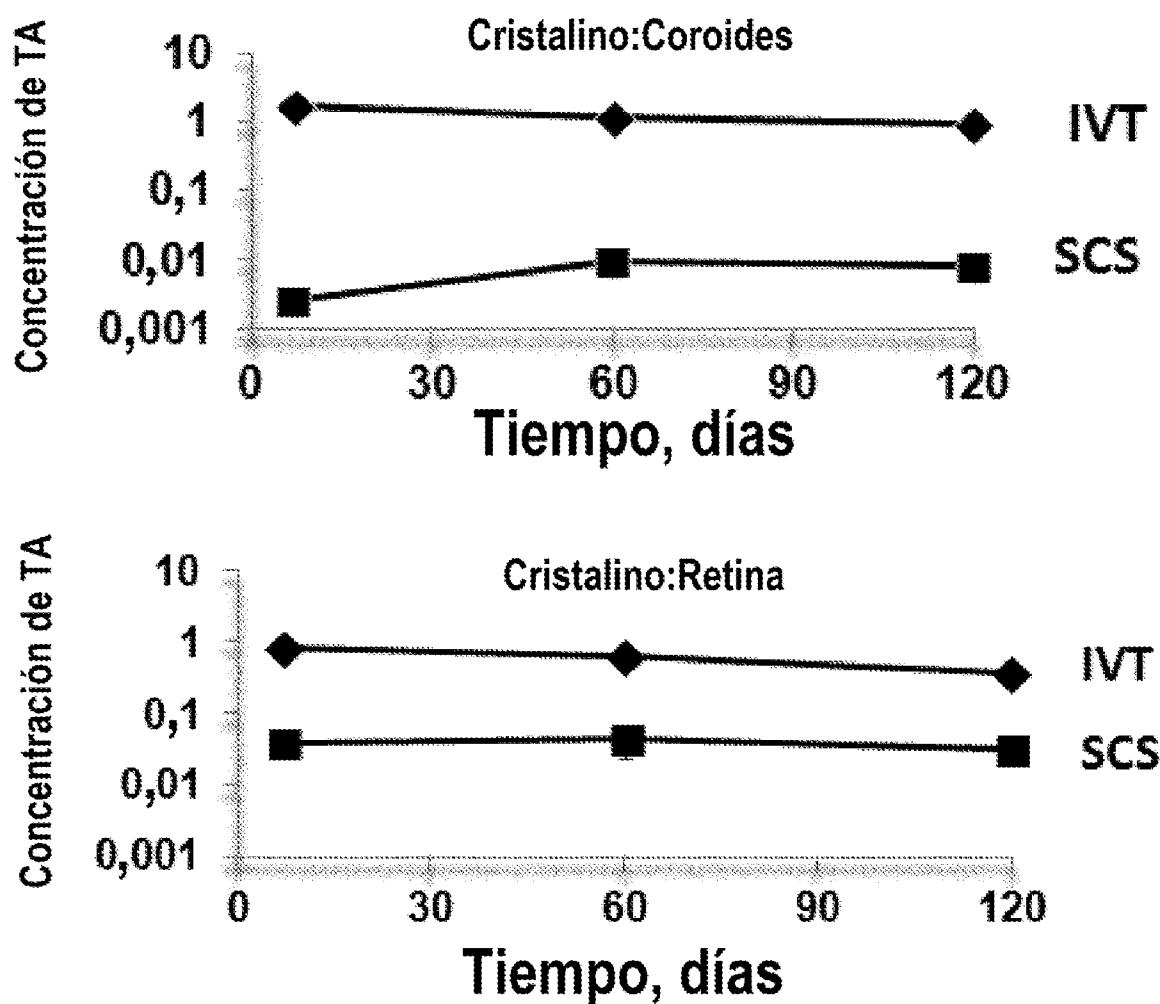


FIG. 20A

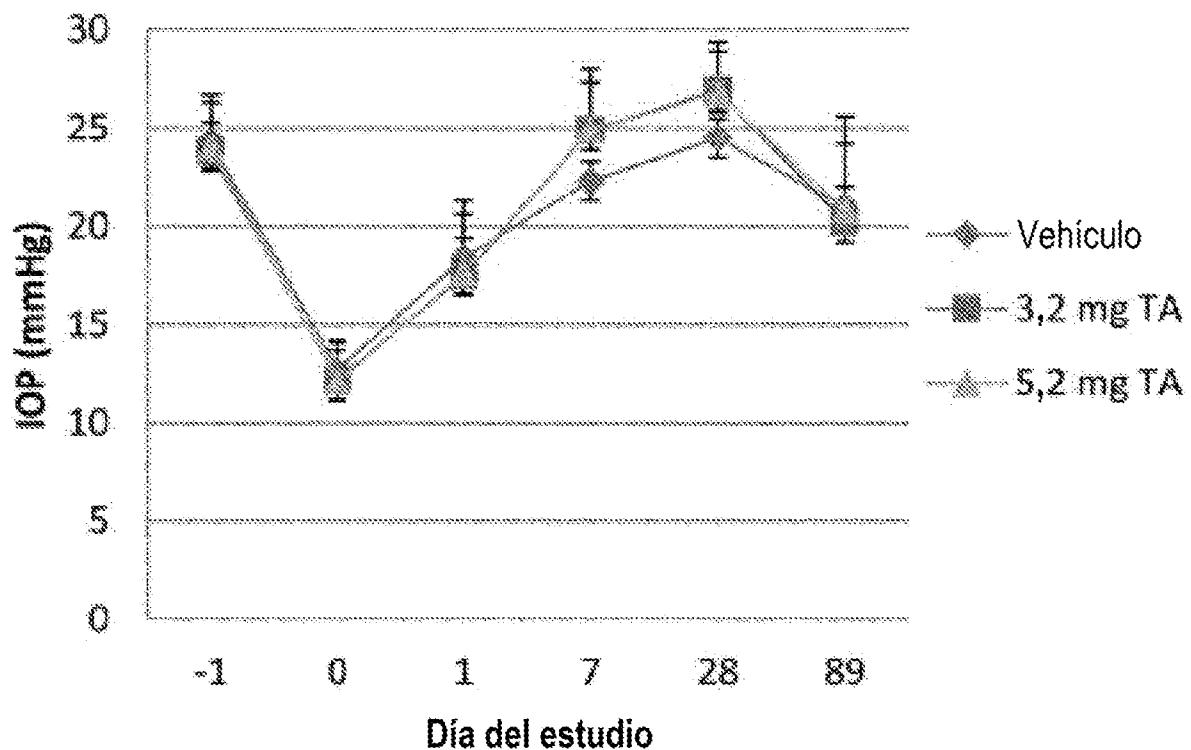


FIG. 20B

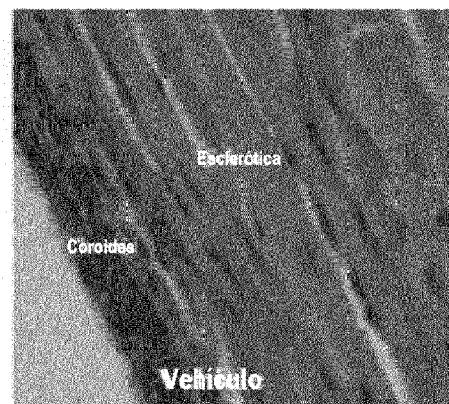
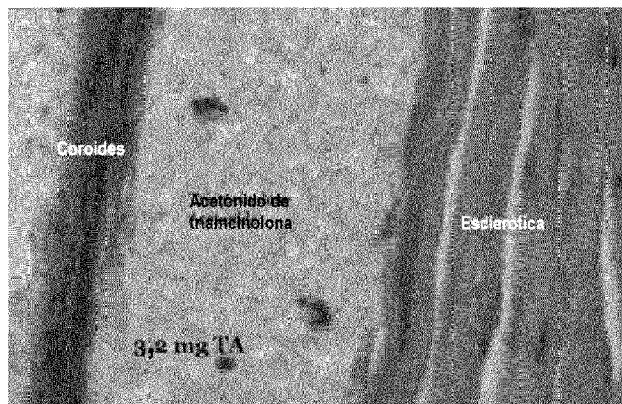


FIG. 20C

Toxicología de GLP de dosis única en conejos  
Exposición sistémica, n=10 conejos

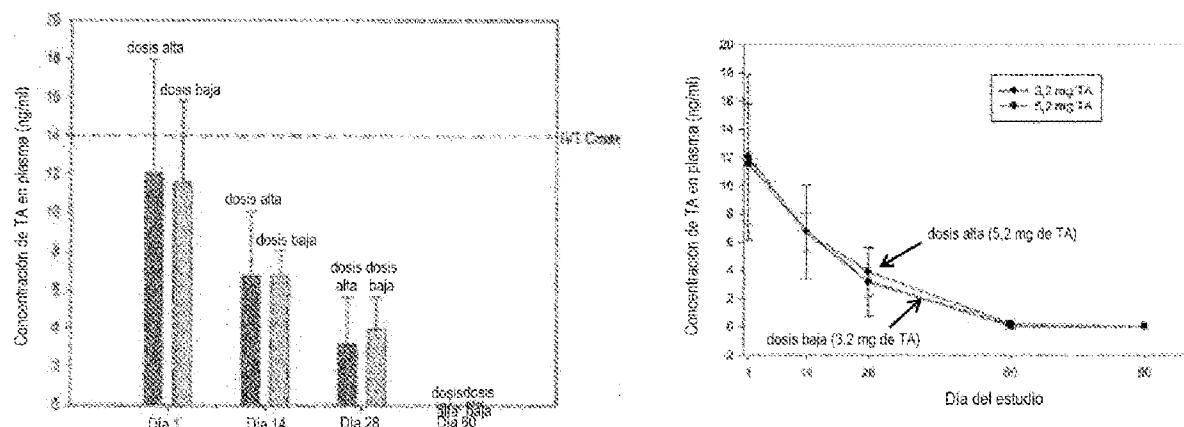


FIG. 20D

Niveles en tejido ocular de conejo tras la inyección al SCS de TA

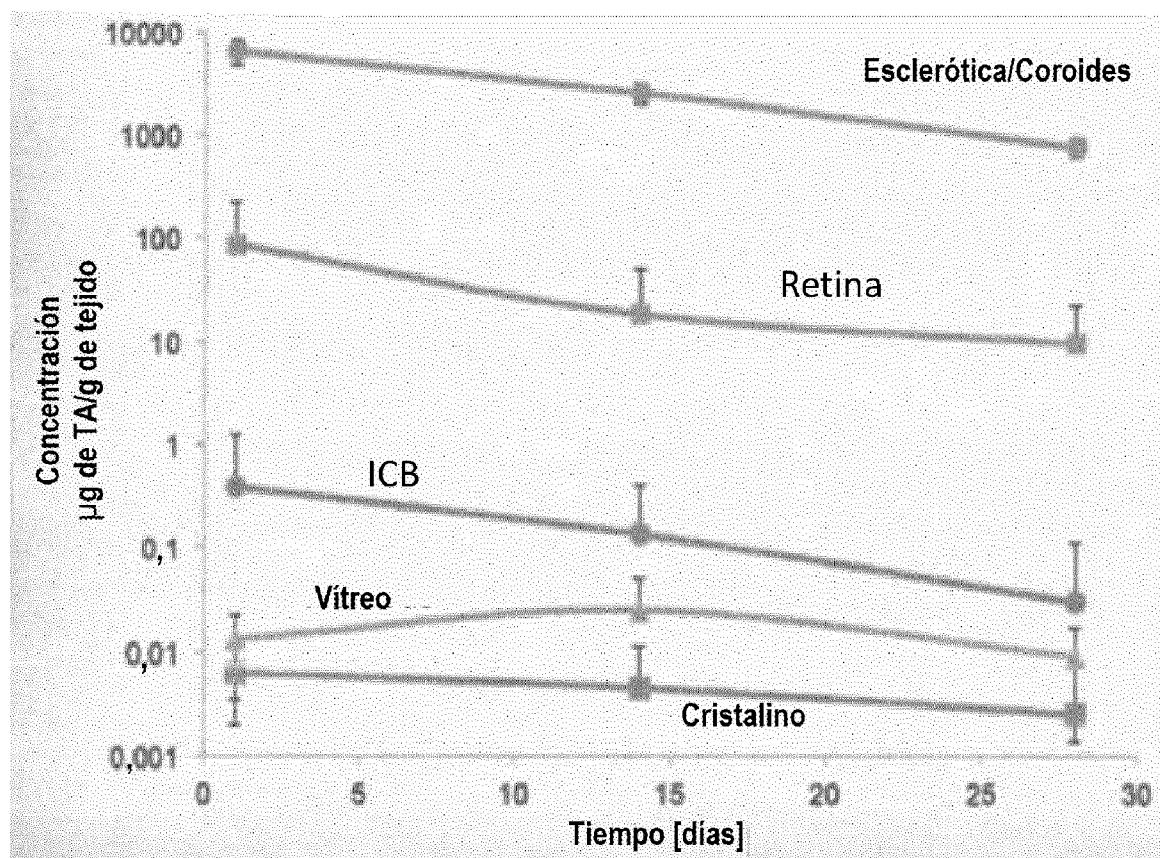


FIG. 20E

Triamcinolona (TA) en la esclorótica-coroides

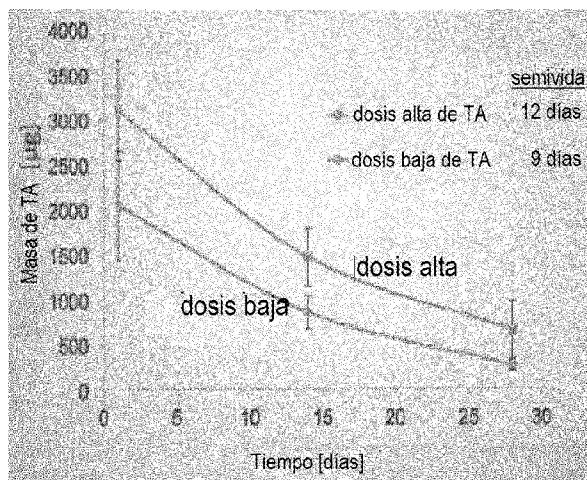


FIG. 20F

Triamcinolona (TA) en la retina

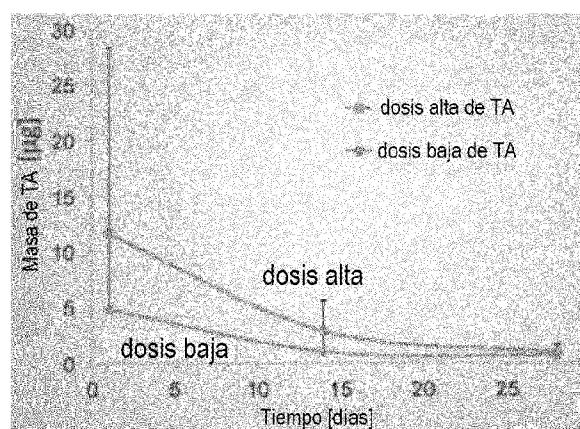


FIG. 21A

Modelo de uveítis de conejo: puntuaciones detalladas

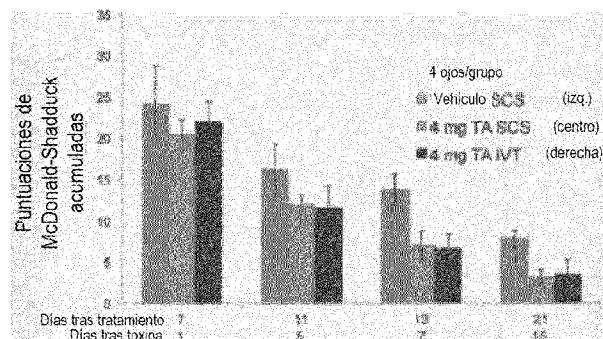


FIG. 21B

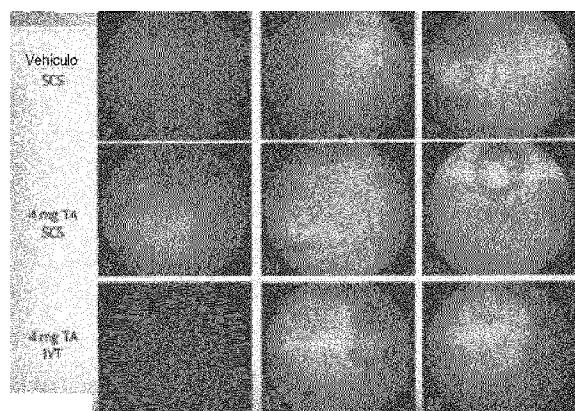


FIG. 21C

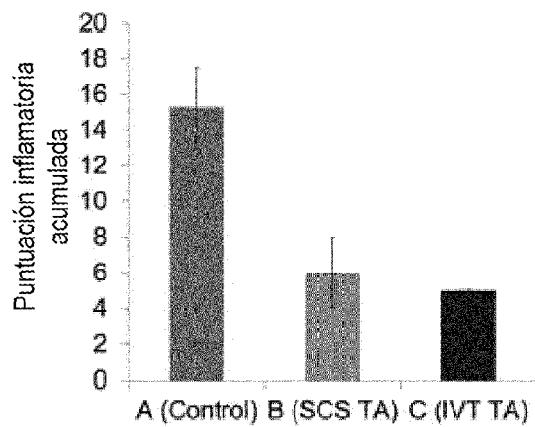


FIG. 21D

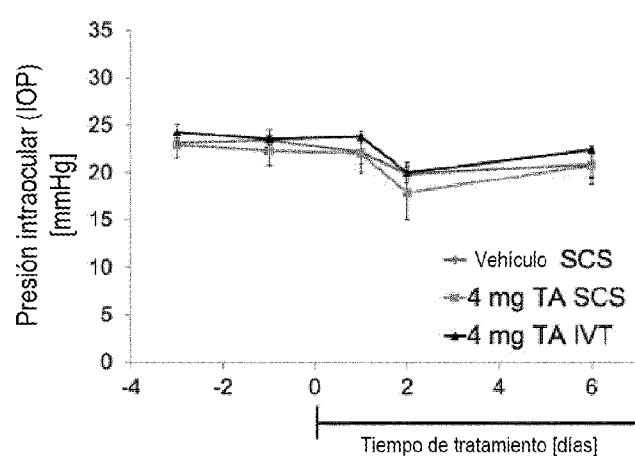


FIG. 22A

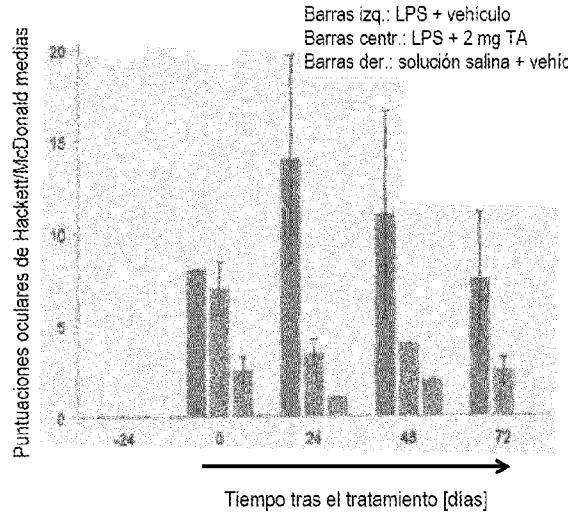


FIG. 22B

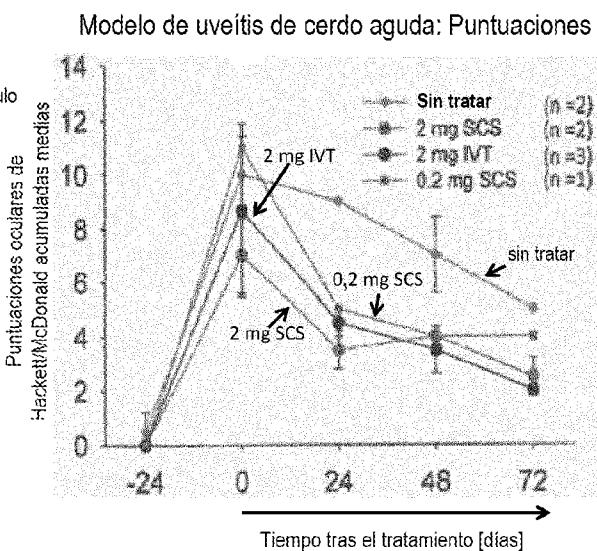


FIG. 23

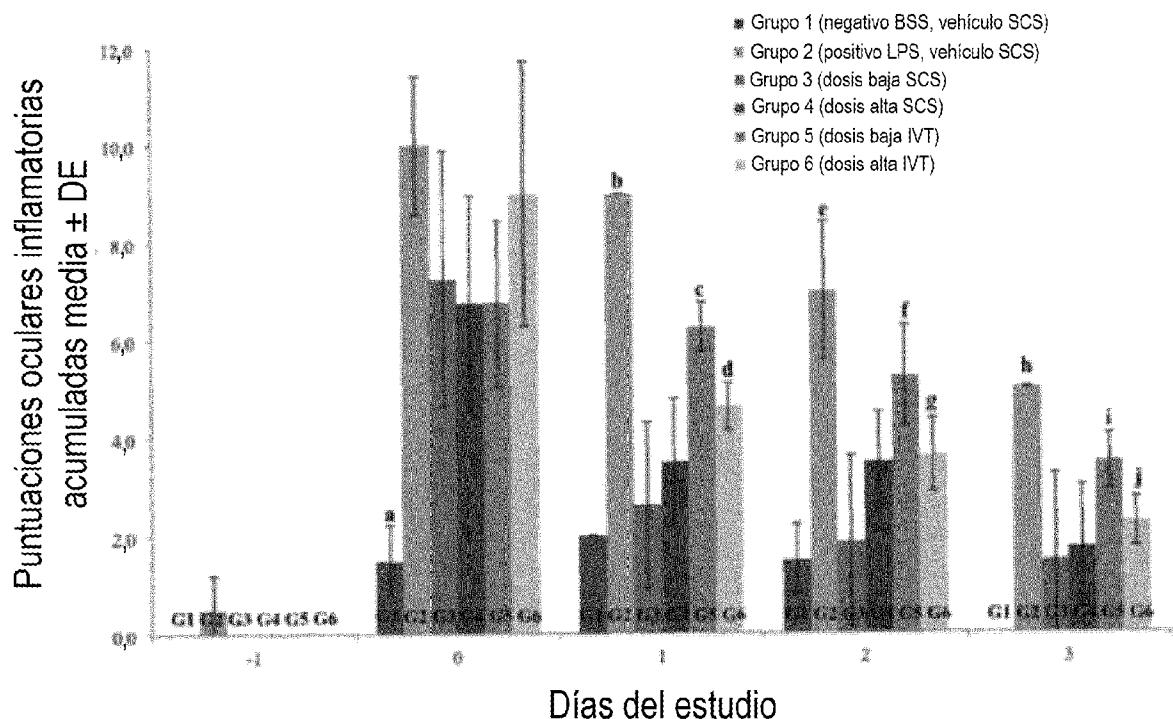


FIG. 24

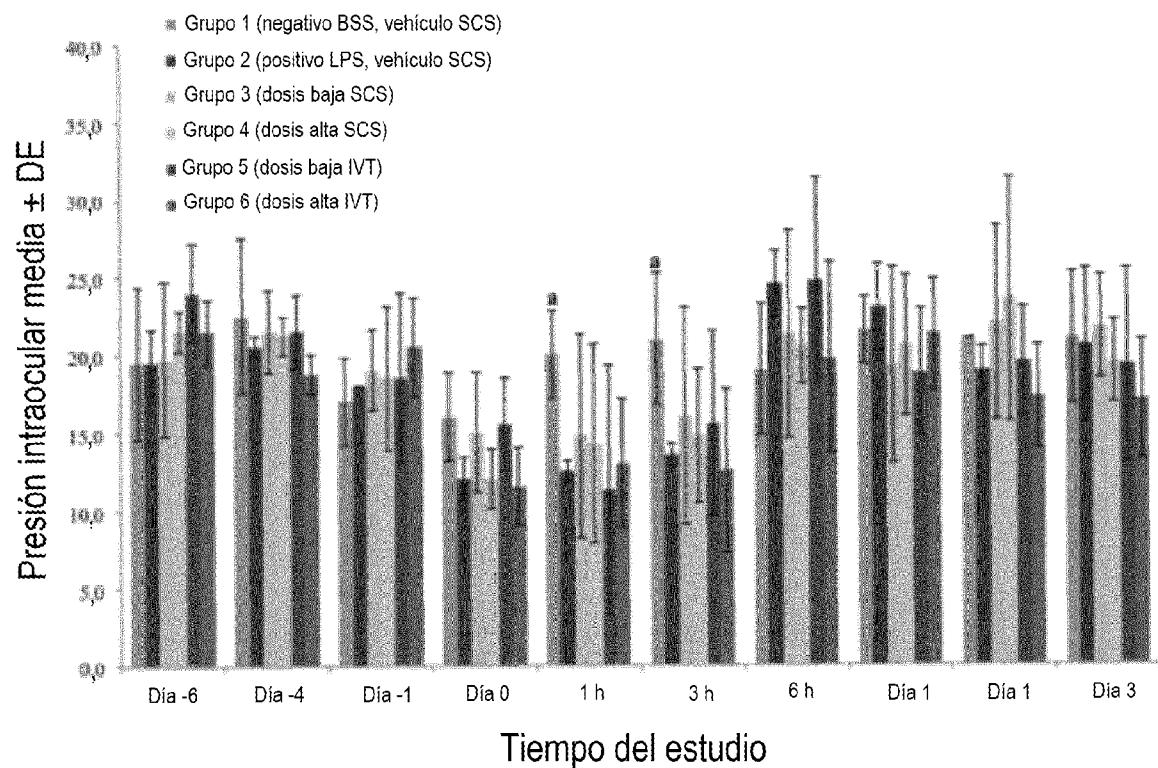


FIG. 25A

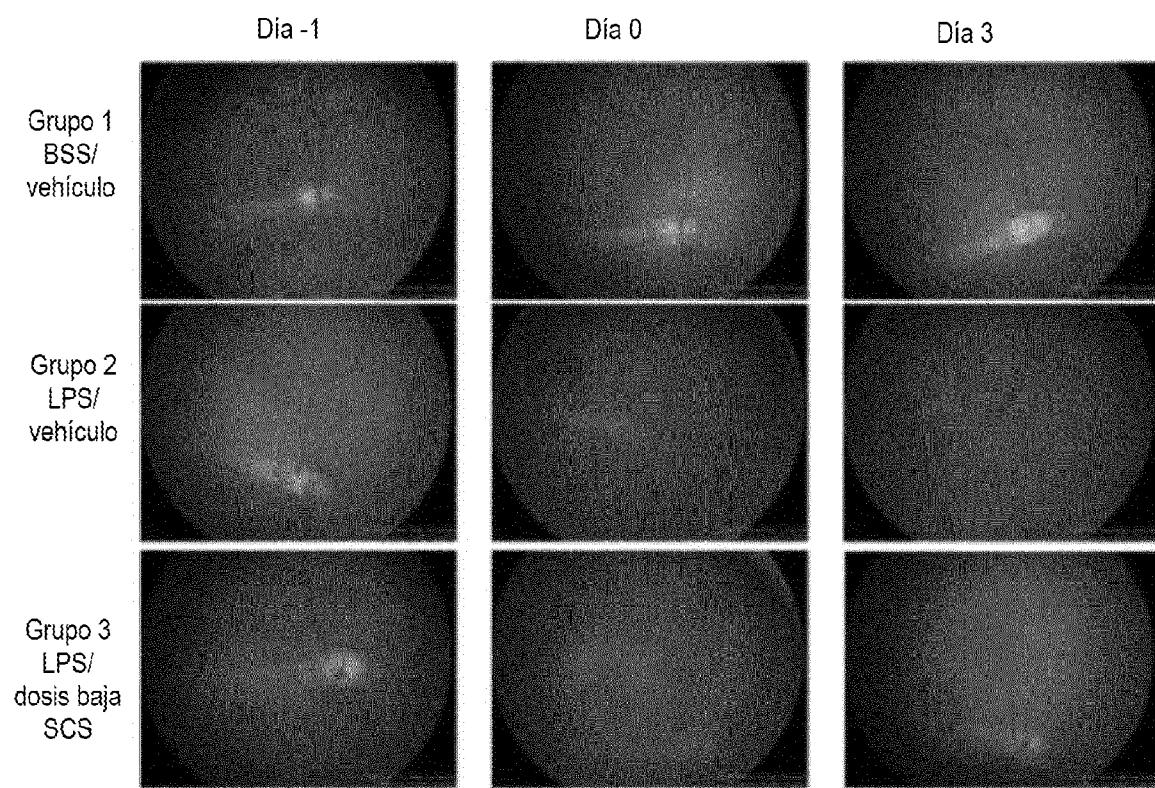


FIG. 25B

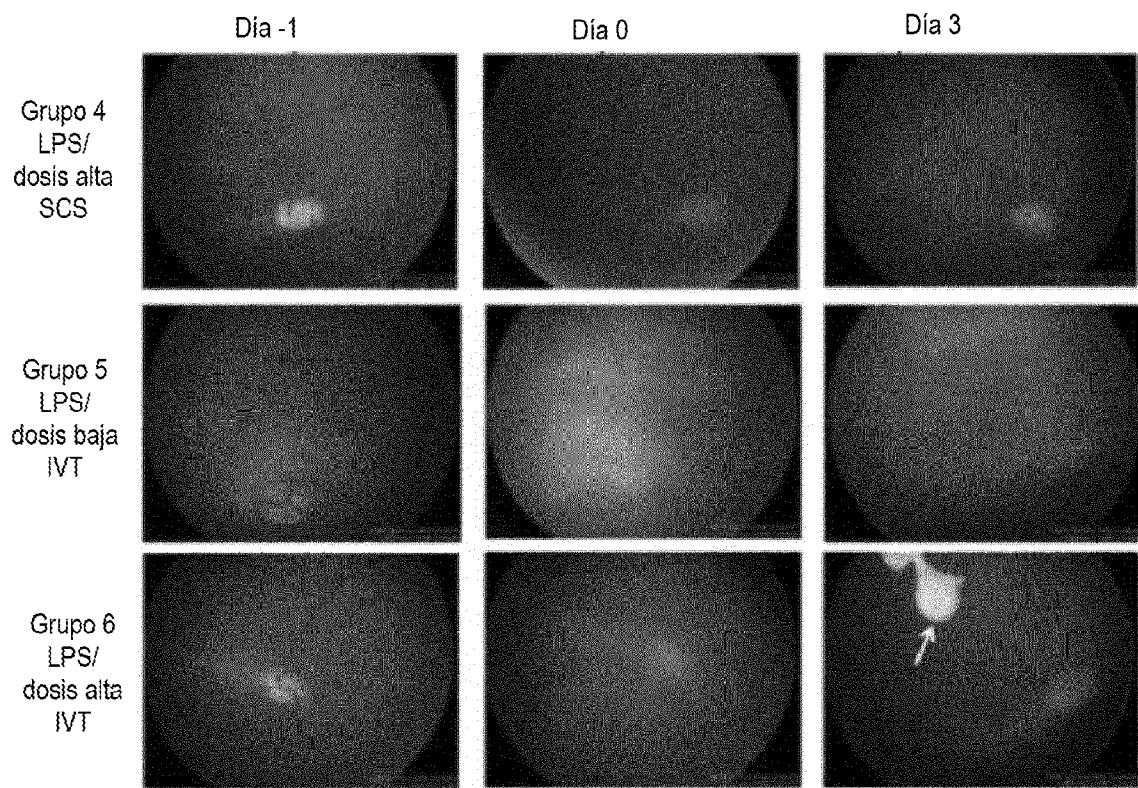


FIG. 26

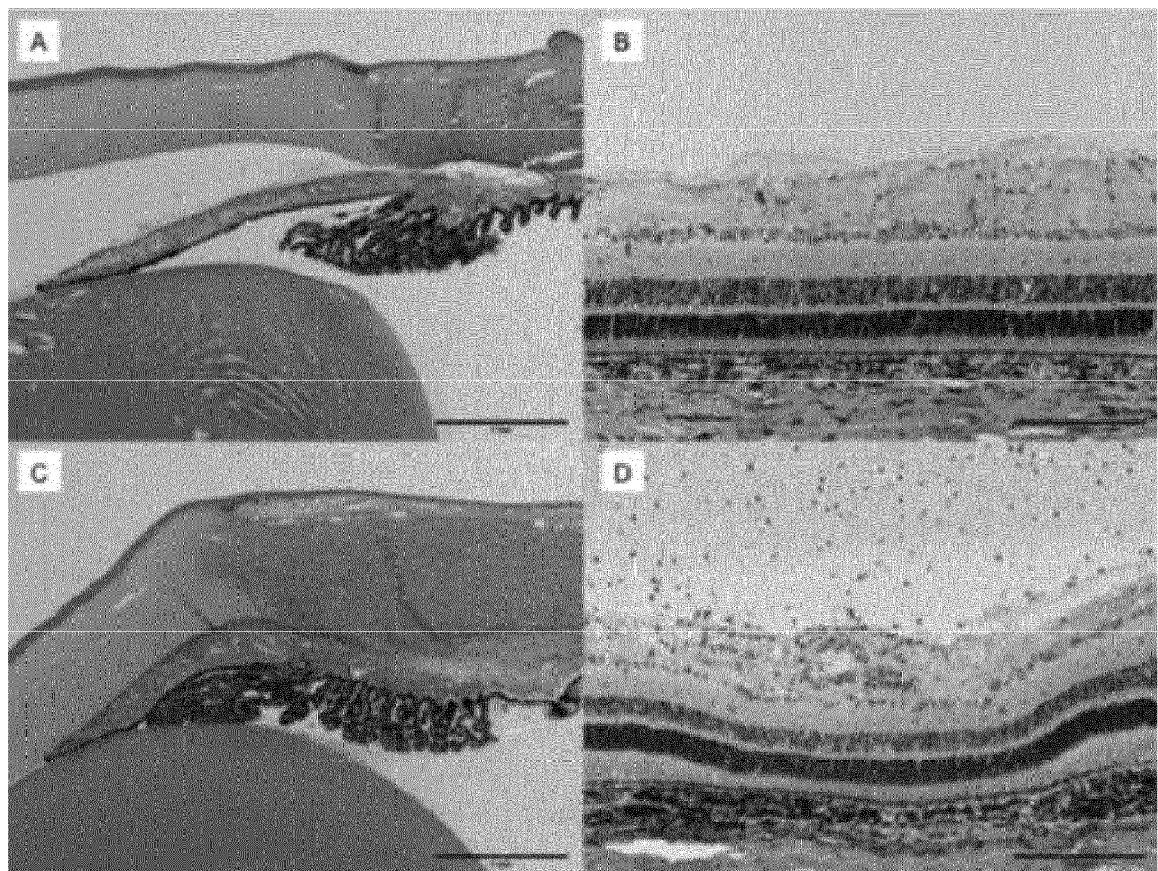


FIG. 26

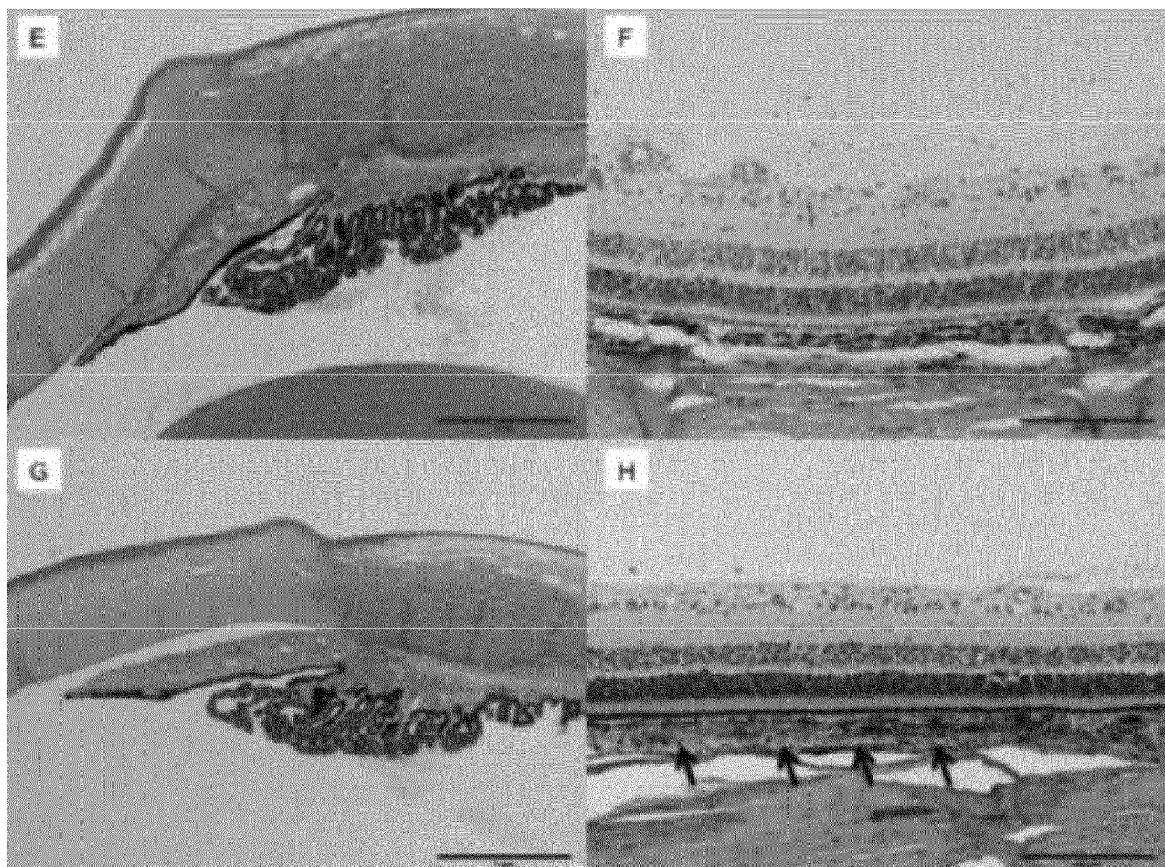


FIG. 26

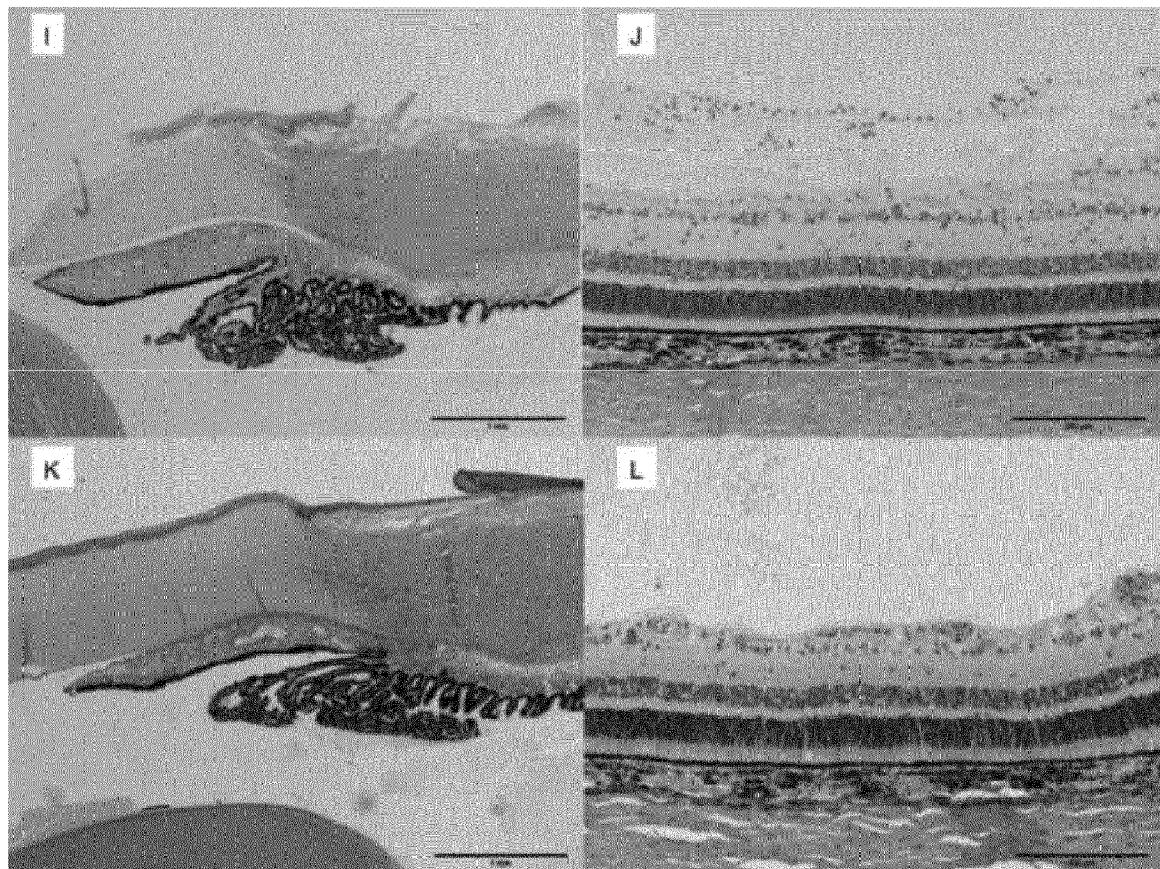


FIG. 27

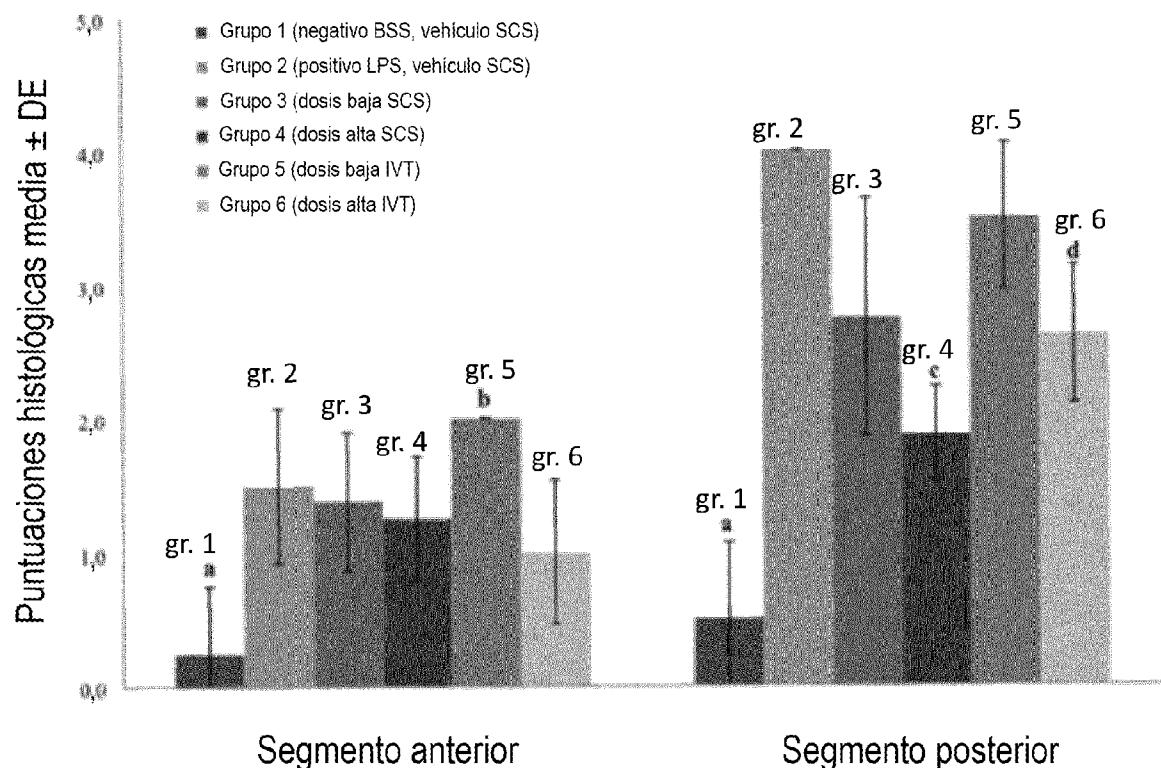


FIG. 28

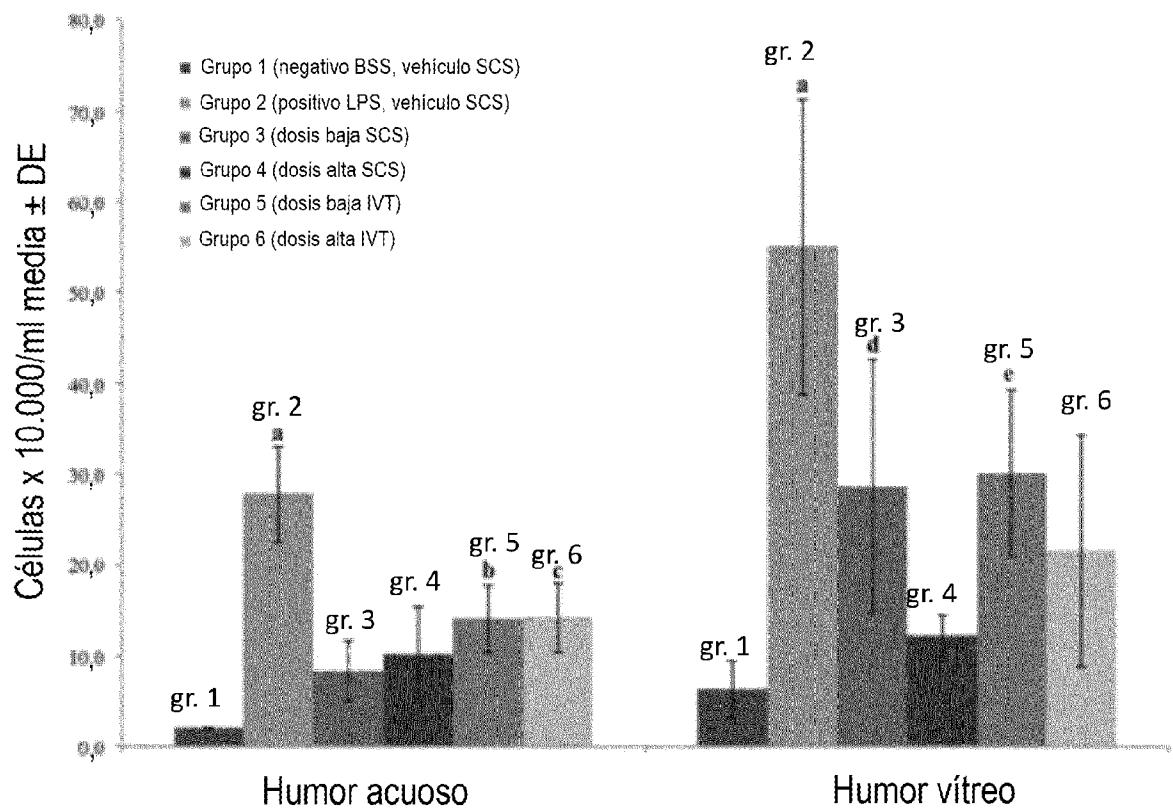


FIG. 29

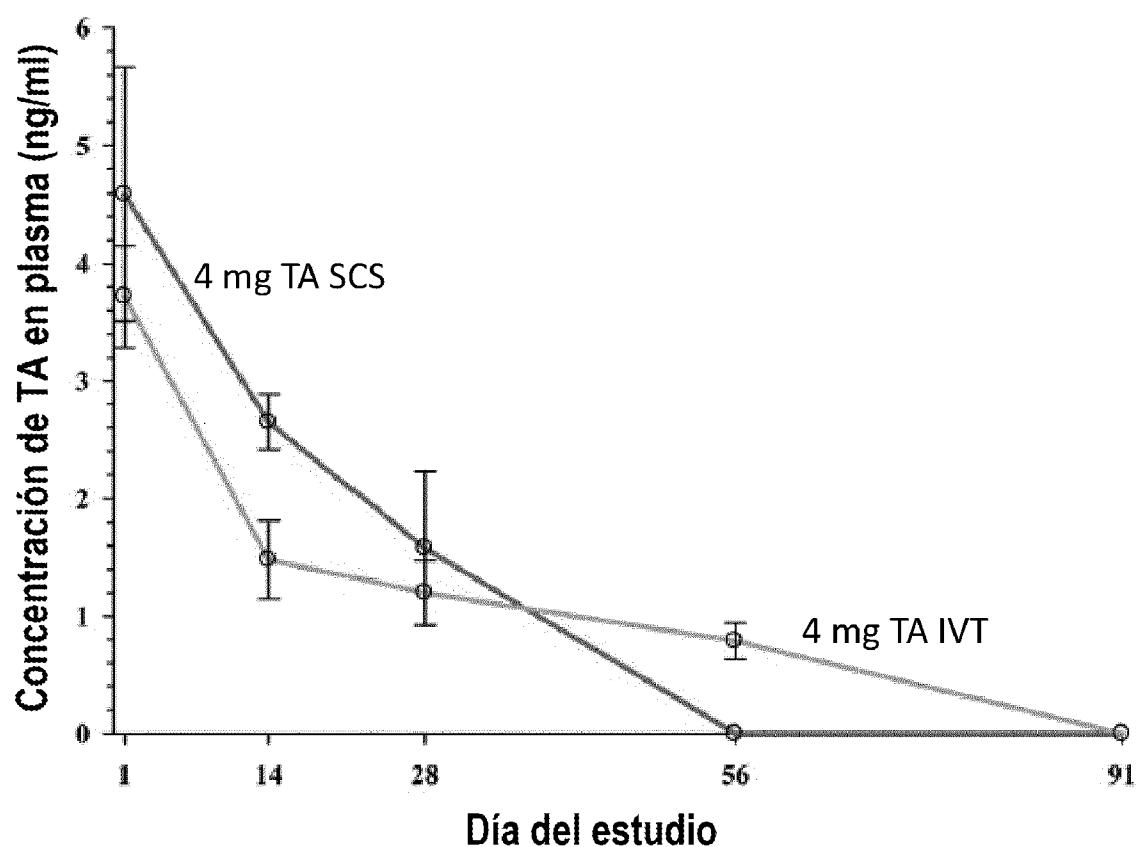


FIG. 30

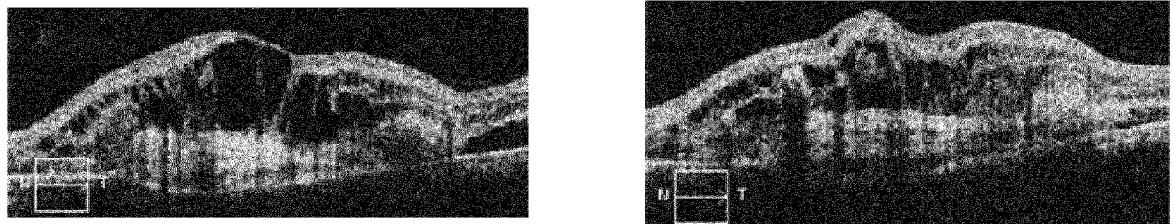


FIG. 31

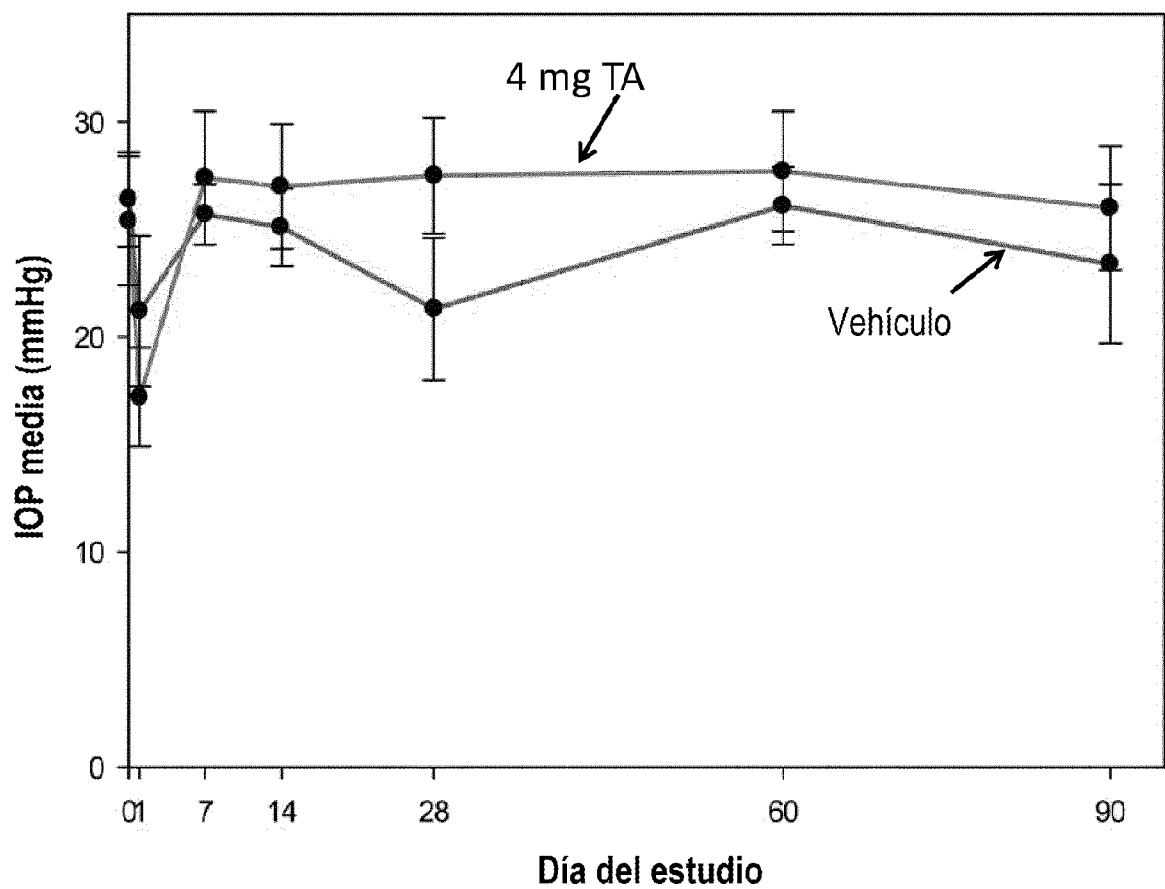


FIG. 32

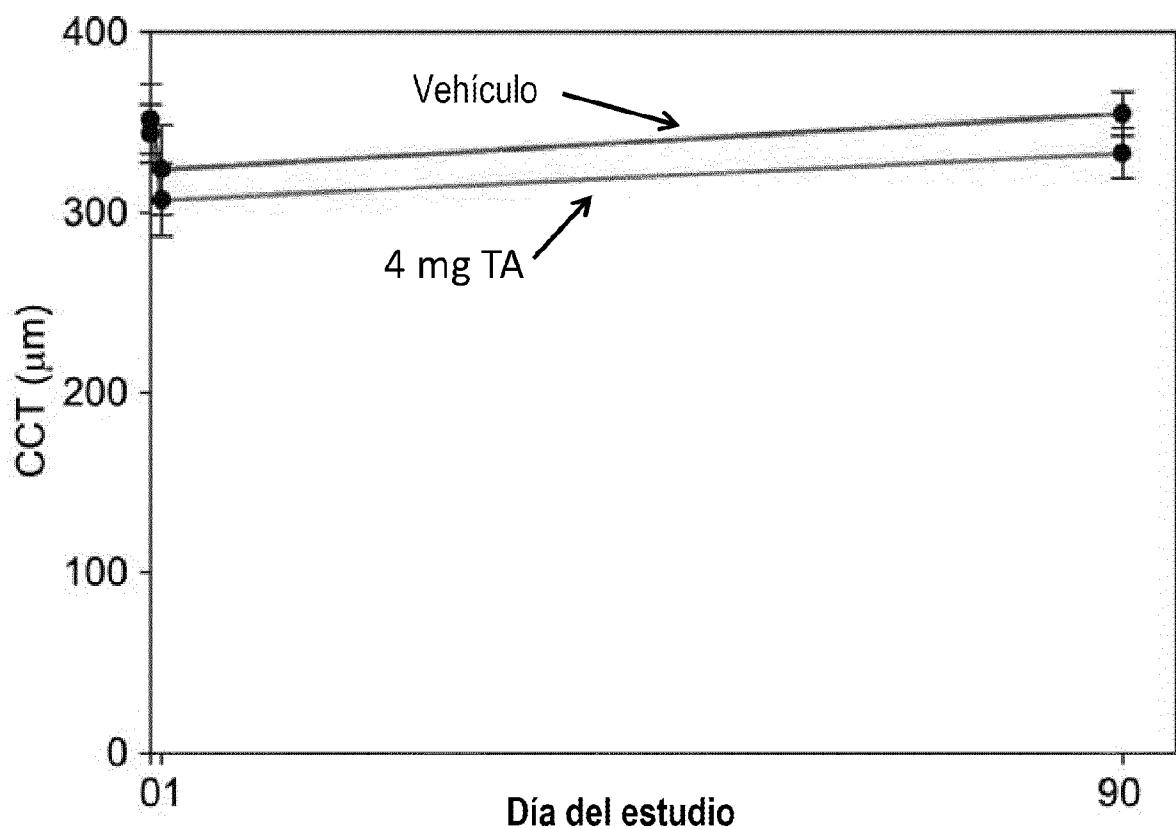


FIG. 33

