



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020004978-6 A2



(22) Data do Depósito: 14/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 15/09/2020

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA ESTÉRIL, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, FORMA FARMACÊUTICA UNITÁRIA, KIT, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO OCULAR E COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA, COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA PARA USO

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/00; A61K 47/26; A61K 47/36; A61K 9/16; A61M 31/00; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 15/09/2017 US 62/559,218.

(71) **Depositante(es):** OXULAR LIMITED.

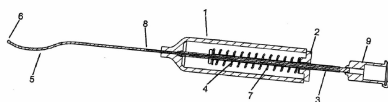
(72) **Inventor(es):** ROBERT STEVEN BLEY; STANLEY R. CONSTON; RONALD K. YAMAMOTO; TIEN T. NGUYEN; JOHN P. LUNSFORD; DILLON DANIEL MARTINEZ; LOC X. PHAN.

(86) **Pedido PCT:** PCT GB2018052641 de 14/09/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/053466 de 21/03/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 12/03/2020

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA ESTÉRIL, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, FORMA FARMACÊUTICA UNITÁRIA, KIT, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO OCULAR E COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA, COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA PARA USO A presente invenção fornece uma composição farmacológica que compreende partículas que compreendem um polímero biodegradável ou bioerodível e um fármaco, um excipiente solúvel, biodegradável ou bioerodível, um agente de volume e um auxiliador de reconstituição. A invenção também fornece uma formulação farmacêutica e uma forma de dosagem unitária da formulação farmacêutica. A invenção fornece métodos para o tratamento de uma doença ou afecção de acordo. A invenção também fornece uma composição farmacológica para uso em um dispositivo de canulação.



COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA ESTÉRIL, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, FORMA FARMACÊUTICA UNITÁRIA, KIT, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO OCULAR E COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA, COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA PARA USO

#### REFERÊNCIA CRUZADA A OUTROS PEDIDOS

[001] Os seguintes pedidos de patente são incorporados a título de referência: PCT/EP2015/071520, PCT/EP2015/071522, PCT/GB2017/050731.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Devido à anatomia única e fisiologia do olho, existem diversas barreiras que evitam o transporte significativo de fármacos ou agentes ativos terapêuticos para tecidos oculares. Os vasos sanguíneos do olho têm permeabilidade restrita devido às barreiras hemato-oculares que regulam fluido intraocular. Devido a essas barreiras hemato-oculares, fármacos sistematicamente administrados não alcançam concentração significativa em tecidos oculares. Fármacos em gotas tópicas administradas na superfície corneal são principalmente lavadas pelas lágrimas no duto nasolacrimal. Enquanto no filme lacrimal, fármacos têm tempo limitado para penetrar na córnea para alcançar o espaço intraocular. Alguns fármacos podem ser entregues na porção anterior frontal do olho através de gotas, porém, geralmente não se consegue alcançar concentrações terapêuticas significativas na porção posterior do olho e na retina com métodos tópicos de administração.

[003] Diversas doenças que resultam em perda de visual envolvem a retina posterior onde a visão de cores e leitura ocorrem. Para tratar a porção posterior do olho e a

retina posterior, tipicamente, fármacos são injetados no olho. Injeções subconjuntivas são usadas para colocar um depósito de fármaco sob a camada externa do olho, no entanto, o fluxo linfático muito alto na conjuntiva resulta em rápido transporte do fármaco na direção oposta ao olho. Injeções subconjuntivas são tipicamente não eficazes em atingir altos níveis de fármaco na porção posterior do olho.

[004] Injeções Sub-Tenon são frequentemente usadas para colocar o fármaco sob a conjuntiva e cápsula de Tenon do olho em uma localização mais posterior para entregar fármaco na região posterior do olho. Injeções Sub-Tenon se mostraram úteis para a administração de esteroides, no entanto, diversos fármacos não atingem níveis de fármaco significativos nos tecidos retinianos a partir da injeção sub-Tenon. A ponta da agulha de injeção é colocada fundo na órbita posterior do olho onde a ponta da agulha não pode ser diretamente observada. A técnica exige experiência e técnica cuidadosa para evitar lesão física no olho ou colocação errada do fármaco.

[005] Injeções intravítrea são dadas para colocar fármaco diretamente na câmara vítrea e exigem, tipicamente, uma quantidade menor de fármaco em comparação com injeções sub-Tenon. A meia vida do fármaco é limitada devido ao fluido no vítreo que se move continuamente para frente em direção à câmara anterior. Esse fluxo vítreo lava o fármaco ao longo do tempo e coloca o fármaco em contato com outros tecidos do olho na trajetória de fluxo. Fármacos administrados por via intravítrea, tais como esteroides são associados às complicações de progressão de catarata devido à exposição de fármaco à lente e pressão intraocular aumentada a partir da exposição de fármaco à rede trabecular durante fluxo anterior

da câmara vítrea.

[006] O espaço supracoroidal entre a coroide e a esclera, e o espaço supraciliar entre o corpo ciliar e a esclera são mais difíceis de localizar, porém, também pode ser usado para a injeção de fármacos. Diferente das injeções intravítreas, o fluido no espaço supracoroidal e espaço supraciliar flui posteriormente. Esse fluxo pode ajudar os fármacos injetados no espaço supracoroidal ou no espaço supraciliar a alcançar os tecidos posteriores e a retina posterior. Tamanhos de partícula de fármaco pequenos são ideais para migração no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar, no entanto partículas de fármaco pequenas liberam fármaco em uma taxa muito mais rápida, desse modo, se reduz a longevidade do tratamento de fármaco.

[007] Um potencial problema com todas as injeções de fármaco no olho abaixo da esclera é a pressão intraocular (IOP) aumentada causada pelo volume adicional introduzido no olho. A IOP aumentada pode provocar dor e potencial dano ao nervo óptico. Para fármacos altamente ativos um pequeno volume de injeção pode ser usado sem aumento agudo significativo de IOP, por exemplo 0,05 ml de fármacos anti-VEGF. No entanto, para volumes maiores, tal como 0,1 ml com esteroides, o aumento de IOP pode ser significativo e pode causar um período agudo de dor e perda de visão.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] Em harmonia com a discussão anterior, a presente invenção fornece uma composição de fármaco sólida ou semissólida que compreende um polímero biodegradável e um fármaco, de modo que a composição seja projetada para administração através de uma agulha ou cânula de pequeno

calibre, por exemplo, no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar de um olho. No presente pedido os termos "agente ativo", "fármaco", "agente terapêutico" e "material terapêutico" são usados intercambiavelmente. No contexto do presente pedido, uma composição semissólida se refere a um material que não flui sem pressão e permanece localizado em uma localização no olho imediatamente após a entrega.

[009] Conforme descrito no presente documento, um material semissólido para injeção que compreende partículas de fármaco em um excipiente semissólido ou mistura de excipientes é fornecido. Em particular, a composição semissólida compreende um fármaco; a composição semissólida flui sob pressão de injeção; a composição semissólida permanece localizada no sítio de administração durante e imediatamente após a administração; e a composição semissólida passa por dissolução após a administração para migrar no espaço supracoroidal.

[0010] Em uma modalidade, as partículas de fármaco são microesferas que contêm fármaco fabricadas a partir de um ou mais polímeros biodegradáveis ou bioerodíveis. Para minimizar a frequência de administração para um paciente, em algumas modalidades, as microesferas que contêm fármaco são configuradas para fornecer lenta liberação do fármaco. Conforme descrito no presente documento, o fármaco nas microesferas está primeiramente na forma de uma dispersão sólida amorfa. Conforme descrito no presente documento, as microesferas são suspensas em um excipiente viscoelástico para auxiliar as propriedades de fluxo na entrega através de uma agulha ou cânula de pequeno calibre. Conforme descrito no presente documento, a composição semissólida que compreende

microesferas que contêm fármaco está na forma de um material liofilizado que fornece rápida reconstituição com fluido aquoso imediatamente antes da administração. Conforme descrito no presente documento, a composição semissólida que compreende microesferas que contêm fármaco e um excipiente viscoelástico está na forma de um material liofilizado que fornece rápida reconstituição com fluido aquoso imediatamente antes da administração.

[0011] Embora as formulações semissólidas que contêm um agente ativo sejam ideais para o dispositivo de canulação da presente invenção, para entrega nos espaços supracoroidal ou supraciliar, as formulações também são úteis para todas as outras formas de injeções oftálmicas que incluem injeções intravítreas, injeções subconjuntivas, injeções sub-Tenon e injeções intracameral. O dimensionamento das partículas e concentração em um semissólido ou excipiente viscoso permite injeção de um pequeno volume através de uma agulha ou cânula de pequeno calibre. As propriedades das composições de fármaco sólidas e semissólidas também são úteis para administração em outras regiões localizadas do corpo para tratar afecções, tais como sinusite, osteoartrite, artrite reumatoide, inflamação de articulação, rinite ou inflamação pós-operatória.

[0012] A presente invenção também fornece um dispositivo projetado para a inserção ou colocação minimamente invasiva de uma cânula ou cateter flexível no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar de um olho para os fins de administrar uma composição que contém fármaco. A cânula ou cateter compreende um elemento tubular alongado que é colocado no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar por passagem

através do lúmen de uma agulha ou trocarte. Um instrumento cirúrgico com uma ponta distal afiada para inserir uma cânula ou cateter é frequentemente descrita como um trocarte, que é usado intercambiavelmente com o termo "agulha" no presente pedido. O termo "cânula" é usado intercambiavelmente com o termo "cateter" no presente pedido. A revelação é um dispositivo de canulação que incorpora uma agulha ou trocarte, uma cânula ou cateter flexível é um mecanismo para facilitar inserção da cânula no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar.

[0013] Embora materiais que contêm fármaco possam ser injetados no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar com uma agulha, o comprimento do chanfro de agulha distal à abertura luminal da agulha é de comprimento significativo com relação à espessura do tecido que se sobrepõe ao espaço supracoroidal ou supraciliar, na faixa de 1 mm ou mais mesmo para agulhas hipodérmicas de pequeno calibre. Como resultado, a coroide ou corpo ciliar pode ser perfurado pela agulha durante a injeção no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar. Embora o material que contém fármaco possa ser injetado no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar, a penetração do tecido subjacente cria uma trajetória para o fármaco facilmente vazar no espaço intraocular, tal como o vítreo. Para fármacos quando se deseja evita altos níveis intraoculares, a injeção de materiais que contêm fármaco com uma agulha diretamente no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar pode resultar em um controle fraco de distribuição de fármaco. O uso de um trocarte para introduzir uma cânula flexível no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar, avanço da cânula na direção oposta ao sítio de penetração no tecido

pelo trocarte e administração de um material ou composição que contém fármaco através da cânula evita o vazamento direto do fármaco no espaço intraocular. Adicionalmente, o avanço da cânula permite que o posicionamento do sítio de administração de fármaco esteja próximo dos tecidos desejados a serem tratados, tal como a retina posterior ou um tumor ocular.

[0014] O dispositivo de canulação compreende um cilindro alongado com uma agulha oca na extremidade distal, em que o lúmen da agulha serve como um reservatório para pelo menos uma porção da cânula flexível e inclui adicionalmente um mecanismo para avançar a cânula flexível através da agulha e para fora da extremidade distal da agulha em um espaço de tecido. A cânula pode ser avançada manualmente, tal como com um mecanismo deslizante projetado para controle manual através de um dedo que segura o dispositivo. A cânula também pode ser avançada por um êmbolo com um elemento de força, tal como uma mola ou reservatório de gás que fornece uma força à cânula para avançar ou posicionar a cânula a partir da extremidade distal da agulha. A extremidade distal da cânula é dimensionada com um diâmetro menor ou igual ao diâmetro interno do lúmen de agulha. Em uma modalidade, a força de posicionamento é ativada simultânea com ou imediatamente após o avanço da ponta de agulha no tecido.

[0015] Conforme descrito no presente documento, o dispositivo de canulação também incorpora um elemento distal que compreende uma interface de tecido com uma vedação distal presa na extremidade distal do dispositivo de canulação, desse modo, se veda o lúmen de agulha durante aplicação da força de posicionamento. A vedação distal é penetrável ou deformável pela ponta distal da agulha através da aplicação de pressão na



superfície de tecido com a extremidade distal do dispositivo de canulação e o elemento distal penetrado se torna deslizável na agulha para permitir o avanço da agulha no tecido. A penetração da vedação distal abre uma trajetória para avanço da cânula a partir da extremidade distal da agulha. Um elemento de força do dispositivo de canulação com um elemento distal e vedação distal é ativado antes da, ou simultaneamente com a penetração da vedação distal pela agulha e avanço da ponta de agulha nos tecidos, desse modo, se permite a simples operação com uma mão do dispositivo de canulação para administrar a cânula no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar de um olho.

[0016] Conforme descrito no presente documento, a ponta distal da agulha pode ser curvada ou incorporar um elemento defletor interno no lúmen de agulha para direcionar a cânula em um ângulo a partir do eixo geométrico longo da agulha durante a entrega da cânula flexível. Em uma modalidade, a extremidade distal da cânula é curvada em um estado sem restrições e é direcionada em um ângulo a partir do eixo geométrico longo da agulha uma vez posicionada a partir da ponta distal da agulha. Em outra modalidade, a cânula é direcionada em um ângulo a partir do eixo geométrico longo da agulha durante o posicionamento em uma direção posterior. Em outra modalidade, a cânula é direcionada em um ângulo a partir do eixo geométrico longo da agulha durante o posicionamento em uma direção oposta ao tecido subjacente ao espaço de tecido.

[0017] Conforme descrito no presente documento, a ponta distal da cânula compreende um segmento tubular que tem 1 a 3 mm em comprimento que é mais flexível que a porção proximal da cânula. Em uma modalidade, a extremidade distal da

cânula tem um revestimento lubrificante na superfície externa para minimizar trauma e atrito quando em contato com tecido. Em uma modalidade, a ponta distal da cânula é arredondada ou perfilada para ser atraumática durante contato com tecido.

[0018] Conforme descrito no presente documento, a cânula é iluminada para fornecer visualização da localização da extremidade distal quando no espaço supracoroidal ou supraciliar para identificar e permitir orientação da localização da cânula para administração de uma composição de fármaco ou material terapêutico. A luz emitida pela cânula iluminada quando no espaço supracoroidal ou supraciliar, através da esclera sobreposta, tem características visuais que permitem verificação da localização de cânula antes da administração da composição de fármaco ou material terapêutico. A cânula iluminada também fornece um efeito de farol a partir da extremidade distal da agulha que não está mais visível na superfície do olho quando o chanfro de agulha entre na esclera, que indica ao usuário que a cânula está posicionada para aplicação de uma força de posicionamento na cânula. Em uma modalidade, o posicionamento de cânula é disparado pelo usuário quando o farol na superfície do olho não está mais visível após a inserção de agulha.

[0019] Conforme descrito no presente documento, a cânula fornece uma conexão fluida através do dispositivo de canulação para permitir entrega de um material fluidificável para administração, tal como uma composição que contém fármaco ou material terapêutico através do lúmen da cânula em um espaço de tecido, tal como o espaço supracoroidal ou espaço supraciliar. Conforme descrito no presente documento, o dispositivo de canulação contém um reservatório de um material

para administração que pode ser entregue através do lúmen da cânula no espaço de tecido, tal como o espaço supracoroidal ou supraciliar. Conforme descrito no presente documento, o dispositivo de canulação contém um reservatório de material para administração que pode ser entregue através do lúmen da cânula no espaço de tecido, tal como o espaço supracoroidal ou supraciliar onde o material para administração é uma composição semissólida.

[0020] Esses e outros aspectos da invenção se tornarão aparentes a partir da consideração da seguinte descrição detalhada em combinação com os desenhos e Figuras anexas.

#### Breve Descrição dos Desenhos

[0021] A Figura 1 representa uma modalidade de um dispositivo de canulação para posicionar uma cânula flexível em um espaço de tecido de um olho.

[0022] As Figuras 2, 2A e 2B representam modalidades de um dispositivo de canulação para posicionar uma cânula flexível com iluminação que tem uma ponta reta e uma ponta curvada em um espaço de tecido de um olho.

[0023] A Figura 3 representa uma modalidade de um dispositivo de canulação com um gatilho de atuação e amortecedor de velocidade friccional para posicionar uma cânula flexível em um espaço de tecido de um olho.

[0024] A Figura 3A representa o detalhe amplificado do mecanismo de gatilho do dispositivo da Figura 3.

[0025] A Figura 3B representa o detalhe amplificado do mecanismo de amortecedor de velocidade do dispositivo da Figura 3.

[0026] A Figura 3C representa o detalhe amplificado da extremidade distal de cânula flexível do dispositivo da Figura 3.

[0027] A Figura 4 representa uma modalidade de um dispositivo de canulação com um elemento distal e vedação distal para posicionar uma cânula flexível em um espaço de tecido de um olho.

[0028] A Figura 5 representa uma modalidade de um dispositivo de canulação com um elemento distal e vedação distal para posicionar uma cânula flexível em um espaço de tecido de um olho, com um reservatório para conter um material para administração.

[0029] A Figura 6 representa uma modalidade de uma ponta distal de um dispositivo de canulação com um elemento desmontável.

[0030] A Figura 7 representa o detalhe amplificado de uma modalidade de uma ponta distal de um dispositivo de canulação com um elemento desmontável.

[0031] A Figura 8 representa uma modalidade de uma ponta distal de um dispositivo de canulação em um estado não desmontado.

[0032] A Figura 9 representa uma modalidade de um dispositivo de canulação em um estado desmontado.

[0033] A Figura 10 representa uma modalidade de uma agulha de dispositivo de canulação com uma ponta distal curvada para direcionar a cânula em um ângulo a partir do eixo geométrico longo da agulha.

[0034] A Figura 11 representa uma modalidade de uma agulha de dispositivo de canulação com um elemento defletor interno no lúmen de agulha na ponta distal para direcionar a

cânula em um ângulo a partir do eixo geométrico longo da agulha.

[0035] A Figura 12 representa uma modalidade de uma agulha de dispositivo de canulação com um elemento defletor interno localizado no lúmen de agulha na ponta distal para direcionar a cânula em um ângulo a partir do eixo geométrico longo da agulha.

[0036] A Figura 13 representa um dispositivo de entrega que expete uma composição semissólida para administração. A Figura 14 representa uma composição sólida ou semissólida para administração em formato de um corpo alongado.

[0037] A Figura 14A representa um detalhe amplificado da composição da Figura 14A.

[0038] A Figura 15 é um gráfico de resultados de teste da força de vedação mínima de interface de tecido.

[0039] A Figura 16 é um gráfico de características de eluição de fármaco de microesferas de polímero de PLGA.

[0040] A Figura 17 é um gráfico de características de eluição de fármaco de microesferas de polímero de PLGA de 75:25.

[0041] A Figura 18 é um gráfico de características de eluição de fármaco de microesferas de polímero de PLGA de 85:15.

[0042] A Figura 19 é um gráfico de teor de fármaco no vítreo.

[0043] A Figura 20 é um gráfico de teor de fármaco na coroide.

[0044] A Figura 21 é um gráfico de teor de fármaco na retina.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO:

[0045] A invenção é um material para administração que pode ser uma composição fluida, semissólida ou sólida de um agente ativo para entrega no espaço supracoroidal, espaço supraciliar ou outros espaços do olho, tais como a cavidade vítrea, espaço subconjuntivo, espaço sub-Tenon e espaço subretiniano. O agente ativo pode ser solubilizado, disperso ou suspenso em uma formulação fluida ou semissólida. Alternativamente, o agente ativo pode ser formulado como uma composição sólida. O agente ativo também pode ser distribuído na composição como partículas. Em uma modalidade, a composição compreende uma pluralidade de partículas que contêm fármaco 53 formadas em um semissólido 54, mostrado esquematicamente na Figura 13.

[0046] Para entrega da composição semissólida com partículas que contêm agente ativo no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar, a composição é colocada no olho a partir da superfície externa do olho através da cânula para localizar preferencialmente o material no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar próximo à extremidade distal da cânula. Após a colocação no espaço supracoroidal ou no espaço supraciliar, a composição semissólida se transforma, degrada ou dissolve em partículas que contêm fármaco individuais que podem migrar no espaço para distribuir o agente ativo. A massa semissólida de partículas de fármaco permite que uma grande quantidade de fármaco seja injetada em um volume muito pequeno para evitar um aumento acentuado de pressão intraocular, tal como ocorre com a administração de uma quantidade equivalente de fármaco suspenso em um fluido. A formulação semissólida permite que uma quantidade eficaz de fármaco seja entregue na faixa de 5 a 100 microlitros, 10 a 50 microlitros ou 15 a 40 microlitros.

[0047] Em uma modalidade, a composição compreende uma pluralidade de partículas que contêm fármaco 53 moldadas em um sólido formado 55, mostrado esquematicamente na Figura 14 e Figura 14A. O sólido formado 55 que compreende a pluralidade de partículas que contêm fármaco 53 pode estar no formato de um plugue, tubo ou cilindro. Em uma modalidade, o sólido formado é um corpo alongado com um diâmetro aproximadamente igual ao diâmetro interno da cânula usada para colocação do sólido formado no espaço de tecido. O diâmetro pode estar na faixa de 0,60 mm (0,02 polegada) a 0,159 mm (0,006 polegada). Dependendo da dose de agente ativo e teor de agente ativo das partículas, o sólido formado pode ter um comprimento na faixa de 1 mm (0,04 polegada) a 50 mm (2 polegadas) ou, por exemplo, 1 mm (0,04 polegada) a 25 mm (1 polegada). O sólido formado reside dentro do lúmen da cânula e é entregue a partir da cânula através de força hidráulica, pneumática ou mecânica do dispositivo. Após a colocação no espaço supracoroidal ou no espaço supraciliar, a composição de sólido formado se transforma, degrada ou dissolve em partículas que contêm agente ativo individuais que podem migrar no espaço. A massa de sólido formado de partículas permite que uma grande quantidade de agente ativo seja injetada em um volume muito pequeno para evitar um aumento acentuado de pressão intraocular, tal como ocorre com a administração de uma quantidade equivalente de agente ativo suspenso em um fluido. O volume do sólido formado injetado pode estar na faixa de 0,1 microlitros a 10 microlitros ou, por exemplo, 0,1 a 5 microlitros.

[0048] Em uma modalidade, o agente ativo ou fármaco é combinado com um polímero biodegradável para formar

as partículas que contêm fármaco. O polímero biodegradável pode ser selecionado dentre o grupo que consiste em polihidroxibutirato, polidioxanona, poliortoéster, policaprolactona, copolímeros de policaprolactona, copolímeros de policaprolactona e polietilenoglicol, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímero de ácido polilático-glicólico e/ou copolímero de óxido de etileno e ácido polilático-glicólico.

[0049] Em outra modalidade, o fármaco está presente em uma quantidade de 0,5% em peso a 70,0% em peso do polímero biodegradável e composição de fármaco, adequadamente, 10,0% em peso a 55,0% em peso, 20,0% em peso a 50,0% em peso, preferencialmente 30,0% em peso a 50,0% em peso. Fármacos adequados são abordados abaixo.

[0050] Em uma modalidade adicional, as partículas que contêm fármaco são combinadas com um excipiente solúvel, biodegradável ou bioerodível. O excipiente solúvel, biodegradável ou bioerodível está presente em uma quantidade de 0,3% em peso a 90,0% em peso, adequadamente 0,3% em peso a 70,0% em peso, 0,3% em peso a 50,0% em peso ou 0,3% em peso a 30,0% em peso, 0,3% em peso a 20,0% em peso. Em uma modalidade, o excipiente é um polímero viscoelástico. Em outra modalidade, o excipiente solúvel, biodegradável ou bioerodível pode ser selecionado dentre o grupo que consiste em polivinilpirrolidona, acetato de covinil polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, celulose quimicamente modificada, alginato, polietilenoglicol, óxido de polietileno, ácido hialurônico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatina e alginato de sódio ou combinações dos mesmos. A composição das partículas que contêm fármaco com o excipiente solúvel,



biodegradável ou bioerodível é formulada para ter as propriedades de uma composição semissólida quando preparada para administração em um solvente ou diluente fisiologicamente aceitável. Alternativamente, a composição das partículas que contêm fármaco com o excipiente solúvel, biodegradável ou bioerodível pode ser preparada em um solvente ou diluente fisiologicamente aceitável e, subsequentemente, seca para produzir um sólido formado para administração. O ácido hialurônico pode ter um peso molecular entre 0,5 MW e 1,7 MW, adequadamente 0,7 MW e 1,5 MW, adequadamente 1 MW. O peso molecular de ácido hialurônico pode ser medido através de uma medição de viscosidade ou com o uso de cromatografia de exclusão de tamanho.

[0051] Em uma modalidade, a composição de fármaco semissólida é liofilizada com um agente de volume para auxiliar a reconstituição com um solvente ou diluente antes da administração. O agente de volume está presente em uma quantidade de 5,0% em peso a 50,0% em peso, adequadamente 10,0% em peso a 40,0% em peso, 20,0% a 30,0% da composição antes da liofilização. O agente de volume pode ser selecionado dentre o grupo que consiste em manitol, maltitol, sorbitol, maltose, lactose, glicose, frutose e galactose, sacarose e polímeros de sacarose, por exemplo, dextrana ou combinações dos mesmos. A composição de fármaco semissólida liofilizada é reconstituída através da adição de um solvente ou diluente adequado, tal como água ou tampão.

[0052] Em uma modalidade, a composição de fármaco semissólida é liofilizada com um auxiliar de reconstituição para misturar com velocidade uma composição semissólida uniforme com um solvente ou diluente antes da administração.

O auxiliar de reconstituição está presente em uma quantidade de 0,1% em peso a 45,0% em peso, adequadamente de 0,1% em peso a 30,0% em peso, 1,0% em peso a 40,0% em peso, 5,0% em peso a 30,0% em peso. O auxiliar de reconstituição pode ser selecionado dentre o grupo que consiste em tensoativos, trealose, maltitol, sorbitol, maltose, lactose, glicose, frutose e galactose, sacarose e polímeros de sacarose, por exemplo, dextrana ou combinações dos mesmos.

[0053] Em uma modalidade adicional, a composição de fármaco semissólida pode compreender um sal. O sal pode ser selecionado dentre o grupo que consiste em fosfato de sódio, fosfato de potássio, cloreto de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, acetato de sódio ou acetato de potássio e combinações dos mesmos. Os sais ou combinação de sais podem ser formulados para fornecer pH e osmolalidade fisiologicamente aceitáveis. A combinação de sais também pode ser solução salina tamponada de fosfato.

[0054] Em uma modalidade adicional, a composição que contém fármaco pode compreender um polímero anfifílico. O polímero anfifílico pode ser selecionado dentre gelatina, colágeno, glicosaminoglicano, celulose, celulose quimicamente modificada, dextrana, alginato, quitina e quitina quimicamente modificada. Preferencialmente, o composto anfifílico pode ser uma substância polimérica hidrofílica natural ou sintética. O composto pode ser adequadamente biocompatível e/ou biodegradável. Materiais exemplificativos incluem polivinilpirrolidona, por exemplo, polivinilpirrolidona não reticulada (por exemplo, de peso molecular 30.000 a 400.000), hidroxipropilcelulose com um peso molecular de 100.000 a 4.000.000, carboximetilcelulose de sódio (por exemplo, não

reticulada, por exemplo, peso molecular típico 90.000 a 700.000) e/ou carboximetilcelulose de cálcio, amido de carboximetila, copolímero de metacrilato de potássio e divinilbenzeno, hidroxipropilmetilcelulose com um peso molecular entre 2.000 e 4.000.000, polietilenoglicóis de peso molecular diferente, preferencialmente, entre 200 e 15.000 (mais preferencialmente 1.000 e 15000) e polioxietilenos de peso molecular até 20.000.000 (mais preferencialmente 400.000 a 7.000.000), carboxivinilpolímeros, poloxâmeros (copolímero de polioxietileno e polioxipropileno), álcoois polivinílicos, glucanos (glucanas), carrageninas, escleroglucanos (escleroglucanas), mananos, galactomananos, gelanas, xantanas, ácido algínico e derivados (por exemplo, alginato de sódio ou cálcio, alginato de propilenoglicol), poliaminoácidos (por exemplo, gelatina), copolímero de éter metilvinílico/anidrido maleico, carboximetilcelulose e derivados (por exemplo, carboximetilcelulose de cálcio), etilcelulose, metilcelulose, amido e derivados de amido, alfa, beta ou gama ciclodextrina, e derivados de dextrina (por exemplo, dextrina) em geral. O composto anfifílico pode atuar, portanto, como um polímero de liberação controlada que é uma substância polimérica que tem capacidade para alcançar liberação controlada (CR).

[0055] Em uma modalidade adicional, a composição que contém fármaco pode compreender um lipídeo, um ácido graxo ou um conjugado de lipídeo selecionado dentre o grupo que consiste em ácido cáprico, ácido erúcico, 1,2- dinervonoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dinervonoil-sn-glicero-3-fosfocolina e 1,2-dipentadecanoil-sn-glicero-3-fosfocolina.

[0056] Em uma modalidade, a composição de fármaco compreende um fármaco na quantidade de 0,5% em peso a 70,0% em

peso, um polímero biodegradável na quantidade de 3,0% em peso a 80,0% em peso, um excipiente solúvel, biodegradável ou bioerodível na quantidade de 0,3% em peso a 90,0% em peso, um agente de volume em uma quantidade de 5,0% em peso a 50,0% em peso e um auxiliar de reconstituição na quantidade de 0,1% em peso a 45,0% em peso.

[0057] Em uma modalidade, a composição de fármaco compreende dexametasona, copolímero de ácido polilático e glicólico, ácido hialurônico, manitol, trealose e fosfato de sódio.

[0058] As partículas de agente ativo podem estar na forma de uma faixa de tamanho selecionada de cristais do agente ativo. As partículas de agente ativo podem estar na forma de microesferas através da fabricação do agente ativo na forma de partículas esféricas ou através da formulação do agente ativo com um polímero e microesferas de fabricação a partir da combinação. Agente ativo que contém microesferas pode ser fabricado através de qualquer um dos meios conhecidos para fabricação de microesfera, tal como através de secagem por pulverização, emulsão ou coacervação. O uso de um polímero não tóxico para reter o agente ativo dentro das microesferas permite a adaptação da taxa de liberação de agente ativo pela composição de polímero, teor de agente ativo e tamanho das microesferas. Microesferas com um teor de agente ativo de 0,5% em peso a 70,0% em peso podem fornecer liberação apropriada. Em algumas modalidades, a % em peso pode ser de 5,0% em peso a 50,0% em peso, 10,0% em peso a 45,0% em peso, 15,0% em peso a 45,0% em peso, 20,0% em peso a 40,0% em peso, 25,0% em peso a 35,0% em peso. O uso de polímeros da solubilidade selecionada permite que ambos agentes ativos solúveis em água e insolúveis

em água sejam incorporados em microesferas. Polímeros adequados incluem, porém, sem limitação, polímeros solúveis em água não tóxicos, tais como polivinilpirrolidona, co-vinilacetato de polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, polietilenoglicol e óxido de polietileno, polímeros biodegradáveis, tais como poli-hidroxibutirato, polidioxanona, poliortoéster, policaprolactona, copolímeros de policaprolactona, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido polilático e glicólico, copolímeros de ácido polilático e glicólico e óxido de etileno, e polímeros biológicos, tais como gelatina, colágeno, glicosaminoglicanos, celulose, celulose quimicamente modificada, dextrana, alginato, quitina e quitina quimicamente modificada.

[0059] Em particular, para agentes ativos hidrofóbicos, constatou-se que microesferas na faixa de tamanho de 1 a 50, 2 a 25, 2 a 20, 2 a 15 ou 3 a 14 de diâmetro volumétrico médio em microns compostas por copolímeros de ácido polilático e glicólico com uma estequiometria de lactato para glicólico (L para G) de 75:25 e 85:15 fornecem meia vida de liberação na faixa de 12 a 80 semanas em teste de laboratório. O pequeno diâmetro das microesferas permite a injeção através de agulhas e cânulas de pequeno calibre para administração minimamente invasiva de um agente ativo. Em outra modalidade, a estequiometria de L para G é de 50:50 ou 65:35.

[0060] Com microesferas de distribuição de tamanho relativamente estreita, por exemplo, um coeficiente de variação na faixa de 10% a 25%, a taxa de liberação de fármaco pode ser ajustada pelo tamanho de microesfera médio. A seleção e forma de polímero do agente ativo nas microesferas, tal como dispersão sólida amorfa ou cristalina, fornece uma faixa geral

de liberação que pode ser adaptada de maneira eficaz pelo uso de seleção de tamanho de microesfera.

[0061] Alternativamente, partículas de agente ativo de formato aproximadamente esférico ou outros formatos uniformes podem ser preparadas através da moagem de partículas de agente ativo maiores ou através de cristalização controlada. Partículas de agente ativo e microesferas que contêm agente ativo também podem ser individualmente revestidas com uma camada polimérica para formar partículas de agente ativo com um revestimento de superfície externa ou revestimento de barreira. Os revestimentos podem compreender polímeros solúveis em água não tóxicos que incluem, porém, sem limitação, polivinilpirrolidona, co-vinilacetato de polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, polietilenoglicol e óxido de polietileno, polímeros biodegradáveis, tais como poli-hidroxibutirato, polidioxanona, poliortoéster, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido polilático e glicólico, copolímeros ácido polilático e glicólico terminados em ácido, copolímeros ácido polilático e glicólico e óxido de etileno, copolímeros ácido polilático e polietilenoglicol, policaprolactona, copolímeros de policaprolactona e copolímeros de policaprolactona e polietilenoglicol, e materiais biológicos, tais como gelatina, colágeno, glicosaminoglicanos, celulose, celulose quimicamente modificada, dextrana, alginato, quitina, quitina quimicamente modificada, lipídeos, ácidos graxos e esteróis.

[0062] Em uma modalidade, a pluralidade de partículas que contêm agente ativo é formada em uma composição semissólida que flui mediante aplicação de pressão de injeção, porém, uma vez administrada no tecido, forma um material

semissólido na localização de entrega. Uma forma semissólida com uma alta concentração das partículas que contêm agente ativo, na faixa de 70 a 200 mg por ml, fornece a habilidade de entregar quantidades suficientes do agente ativo para fornecer uma entrega prolongada de níveis terapêuticos. A habilidade de administrar a composição através de uma agulha ou cânula de pequeno calibre é auxiliada pelo uso de microesferas ou partículas esféricas para minimizar agregação durante injeção. A habilidade de injetar um semissólido com alta concentração de partículas é permitida com o uso de excipientes que suspendem as partículas em uma formulação semissólida ou aquosa, porém, também fornecem propriedades viscoelásticas para promover fluxo de partículas durante injeção. Excipientes viscoelásticos adequados incluem polietilenoglicol, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona de alto peso molecular e polímeros biológicos, tais como lipídeos poliméricos, ácido hialurônico e sulfato de condroitina. Excipientes viscoelásticos na faixa de concentração de 0,3% em peso a 90% em peso dependente da seleção de polímero e peso molecular fornecem composições semissólidas injetáveis. Em uma modalidade, o semissólido é formulado com 70 a 200 mg por ml de microesferas e uma mistura de excipiente que compreende um excipiente viscoelástico e um tampão fisiológico. Em uma modalidade, o material semissólido compreende um excipiente que passa por dissolução, biodegradação ou bioerosão no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar após a injeção. Dissolução do material semissólido após a injeção pode resultar em migração no espaço supracoroidal.

[0063] Em uma modalidade, a pluralidade de partículas que contêm agente ativo é formada em um sólido ou

semissólido com um excipiente solúvel, biodegradável ou bioerodível. Excipientes adequados incluem, porém, sem limitação, polímeros solúveis em água não tóxicos, tais como polivinilpirrolidona, co-vinilacetato de polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, polietilenoglicol e óxido de polietileno, celulose quimicamente modificada, alginato, ácido hialurônico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatina ou alginato de sódio, polímeros biodegradáveis, tais como poli-hidroxibutirato, polidioxanona, poliortoéster, policaprolactona, copolímeros de policaprolactona, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido polilático e glicólico e copolímeros de ácido polilático e glicólico e óxido de etileno, e materiais biológicos, tais como gelatina, colágeno, glicosaminoglicanos, celulose, celulose quimicamente modificada, dextrana, alginato, quitina e quitina quimicamente modificada, materiais bioerodíveis, um composto anfifílico, um lipídeo, um ácido graxo ou um conjugado de lipídeo. A composição sólida ou semissólida pode ser formulada com uma mistura de diferentes excipientes. As partículas que contêm agente ativo são misturadas com o excipiente em um solvente ou diluente adequado, tal como água ou tampão fisiológico que dissolve ou forma uma dispersão do excipiente, porém, não extraem rapidamente o fármaco das partículas ou dissolvem as partículas. Em uma modalidade, uma composição semissólida é administrada como uma mistura, dispersão ou suspensão com um solvente. Em uma modalidade, a composição sólida ou semissólida é formada em um molde ou extrudada e deixada para secar para formar um sólido de dimensões desejadas para administração. Um formato alongado com um diâmetro externo dimensionado para encaixar no lúmen de



uma cânula ou agulha de diâmetro pequeno, calibre 20 ou menor, que corresponde ao diâmetro de 0,60 mm (0,02 polegada) ou menor, é ideal para administração da composição sólida ou semissólida formada. Em uma modalidade, a composição sólida ou semissólida formada tem um diâmetro externo dimensionado para encaixar no lúmen de uma cânula ou agulha de calibre 25 ou menor, que corresponde a um diâmetro de 0,26 mm (0,01 polegada) ou menor. Em uma modalidade, a composição sólida ou semissólida formada tem um diâmetro externo dimensionado para encaixar no lúmen de uma cânula ou agulha de calibre 27 ou menor, que corresponde a um diâmetro de 0,20 mm (0,008 polegada) ou menor.

[0064] Em uma modalidade, a composição semissólida é seca, tal como através de liofilização ou secagem pelo ar, para reidratação antes da administração. A composição semissólida pode ter excipientes para auxiliar a reconstituição, tais como sais, açúcares, polímeros solúveis em água e tensoativos. Para formulações de liofilização, o uso de agente de volume, tal como sacarose, manitol, glicina, povidona ou dextrana, auxilia a produção de um produto liofilizado solto com grandes canais ou poros para aprimorar a velocidade de reconstituição. Antes da liofilização, o agente de volume pode estar na faixa de concentração de 1,0% em peso a 20,0% em peso, 1,0% em peso a 10,0% em peso na mistura de excipiente. A composição seca final pode ter um agente de volume na faixa de 5 a 50% em peso. Excipientes para aumentar a reconstituição da composição liofilizada para atuar como auxiliares de reconstituição, tais como tensoativos, sais, açúcares ou trealose podem ser adicionados antes do congelamento e liofilização. A composição seca final pode ter um auxiliar de reconstituição na faixa de, 0,1% em peso a 45,0%

em peso, 0,1% em peso a 20,0% em peso, 1,0% em peso a 15,0% em peso ou 2,0% em peso a 10,0% em peso. Em uma modalidade, a composição semissólida compreende microesferas que contêm um agente ativo, um polímero viscoelástico, um agente de volume e tampão fisiológico que é liofilizado para produzir um produto seco para aprimorar estabilidade de vida útil. A composição pode ser reconstituída com água ou um tampão fisiológico imediatamente antes do uso. Em uma modalidade, a composição semissólida compreende microesferas que contêm um agente ativo, um polímero viscoelástico e um agente de volume que é liofilizado para produzir um produto seco para aprimorar estabilidade de vida útil. A composição pode ser reconstituída com água ou um tampão fisiológico imediatamente antes do uso. Em uma modalidade, a composição pode conter, adicionalmente, um excipiente para reconstituição de velocidade, tal como trealose. A combinação dos componentes deve ser cuidadosamente equilibrada para fornecer a estabilidade física para liofilizar a composição sem agregação de partícula, rápida reidratação, propriedades físicas para fornecer estabilidade reconstituída sem agregação de partícula, propriedades de fluxo para administração através de um pequeno lúmen enquanto fornece também osmolalidade fisiologicamente compatível, geralmente na faixa de 250 a 450 mOsM, e pH, geralmente na faixa de 7 a 8.

[0065] Em uma modalidade, as partículas que contêm agente ativo são dimensionadas menores que o diâmetro interno da cânula para permitir embalagem estreita das partículas dentro de um sólido formado ou semissólido para aprimorar as propriedades mecânicas. Tais partículas que contêm agente ativo teriam um diâmetro médio na faixa de 5 a

100 microns, por exemplo, 10 microns a 50 microns, e podem compreender uma mistura de diâmetros para facilitar embalagem estreita. O diâmetro médio ou mediano das partículas pode estar na faixa de 1 microns a 100 microns, por exemplo, 2 microns a 50 microns, 3 microns a 40 microns, 3 microns a 30 microns ou 3 microns a 20 microns.

[0066] A dispersão e migração das partículas que contêm agente ativo são desejadas para promover uma distribuição uniforme das partículas no olho. A dissolução do excipiente e liberação resultante de partículas que contêm agente ativo pode ser disparada pela absorção de fluido a partir do espaço de tecido, por exemplo, devido ao ambiente iônico, dissolução de um excipiente ou à temperatura do ambiente. Em uma modalidade, o excipiente compreende um lipídeo ou ácido graxo com uma temperatura de fusão entre temperatura ambiente e a temperatura do espaço de tecidos oculares, aproximadamente 37 graus centígrados (por exemplo, uma temperatura de fusão entre 21 e 37 graus centígrados, entre 25 e 37 graus centígrados, ou entre 30 e 35 graus centígrados). A taxa de liberação das partículas individuais que contêm agente ativo a partir da composição sólida ou semissólida pode ser adaptada pela adição de agentes hidrofílicos ou anfifílicos que aumentam a taxa de dissolução dos excipientes da composição sólida ou semissólida. A liberação das partículas que contêm agente ativo pode ocorrer durante horas, dias ou semanas, dependendo da quantidade e da composição do material para administração. Por exemplo, um máximo (ou mínimo, dependendo da formulação) de 50% das partículas que contêm agente ativo pode ser liberado após 1 hora, 6 horas, 12 horas, 1 dia, 3 dias ou 1 semana.

[0067] A composição sólida ou semissólida pode ser executada pelo ambiente iônico do espaço de tecido para fornecer dissolução, conforme pode ser fornecido pelos polímeros ionicamente reticulados, tal como alginato de sódio. A composição sólida ou semissólida pode ser disparada para dissolução no espaço de tecido pela temperatura, tal como com lipídeos e ácidos graxos com uma temperatura de transição de fundição maior que a temperatura ambiente, aproximadamente 20 graus centígrados, e menor ou igual à temperatura dentro do espaço de tecido ocular, aproximadamente 37 graus centígrados. Tais lipídeos e ácidos graxos incluem, porém, sem limitação, ácido cáprico, ácido erúgico, 1,2-dinervonoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina e 1,2-dipentadecanoil-sn-glicero-3-fosfocolina e misturas dos mesmos.

[0068] Devido ao pequeno tamanho das partículas que contêm agente ativo, a liberação de agente ativo das partículas pode ser muito rápida para fornecer efeito de agente ativo prolongado após a administração no olho. É um objetivo da invenção fornecer partículas que contêm agente ativo com cinéticas de liberação prolongada (isto é, formulações de liberação controlada). Em uma modalidade, o agente ativo é incorporado em uma matriz de polímero que cria uma trajetória de difusão fraca para o fármaco, desse modo, se retarda a liberação de agente ativo em comparação com o agente ativo sem uma matriz de polímero. Em uma modalidade, a partícula que contém agente ativo é revestida com uma barreira, tal como um polímero ou outro composto. O material de barreira tem, tipicamente, propriedades químicas diferentes do agente ativo, de modo que o agente ativo não seja prontamente solúvel através

do revestimento de barreira e seja retardado na liberação de agente ativo em comparação com a partícula que contém agente ativo sem um revestimento de barreira. Um método para seleção do revestimento de barreira é um material com um coeficiente de divisão ou  $\log P$  diferente do agente ativo, com uma diferença aumentada que fornece uma barreira aumentada para liberação de agente ativo. Em uma modalidade, as partículas individuais de um agente ativo são revestidas com um revestimento de barreira de solubilidade em água aumentada ou  $\log P$  diminuído em comparação com o agente ativo, para formar um revestimento de barreira em cada partícula. Em uma modalidade, o revestimento de barreira tem um coeficiente de divisão maior que o fármaco ou menor solubilidade em água que o fármaco. Em outra modalidade, o revestimento de barreira tem um coeficiente de divisão menor que o fármaco ou maior solubilidade em água que o fármaco. Materiais de barreira podem incluir, porém, sem limitação, polímeros solúveis em água não tóxicos que incluem, polivinilpirrolidona, co-vinilacetato de polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, polietilenoglicol e óxido de polietileno, polímeros biodegradáveis, tais como, copolímeros de poliortoéster e óxido de etileno, copolímeros de ácido polilático e glicólico terminados em ácido, copolímeros de ácido polilático e glicólico e óxido de etileno, copolímeros de ácido polilático e polietilenoglicol e copolímeros de policaprolactona e polietilenoglicol, e materiais biológicos, tais como gelatina, colágeno, glicosaminoglicanos, celulose, celulose quimicamente modificada, dextrana, alginato, quitina e quitina quimicamente modificada. Em uma modalidade, as partículas individuais de um agente ativo são revestidas com um revestimento de barreira de

solubilidade em água diminuída ou log P aumentado em comparação com o agente ativo para formar um revestimento de barreira em cada partícula que inclui, porém, sem limitação, polímeros biodegradáveis, tais como poli-hidroxibutirato, polidioxanona, poliortoéster, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido polilático e glicólico, copolímeros de ácido polilático e glicólico terminados em ácido, copolímeros de ácido polilático e glicólico e óxido de etileno, copolímeros de ácido polilático e polietilenoglicol, policaprolactona, copolímeros de policaprolactona e copolímeros de policaprolactona e polietilenoglicol, e materiais biológicos, tais como quitina quimicamente modificada, lipídeos, ácidos graxos e esteróides. Em uma modalidade, o lipídeo ou ácido graxo compreende ácido cáprico, ácido erúico, 1,2-dinervonoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina ou 1,2-dipentadecanoil-sn-glicero-3-fosfocolina. Partículas de agente ativo podem ser revestidas através de qualquer um dos meios conhecidos para revestimento de partícula, por exemplo, secagem por pulverização, pulverização eletrostática ou deposição química. Em uma modalidade, mostrado esquematicamente na Figura 14 e Figura 14A, o material semissólido ou sólido formado 54 compreende uma pluralidade de partículas de agente ativo 53 encapsuladas ou revestidas com um material de barreira 54, tal como um polímero solúvel ou outro revestimento, para modificar as características de liberação de agente ativo e/ou as propriedades mecânicas.

[0069] Embora o agente ativo da composição esteja contido, principalmente, na pluralidade de partículas, algum agente ativo também pode ser formulado no excipiente. O agente ativo no excipiente pode atuar para evitar ou limitar extração

ou difusão de agente ativo a partir das partículas durante processamento ou armazenamento. O agente ativo no excipiente também pode atuar para fornecer um componente de rápida liberação à formulação de agente ativo para iniciar efeito terapêutico do agente ativo enquanto permite que o agente ativo nas partículas forneça uma liberação prolongada para manter o efeito de tratamento.

[0070] Em uma modalidade, a composição de agente ativo compreende um agente ativo e um excipiente que compreende um material biodegradável ou bioerodível. O material biodegradável ou bioerodível pode ser compreendido por, por exemplo, porém, sem limitação, poli-hidroxibutirato, polidioxanona, poliortoéster, policaprolactona, copolímero de policaprolactona, copolímero policaprolactona e polietilenoglicol, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímero de ácido polilático e glicólico, copolímero de ácido polilático e glicólico terminado em ácido, ou copolímero de ácido polilático e glicólico e óxido de etileno, gelatina, colágeno, glicosaminoglicano, celulose, celulose quimicamente modificada, dextrana, alginato, quitina, quitina quimicamente modificada, lipídeo, ácido graxo ou esterol. O agente ativo pode ser distribuído no material biodegradável ou bioerodível como uma dispersão sólida amorfa. O agente ativo pode ser distribuído no material biodegradável ou bioerodível como uma pluralidade de cristais. O agente ativo pode ser distribuído no material biodegradável ou bioerodível tanto como uma dispersão sólida amorfa quanto como cristais. A composição de agente ativo pode estar em formato de um corpo sólido alongado ou um semissólido para administração no espaço de tecido ocular. Após a colocação no tecido, a liberação do agente ativo

a partir da composição permite que o agente ativo se difunda nos tecidos do olho e pode ser auxiliada pelo fluxo de fluido no espaço de tecido. No caso em que o agente ativo está na forma de uma dispersão amorfa sólida, o material biodegradável ou bioerodível é selecionado para fornecer as características de carregamento e liberação de agente ativo desejadas do agente ativo. No caso em que o agente ativo está na forma de cristais distribuídos, a quantidade de agente ativo, as características de material biodegradável ou bioerodível e a forma de cristal do agente ativo podem ser selecionadas para fornecer as características de carregamento e liberação de agente ativo desejadas. Os cristais de agente ativo também podem ser revestidos com um excipiente para reduzir a taxa de liberação de agente ativo da composição. No caso em que a liberação de agente ativo é iniciada através do contato com umidade no ambiente de tecido hidratado, a composição de agente ativo é administrada como uma composição sólida seca ou como uma formulação liofilizada que é reconstituída imediatamente antes do uso. Em uma modalidade, a composição tem uma liberação estendida do agente ativo. A eluição de agente ativo a partir da composição pode ter uma meia vida na faixa de 14 a 360 dias, 21 a 270 dias, 30 a 180 dias, ou 60 a 90 dias.

[0071] Uma variedade de fármacos como agentes ativos pode ser entregue pela presente invenção no olho para o tratamento de doenças oculares e afecções que incluem inflamação, infecção, degeneração macular, degeneração retiniana, neovascularização, vitreorretinopatia proliferativa, glaucoma e edema. Fármacos úteis incluem, porém, sem limitação, esteroides, agentes anti-inflamatórios não esteroides, agentes anti-histamínicos, antibióticos,



inibidores de VEGF, inibidores de PDGF, agentes alfa anti-TNF, inibidores de mTOR, análogos de prostaglandina, terapias celulares, agentes neuroprotetores, agentes anti-hipertensivos, anti-histamínicos, aminoesteróides e terapêutica à base de ácido nucleico. Os fármacos podem estar na forma de soluções, suspensões, géis, semissólidos, microesferas, sólidos formados ou implantes solúveis.

[0072] Em uma modalidade, a composição de agente ativo é pré-carregada no dispositivo antes do uso durante o tempo de fabricação. Em uma modalidade, a composição de agente ativo é carregada no dispositivo pelo usuário imediatamente antes do uso. A fonte de força para fornecer uma força de posicionamento na cânula pode ser ativada imediatamente antes do, ou simultaneamente com o uso. Em uma modalidade, a ativação é alcançada por um mecanismo para pré-carregar o elemento de força, tal como comprimir uma mola, a partir do exterior do dispositivo, tal como através de um manípulo proximal móvel fixado no êmbolo. Em uma modalidade, a fonte de força é pré-carregada durante a fabricação e a força pré-carregada é estabilizada por meio de um mecanismo de parada. Antes do, ou simultaneamente com o uso, o mecanismo de parada é liberado, desse modo, se coloca a força de posicionamento na cânula antes do contato ou penetração no olho e o posicionamento de cânula é disparado pelo avanço da agulha no olho.

[0073] Conforme notado, uma variedade de fármacos como agentes ativos pode ser entregue pela presente invenção no olho para o tratamento de uma variedade de doenças oculares e afecções que incluem inflamação, câncer, infecção, degeneração macular, degeneração retiniana, neovascularização, vitreorretinopatia proliferativa, glaucoma e edema. Fármacos

úteis incluem, porém, sem limitação, esteroides, tais como corticosteroides que incluem dexametasona, fluocinolona, loteprednol, difluprednato, fluorometolona, prednisolona, medrisona, triancinolona, betametasona e rimexolona; dipropionato de beclometasona, budesenida, dipropionato de fluticasona, furoato de mometasona ou ciclesonida; agentes anti-inflamatórios não esteroides, tais como derivados de ácido salicílico, indolacético, arilacético, arilpropionico e enólico que incluem bromfenac, diclofenac, flurbiprofeno, trometamina de cetorolac e nepafenac; agentes anti-histamínicos que incluem cetirizina, loratadina, Fexofenadina HCl, olopatadina, alcaftadina, epinastina ou cetotifeno; antibióticos que incluem azitromicina, bacitracina, besifloxacin, ciprofloxacina, eritromicina, gatifloxacina, gentamicina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, sulfacetamida e tobramicina; inibidores de VEGF, tais como inibidores de tirosina quinase, anticorpos para VEGF, fragmentos de anticorpo para VEGF, proteínas de fusão de ligação de VEGF; inibidores de PDGF, anticorpos para PDGF, fragmentos de anticorpo para PDGF, proteínas de fusão de ligação de PDGF; agentes alfa anti-TNF, tais como anticorpos para TNF-alfa, fragmentos de anticorpo para TNF-alfa e proteínas de fusão de ligação de TNF que incluem infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe; inibidores de mTOR, tais como sirolimo, análogos de sirolimo, Everolimo, Tensirolimo e inibidores de mTOR quinase; terapias celulares, tais como células mesenquimais ou células transfectadas para produzir um agente terapêutico; agentes de glaucoma, tais como análogos de prostaglandina, beta bloqueadores, alfa agonistas, inibidores de anidrase carbônica

e inibidores de rho quinase; agentes de oncologia, tais como melfalam, topotecam, metotrexato, rituximabe, carboplatina e 5-FU; agentes neuroprotetores, tais como antioxidantes, inibidores de calcineurina, inibidores de NOS, moduladores de sigma-1, antagonistas de AMPA, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores de DNA girase, inibidores de DNA polimerase, inibidores de RNA polimerase e inibidores de histona-deacetilases; agentes anti-hipertensivos, tais como análogos de prostaglandina, beta bloqueadores, alfa agonistas e inibidores de anidrase carbônica; aminoesteróides, tais como esqualamina; anti-histaminas, tais como antagonistas de receptor H1 e antagonistas de receptor de histamina H2; proteínas terapêuticas e terapêutica à base de ácido nucleico, tal como vetores genéticos, terapêutica de edição genética, plasmídeos, mRNA terapêutico, RNA-guia e siRNA.

[0074] Em uma modalidade, a composição de fármaco pode estar adequadamente presente em uma forma substancialmente seca e pode ser considerada como livre de água. A composição de fármaco pode ser seca com o uso de qualquer processo geralmente conveniente que inclui liofilização. A composição de fármaco pode ser considerada como anidra após secagem, porém, não se exclui que uma pequena quantidade de umidade residual possa estar presente.

[0075] Em outro aspecto, uma formulação farmacêutica que compreende a composição de fármaco e um diluente farmacêuticamente aceitável é fornecida. O diluente farmacêuticamente aceitável pode compreender sal para fornecer osmolalidade e pH fisiologicamente aceitáveis para a composição de fármaco preparada com o diluente. O diluente farmacêuticamente aceitável pode conter um auxiliar de

reconstituição para promover rápida reconstituição da composição de fármaco em forma seca.

[0076] Em um aspecto adicional, uma forma de dosagem unitária que compreende a formulação farmacêutica é fornecida.

[0077] Em outro aspecto é fornecido um kit de partes que compreende a composição de fármaco e um diluente farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade é fornecido adicionalmente um dispositivo de canulação. Também é fornecido um kit de partes que compreende uma formulação farmacêutica e um dispositivo de canulação.

[0078] Também é fornecido um aspecto de um método para preparar uma formulação farmacêutica ou uma forma de dosagem unitária que compreende misturar a composição de fármaco e um diluente farmacêuticamente aceitável.

[0079] Em outro aspecto é fornecido um método de tratamento de uma doença ou afecção.

[0080] Em uma modalidade, o método de tratamento de uma doença ou afecção compreende entrega de uma composição de fármaco em uma região afetada que compreende: administrar a composição de fármaco a um indivíduo que necessita da mesma.

[0081] Em uma modalidade, a doença ou afecção é inflamação ou infecção. A inflamação pode ser selecionada dentre o grupo que consiste em sinusite, osteoartrite, artrite reumatóide, inflamação das juntas, rinite ou inflamação pós-operatória.

[0082] Em outra modalidade, a doença ou afecção é uma doença ou afecção ocular. A doença ou afecção ocular pode ser selecionada dentre o grupo que consiste em blefarite, conjuntivite alérgica, degeneração macular, degeneração da

retina, neovascularização, vitreorretinopatia proliferativa, glaucoma, tumor ocular, uveíte ou edema.

[0083] Em uma modalidade, o método para o tratamento de uma doença ou afecção ocular compreende entrega da composição de fármaco no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar de um olho que compreende: administrar a composição de fármaco a um indivíduo que necessita da mesma.

[0084] Em uma modalidade adicional, o método compreende administrar a composição de fármaco ou a forma de dosagem unitária através de uma agulha, cânula ou dispositivo de canulação. Em uma modalidade, a forma de dosagem unitária é adaptada para inserção no dispositivo de canulação.

[0085] Em outra modalidade, o método compreende preparar a composição de fármaco misturando-se com um diluente farmacologicamente aceitável antes da administração.

[0086] Em um aspecto adicional, o método para o tratamento de uma doença ou afecção compreende: preparar a formulação farmacêutica ou a forma de dosagem unitária antes da administração; e administrar a formulação farmacêutica ou dosagem unitária com o uso de um dispositivo de canulação.

[0087] Em outro aspecto é fornecida uma composição de fármaco para uso no tratamento de uma doença ou afecção.

[0088] Em uma modalidade, a doença ou afecção é inflamação ou infecção. A inflamação pode ser selecionada dentre o grupo que consiste em sinusite, osteoartrite, artrite reumatoide, inflamação de articulação, rinite e inflamação pós-operatória ou uma combinação das mesmas.

[0089] Em uma modalidade, a doença ou afecção é uma doença ou afecção ocular. A doença ou afecção ocular pode

ser selecionada dentre o grupo que consiste em blefarite, conjuntivite alérgica, degeneração macular, degeneração da retina, neovascularização, vitreorretinopatia proliferativa, glaucoma, tumor ocular, uveíte ou edema.

[0090] Em uma modalidade da invenção, é fornecida a composição de fármaco da invenção para uso em medicina, em particular, para uso em medicina ocular. Em uma modalidade adicional da invenção, é fornecida a composição de fármaco da invenção para uso no tratamento de uma doença ou afecção ocular. A doença ou afecção ocular pode ser inflamação, infecção, degeneração macular, degeneração retiniana, neovascularização, vitreorretinopatia proliferativa, glaucoma, uveíte, um tumor ou edema ocular. Em algumas modalidades, a composição de fármaco é administrada por entrega através de uma cânula, em particular uma cânula colocada pelo dispositivo de canulação da presente invenção.

[0091] Em uma modalidade é fornecido um método para tratar uma doença ou afecção ocular através da administração de uma composição de fármaco por um dispositivo de canulação da presente invenção no olho, por exemplo, no espaço supracoroidal ou no espaço supraciliar. A composição de fármaco pode se dissolver ou transformar em uma pluralidade de partículas que contêm fármaco que migram do sítio de administração (por exemplo, o espaço supracoroidal ou espaço supraciliar) após a administração. A doença ou afecção ocular pode ser inflamação, infecção, degeneração macular, degeneração retiniana, neovascularização, vitreorretinopatia proliferativa, glaucoma, um tumor ou edema ocular.

[0092] Em outra modalidade da invenção é fornecido um kit de partes que compreende o dispositivo de

canulação descrito no presente documento e a composição de fármaco da invenção. A composição de fármaco pode ser fornecida pré-carregada no dispositivo de entrega. Alternativamente, a composição de fármaco pode ser fornecida como uma forma de dosagem discreta adequada para inserção no dispositivo de entrega. Portanto, um kit também pode fornecer a composição de fármaco da invenção na forma de uma forma de dosagem discreta juntamente com o dispositivo de canulação.

[0093] O dispositivo descrito fornece canulação minimamente invasiva do espaço supracoroidal ou espaço supraciliar. Subsequente à canulação, o dispositivo pode ser usado para entregar um material para administração, tal como uma composição que contém agente ativo no espaço através da cânula. Em particular, o material para administração é um fluido, suspensão, composição que contém agente ativo semissólida ou sólida. O agente ativo pode ser uma substância que fornece um efeito terapêutico ou diagnóstico para tratamento de um olho. O agente ativo pode compreender um fármaco, um agente diagnóstico, agentes de terapia genética, células terapêuticas ou meios para reparo de tecido físico.

[0094] Colocação de uma cânula no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar de um olho fornece um meio para entregar uma composição que contém agente ativo em uma localização no espaço distante do sítio de penetração no tecido. O dispositivo de canulação da presente invenção permite que uma composição que contém agente ativo seja administrada e direcionada para a retina posterior de um sítio de acesso de tecido anterior, tal como a pars plana. O dispositivo de canulação também pode ser projetado e usado para entregar uma composição que contém agente ativo em um sítio específico no

olho para tratar uma afecção local, tal como um tumor.

[0095] O dispositivo de canulação compreende um cilindro alongado com uma agulha oca na extremidade distal e uma cânula que compreende um elemento tubular alongado, em que o lúmen da agulha serve como o reservatório para pelo menos uma porção do elemento tubular. O dispositivo também compreende um mecanismo de posicionamento para avançar a cânula através do lúmen de agulha e da porção distal da cânula fora da extremidade distal da agulha. O mecanismo pode estar mecanicamente acoplado na cânula por uma haste de pressionamento ou êmbolo entre a haste de pressionamento e a cânula. Alternativamente, a extremidade do mecanismo pode ser diretamente encaixada em uma seção da cânula. O mecanismo pode ser ativado manualmente por um dedo ao segurar o dispositivo, tal como com um atuador deslizante ou uma alavanca no corpo do dispositivo. A ativação manual permite o bom controle da velocidade e extensão de posicionamento da cânula pelo usuário.

[0096] Em uma modalidade, o dispositivo de canulação compreende um elemento de força, tal como uma mola ou reservatório de gás que fornece uma força para avançar ou posicionar a cânula através do lúmen de agulha e fora da extremidade distal da agulha em um espaço de tecido. O elemento de força pode estar mecanicamente acoplado na cânula por uma haste de pressionamento ou êmbolo entre a haste de pressionamento e a cânula. Alternativamente, a extremidade do elemento de força pode ser diretamente encaixada em uma seção da cânula. O elemento de força, êmbolo de elemento de força ou haste de pressionamento de elemento de força pode estar conectado à cânula por uma manga de interface ou outras formas de prisão. Antes do uso, a porção distal da cânula está dentro



da agulha e corpo do dispositivo de canulação. A cânula é configurada para se estender da ponta distal da agulha uma vez posicionada pelo elemento de força. A cânula tem um comprimento para permitir a extensão da extremidade distal da cânula a partir da ponta distal da agulha quando posicionada. A cânula é configurada com um comprimento posicionado a partir da ponta distal da agulha para o sítio de entrega destinado de uma composição que contém agente ativo. Em uma modalidade, o comprimento da cânula a partir da ponta distal da agulha no estado posicionado está na faixa de 2 mm (0,08 polegada) a 15 mm (0,6 polegada). Uma cânula de comprimento posicionado muito curto é útil para direcionar o material para administração em uma direção preferencial a partir do sítio de penetração de agulha. Em particular, um comprimento posicionado a partir da ponta distal da agulha na faixa de 5 mm (0,2 polegada) a 12 mm (0,5 polegada) permite que a cânula seja introduzida no olho na pars plana para evitar potencial danos na retina e colocar a ponta distal da cânula próxima à retina posterior para entregar um material para administração na porção mais visualmente importante do olho. A força de posicionamento pode ser ativada imediatamente após ou simultaneamente com o avanço da ponta de agulha no tecido. A ativação pode ser realizada através da liberação do elemento de força pelo usuário ou por um mecanismo na ponta distal do dispositivo.

[0097] A cânula é dimensionada com um diâmetro menor ou igual ao diâmetro interno do lúmen de agulha e está disposta de maneira deslizante no lúmen de agulha. A cânula tem uma extremidade proximal para receber a composição que contém agente ativo e uma ponta distal para entregar a composição que contém agente ativo. Em uma modalidade, a ponta

distal da cânula é configurada com um perfil arredondado para fornecer uma ponta atraumática para entrar no espaço de tecido sem penetração através dos tecidos subjacentes. O perfil arredondado pode ser criado por tratamento térmico da ponta distal da cânula, moldando-se diretamente a ponta distal, usinando-se a laser a ponta ou através de aplicação de material adicional na ponta distal. O material aplicado pode ser igual ao material de cânula em uma dispersão de solvente, um material diferente do material de cânula em uma dispersão de solvente ou um adesivo. A ponta distal atraumática também pode ser formada como um componente separado e fixado na extremidade distal da cânula por meios térmicos ou adesivos. Em uma modalidade, a extremidade distal da cânula é curvada ou flexionada em um ângulo quando não restringida. A cânula curvada ou flexionada é esticada quando colocada no lúmen da agulha, porém, recupera sua configuração não restringida uma vez posicionada a partir do lúmen da agulha, desse modo, se direciona a ponta de cânula em um ângulo a partir do eixo geométrico longo da agulha, geralmente na direção do chanfro de agulha. A curvatura ou flexão pode ser usada em combinação com meios para identificação da orientação de chanfro de agulha para direcionar a cânula para a área posterior do olho, na direção oposta aos tecidos subjacentes, ou ambos. A cânula pode ser curvada ao longo do comprimento inteiro ou curvada ou flexionada na porção distal da cânula. A cânula pode ter uma curvatura composta, tal como uma curva em um raio menor na extremidade distal em comparação com a curva na porção proximal da cânula.

[0098] Em uma modalidade, a cânula é iluminada para fornecer orientação visual da localização da cânula quando

nos espaços supracoroidal ou supraciliar. Constatou-se que uma cânula iluminada no espaço supracoroidal ou supraciliar é visível através da esclera e conjuntiva sobrepostas. No entanto, se a cânula está localizada no espaço intraocular, tal como no vítreo, a iluminação não é visível através dos tecidos sobrepostos. Uma saída de luz de 100 a 700 microwatts ( $\mu\text{W}$ ) a partir da cânula forneceu boa visibilidade da localização de cânula através da esclera e conjuntiva. A cânula pode ser iluminada acoplando-se uma fonte de luz a uma fibra óptica fixada no, ou dentro do lúmen da cânula que se estende para a extremidade distal da cânula. Em outra modalidade, a cânula é iluminada utilizando-se um material de cânula com um índice de refração que tem capacidade para fornecer reflexão interna total ou parcial, desse modo, se usa a cânula como uma fibra óptica sem o obstáculo da parede, diâmetro externo ou lúmen da cânula com uma fibra óptica separada. Em particular, o uso das paredes de cânula para conduzir luz ao longo do comprimento elimina uma fibra óptica dentro do lúmen, desse modo, se maximiza o diâmetro luminal eficaz e a habilidade em entregar agentes ativos, especialmente suspensões de agentes ativos que são sensíveis às irregularidades de trajetória de fluxo. O uso do material de cânula para conduzir luz pode ser aprimorado pelo uso de revestimentos refletivos ou de baixo índice de refração no exterior da cânula. Iluminação da cânula pode ser adaptada pelo uso de revestimentos e pela geometria de luz introduzida na cânula para iluminar apenas a extremidade distal da cânula, o comprimento inteiro da cânula ou áreas selecionadas da cânula. Em outra modalidade, a cânula é iluminada direcionando-se uma fonte de luz para a extremidade proximal da cânula e permitindo-se transmissão de luz ao longo

das paredes da cânula para a ponta distal para permitir que o usuário discrimine melhor a localização do comprimento inteiro da cânula. Alternativamente, a luz pode ser introduzida direcionando-se a luz em uma flexão aguda na porção proximal da cânula. A cânula também pode incorporar recursos para iluminar segmentos ou porções discretas da cânula com uma intensidade maior que as porções circundantes. Por exemplo, sulcos ou anéis texturizados podem ser incorporados na superfície externa de cânula que forneceria pontos claros. Esses pontos podem servir como marcadores de profundidade ou podem indicar quando a cânula foi completamente posicionada. Configurando-se a extremidade distal da cânula iluminada dentro do lúmen da agulha, a luz é projetada através do lúmen de agulha para fornecer uma luz projetada ou farol a partir da extremidade distal do dispositivo. O farol ilumina um ponto no tecido diretamente alinhado com a agulha para fornecer um alvo para confirmar a localização e fornecer orientação para o usuário. O alvo iluminado geralmente se torna menor conforme a ponta distal da agulha se aproxima da superfície de tecido, o que fornece orientação visual da distância para a superfície de tecido. Uma vez que o chanfro da agulha é inserido no tecido, o farol fica absorvido e não está mais visível na superfície do olho, o que indica que a cânula está posicionada para ativação do mecanismo de posicionamento. A extremidade distal da cânula é colocada na agulha de modo a estar localizada na, ou imediatamente proximal à extremidade proximal do chanfro de agulha. Uma distância de zero a 5 mm a partir da extremidade distal do chanfro de agulha até a extremidade distal da cânula é suficiente para fornecer uma função de farol e posicionamento responsivo da cânula. A fonte

de luz pode ser uma unidade separada e a saída de luz acoplada ao dispositivo de canulação e cânula através de um conector de fibra óptica. Alternativamente, a fonte de luz pode ser integrada ao dispositivo de canulação. A iluminação da cânula e observação da localização da cânula através dos tecidos sobrepostos durante ativação de posicionamento de cânula fornece controle e confiança na canulação do espaço de tecido desejado. A fonte de luz pode ser qualquer dispositivo emissor de luz, tal como uma fonte de luz de halogênio, fonte de luz de LED, ou fonte de luz de laser.

[0099] Em outra modalidade, o material para administração, tal como uma composição que contém agente ativo, é direcionado para a extremidade proximal da cânula a partir de um conector, tal como um conector Luer ou uma porta de injeção em comunicação com a extremidade proximal da cânula. O conector ou porta de injeção pode estar localizada no dispositivo ou fixada no dispositivo. Em outra modalidade, o material para administração, tal como uma composição que contém agente ativo, está localizado em um reservatório no corpo do dispositivo de canulação e uma trajetória para transferência do material para administração conecta o reservatório ao lúmen da cânula. O tamanho do reservatório pode ser configurado apropriadamente para o volume de material a ser entregue. O reservatório pode ser dimensionado para volumes de entrega na faixa de, por exemplo, 0,1 microlitros a 500 microlitros. O material para administração no reservatório pode ser entregue manualmente por um êmbolo ou por atuação de um elemento de força que atua em um êmbolo para mover um êmbolo no reservatório e fornecer uma força de entrega no material para administração. Para pequenos volumes de administração, o lúmen

da cânula também pode atuar como um reservatório para a composição que contém agente ativo. Para pequenos volumes de administração, o lúmen da cânula pode atuar como um reservatório para a composição que contém agente ativo e um êmbolo pode ser configurado para se mover distalmente no lúmen da cânula para fornecer uma força de entrega no material para administração.

[00100] Em algumas modalidades, a extremidade distal do dispositivo de canulação consiste em uma agulha exposta que contém pelo menos a porção distal da cânula flexível. O posicionamento da cânula é atuado simultaneamente com, ou após a inserção da agulha nos tecidos sobrepostos ao espaço de tecido-alvo desejado. Em uma modalidade, o posicionamento de cânula é realizado através de avanço manual da cânula por um mecanismo no dispositivo acoplado à porção proximal da cânula. Em outra modalidade, o posicionamento de cânula é realizado através de atuação de um elemento de força acoplado à porção proximal da cânula. A velocidade e extensão de posicionamento de cânula pode ser controlada pelo uso do mecanismo de avanço e atuação para permitir o posicionamento progressivo cuidadoso. O uso de uma cânula iluminada fornece orientação durante o posicionamento progressivo da cânula pelo usuário.

[00101] Em algumas modalidades, a extremidade distal do dispositivo de canulação consiste em um elemento distal que engloba a extremidade distal da agulha. O elemento distal funciona como uma interface de tecido com uma vedação distal presa na extremidade distal do dispositivo de canulação, desse modo, se veda o lúmen de agulha durante aplicação da força de posicionamento. A vedação distal é penetrável pela

ponta distal da agulha através da aplicação de pressão na superfície de tecido com a extremidade distal do dispositivo de canulação e o elemento distal penetrado se torna deslizável na agulha para permitir o avanço da agulha no tecido. A penetração da vedação distal abre uma trajetória para entrega da cânula a partir da extremidade distal da agulha. O dispositivo de canulação com um elemento de força é ativado antes da, ou simultaneamente com a penetração da vedação distal pela agulha e avanço da ponta de agulha nos tecidos. O mecanismo de posicionamento de auto atuação resultante garante a abertura da trajetória de entrega para a cânula imediatamente quando a agulha é colocada no tecido, independentemente da orientação e velocidade da inserção de agulha. O mecanismo de auto atuação permite simples operação com uma mão do dispositivo de canulação para administrar a cânula no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar de um olho.

[00102] Em uma modalidade, o elemento distal compreende uma interface de tecido e vedação distal montada em um alojamento distal tubular. O alojamento distal tubular é encaixado no exterior da agulha e pode ser vedado na superfície da agulha em algum ponto ao longo de seu comprimento. Em uma modalidade, o alojamento pode ser vedado por meio de um elemento elastomérico que é comprimido entre o alojamento e a agulha. O elemento elastomérico pode, portanto, ser anular. Em uma modalidade, o elemento elastomérico pode ser comprimido entre o alojamento e o corpo do dispositivo. O elemento elastomérico pode residir na, ou próximo à extremidade proximal do alojamento. Em uma modalidade, o elemento elastomérico serve como uma vedação entre o alojamento e a agulha. Em uma modalidade, o elemento elastomérico serve como um elemento ou

componente friccional que limita o deslocamento de alojamento na direção proximal para, desse modo, aplicar uma força contra a superfície de tecido através da interface de tecido conforme a agulha penetra os tecidos. Em algumas modalidades, o elemento distal compreende uma interface de tecido e uma vedação distal, e é fixado de maneira deslizante no exterior da agulha sem um alojamento distal. O elemento distal, que compreende uma interface de tecido com uma vedação distal, ou uma interface de tecido com uma vedação distal e um alojamento fixado, está fixado na ponta distal da agulha, porém, não é livremente móvel ou deslizável proximalmente a partir da extremidade da agulha devido à vedação distal. Após o dispositivo de canulação ser iniciado ou ativado para uso, a cânula está sob uma força de posicionamento a partir do elemento de força, porém, não pode se mover através da vedação distal. A interface de tecido é colocada na superfície do olho e o dispositivo é manualmente avançado, desse modo, se força a agulha através da vedação distal e, então, através da superfície externa do olho nos tecidos subjacentes. O elemento distal, após penetração da vedação distal, se torna proximalmente deslizável a partir da extremidade da agulha para reter a interface de tecido na, ou próximo à superfície do olho durante o avanço da agulha no tecido. Quando a ponta distal da agulha penetra através da vedação distal, a fonte de força imediatamente permite posicionamento da cânula a partir da ponta de agulha e no espaço de tecido.

[00103] Em uma modalidade, a interface de tecido e vedação distal são presas em um alojamento disposto ao redor da agulha. O alojamento pode ser compreendido por um elemento cilíndrico que é preso na extremidade distal do corpo do



dispositivo na extremidade proximal do alojamento. O alojamento pode conter elementos desmontáveis, distorcíveis ou deformáveis que permitem que a extremidade distal do alojamento se retraia de maneira deslizante ao longo da agulha, que, por sua vez, permite que a ponta de agulha penetre na vedação distal. Em algumas modalidades, o elemento distal é preso na ponta distal da agulha através de outros meios.

[00104] Em uma modalidade, o dispositivo de canulação compreende um cilindro alongado com uma agulha oca na extremidade distal, uma cânula a ser posicionada pelo menos parcialmente no lúmen de agulha e um elemento de força, tal como uma mola ou fonte de gás pressurizado, mecanicamente acoplado na cânula para posicionar a cânula. O posicionamento da cânula pode ser atuado manualmente ativando-se o elemento de força ou através da ação da penetração de agulha nos tecidos para colocar a cânula em um espaço de tecido quando a ponta distal do dispositivo alcança o espaço.

[00105] Em uma modalidade, a operação do mecanismo de dispositivo abre a trajetória para que a cânula se posicione a partir da ponta da agulha imediatamente depois da penetração da agulha através de uma vedação distal que ocorre imediatamente antes da entrada da agulha no tecido-alvo. Visto que a cânula está sob uma força de posicionamento antes da, ou simultaneamente com a penetração da vedação distal pela ponta de agulha, o posicionamento é disparado apenas através da colocação e subsequente avanço da agulha através da interface de tecido. Isso permite o controle preciso e automático da temporização da ação de posicionamento apenas devido a ponta de agulha entrar no tecido-alvo. O mecanismo auto atuado resultante evita a necessidade por um mecanismo de controle

separado, por exemplo, uma válvula ou gatilho no corpo do dispositivo de canulação e, portanto, permite posicionamento da cânula sem a necessidade de posicionamento especial dos dedos ou do uso de uma segunda mão. O dispositivo de canulação permite, desse modo, que a canulação seja realizada com uma única mão, o que permite que a outra mão do médico estabilize o olho ou realize outras ações para facilitar o procedimento que usa o dispositivo. O mecanismo de canulação de auto atuação também elimina a necessidade do usuário determinar quando começar o posicionamento, que é especialmente útil quando o espaço de tecido-alvo é difícil de localizar devido ao tamanho de alvo pequeno, falta de visualização e variabilidade anatômica, tal como o espaço supracoroidal ou espaço supraciliar.

[00106] O dispositivo de canulação permite o controle preciso da posição da agulha pelo usuário durante o uso. A agulha é fixada no corpo do dispositivo para permitir controle direto da ponta distal da agulha quando o dispositivo é segurado. Em modalidades nas quais a força de posicionamento é fornecida pelo elemento de força, a cânula não precisa ser segurada ou avançada pela mão que segura o dispositivo, o que permite que o dispositivo seja segurado e usado em uma posição natural altamente controlável, tal como com um instrumento de escrita ou bisturi. De modo geral, a agulha está disposta paralela ao corpo alongado ou cilindro do dispositivo.

[00107] Uma vez que a agulha é inserida no olho, a cânula não pode se estender ou posicionar a partir da ponta distal da agulha até que um espaço para aceitar a cânula seja alcançado pela extremidade distal da agulha. Tecido escleral, em particular, é muito resiliente e veda de maneira eficaz a

ponta de agulha durante a passagem da ponta de agulha para o espaço supracoroidal ou supraciliar, portanto, as propriedades únicas da esclera não permitem que a cânula entre na esclera. Uma vez que um espaço subjacente, tal como o espaço supracoroidal ou o espaço supraciliar, é alcançado pela ponta de agulha, a cânula tem capacidade para avançar para fora da agulha e ser posicionada no espaço. Através desse mecanismo, a cânula é direcionada para uma localização que pode aceitar a cânula na ponta distal da agulha. Subsequente ao posicionamento da cânula, um material para administração, tal como uma composição que contém agente ativo, pode ser entregue através do lúmen da cânula no olho. Em uma modalidade, a cânula é acoplada a um elemento de força para posicionamento. A ponta distal da agulha é avançada na superfície de um olho e quando o chanfro da agulha está dentro do olho, o elemento de força é ativado para colocar uma força de posicionamento na cânula. A agulha é mais avançada até que o espaço supracoroidal ou supraciliar seja alcançado pela ponta de agulha de maneira suficiente para que a cânula se auto posicione no espaço.

[00108] A cânula flexível do dispositivo de canulação é projetada com as propriedades mecânicas apropriadas com o módulo flexural adequado para permitir que a cânula flexione para avançar no espaço supracoroidal ou espaço supraciliar e com uma rigidez compressiva axial adequada para permitir avanço da cânula no espaço pelo mecanismo de posicionamento que atua em um segmento proximal da cânula. As propriedades mecânicas podem ser adequadamente adaptadas pela seleção do material de cânula e das dimensões de cânula. Adicionalmente, a cânula pode ter recursos para adaptar as propriedades mecânicas. Um elemento de reforço, tal como um

fio, pode ser colocado no lúmen ou parede da cânula para aumentar a força de encurvadura axial. A ponta distal da cânula também pode ser reforçada, por exemplo, com uma bobina ou revestimento para adaptar tanto a força de encurvadura quanto a flexibilidade da porção distal da cânula. A bobina pode ser fabricada a partir de metal ou polímeros de módulo alto, e colocada na superfície externa da cânula, na superfície interna da cânula ou dentro da parede da cânula. Em uma modalidade, a porção distal da cânula e da ponta de cânula é formada de um material mais mole ou mais flexível que a porção proximal da cânula para formar uma configuração de ponta mole. Uma porção distal de 1 mm a 3 mm em comprimento de um material mais mole acoplado a uma porção proximal mais rígida da cânula permite posicionamento através da agulha, sendo que a ponta distal mole minimiza a penetração no tecido e trauma durante o posicionamento nos espaços supracoroidal ou supraciliar. A cânula pode ser fabricada a partir de polímeros, tais como amida de bloco de poliéter (PEBA), poliamida, polímero de perfluoroalcoxi, polímero de etilenopropileno fluorado, copolímero de etilenotetrafluoroetileno, poliestireno de copolímero de etilenoclorotrifluoroetileno, politetrafluoroetileno, polivinilideno, polietileno, polipropileno, copolímeros de bloco de polietileno e propileno, poliuretano, tereftalato de polietileno, polidimetilsiloxano, copolímeros de polisiloxano, polivinilcloreto, poliéterimida e poli-imida. Para algumas aplicações, a cânula pode ser fabricada a partir de um metal flexível, tal como uma liga super elástica de níquel e titânio (Nitinol).

[00109] Com um comprimento e orientação de agulha

apropriados, o dispositivo pode ser usado para posicionar uma cânula e entregar materiais para administração no espaço subconjuntivo, espaço supracoroidal, espaço supraciliar e espaço subretiniano, espaço sub-Tenon, na cavidade vítrea ou na câmara anterior.

[00110] A agulha compreende um material rígido, com um diâmetro para permitir que a cânula passe através do lúmen da agulha, tipicamente na faixa de calibre 20 a calibre 40, por exemplo, menor que 0,9 mm (0,04 polegada) de diâmetro externo e 0,6 mm (0,02 polegada) de diâmetro interno), em que o comprimento da agulha é adequado para alcançar o espaço de tecido destinado. A agulha é fixada no corpo ou cilindro do dispositivo e geralmente não desliza ou se move em relação ao corpo para fornecer controle preciso da profundidade de agulha durante a penetração dos tecidos.

[00111] A ponta distal da agulha pode ser chanfrada ou afiada para auxiliar a penetração. O ângulo de chanfro pode ser projetado para facilitar a entrada em um alvo específico. Por exemplo, um chanfro curto com ângulo de chanfro de 18 graus pode ser usado para canulação em espaços mais estreitos, tais como o espaço subconjuntivo ou sub-Tenon. Uma agulha de chanfro média com ângulo de chanfro de 15 graus pode ser usada para canulação em espaços, tais como o espaço supracoroidal ou supraciliar. Chanfros mais longos, tais como um ângulo de chanfro de 12 graus, podem ser usados para canulação nas câmaras anterior ou posterior.

[00112] Em uma modalidade, o dispositivo incorpora um elemento distal e uma vedação distal com um chanfro complementar em um lúmen do elemento distal para fornecer aposição próxima da vedação distal com o chanfro de agulha. O

chanfro da agulha está em alinhamento com o chanfro em um lúmen do elemento distal. A porção mais distal do elemento distal pode ser plana ou chanfrada para auxiliar a orientação da agulha durante a penetração no tecido para ajudar a alcançar determinados espaços de tecido. Por exemplo, um tecido chanfrado que entra em contato com a superfície do elemento distal pode auxiliar o alvejamento de canulação nos alvos de tecido com menos profundidade, tais como o espaço subconjuntivo, espaço sub-Tenon e em algumas regiões do espaço supracoroidal. O ângulo do tecido que entra em contato com a superfície do elemento distal pode estar na faixa de 90 graus, a partir do eixo geométrico do elemento distal para inserção perpendicular, a 15 graus, a partir do eixo geométrico. O dispositivo pode incorporar um guia na ponta distal para auxiliar a inserção angulada da agulha no olho em um ângulo selecionado. O guia pode consistir em escoras anguladas que se estendem da extremidade distal do dispositivo ou uma placa angulada para entrar em contato com o olho antes da inserção de agulha. O guia também pode consistir em escoras que se estendem do corpo para fornecer uma referência para estimar o ângulo de inserção de agulha.

[00113] Em algumas aplicações da invenção, pode-se desejar que a ponta distal da agulha direcione a cânula em um ângulo a partir do eixo geométrico longo da agulha. Tal projeto reduz a força da cânula nos tecidos subjacentes do espaço de tecido-alvo, tal como o corpo ciliar ou coroide, e também pode ser usado para direcionar a cânula em uma direção desejada, tal como na região posterior do espaço supracoroidal próxima à região macular da retina. A ponta distal da agulha pode ser curvada na faixa de 5 a 60 graus para direcionar a cânula. A

ponta distal da agulha também pode ter um elemento defletor interno no lúmen da agulha na região do chanfro da agulha. O elemento defletor interno pode ser uma protuberância, uma superfície inclinada ou uma rampa para direcionar a cânula na direção oposta ao eixo geométrico longo da agulha. O elemento defletor interno pode estar localizado ao longo do comprimento inteiro do chanfro de agulha ou em uma localização discreta da extremidade proximal do chanfro. Em uma modalidade, o elemento defletor interno está localizado em uma posição a partir da extremidade distal do chanfro, 20% a 80% do comprimento do chanfro de agulha, 25% a 75% do comprimento do chanfro de agulha ou 30% a 60% do comprimento do chanfro de agulha. O corpo do dispositivo pode incorporar uma identificação ou indicador para fornecer ao usuário a orientação para a direção da canulação, por exemplo, uma notação da orientação do chanfro de agulha ou a direção na qual um elemento de desvio desviará a cânula.

[00114] A agulha pode ser construída a partir de um metal, cerâmica, polímero de módulo alto ou vidro. O comprimento da agulha no tecido é selecionado para corresponder à localização-alvo para a canulação e a variação na localização-alvo devido à variabilidade anatômica. O comprimento completo eficaz da agulha é o comprimento da agulha que pode ser avançado nos tecidos. Em modalidades do dispositivo com um elemento distal que cerca a agulha, o comprimento completo eficaz da agulha é o comprimento da ponta de agulha distal até a superfície distal da interface de tecido, quando o elemento distal atingiu o deslocamento proximal total. O elemento distal se move de maneira deslizante na agulha durante o avanço de agulha no tecido, o que permite

que aumento progressivo no comprimento de agulha se projete através do elemento distal durante o avanço no tecido.

[00115] Em algumas modalidades, a cânula é posicionada uma vez que a agulha alcança a localização apropriada que pode ser menor que o comprimento completo eficaz da agulha. A liberação de força e tempo resultante para posicionamento ocorre rapidamente, em aproximadamente 0,1 a 3 segundos dependendo do comprimento posicionado da cânula e da velocidade de avanço manual pelo usuário.

[00116] Em modalidades com um elemento de força para posicionar a cânula, a velocidade de posicionamento pode ser controlada pela quantidade de força aplicada pelo elemento de força. O tempo para posicionamento, aproximadamente 0,1 a 3 segundos, também pode ser controlado por um mecanismo de amortecimento ou friccional acoplado ao avanço da cânula para limitar a velocidade de avanço ou posicionamento de cânula. O elemento de amortecimento ou friccional pode ser configurado com a quantidade de amortecimento ou atrito acoplado ao ponto de o posicionamento equilibrar a entrega de força não linear do elemento de força, tal como uma mola. Em uma modalidade, uma roda de atrito é engatada com um eixo de êmbolo acoplado à extremidade proximal da cânula. Durante posicionamento, a roda de atrito retarda a velocidade de êmbolo dependendo da quantidade de atrito. O atrito pode ser adaptado ao longo da distância de posicionamento aumentando-se o contato com o eixo de êmbolo ou através de um coeficiente variado de atrito, tal como a quantidade de textura ao longo do comprimento do eixo. Tipicamente, o atrito é configurado para ser maior durante o posicionamento inicial quando a força de posicionamento a partir de uma força comprimida é a maior, e o atrito é



configurado para diminuir durante o movimento do êmbolo em direção ao comprimento de posicionamento completo. O mecanismo de posicionamento pode incorporar recursos para se comunicar com o usuário com retroalimentação visível e tátil mediante posicionamento da cânula a partir da agulha para indicar que não há necessidade por avanço adicional da agulha. O evento de posicionamento de velocidade controlado dá ao usuário tempo suficiente para impedir o avanço de agulha, que resulta em um comprimento de agulha variável eficaz para acomodar diferenças de paciente para paciente na espessura de tecido. Modalidades do dispositivo com um comprimento de agulha variável eficaz e auto atuação de posicionamento são úteis para canulação em espaços que não estão normalmente abertos, tais como o espaço subconjuntivo, espaço sub-Tenon, espaço supracoroidal e espaço supraciliar. Para o espaço subconjuntivo e espaço sub-Tenon o comprimento completo eficaz de agulha está na faixa de 0,35 mm (0,01 polegada) a 2 mm (0,08 polegada) dependendo do ângulo de inserção de agulha. Para o espaço supracoroidal e espaço supraciliar, o comprimento completo eficaz de agulha está na faixa de 1 mm (0,04 polegada) a 5 mm (0,16 polegada) dependendo do ângulo de inserção. Para a cavidade vítrea, o comprimento completo eficaz de agulha está na faixa de 5 a 15 mm. O comprimento de agulha completo eficaz pode, por exemplo, ser de 0,3 mm (0,011 polegada) a 3 mm (0,12 polegada), 0,35 (0,014 polegadas) a 2 mm (0,08 polegada), 1 mm (0,04 polegada) a 4 mm (0,16 polegada), 10 mm (0,39 polegada) a 15 mm (0,59 polegada).

[00117] Em uma modalidade, o elemento distal aplica uma força de vedação distalmente direcionada contra a superfície de tecido para manter uma vedação na superfície do olho. A força de vedação é projetada para ser suficiente para

vedar potencial fluxo do material para administração a partir do caminho de agulha durante a administração do material de entrega. A força de vedação é minimizada para evitar compressão dos tecidos de um espaço normalmente fechado ou espaço quase fechado, tal como o espaço supracoroidal ou supraciliar no sítio de penetração de agulha que evitaria a canulação no espaço ou aumentar a pressão intraocular que restringiria movimento do material para administração no espaço normalmente fechado ou quase fechado. Em uma modalidade, o elemento distal mantém contato com a superfície de tecido, porém, não aplica uma força de vedação distalmente direcionada contra a superfície de tecido para manter uma vedação na superfície do olho. Em uma modalidade, o elemento distal entra em contato com a superfície do olho durante a penetração da vedação distal do elemento distal pela ponta distal da agulha, porém, não mantém contato com a superfície do olho após a penetração de agulha através da vedação distal e no tecido ocular.

[00118] Em modalidades com uma interface de tecido e vedação distal, a interface de tecido e vedação distal podem compreender um polímero mole, borracha ou outro material que permite a penetração de agulha sem nucleação do material de vedação. O material de vedação distal e interface de tecido pode ser selecionado para fornecer adequação à superfície do olho durante a inserção da agulha no tecido ocular e também para vedar o trajeto de posicionamento a partir da agulha até que a agulha seja avançada através da vedação distal. Uma vez que a agulha penetra na vedação distal, a agulha é avançada através dos tecidos oculares externos para alcançar o sítio de canulação desejado. A interface de tecido e vedação distal permanecem na superfície do olho. A vedação distal é

suficientemente resiliente para evitar ruptura através da cânula sob força de posicionamento antes do avanço da agulha através da vedação distal. A porção da vedação distal na trajetória da agulha também é suficientemente fina para permitir penetração da agulha sem aplicação indevida de força. A vedação distal está, tipicamente, na faixa de 250 microns (0,01 polegada) a 1.500 microns (0,06 polegada) em espessura na região que é penetrada pela agulha.

[00119] Em uma modalidade, uma força de vedação é fornecida por um elemento comprimível ou desmontável entre o corpo do dispositivo e a extremidade proximal do elemento distal ou alojamento distal. Em uma modalidade, a interface de tecido fornece uma força de vedação por compressão da interface de tecido ou elementos elasticamente comprimíveis no elemento distal. Em uma modalidade, o elemento distal é configurado para permitir uma redução elástica em comprimento durante o avanço de agulha para aplicar uma força de vedação. Em uma modalidade, um elemento de atrito disposto dentro ou ao redor do elemento distal aumenta a força necessária para mover o elemento distal proximalmente, desse modo, se promove o contato da interface de tecido com a superfície do olho e se mantém uma vedação contra a superfície do olho durante o avanço de agulha. O atrito do elemento distal contra a agulha pode ser adaptado em relação ao movimento proximal do elemento distal durante o avanço de agulha. Um aumento em atrito pode ser obtido através de contato aumentado ou textura de superfície entre o elemento distal e a superfície externa da agulha ou através de uma diminuição no durômetro do elemento distal de modo a adaptar a quantidade de força aplicada pela interface de tecido durante o deslocamento proximal da interface ao longo

do comprimento de agulha. O atrito pode ser variado ao longo da trajetória de deslocamento do elemento distal ao longo da agulha. Por exemplo, baixo atrito pode ser fornecido durante a trajetória inicial de deslocamento do elemento distal para promover inserção da agulha nos tecidos oculares, o atrito pode ser aumentado após um comprimento da agulha que corresponde ao comprimento do chanfro de agulha ser inserido no tecido ocular. O comprimento de deslocamento do elemento distal sob a influência da região de alto atrito está na faixa de 0,3 mm (0,01 polegada) a 2 mm (0,08 polegada).

[00120] Em uma modalidade, o dispositivo incorpora um elemento distal com uma vedação distal que está presa no corpo do dispositivo por um ou mais elementos desmontáveis. O elemento desmontável é configurado para não permitir um aumento em comprimento para evitar que a vedação distal seja deslocada da ponta da agulha quando uma força de posicionamento é aplicada na cânula antes da penetração de agulha da vedação distal. O elemento desmontável permite uma redução em comprimento, desse modo, se permite o deslocamento proximal do elemento distal durante o avanço da agulha nos tecidos. Em uma modalidade, o elemento desmontável compreende uma ou mais escoras alongadas que podem se deformar, flexionar ou dobrar na direção oposta à agulha durante o deslocamento proximal do elemento distal. Em uma modalidade, o elemento desmontável compreende uma seção de tubulação concêntrica à agulha que foi cortada para formar aberturas ao longo do comprimento axial da tubulação para formar escoras desmontáveis. O formato e configuração das escoras desmontáveis pode ser adaptado para fornecer uma característica de deslocamento de força desejada do elemento desmontável. A força contra o deslocamento pode

ser linear ou não linear. Em uma modalidade, o elemento desmontável fornece uma força que transita de uma força semelhante à mola crescente por unidade de deslocamento para uma força constante independente do deslocamento para manter a interface de tecido e vedação distal em contato com a superfície do olho sem aplicação indevida de força com avanço de agulha adicional no olho. Em outra modalidade, o elemento desmontável fornece uma força muito baixa por unidade de deslocamento para promover entrada de agulha no tecido, com uma força aumentada após a inserção do chanfro de agulha no tecido. Aplicação de força acima de 80 gramas-força (0,18 libras-força) até 100 gramas-força (0,22 libras-força) pode limitar a habilidade da cânula para entrar em um espaço fechado, tal como o espaço supracoroidal ou supraciliar. Em uma modalidade, a interface de tecido aplica uma força na faixa de 40 gramas-força (0,09 libras-força) até 80 gramas-força (0,18 libras-força). A transição da quantidade de força é projetada para ocorrer após um comprimento do chanfro de agulha ser inserido em tecido ocular, que corresponde a uma compressão ou desmontagem do elemento desmontável de 0,3 mm (0,01 polegada) até 2 mm (0,08 polegada). Em uma modalidade, o elemento desmontável fornece contato da interface de tecido com a superfície do olho durante a inserção inicial da agulha no tecido ocular, porém, se desmonta para fornecer pouca ou nenhuma resistência ao movimento proximal do elemento distal ao longo da agulha após o chanfro da agulha ser completamente inserido no tecido. O elemento desmontável pode ser montado a partir de componentes em uma configuração semelhante a tubo ou, alternativamente, corte a partir de um segmento de tubulação, tal como um tubo de liga de níquel e titânio

maquinada a laser (por exemplo, Nitinol) ou um tubo de poli-imida. Materiais adequados para um elemento desmontável distal incluem, porém, sem limitação, aço inoxidável, aço de revenimento de mola, ligas de níquel e titânio super elásticas, ligas de cobalto e cromo, silício de cromo de óleo temperado, poli-imida e poli-éter-imida. O elemento desmontável pode estar disposto entre o corpo alongado e o elemento distal, tal como entre o cilindro e o alojamento do elemento distal (caso presente). O elemento desmontável pode ser fixado no corpo do dispositivo e no elemento distal, de modo que o elemento distal seja proximalmente deslizável na agulha, porém, não se deslocará distalmente a partir de sua posição inicial.

[00121] Em algumas modalidades do dispositivo que incorpora uma vedação distal e interface de tecido, a interface de tecido fornece uma função de vedação. A força de vedação fornecida pela interface de tecido está dentro de uma faixa para fornecer vedação do trato de agulha, porém, menor que a força que fecharia o espaço de tecido para impedir movimento da cânula no espaço supracoroidal ou supraciliar. Uma interface de tecido com uma área de superfície de contato com o tecido na faixa de  $0,45 \text{ mm}^2$  ( $0,0007 \text{ in}^2$ ) a  $5,07 \text{ mm}^2$  ( $0,008 \text{ in}^2$ ) é adequada para vedação do trato de agulha. Materiais adequados para a interface de tecido e vedação distal incluem, porém, sem limitação, borrachas naturais, borrachas de silicone e elastômeros termoplásticos, tais como poliuretanos. A rigidez da borracha ou elastômero pode ser selecionada para fornecer a combinação apropriada de conformidade à superfície de tecido e vedação do lúmen da extremidade distal da agulha. A seleção do material da interface de tecido também pode minimizar a força de vedação que pode impedir movimento da cânula no espaço

de tecido. A borracha ou elastômero também deve ter capacidade de penetração ou deformação pela ponta distal da agulha para liberação de gatilho da cânula. Borrachas ou elastômeros com um durômetro Shore A de 10 a 70, 10 a 50 ou 10 a 30 são adequados para uso como o elemento de vedação. Materiais adequados para um alojamento distal incluem, porém, sem limitação, polipropileno, polietileno, policarbonato, polissulfona, poli-éter-éter-cetona, estireno de butadieno de acrilonitrila, poliestireno, poliamida e poliuretanos.

[00122] Em uma modalidade, o corpo ou cilindro do dispositivo contém um reservatório e fornece uma superfície externa para segurar o dispositivo durante uso. O reservatório pode compreender um cilindro tubular preso em sua extremidade distal na extremidade proximal da agulha, com um êmbolo de maneira deslizante disposto no lúmen do corpo tubular. O reservatório também pode fornecer inserção de um cartucho que contém o material para administração, em que um êmbolo do dispositivo move uma vedação deslizável na extremidade proximal do cartucho para entregar o material. O corpo do dispositivo pode ser fabricado a partir de uma variedade de materiais termoplástico adequados para uso medicinal, tal como polipropileno, poliamida, policarbonato, polissulfona, polietileno, poliolefinas cíclicas, poliestireno e polimetilmetacrilato. O corpo pode incorporar recursos externos, tais como texturas ou indentações para dedo para permitir que um usuário segure mais ergonomicamente e use o dispositivo. O corpo pode incorporar marcações de índice ou medição para fornecer uma indicação da quantidade de material que é entregue. O corpo pode incorporar materiais transparentes ou uma seção de material transparente para permitir a

visualização do material para administração no reservatório ou o movimento do êmbolo para indicar visualmente o evento de entrega. O êmbolo pode ter marcações para auxiliar a visualização de carregamento de reservatório e liberação do material para administração. O corpo do dispositivo pode incorporar uma identificação ou indicador para fornecer ao usuário a orientação para a direção da canulação, por exemplo, uma notação da orientação do chanfro de agulha ou a direção na qual um elemento de desvio desviará a ponta distal da cânula durante o posicionamento.

[00123] Em algumas modalidades da invenção, o dispositivo compreende um meio para fornecer uma força de posicionamento à cânula. Em algumas modalidades da invenção, o dispositivo compreende um meio para fornecer uma força para entregar o material para administração a partir de um reservatório dentro do dispositivo. O meio para fornecer uma força de posicionamento à cânula pode ser atuado manualmente através de qualquer aparelho de atuação aceitável, tal como um botão ou alavanca, incorporado no dispositivo ou alternativamente através de um mecanismo de gatilho na extremidade distal do dispositivo mediante penetração de tecido pela agulha. O meio para fornecer uma força para entregar o material para administração a partir de um reservatório dentro do dispositivo pode ser atuado manualmente através de qualquer aparelho de atuação aceitável, tal como um botão ou alavanca, incorporado no dispositivo ou alternativamente através de um mecanismo de gatilho acoplado no posicionamento da cânula. Os meios, conforme descrito no presente documento, poderiam ser, por exemplo, um reservatório comprimível ou alavancas que podem ser "espremidas" ou



comprimidas por um usuário (direta ou indiretamente) para efetuar posicionamento da cânula ou entrega do material para administração. Alternativamente, em uma modalidade, o meio é um mecanismo com um meio de inclinação ou elemento de força (tal como uma mola de compressão ou um gás pressurizado).

[00124] O dispositivo pode ser descartável e/ou para uso único. Alternativamente, o dispositivo pode ser reutilizável.

[00125] Em algumas modalidades, o dispositivo incorpora uma vedação distal, em que a vedação distal atua para evitar escape da cânula da agulha quando o dispositivo é iniciado através da ativação do elemento de força antes do contato da agulha com o olho. Isso pode ser alcançado através de uma vedação entre o lúmen de agulha e o exterior do dispositivo. Essa vedação pode ser alcançada através da vedação que está em contato direto com a ponta de agulha ou pode ser alcançada com o uso de um elemento alojamento distal que é adequadamente dimensionado para fornecer uma vedação ao redor do eixo de agulha quando colocado sobre a ponta de agulha. Por exemplo, o diâmetro externo da agulha pode ser complementar ao diâmetro interno do alojamento para fornecer uma vedação. Em modalidades da invenção, a vedação pode apenas bloquear o suficiente do lúmen de agulha de modo a evitar que a cânula esteja posicionada até que a vedação seja movida proximalmente, desse modo se expõe completamente a abertura do lúmen. Em tais modalidades, a vedação distal é uma vedação parcial e não cobre a totalidade do lúmen de agulha na extremidade distal da agulha. Portanto, a vedação pode compreender protuberâncias deformáveis que se estendem no lúmen na extremidade distal da agulha ou que se estendem em uma projeção distal do lúmen a

partir da extremidade distal que seria suficiente para evitar posicionamento da cânula. A penetração de agulha através de tais modalidades da vedação distal pode ser alcançada por deformação das protuberâncias pela ponta distal da agulha conforme a mesma passa pelas protuberâncias. As modalidades da invenção que descrevem a penetração de agulha da vedação distal também são aplicáveis com o uso de uma vedação parcial formada pelas protuberâncias que se estendem em direção ao, ou através do lúmen na extremidade distal da agulha.

[00126] De modo geral, e conforme descrito acima, algumas modalidades do dispositivo fornecem posicionamento de auto atuação da cânula, de modo que, uma vez que a agulha alcança o sítio de entrega desejado no olho (tal como o espaço supracoroidal ou espaço supraciliar), a cânula seja automaticamente posicionada. A auto atuação pode ser realizada através de um dispositivo com uma vedação distal para evitar posicionamento de cânula em combinação com uma força de posicionamento que é atuada antes de, ou simultaneamente com a inserção da ponta de agulha nos tecidos. A auto atuação pode ser realizada através de um dispositivo com um gatilho na extremidade distal que ativa a força de posicionamento simultaneamente com ou imediatamente após a inserção da ponta de agulha nos tecidos. Dessa maneira, o dispositivo pode ser operado com uma mão. O comprimento de agulha eficaz e ângulo de inserção de agulha pode ser adequadamente projetado para alvejar sítios de canulação específicos em profundidades correspondentes no olho. Em algumas modalidades, o dispositivo pode compreender um meio de retenção para reter o elemento distal na agulha uma vez que o dispositivo é iniciado.

[00127] Em modalidades do dispositivo com uma

agulha vazia na ponta distal, sem um elemento distal ou vedação distal, a profundidade de agulha máxima é o comprimento da agulha a partir da ponta de agulha distal até a extremidade distal do corpo de dispositivo ou paragens colocadas entre a agulha e o corpo. Em modalidades do dispositivo com um elemento distal e vedação distal, a distância entre a extremidade proximal do elemento distal e a extremidade distal do corpo ou cilindro alongado (e projeto de qualquer elemento comprimível ou desmontável que pode estar presente) pode estar disposta para determinar a profundidade máxima de penetração de agulha. A distância entre a extremidade proximal do elemento distal e a extremidade distal do corpo ou cilindro alongado, que representa qualquer distância entre a ponta de agulha e a vedação distal/interface de tecido e/ou o uso de qualquer elemento comprimível ou desmontável pode ser igual à profundidade máxima de penetração de agulha. Assim, a posição e os tamanhos do elemento distal, agulha e a distância entre a ponta de agulha e a vedação distal/interface de tecido (caso houver) pode ser configurada para determinar uma profundidade de penetração de agulha máxima. A pessoa habilidosa poderia projetar o dispositivo desta maneira com base na presente revelação.

[00128] Dessa maneira o dispositivo pode compreender um meio para determinar uma profundidade de penetração de agulha máxima para controlar a profundidade de canulação máxima no olho. A agulha pode compreender um elemento separado que impede o avanço da agulha, tal como uma crista anular, paragem ou grampo. Em algumas modalidades, esse elemento para evitar avanço adicional da agulha durante a operação pode ser móvel de modo que a profundidade de

penetração de agulha máxima possa ser determinada pelo usuário. Em uma tal modalidade, a agulha pode compreender marcações para permitir que o usuário selecione uma profundidade de penetração máxima apropriada. Em outra modalidade, a profundidade de penetração de agulha pode ser determinada através de um elemento comprimível, por exemplo, o elemento comprimível que permite apenas o avanço de agulha desejado através de uma rigidez crescente conforme o elemento é comprimido, ou através de meios mecânicos. A presente invenção, portanto, fornece dispositivos que têm profundidades de penetração de agulha máximas fixas adequadas para alvejar o tecido de interesse. Projetos adequados para alcançar uma profundidade de penetração de agulha máxima fixa seriam aparentes à pessoa habilidosa com base nesta revelação. Obviamente, a profundidade máxima de penetração de agulha pode estar dentro de determinadas tolerâncias. A profundidade de penetração de agulha máxima também é denominada no presente documento comprimento de agulha eficaz.

[00129] Em uma modalidade, o material para administração, tal como uma composição que contém agente ativo é pré-carregada no dispositivo de canulação, em que o dispositivo serve com o recipiente de armazenamento para o material para administração antes do uso. Em uma modalidade, o dispositivo pré-carregado é esterilizado para uso após a colocação e vedação do material para administração no dispositivo de canulação. A esterilização pode ser realizada através de métodos de esterilização estabelecidos, tais como radiação de ionização ou calor. Em uma modalidade, o material para administração é pré-carregado no dispositivo como um material seco que é reconstituído com um líquido que é

introduzido no dispositivo antes do uso. O dispositivo de canulação pode conter uma porta ou conector em comunicação de fluido com o reservatório de dispositivo para facilitar a reconstituição do material para administração dentro do dispositivo de canulação. Em outra modalidade, o material para administração está contido em um reservatório, tal como um frasco de cartucho e é esterilizado ou preparado assepticamente separado do dispositivo de canulação. O frasco de cartucho e dispositivo de canulação são projetados para permitir a inserção do frasco de cartucho no dispositivo de canulação pelo usuário antes do uso. Em outra modalidade, o material para administração está contido em um reservatório, tal como um frasco de cartucho que contém dois compartimentos de reservatório, um compartimento para o material liofilizado para administração e um compartimento para o fluido de reconstituição. Antes da administração, o fluido de reconstituição é transferido para o compartimento de material para reconstituir o material liofilizado.

[00130] Uma modalidade do dispositivo de canulação é representada na Figura 1. O dispositivo compreende um cilindro oco 1, com uma tampa de extremidade de cilindro proximal 2. Um êmbolo 3 passa de maneira deslizante através da tampa de extremidade. O êmbolo tem um lúmen 4, no qual reside um elemento tubular de cânula flexível 5. A cânula flexível 5 é fixada no lugar no êmbolo 3. A ponta distal da cânula flexível tem uma ponta atraumática arredondada 6. Uma mola de compressão de êmbolo 7, fornece uma força distalmente direcionada no êmbolo 3 e cânula flexível 5. Uma agulha chanfrada 8 está presa e fixada na extremidade distal do cilindro 1, de modo que a agulha 8 não se mova em relação ao cilindro 1 para fornecer

controle direto da localização da ponta de agulha ao manipular a posição do cilindro 1. A cânula flexível 5 se move distalmente sob a força da mola de compressão de êmbolo 7. A extremidade proximal do êmbolo 3 termina em uma interface, tal como uma elevação de Luer 9 para permitir a entrega de um material para administração através do lúmen de êmbolo 4 e da cânula flexível 5.

[00131] Duas modalidades da extremidade distal da cânula flexível são representadas nas Figuras 2, 2A e 2B. Na Figura 2, a cânula flexível 5 é mostrada posicionada além da ponta distal da agulha chanfrada 8, que está presa no cilindro oco 10. Em uma modalidade mostrada na Figura 2A, a ponta distal da cânula flexível 5 é reta e em uma segunda modalidade mostrada na Figura 2B, a ponta distal da cânula flexível 5 incorpora uma ponta curvada 11. Ambas modalidades são mostradas com a iluminação 12 que emana da ponta distal da cânula flexível 5.

[00132] Uma modalidade do dispositivo é mostrada na Figura 3. O dispositivo incorpora um eixo principal 13 disposto de maneira deslizante dentro de um conjunto de alojamento 14. O eixo principal incorpora um conjunto de cânula flexível distal 15, um conjunto acoplador 16, uma linha de fluido interna 17 e uma fibra óptica 18. Proximalmente, a linha de fluido interna 17 se conecta por meio de uma linha de fluido externa 36 a um conector Luer fêmea 9 e a fibra óptica termina em um conector óptico 19.

[00133] O conjunto de alojamento compreende elementos de alojamento principais de lado esquerdo e direito 20 e 21, uma tampa de extremidade proximal 2 e uma ponta cônica distal 22. Uma agulha oca de ponta chanfrada 8 é adesivamente

ligada no lúmen da ponta cônica distal. A ponta distal da agulha 8 pode ser configurada como um chanfro de geometria multifacetada do tipo hipodérmico ou lanceta ou outra geometria de chanfro adequada para a aplicação.

[00134] O eixo principal 13 é avançado por meio de uma mola de compressão de eixo principal 7 que atua como um elemento de força. O avanço é iniciado pela atuação de um gatilho 23, conforme mostrado na Figura 3a. O gatilho incorpora um ponto de elevação 24 que engata com o conjunto acoplador 16 para manter o eixo principal 13 na posição retraída antes do uso. Quando o gatilho 23 é atuado, o ponto de elevação de gatilho 24 é transladado para cima e o ponto de elevação de gatilho desengata do conjunto acoplador 16, o que permite que o eixo principal 13 translade para frente sob a força da mola de compressão de eixo principal 7. O gatilho 23 pode ser fabricado a partir de um material rígido ou semirrígido, tal como estireno de butadieno de acrilonitrila, polietileno ou policarbonato de alta densidade. O gatilho 23 pode ser maquinado, moldado ou impresso em 3D. A força necessária para atuar o gatilho 23 é dependente das propriedades de material do gatilho e da espessura e comprimento da porção flexível do corpo de gatilho. Quanto mais fino o material, menor a força necessária para desviar o gatilho de atuação e, portanto, para atuar o dispositivo. A mola de compressão de eixo principal 7, pode ser fabricada a partir de fio de música, fio de aço inoxidável, liga de Elgiloy ou material similar. A mola de compressão de eixo principal 7 pode estar na faixa de 63,5 mm (2,5 polegadas) a 127 mm (5,0 polegadas) em comprimento e o diâmetro de fio de mola pode estar na faixa de 0,23 mm (0,009 polegada) a 0,51 mm (0,020 polegada) e ter uma força de mola

na faixa de 0,007 N/mm (0,04 lbs/in) a 0,044 N/mm (0,25 lbs/in) e preferencialmente na faixa de 0,011 N/mm (0,06 lbs/in) a 0,018 N/mm (0,10 lbs/in). O conjunto de alojamento 14 pode ser maquinado, moldado ou impresso em 3D a partir de plásticos, tais como estireno de butadieno de acrilonitrila, butadieno de acrilonitrila carregado com vidro, estireno, policarbonato, náilon, náilon carregado com vidro ou metais, tais como aço inoxidável, titânio, alumínio ou material similar.

[00135] Um recurso do gatilho de atuação 23 é este quando ativado, o mesmo primeiramente força a haste principal 13 a se mover proximalmente uma pequena distância de modo a romper qualquer atrito estático no sistema antes do levantamento do ponto de levantamento de gatilho 24 e permitindo que a haste principal 13 percorra na direção distal. O segmento distal da haste principal é compreendido de um conjunto de acoplador 16 e um conjunto de cânula flexível 15. Quando atuado, o conjunto de cânula flexível 15 avança distalmente para fora através do lúmen da agulha chanfrada 8. O conjunto de cânula flexível 15 é dimensionado para permitir que a cânula flexível deslize livremente dentro do lúmen da agulha 8. A agulha chanfrada pode variar em tamanho de calibre 21 a 31.

[00136] A velocidade de translação da haste principal 13 é controlada por um conjunto de amortecedor de velocidade de atrito ajustável 25 conforme mostrado na Figura 3b. O conjunto de amortecedor de velocidade de atrito ajustável 25 é compreendido de um braço de pivô 26, sob o qual está montada uma roda de amortecimento de velocidade 27 por meio de um eixo de roda 28, um coxim proximal 29, um coxim distal 30, um parafuso de ajuste de controle de velocidade 31 e uma mola



de compressão de controle de velocidade 32. O braço de pivô 26 gira livremente em um eixo de braço de pivô 33 montado no interior do alojamento 14. A mola de controle de velocidade pode ser uma mola de torção ou uma mola de compressão e atua para colocar forças de compressão no braço de pivô 26. A mola de controle de velocidade pode ser fabricada a partir de fio para instrumentos musicais, fio de aço inoxidável ou material semelhante. A roda de amortecimento de velocidade 27 pode ser produzida a partir de uma variedade de materiais elastoméricos, tais como Buna N, silicone, Viton, EPDM, ou a partir de materiais rígidos tais como policarbonato, náilon ou ABS ou materiais semelhantes. O eixo de roda de amortecimento de velocidade 28 e o eixo de braço de pivô 33 podem ser produzidos a partir de um material rígido liso, tal como aço inoxidável, titânio, cobre, alumínio ou material semelhante. O braço de pivô 26 pode ser moldado, maquinado ou impresso a partir de um material rígido, tal como policarbonato, acrilonitrila-butadieno-estireno, Ultem, náilon, acetal, polissulfona ou material semelhante. O parafuso de ajuste de braço de pivô é rosqueado na faixa de 1 a 5 rosqueamentos por mm (24 a 120 rosqueamentos por polegada) de modo a permitir o ajuste fino da velocidade de avanço de haste principal.

[00137] A velocidade de avanço da haste principal 13 é controlada pela força da roda de amortecimento contra a haste principal e o atrito resultante nos coxins 29 e 30. A velocidade de avanço é controlada pela extensão da compressão da mola de compressão de controle de velocidade 32 contra o braço de pivô 26, que, por sua vez, translada a força para a roda de polímero 27 que está em contato por atrito com a haste principal 13. O parafuso de ajuste de controle de

velocidade 31 é avançado ou retraído para variar a compressão da mola. A haste principal 13 é disposta de maneira deslizante dentro dos coxins proximal e distal 29 e 30. Os coxins proximal e distal 29 e 30 podem ser usinados ou moldados e são idealmente produzidos a partir de um material de polímero de baixo atrito, tal como politetrafluoroetileno, etileno propileno fluorado, polietileno, polietileno peso molecular ultra-alto, Ultem, acrilonitrila-butadieno-estireno ou material semelhante. Os coxins proximal e distal podem ser alternativamente incorporados dentro das porções de conjunto de alojamento de lado esquerdo e direito do conjunto.

[00138] A haste principal tubular 13 é oca e pode ser produzida a partir de um material rígido, tal como aço inoxidável, titânio, alumínio, acrilonitrila-butadieno-estireno, policarbonato, náilon preenchido com vidro ou material semelhante e teria idealmente uma superfície externa lisa de baixo atrito. O diâmetro do lúmen da haste principal 13 é dimensionado para permitir que a linha de fluido interna 17 e o cabo de fibra óptica 18 sejam dispostos dentro do lúmen.

[00139] O conjunto de cânula flexível 15, mostrado na Figura 3c, compreende uma ponta mole de cânula distal 34, um corpo principal de cânula flexível 35 e um suporte proximal de cânula flexível 37. O conjunto de cânula flexível é dimensionado para deslizar livremente através do lúmen da agulha chanfrada 8. A ponta mole distal 34 é compreendida de um polímero de durômetro mais baixo do que o corpo principal da cânula flexível 35. A extremidade distal da ponta mole é configurada com uma ponta atraumática 6 configurada com uma ponta radial, chanfrada ou bulbosa. A ponta mole e a haste principal devem ser idealmente fabricadas a partir da mesma

classe de polímeros. A ponta mole é preferencialmente fixada ao corpo principal por meios térmicos, no entanto, meios adesivos, ultrassônicos ou outros podem ser usados para conectar a ponta distal ao corpo principal. O corpo principal e a ponta mole podem ser fabricados a partir de elastômeros, tais como poliuretano, copolímeros de poliuretano, polissiloxano, copolímeros de polissiloxano, amida de bloco de poliéter ou materiais semelhantes. A cânula flexível pode ser dimensionada na faixa de 0,18 mm (0,007 polegada) a 0,51 mm (0,020 polegada) de diâmetro externo e 0,08 mm (0,003 polegada) a 0,46 mm (0,018 polegada) de diâmetro interno.

[00140] O conjunto de cânula flexível 15 é sustentado por um suporte proximal de cânula flexível tubular fino 37. O suporte proximal serve para impedir que o conjunto de cânula de enrosque dentro do dispositivo na medida em que a cânula está sendo avançada sob a força da mola de compressão principal. O suporte proximal pode ser fabricado a partir de materiais, tais como aço inoxidável, titânio, poli-imida, politetrafluoroetileno, policarbonato ou materiais semelhantes. O suporte proximal de cânula flexível 36 é dimensionado para encaixar sobre a parte externa do conjunto de cânula flexível 15 e dentro do lúmen da agulha chanfrada 8.

[00141] Centralmente alinhado e em proximidade estreita com a extremidade proximal do conjunto de cânula flexível 15 está um cabo de fibra óptica 18. O cabo de fibra óptica 18 transmite luz de uma fonte de luz (não mostrada) para a extremidade proximal do conjunto de cânula flexível 15, fazendo, desse modo, com que a cânula inteira se ilumine. A cânula iluminada permite que a cânula seja vista pelo usuário através dos tecidos esclerais, de modo a localizar e verificar

a posição da cânula durante o procedimento. O cabo de fibra óptica 18 é fabricado a partir de uma fibra óptica plástica para flexibilidade, e o diâmetro da fibra pode estar na faixa de 0,25 mm (0,010 polegada) a 2 mm (0,08 polegada). O vão ou espaço entre a extremidade distal do cabo de fibra óptica 18 e a extremidade proximal do conjunto de cânula flexível 15 pode ser configurado para atenuar a intensidade de luz transmitida para o conjunto de cânula flexível 15 e a saída de luz da cânula. Alternativamente, um atenuador pode ser colocado entre a extremidade distal do cabo de fibra óptica 18 e a extremidade proximal do conjunto de cânula flexível 15 para regular a saída de luz da cânula. O dispositivo é tipicamente configurado para fornecer uma saída de luz de 100 a 700  $\mu$ W.

[00142] A linha de fluido interna 17 é disposta dentro da haste principal 13 e deslocada do cabo de fibra óptica 18. A linha de fluido interna 17 permite que fluidos e materiais semissólidos fluidos entrem no conjunto de acoplador 16 e no lúmen do conjunto de cânula flexível 15. A linha de fluido interna 17 passa através da haste principal 13 e é conectada proximalmente à linha de fluido externa 36. A extremidade proximal da linha de fluido externa 36 termina em um encaixe Luer fêmea 9 para conexão a um dispositivo externo, tal como uma seringa para entrega de um agente terapêutico. A linha de fluido interna 17 é compreendida de tubulação rígida na faixa de 0,25 mm (0,010 polegada) a 1,5 mm (0,060 polegada) de diâmetro externo e 0,13 mm (0,005 polegada) a 1,4 mm (0,055 polegada) de diâmetro interno e pode ser fabricada a partir de materiais, tais como aço inoxidável, titânio, poli-imida, politetrafluoroetileno, policarbonato ou materiais semelhantes. A linha de fluido externa 36 é compreendida de

tubulação flexível a faixa de 0,5 mm (0,020 polegada) a 3,2 mm (0,125 polegada) de diâmetro externo e 0,25 mm (0,010 polegada) a 2,54 mm (0,10 polegada) de diâmetro interno e pode ser fabricada a partir de elastômeros, tais como poliuretano, copolímeros de poliuretano, polissiloxano, copolímeros de polissiloxano, amida de bloco de poliéter, polivinilcloro ou materiais semelhantes.

[00143] O dispositivo pode ser usado para entregar volumes muito pequenos de agentes terapêuticos, na faixa de 10 a 250 microlitros. Em algumas modalidades, o dispositivo pode ser usado para entregar produtos terapêuticos de alto valor em que a quantidade a ser usada em um procedimento deve ser cuidadosamente controlada e a perda minimizada. A fim de entregar pequenos volumes, o espaço morto dentro da trajetória de fluido do dispositivo deve ser controlado e minimizado. O dispositivo pode ser configurado com um volume morto menor do que 75 microlitros, menor do que 50 microlitros ou menor do que 25 microlitros.

[00144] Uma modalidade do dispositivo de canulação é representada na Figura 4. O dispositivo compreende um cilindro oco 1, com uma tampa de extremidade de cilindro proximal 2. Um êmbolo 3 passa de maneira deslizante através da tampa de extremidade. O êmbolo tem um lúmen 4, através do qual passa um elemento tubular de cânula flexível 5. A cânula flexível 5 é fixada no lugar no êmbolo 3. A ponta distal da cânula flexível tem uma ponta atraumática arredondada 6. Uma mola de compressão de êmbolo 7, fornece uma força distalmente direcionada no êmbolo 3 e cânula flexível 5. Uma agulha chanfrada 8 está presa e fixada na extremidade distal do cilindro oco 1, de modo que a agulha 8 não se mova em relação

ao cilindro 1 para fornecer controle direto da localização da ponta de agulha ao manipular a posição do cilindro 1.

[00145] A cânula flexível 5 se move distalmente sob a força da mola de compressão de êmbolo 7 quando a interface de tecido e vedação distal 38 são abertas pela ponta distal da agulha 8. A interface de tecido e vedação distal 38 é fixada à extremidade distal de um elemento retrátil 39. O elemento retrátil 39 é fixado à extremidade distal do cilindro 37 e fornece uma força distalmente direcionada na interface de tecido e vedação distal 38 desse modo prensando a interface de tecido e vedação distal 38 na superfície de tecido. A extremidade proximal da cânula flexível 5 termina em uma interface, tal como uma elevação de Luer 9 para permitir a entrega de um material para administração através da cânula flexível 5.

[00146] Uma modalidade do dispositivo de canulação é representada na Figura 5. O dispositivo é configurado como um cilindro oco 13, com um corpo oco 40 residindo de maneira deslizando dentro do cilindro oco e contendo um reservatório 41 para o material a ser administrado. A extremidade distal do corpo de reservatório 40 é conectada a um elemento tubular de cânula flexível 5. Um êmbolo de reservatório tubular 42 reside de maneira deslizando dentro do reservatório e um conector, tal como um encaixe Luer 9, é fixado à extremidade proximal do êmbolo de reservatório para permitir o preenchimento do reservatório. O conector incorpora uma válvula unidirecional 43 para impedir o refluxo do material a ser administrado após o preenchimento do reservatório. Uma mola de compressão de êmbolo de reservatório 44 fornece a força para expelir o material a ser administrado.

[00147] O reservatório corpo 40 atua como um êmbolo dentro do cilindro oco para o posicionamento da cânula tubular flexível 5. Uma mola de compressão de reservatório 44 reside sobre o corpo oco 40. A mola de compressão de reservatório 44 fornece a força para posicionar a cânula flexível 5.

[00148] Uma agulha chanfrada 8 está presa e fixada na extremidade distal do cilindro 13, de modo que a agulha 8 não se mova em relação ao cilindro 13 para fornecer controle direto da localização da ponta de agulha ao manipular a posição do cilindro 13. A extremidade distal do conjunto de cânula flexível 15 é configurada dentro do lúmen da agulha chanfrada 8. A cânula flexível 5 se move distalmente sob a força da mola de compressão de reservatório 44 quando a interface de tecido e vedação distal 38 são abertas pela ponta distal da agulha 8.

[00149] Em uma modalidade, a ponta distal do dispositivo é compreendida de elementos retráteis. Referindo-se ao dispositivo representado na Figura 6 e à ponta distal do dispositivo ampliada detalhada na Figura 7, a ponta distal é compreendida de um segmento distal, um segmento retrátil central e um segmento proximal. A interface de tecido e vedação distal 38 são dispostas ao redor da haste tubular distal 45. O lúmen interno da haste tubular distal 45 contém uma vedação interna 46 que veda o espaço entre a haste distal tubular 45 e a agulha chanfrada 8. O segmento central é compreendido de um ou mais segmentos 47 que funcionam como elementos retráteis. Os elementos retráteis 47 são fixados ou integrais à haste tubular distal 45 e haste tubular proximal 48. A haste tubular proximal 48 é conectada ao cilindro 1 do dispositivo fornecendo um ponto-âncora para o elemento retrátil e impedindo o movimento distal da interface de tecido e vedação distal 38.

A Figura 8 mostra o segmento distal do dispositivo em um estado não retrátil. A interface de tecido e vedação distal 38 e A haste tubular distal 45 são dispostas na extremidade dos elementos retráteis 47. A haste tubular proximal 48 é ancorada ao cilindro 1.

[00150] A Figura 9 mostra o segmento distal do dispositivo em um estado retrátil. A força de avançar o dispositivo para o tecido faz com que os elementos retráteis 47 deformem, permitindo que a haste tubular distal 45 e a interface de tecido e vedação distal 38 deslizem proximalmente ao longo da agulha 8 em direção à extremidade distal do cilindro 1. A ponta distal da agulha 8 penetrou a interface de tecido e vedação distal 38.

[00151] Em algumas modalidades, a ponta distal da agulha é configurada para direcionar o elemento tubular a um ângulo do eixo geométrico longo da agulha. Referindo-se à ponta da agulha representada na Figura 10, a ponta distal da agulha 49 pode ser curvada para direcionar o elemento tubular. Referindo-se à ponta da agulha representada na Figura 11, a ponta distal da agulha 50 pode ter um elemento defletor interno 51 no lúmen da agulha na região do chanfro da agulha. Referindo-se à ponta da agulha representada na Figura 12, a ponta distal da agulha 50 pode ter um elemento de deflexão interno localizado 52 no lúmen da agulha na região do chanfro da agulha.

[00152] As modalidades descritas do dispositivo de canulação podem ser usadas em combinação para canular um espaço de tecido e administrar um fluido, semissólido ou sólido. Em uma modalidade, a configuração da porção distal do dispositivo de canulação compreende o elemento distal que funciona como



uma interface de tecido e vedação distal na extremidade distal da agulha. A cânula e o reservatório para o material de entrega podem ser configurados para administração de um fluido, semissólido, sólido ou implante da cânula. Em algumas modalidades, o lúmen da cânula pode também atuar como o reservatório ou uma porção do reservatório do material para administração.

[00153] Para uso no dispositivo de canulação, um lubrificante ou revestimento lubrificado pode ser usado para auxiliar a canulação. Para uso no dispositivo e posicionamento no olho, o revestimento deve fornecer lubricidade imediata mediante contato com o tecido. Alguns agentes lubrificantes, tais como revestimentos de polivinilpirrolidona tipicamente usados em cateteres vasculares, exigem um a cinco minutos de contato de umidade para fornecer lubricidade e não são adequados para uso com o dispositivo de canulação. Os agentes lubrificantes adequados para a cânula incluem, porém sem limitação, óleos, ceras, lipídios, ácidos graxos, polímeros e misturas de solventes de polímero. Os polímeros incluem, porém sem limitação, polímeros solúveis em água, tais como polietilenoglicol e polipropilenoglicol, e lubrificantes de polímero, tais como polissiloxano. As misturas de solventes de polímero incluem, porém sem limitação, formulações aquosas de polímeros solúveis em água, tais como óxido de polietileno, polietilenoglicol, glicosaminoglicano. As misturas de solventes de polímero também incluem formulações de solvente orgânico de fluido de silicone ou polietilenoglicol. As misturas de solventes de polímero podem ser formuladas com uma forma de alto peso molecular do polímero para fornecer durabilidade com uma forma de peso molecular menor do polímero

para fornecer lubrificidade aumentada. O agente lubrificante pode ser aplicado à cânula inteira ou à porção distal. O agente lubrificante pode ser aplicado por aspersão ou imersão da cânula. O agente lubrificante pode ser não ligado à superfície da cânula, covalentemente ligado à superfície da cânula ou tanto não ligado quanto covalentemente ligado à superfície da cânula. Os agentes de ligação covalente adequados incluem silanos, isocianatos, poli-isocianatos, epóxidos, fotoiniciadores e grupos fotorreativos acoplados ao agente lubrificante. O agente lubrificante pode também ser mecanicamente acoplado à superfície da cânula pelo contato com o agente lubrificante em forma polimérica em um solvente para o material de cânula para formar uma composição de polímero interpenetrante na superfície da cânula. A extremidade distal do lúmen de agulha pode também atuar como um pequeno reservatório para o lubrificante para revestir a cânula durante o posicionamento.

[00154] A invenção será descrita em referência a vários exemplos, que são fornecidos para propósitos ilustrativos e não devem ser interpretados como limitando o escopo da invenção.

Exemplos:

Exemplo 1. Fabricação de um Dispositivo de Canulação para Colocação de uma Cânula Flexível Iluminada em um Espaço de Tecido de um Olho

[00155] Um dispositivo de acordo com uma modalidade da invenção foi fabricado. O dispositivo consistiu em um corpo principal com uma agulha distal de calibre 27 e uma cânula flexível iluminada projetada para se posicionar de maneira deslizante através da agulha. O corpo principal

compreendia um alojamento e um mecanismo de acionamento para avançar semiautomaticamente a cânula. A cânula foi conectada a uma seringa para entrega de fluido. A iluminação para a cânula foi fornecida por um laser verde de 532 nm.

[00156] A cânula foi fabricada a partir de tubulação de poliuretano de durômetro Shore 55D, com um diâmetro interno de 0,13 mm, um diâmetro externo de 0,25 mm e um comprimento de 30 mm. Um tubo de reforço de poli-imida, 0,25 mm de diâmetro interno, 0,28 mm de diâmetro externo e 20 mm de comprimento foi colocado sobre a extremidade proximal do tubo de poliuretano, deixando 10 mm de poliuretano como o segmento de cânula flexível distal.

[00157] O alojamento de corpo principal foi fabricado a partir de uma seringa de insulina de 0,5 cm<sup>3</sup>. O êmbolo da seringa foi descartado, e a agulha da seringa foi removida da extremidade distal do cilindro. O lúmen proximal do cilindro foi roscado com uma rosca 8-32 para acomodar um parafuso de parada proximal. Uma agulha hipodérmica com paredes extra finas de calibre 27, com um diâmetro interno de 0,3 mm e um diâmetro externo de 0,41 mm e comprimento de 20 mm foi ligada ao cilindro da seringa. A agulha foi colocada de modo que 2,5 mm da agulha se estendessem distalmente a partir da ponta do cilindro e 14 mm se estendessem proximalmente a partir do interior do furo do cilindro da seringa. Uma fenda em formato de "L" foi usinada no lado do cilindro para acomodar um elemento de tubo para entrega de fluido e para servir como um gatilho para o posicionamento de cânula.

[00158] O mecanismo de acionamento foi fabricado a partir de um conjunto de haste e uma mola de compressão servindo como o elemento de força para posicionar a cânula. O

conjunto de haste foi compreendido de um tubo proximal, um conector central e uma subconjunto de montagem distal. O tubo proximal foi fabricado a partir de tubulação hipodérmica com paredes finas de calibre 17, 1,19 mm de diâmetro interno, 1,45 mm de diâmetro externo e 87 mm de comprimento. O conector central foi fabricado a partir de tubulação de polímero de acetal, 1,57 mm de diâmetro interno, 3,18 mm de diâmetro externo e 16 mm de comprimento. Um orifício lateral de 0,36 mm de diâmetro foi perfurado no conector central a 7,3 mm da extremidade distal. O conjunto de montagem distal foi fabricado a partir de dois segmentos de tubulação de polietereetercetona (PEEK) com diâmetros externos de 1,58 mm. O segmento proximal tinha um diâmetro interno de 0,35 mm, dimensionado para montar a cânula. O segmento distal tinha um diâmetro interno de 0,65 mm dimensionado para montar um tubo de suporte. O tubo de suporte foi fabricado a partir de tubulação hipodérmica com paredes finas de calibre 23, 0,43 mm de diâmetro interno, 0,64 mm de diâmetro externo e 16,6 mm de comprimento. O tubo de suporte, ligado ao segmento distal, forneceu suporte para impedir a deformação da cânula durante o posicionamento. O tubo de suporte foi disposto de maneira deslizante sobre a extremidade proximal da agulha de calibre 27 dentro do cilindro da seringa desse modo colocando a extremidade distal da cânula dentro da extremidade proximal do lúmen da agulha de calibre 27.

[00159] A extremidade proximal da cânula foi ligada ao segmento PEEK proximal do subconjunto de montagem. O segmento PEEK distal com o tubo de suporte ligado no lugar foi deslizado sobre a cânula e os dois segmentos PEEK foram ligados um ao outro. O subconjunto foi prensado na extremidade

distal do conector central até que o subconjunto extremidade proximal estivesse distal do orifício lateral no conector. O tubo proximal foi inserido no conector central até que a extremidade distal estivesse proximal do orifício lateral e, então, ligado no lugar. O vão entre o conjunto de montagem e o tubo proximal permitiu fluxo de fluido para o conector central a partir do orifício lateral e, então, para o lúmen da cânula. Um segmento de fibra óptica plástica (POF) foi inserido no tubo proximal e avançado até que o mesmo estivesse nivelado com a extremidade distal do tubo. O conjunto permitiu que a luz da POF colidisse com a extremidade da cânula de poliuretano. A POF consistia em um núcleo de polimetilmetacrilato de 0,46 mm de diâmetro, revestido com um polímero fluorado e, então, encamisado com polietileno de 1 mm de diâmetro externo. A POF foi cortada a 700 mm de comprimento. A extremidade proximal da POF foi inserida em um encaixe de conector usinado fixado ao laser verde. Quando o laser foi ativado, a luz foi transmitida através da POF para a extremidade proximal da cânula. A luz transmitida através da cânula com luz suficiente saindo das paredes da cânula para iluminar o comprimento da cânula e condução de luz suficiente para fornecer uma ponta distal bem iluminada.

[00160] Uma mola de compressão forneceu o elemento de força para posicionar a cânula. A mola foi fabricada a partir de um fio de aço inoxidável de 0,22 mm de diâmetro e tinha um diâmetro externo de 2,6 mm e um comprimento de 33 mm. A mola foi colocada sobre o tubo proximal encostando no conector central distalmente. Um batente proximal foi fabricado a partir de um parafuso de cabeça de soquete de náilon de rosca 8-23, 16 mm de comprimento. Um orifício de 1,5

mm de diâmetro foi perfurado através do eixo geométrico do parafuso para encaixar de maneira deslizante sobre o tubo proximal. O parafuso foi rosqueado na extremidade proximal do cilindro da seringa para fornecer o batente proximal para a mola de compressão. Um anel em O de silicone de durômetro Shore 50A, com um diâmetro interno de 1,1 mm e um diâmetro externo de 3,6 mm foi colocado sobre o tubo proximal, proximalmente ao batente. O anel em O serviu como um elemento de atrito para retardar a velocidade de posicionamento da cânula.

[00161] Uma conexão fluida foi feita à cânula através de um tubo lateral. O tubo lateral consistiu em um segmento de tubulação hipodérmica de aço inoxidável de calibre 27 com um diâmetro interno de 0,20 mm, um diâmetro externo de 0,41 mm que foi dobrado a 90 graus. Uma extremidade do tubo foi inserida no orifício lateral do conector central através da fenda no cilindro da seringa. Um segmento da tubulação de poliuretano com um diâmetro interno de 0,25 mm, um diâmetro externo de 0,51 mm e um comprimento de 120 mm foi fixado à extremidade aberta do tubo hipodérmico. Um adaptador de agulha Luer cega de calibre 30 foi inserido na extremidade proximal do tubo de poliuretano para a fixação de uma seringa ou outro elemento de entrega de fluido. O mecanismo de acionamento com a cânula fixada foi retraído e girado de modo que o tubo lateral repousasse na perna curta da fenda em formato de "L". Nessa configuração, o dispositivo está em um estado travado, e a cânula não pode ser posicionada. Em uso, o dispositivo foi preparado para o posicionamento empurrando-se manualmente o tubo lateral para a fenda como o estado pronto ou ativado. Empurrando-se o tubo lateral para fora da fenda, observou-se que a cânula avançou e se posicionou fora da ponta da agulha

pelo mecanismo de acionamento.

Exemplo 2. Dispositivo de Canulação para Colocação de uma Cânula Flexível Iluminada no Espaço Supracoroidal

[00162] O dispositivo de acordo com o Exemplo 1 foi preparado. O mecanismo de acionamento foi retraído, e o tubo lateral colocado na perna curta da fenda de cilindro retendo o dispositivo no estado travado. Uma seringa de 0,25 cm<sup>3</sup> foi preenchida com solução de fluoresceína 0,1% e fixada ao conector Luer na extremidade da tubulação de conexão fluida. O laser verde foi ativado, iluminando a cânula. Um olho de cadáver porcino foi preparado. A agulha de calibre 27 do dispositivo foi inserida na esclera na pars plana a um ângulo agudo em direção à parte posterior do olho e avançada até que o chanfro estivesse substancialmente dentro da esclera. O tubo lateral foi empurrado lateralmente para a fenda, colocando o dispositivo no estado pronto. A cânula foi impedida de avançar na medida em que a ponta distal estava dentro dos tecidos esclerais. A agulha foi avançada adicionalmente para o olho. Quando a ponta da agulha entrou no espaço supracoroidal, a cânula foi posicionada automaticamente sob a força da mola de compressão. A cânula iluminada poderia ser visualmente observada sob a esclera como uma linha verde que se estende posteriormente a partir da localização de entrada de agulha.

[00163] Uma injeção de 0,1 cm<sup>3</sup> de fluoresceína foi feita através da cânula. A cânula foi retirada do olho. Um corte escleral foi feito sobre o sítio de administração e mediante a entrada no espaço supracoroidal, um jato de fluoresceína foi observado, confirmando a colocação do injetado no espaço supracoroidal.

Exemplo 3. Dispositivo de Canulação para Colocação

de uma Cânula Flexível Iluminada na Cavidade Vítrea

[00164] O dispositivo de acordo com o Exemplo 1 foi preparado como no Exemplo 2. Um olho de cadáver porcino foi preparado. A agulha de calibre 27 foi inserida na pars plana normal à superfície do olho. A cânula foi posicionada como no Exemplo 2. Não houve nenhuma observação da cânula iluminada sob a esclera, no entanto, a mesma foi observada através da córnea demonstrando a colocação dentro da cavidade vítrea.

Exemplo 4. Fabricação de um Dispositivo de Canulação com uma Cânula Flexível Curvada para Colocação da Cânula em um Espaço de Tecido de um Olho

[00165] Um dispositivo similar àqueles descrito no Exemplo 1 foi fabricado. Os 2 mm distais da cânula foram formados a um ângulo de aproximadamente 45 graus. A cânula foi colocada sobre um fio de formação e aquecida até 90 graus centígrados por 30 segundos. A cânula foi incorporada no dispositivo com a curva orientada em direção ao chanfro da agulha. O dispositivo e um olho de cadáver porcino foram preparados como no Exemplo 2. A agulha foi inserida no olho a um ângulo na superfície, com o chanfro da agulha direcionado para o exterior do olho. O dispositivo foi atuado, e a agulha avançada. A cânula foi posicionada e uma incisão escleral foi feita sobre a área distal da agulha. A cânula foi observada no espaço supracoroidal.

Exemplo 5

[00166] Um dispositivo de acordo com uma modalidade da invenção foi fabricado para injetar um fluido material no espaço supracoroidal do olho. Uma haste principal tubular foi fabricada a partir de um tubo hipodérmico de aço



inoxidável de parede fina de calibre 12 de 0,109 polegada (2,77 mm) de diâmetro externo e 0,091 polegada (2,31 mm) de diâmetro interno e 5,5 polegadas (139,7 mm) de comprimento com uma superfície externa eletropolida. Uma mola de compressão de haste principal foi fabricada a partir de um fio de aço inoxidável de 0,010 polegada (0,25 mm) de diâmetro, com um diâmetro externo de 0,155 polegada (2,31 mm) e um comprimento livre de 3,63 polegadas (92,2 mm). A mola de compressão tinha uma taxa de mola de 0,119 libra (0,53 N) por polegada (25,4 mm) na altura de mola de 2,040 polegadas (51,82 mm) e 0,146 libra-força (0,65 N) a uma altura de mola de 1,683 polegada (42,75 mm). Um conjunto de acoplador foi fabricado a partir de policarbonato com recursos para interagir com o ponto de levantamento de gatilho e orifícios para encaixar o cabo de fibra óptica centralmente localizado, a linha de fluido interna deslocada e a haste principal tubular.

[00167] Um cabo de fibra óptica foi fabricado a partir da fibra ESKA SH-2001-J com uma fibra de 0,020 polegada (0,51 mm) e um diâmetro externo encamisado de 0,040 polegada (1,02 mm) e cortada a 84 polegadas (213,4 cm) de comprimento com o isolamento extirpado por 1,5 polegada (38,1 mm) na extremidade distal. Uma linha de fluido interna foi fabricada a partir de um tubo hipodérmico de parede fina 25 G de 5,03 polegadas (127,76 mm) de comprimento e jateada com abrasivo em cada extremidade por 0,25 polegada (6,35 mm) de comprimento para aumentar a adesão de ligação adesiva. A linha de fluido interna e a extremidade extirpada do cabo de fibra óptica foram ambas adesivamente ligadas ao conjunto de acoplador. A haste principal foi deslizada sobre a extremidade proximal do cabo de fibra óptica e a linha de fluido interna e adesivamente

ligada ao conjunto de acoplador.

[00168] Uma linha de fluido externa foi fabricada a partir de poliuretano de durômetro 80A com dimensões de 0,014 polegada (0,36 mm) de diâmetro interno, 0,019 polegada (0,48 mm) de espessura e 11,0 polegadas (279,4 mm) de comprimento. A linha de fluido externa foi adesivamente ligada à extremidade proximal da linha de fluido interna.

[00169] Coxins proximal e distal foram fabricados a partir de UHMWPE com 0,112 polegada (2,84 mm) de diâmetro interno e 0,25 polegada (6,35 mm) de diâmetro externo. A mola de compressão de haste principal e coxins foram deslizados sobre o cabo de fibra óptica, a linha de fluido externa e a haste principal e até o conjunto de acoplador. Uma tampa de extremidade foi fabricada a partir de policarbonato e deslizada sobre a extremidade proximal do cabo de fibra óptica e a linha de fluido interna para fixação à extremidade proximal do corpo de alojamento. Um encaixe Luer fêmea customizado fabricado com um volume morto interno de 5 microlitros foi adesivamente ligado à extremidade proximal da linha de fluido externa. Um conector ótico para fixação a uma fonte de luz externa foi fabricado com um diâmetro interno de 0,042 polegada (1,07 mm) e adesivamente ligado à extremidade do cabo de fibra óptica.

[00170] Um conjunto de cânula flexível foi fabricado a partir de uma tubulação de poliuretano de durômetro 55D com 0,005 polegada (0,13 mm) de diâmetro interno e 0,0098 polegada (0,25 mm) de diâmetro externo para o corpo principal e uma tubulação de poliuretano de durômetro 80A com 0,005 polegada (0,13 mm) de diâmetro interno e 0,0098 polegada (0,25 mm) de diâmetro externo para a ponta mole da cânula flexível. Uma ponta mole de comprimento de 0,070 polegada (1,78 mm) foi

termicamente fundida ao corpo principal e a extremidade distal da ponta mole foi polida para arredondar a borda na extremidade distal da ponta mole.

[00171] Um suporte proximal de cânula flexível foi fabricado a partir de um tubo de poli-imida de 0,0102 polegada (0,26 mm) de diâmetro interno com uma espessura de parede de 0,0005 polegada (0,013 mm) e um comprimento de 0,86 polegada (21,84 mm). O suporte proximal de cânula foi deslizado sobre o conjunto de cânula e ligado no lugar. O suporte proximal de cânula flexível foi, então, adesivamente ligado à extremidade distal do conjunto de acoplador.

[00172] Uma mola de compressão de controle de velocidade foi fabricada a partir de um fio de mola de aço inoxidável de 0,015 polegada (0,38 mm) de diâmetro, com um comprimento livre de 0,175 polegada (4,45 mm), um diâmetro externo de 0,106 polegada (2,69 mm) e uma taxa de mola de 28,75 libras (127,9 N) por polegada (25,4 mm). A mola tinha 3 bobinas ativas e 2 bobinas inativas com extremidades fechadas e esmerilhadas. Um Buna N, quad ring, tamanho AS568-004 foi usado como uma roda de controle de velocidade de polímero. Um pino de aço inoxidável de 0,078 polegada (1,98 mm) de diâmetro por 0,187 polegada (4,75) de comprimento foi usado para o eixo de roda de controle de velocidade e um pino de aço inoxidável de 0,063 polegada (1,60 mm) de diâmetro por 0,375 polegada (9,53 mm) de comprimento foi usado para o eixo de braço de pivô.

[00173] O braço de pivô foi usinado a partir de policarbonato. O parafuso de ajuste de controle de velocidade foi fabricado a partir de aço inoxidável 304 com uma rosca 4-40 com uma extremidade usinada a um diâmetro reduzido de 0,072 polegada (1,83 mm). O eixo de roda de controle de velocidade

foi passado através do braço de pivô e da roda de controle de velocidade e mantido no lugar por atrito com o interior da roda de controle de velocidade.

[00174] O conjunto de alojamento foi usinado a partir de policarbonato com um orifício rosqueado 4-40 na extremidade proximal para o parafuso de ajuste de controle de velocidade e orifícios perfurados para o pino de eixo de braço de pivô. O pino de eixo de braço de pivô foi encaixado por pressão em um lado do alojamento. O parafuso de ajuste de controle de velocidade foi rosqueado no orifício no alojamento. O braço de pivô com a roda de controle de velocidade foi montado sobre o eixo de braço de pivô de encaixe por pressão, e a mola de compressão de controle de velocidade foi colocada entre o braço de pivô e o parafuso de ajuste de controle de velocidade.

[00175] Um gatilho foi usinado a partir de policarbonato, e a espessura da porção flexível do gatilho tinha 0,028 polegada (0,71 mm) de espessura. O gatilho foi colocado entre as duas metades do alojamento, a haste principal instalada foi colocada sob a roda de polímero de controle de velocidade, e os coxins foram colocados em cavidades dentro das metades do alojamento, e as duas metades do conjunto de alojamento foram adesivamente ligadas uma à outra.

[00176] Uma agulha chanfrada foi fabricada a partir de tubulação hipodérmica de parede extra fina de aço inoxidável 304 de calibre 27. A tubulação tinha um diâmetro interno de 0,0115 polegada (0,292 mm) e um diâmetro externo de 0,0165 polegada (0,42 mm) e um comprimento de 0,80 polegada (20,32 mm). A ponta distal foi esmerilhada com um chanfro do estilo lanceta, com o ângulo de chanfro primário de 15 graus.

Uma ponta cônica foi fabricada a partir de policarbonato, e a agulha chanfrada foi adesivamente ligada à ponta cônica com 3 mm da agulha se estendendo da superfície distal da ponta cônica e o chanfro orientado horizontalmente em comparação à linha central do alojamento. A ponta cônica foi adesivamente ligada à extremidade distal do conjunto de alojamento com a extremidade distal da cânula colocada na extremidade proximal da agulha de modo que a ponta distal da cânula estivesse aproximadamente 0,5 a 1 mm proximal à extremidade proximal do chanfro de agulha.

Exemplo 6. Dispositivo de Canulação com um Elemento Distal e Agulha de Deflexão para Colocação de uma Cânula Flexível no Espaço Supracoroidal

[00177] Um dispositivo de acordo com uma modalidade da invenção foi fabricado para posicionar uma cânula flexível no espaço supracoroidal ou supraciliar do olho. Um elemento de cilindro foi fabricado cortando-se a extremidade proximal de uma seringa de insulina de 0,5 ml a um comprimento de cilindro de 30 mm. A agulha integral foi removida do cilindro para permitir a fixação de agulhas de conector Luer padrão. A ponta distal do cilindro foi cortada deixando uma seção restante de cone Luer com a capacidade para reter uma agulha de conector Luer. Uma tampa de extremidade de cilindro foi fabricada a partir de um parafuso de tampa de cabeça de soquete de náilon 10-32 com um comprimento de rosqueamento de 4,5 mm. Um orifício passante de 1,86 mm de diâmetro foi perfurado através da tampa de extremidade para permitir que o êmbolo deslizasse livremente através da tampa de extremidade. Uma haste de êmbolo foi fabricada 10 a partir de um tirante de aço inoxidável revestido com Teflon tubular com um diâmetro

externo de 1,8 mm e um diâmetro interno de 0,8 mm e um comprimento de 43 mm. A extremidade distal da haste foi virada para baixo a um diâmetro de 1,74 mm e uma arruela de aço inoxidável de 4,1 mm diâmetro externo, 1,70 mm de diâmetro interno e 0,5 mm de espessura foi encaixada por pressão no tirante para fornecer um batente distal para a mola de êmbolo. A extremidade proximal do tirante foi perfurada até 1,55 mm diâmetro. Uma mola de compressão com um diâmetro externo de 3,1 mm e um diâmetro de fio de 0,18 mm e um comprimento de 31,8 mm foi colocada sobre a haste do êmbolo, e a tampa de extremidade do cilindro foi, então, deslizada sobre a haste de êmbolo proximal à mola. O conjunto de êmbolo foi colocado no alojamento de cilindro, e a tampa de extremidade foi encaixada por pressão na extremidade proximal de cilindro, prendendo o conjunto de êmbolo dentro do cilindro.

[00178] Uma agulha de deflexão foi fabricada a partir de uma agulha hipodérmica com paredes finas de calibre 27 x 13 mm. A ponta distal da agulha foi dobrada em direção ao chanfro para criar uma superfície interna do tipo rampa. O lado posterior da agulha, oposto ao chanfro original, foi esmerilhado de uma maneira semelhante a uma ponta de lanceta de agulha padrão com chanfros primário e secundário para produzir uma ponta afiada para penetração de tecido. Um tubo com paredes finas de calibre 24 de 3 cm de comprimento foi encaixado por pressão no conector da agulha encostando na extremidade proximal da agulha de calibre 27. O tubo de calibre 24 atuou como um tubo de suporte para impedir que a cânula flexível enrosque durante o posicionamento. O conjunto de agulha foi montado no conjunto de cilindro.

[00179] Uma cânula flexível foi fabricada. A haste

de cânula foi compreendida de um segmento proximal de tubulação de polímero PEBAX de durômetro Shore 72D de 50 mm de comprimento com um diâmetro interno de 0,30 mm e um diâmetro externo de 0,38 mm. A extremidade proximal do segmento proximal foi fixada a um adaptador de tubulação Luer cego de calibre 30. Um segmento distal de tubulação de polímero poliolefina de 75 mm de comprimento com um diâmetro interno de 0,12 mm e um diâmetro externo de 0,20 mm foi adesivamente ligado à extremidade distal do segmento proximal. Um fio enrijecedor de níquel-titânio (Nitinol) de 0,75 mm de diâmetro foi inserido na cânula flexível para fornecer capacidade de empurrar ao tubo de cânula distal com paredes finas. A extremidade distal da cânula foi formada em uma ponta atraumática arredondada com o uso de adesivo de cianoacrilato. A cânula flexível foi inserida através do êmbolo e do conjunto de agulha e, então, fixada no lugar na extremidade proximal da haste de êmbolo. Quando completamente posicionada, a cânula flexível se estendeu 15 mm além da ponta da agulha.

[00180] Um mecanismo de segurança foi incorporado ao dispositivo para impedir a ativação prematura do êmbolo pela força de mola de êmbolo. Dois sulcos rasos separados por 180 graus e perpendiculares ao eixo geométrico do êmbolo foram feitos no êmbolo a uma distância de 19 mm da ponta distal. A distância entre as faces de sulco foi 1,5 mm. Uma presilha de preensão foi fabricada a partir de folha de latão com uma largura de 6,3 mm e um comprimento de 18 mm. Uma fenda com uma largura de 1,6 mm e um comprimento de 8,8 mm foi usinada na presilha de preensão. A fenda foi cortada no centro do lado curto da presilha de preensão e atravessando na direção do eixo geométrico longo.

[00181] Um elemento de interface de tecido e vedação distal cilíndrico moldado foi fabricado a partir de uma borracha de silicone de durômetros Shore A de 70. O elemento distal tinha um comprimento de 3,7 mm e um diâmetro de 1,75 mm. O elemento distal tinha um lúmen de 2,7 mm de comprimento e 0,38 mm de diâmetro. A extremidade distal do lúmen do elemento distal foi configurada com um formato chanfrado que se conformou à extremidade distal da agulha. O elemento de vedação distal foi ligado à ponta distal da agulha de modo que o chanfro de agulha estivesse em contato com o chanfro de lúmen a fim de vedar a ponta distal da agulha. A seção não chanfrada do lúmen atuou como uma vedação deslizante na haste da agulha e forneceu força de atrito suficiente contra a haste da agulha para manter a ponta distal contra a superfície do olho durante o avanço da agulha através da vedação distal de 1 mm de espessura.

[00182] Para o uso, o êmbolo foi retraído comprimindo desse modo a mola de êmbolo e retirando a cânula flexível até que os sulcos do êmbolo fossem expostos proximalmente à tampa de extremidade. A presilha de preensão foi colocada sobre o êmbolo de modo que a fenda na presilha de preensão engatou os sulcos à haste de êmbolo. A presilha de preensão foi, então, retida contra a superfície de extremidade proximal da tampa de extremidade pela força de mola, impedindo o movimento do êmbolo.

[00183] Uma seringa de 1 cm<sup>3</sup> foi preenchida com 0,5 ml de solução de fluoresceína 0,01%. A seringa foi fixada ao encaixe Luer fêmea na extremidade proximal da cânula. Um olho porcino de cadáver foi preparado inflando-se a câmara posterior a uma pressão de aproximadamente 20 mm Hg. Uma localização de



penetração alvo 4 mm posterior do limbo do olho foi escolhida para inserção do dispositivo agulha para posicionamento da cânula flexível. A presilha de preensão foi removida da haste de êmbolo. A interface de tecido e vedação distal foram colocadas contra a superfície escleral e a ponta da agulha foi, então, avançada através da vedação distal e para os tecidos com o chanfro de agulha orientado para a parte posterior do olho. Uma vez que o lúmen de agulha alcançou o espaço supracoroidal, a cânula foi liberta para sair da agulha e foi posicionada para empurrar o tirante sob a força de mola de êmbolo. Uma vez que foi visto que o êmbolo foi ativado, 0,05ml de fluoresceína foi injetado através da cânula flexível e para o espaço supracoroidal. Uma incisão radial foi feita sobre a localização da cânula flexível, através da esclera para expor o espaço supracoroidal. Uma vez que o espaço foi ingressado, a solução de fluoresceína foi vista escapando do espaço, e um corte adicional permitiu a visualização direta da haste de cânula flexível no espaço supracoroidal.

Exemplo 7. Dispositivo de Canulação com uma Vedação Distal para Colocação de uma Cânula Flexível no Espaço Supracoroidal

[00184] Um dispositivo de acordo com uma modalidade da invenção foi fabricado. O dispositivo compreendia um elemento de cânula, uma agulha com uma vedação distal, um elemento de suporte de cânula, um elemento de força e um corpo de alojamento.

[00185] O elemento de cânula foi fabricado para consistir em um segmento tubular flexível distal, um tubo de conexão e um adaptador Luer proximal para completar a trajetória de fluxo para o material a ser administrado. O

elemento tubular flexível distal foi fabricado a partir de tubulação PEBAX de durômetro 72D de 75 mm de comprimento com um diâmetro interno de 0,12 mm e um diâmetro externo de 0,18 mm. A extremidade proximal da cânula flexível foi puxada através de um tubo de suporte de poli-imida de 25 mm de comprimento com um diâmetro interno de 0,18 mm e um diâmetro externo de 1,59 mm, de modo que 20 mm da cânula flexível se estendessem proximalmente a partir do tubo de suporte. Uma mola de suporte foi fabricada a partir de um fio de liga de titânio e níquel (Nitinol) de 0,1 mm de diâmetro. A mola de suporte tinha 25 mm de comprimento com um diâmetro interno de 0,2 mm. A mola foi enrolada com um afastamento de 0,48 mm e tinha extremidades fechadas. A mola de Nitinol foi conformada por aplicação de ar quente a 480 graus C. A mola de suporte foi colocada sobre o tubo de suporte de poli-imida. A mola e o tubo de suporte impediram o colapso ou o enroscamento da cânula flexível dentro do elemento de suporte de cânula. A extremidade proximal da cânula flexível foi ligada dentro de um tubo de poliéter éter cetona (PEEK) de 10 mm de comprimento com um diâmetro interno de 0,17 mm e um diâmetro externo de 1,59 mm, com 10 mm do tubo flexível se estendendo proximalmente a partir do tubo de PEEK. Um tubo de conexão compreendido de polietileno de 250 mm de comprimento com um diâmetro interno de 0,28 mm e um diâmetro externo de 0,61 mm foi colocado sobre a extremidade distal exposta da cânula flexível e ligado ao tubo de PEEK.

[00186] A agulha foi fabricada a partir de uma agulha com paredes finas de calibre 27 de 32 mm de comprimento. A agulha foi adesivamente ligada a um conector Luer de polietileno com a ponta chanfrada da agulha se estendendo 3 mm

a partir da extremidade distal do conector. A vedação distal foi fabricada a partir de um elastômero de silicone de durômetro 50A moldado com um comprimento de 3 mm e um diâmetro externo de 0,75 mm. A extremidade proximal foi configurada com um orifício cego de 2,1 mm de comprimento e 0,3 mm de diâmetro e com uma extremidade distal plana. A vedação distal foi colocada na agulha na etapa final do conjunto de dispositivo.

[00187] O elemento de suporte de cânula foi fabricado a partir de um tubo distal, um tubo conector e um tubo proximal. O tubo distal foi fabricado a partir de uma tubulação de PEEK de 30 mm de comprimento com um diâmetro interno de 0,5 mm e um diâmetro externo de 1,59 mm. O tubo de elemento de suporte proximal foi fabricado a partir de uma tubulação de aço inoxidável de 110 mm de comprimento com um diâmetro interno de 1,32 mm e um diâmetro externo de 1,57 mm. Um tubo conector de elemento de suporte foi fabricado a partir de uma tubulação de acetal (Delrin) de 25 mm de comprimento com um diâmetro interno de 1,59 e um diâmetro externo de 3,2 mm. A extremidade proximal do tubo conector de elemento de suporte foi perfurada a um diâmetro de 1,9 mm para aceitar a extremidade distal de um tubo de suporte de mola de elemento de força. O tubo de elemento de suporte distal foi colocado sobre a cânula flexível e encostada no tubo de PEEK de cânula, cobrindo o segmento contendo o tubo de suporte e mola de suporte. O tubo de suporte proximal foi colocado sobre o tubo de conexão de cânula e adesivamente ligado ao tubo de PEEK de cânula. O tubo conector de elemento de suporte foi colocado sobre as junções de tubo distal, tubo de PEEK de cânula e tubo de suporte de proximal segurando desse modo o conjunto.

[00188] O elemento de força foi fabricado a partir

de um tubo de suporte de mola, uma mola de compressão e um batente ajustável proximal. O tubo de suporte de mola de elemento de força foi fabricado a partir de uma tubulação de aço inoxidável de 140 mm de comprimento com um diâmetro interno de 1,6 mm e um diâmetro externo de 2 mm. A mola de compressão foi fabricada a partir de um fio de têmpera de mola de aço inoxidável com um diâmetro de 0,26 mm. A mola de compressão tinha 100 mm de comprimento com um diâmetro interno de 2,6 mm e um afastamento de 1,4 mm com extremidades fechadas. O batente ajustável foi fabricado a partir de um parafuso de tampa de cabeça de soquete de náilon 10-32 de 38 mm de comprimento com um orifício de 2,2 mm de diâmetro perfurado através do eixo geométrico. O tubo de suporte de mola foi colocado sobre o tubo de conexão de cânula de polietileno e encaixado por pressão na extremidade proximal do tubo conector de elemento de suporte de cânula Delrin, completando desse modo um subconjunto que consiste no elemento de cânula, elemento de suporte de cânula e tubo de suporte de mola.

[00189] O corpo de alojamento foi construído a partir de um corpo distal e proximal fabricado a partir de corpos de seringa de 1 mm de policarbonato modificados. O corpo distal foi modificado cortando-se os flanges de dedo, então, perfurando e roscando a extremidade proximal com uma rosca 5/16-18, de 8 mm de profundidade. O conector de trava Luer distal de seringa foi retido. O corpo proximal foi modificado cortando-se os flanges de dedo, então, perfurando e roscando a extremidade proximal com uma rosca 10-32, de 19 mm de profundidade. A extremidade distal do corpo proximal foi usinado e rosqueado a uma rosca 5/16-18 que tinha 7,6 mm de comprimento. Dessa maneira, os corpos distal e proximal foram

fixados por meio das porções rosqueadas 5/16-18 para o conjunto do dispositivo.

[00190] O dispositivo foi instalado colocando-se o subconjunto de elemento de cânula, elemento de suporte de cânula e tubo de suporte de mola de elemento de força no alojamento distal. A mola de compressão foi colocada sobre o tubo de suporte de mola e o alojamento proximal foi fixado ao alojamento distal. A extremidade distal da cânula flexível foi inserida no lúmen da agulha e na agulha, e o conector Luer de agulha foi fixado ao conector Luer de alojamento distal. A extremidade proximal da agulha foi disposta de maneira deslizante dentro do tubo de PEEK distal do elemento de suporte de cânula. A extremidade proximal da agulha estava contígua com a mola de suporte de cânula. O batente ajustável de elemento de força foi colocado sobre o tubo conector de cânula e rosqueado na extremidade proximal do alojamento proximal. Um adaptador de agulha Luer de calibre 30 foi inserido na extremidade proximal do tubo conector de cânula para permitir a conexão de uma seringa para entrega do material a ser administrado.

[00191] Com o mecanismo na configuração posicionada, a cânula flexível foi configurada para ser estendida 12 mm a partir da ponta distal da agulha. O batente ajustável foi aparafusado no conjunto de modo que a mola de compressão de elemento de força tivesse força suficiente para superar a compressão da mola de suporte de cânula, permitindo o desenvolvimento da cânula quando o dispositivo tiver sido ativado. A extremidade proximal do tirante de suporte de elemento de força se projetou a partir da extremidade proximal do batente ajustável. O anel em O de silicone com um encaixe

justo no tirante de suporte de elemento de força foi temporariamente colocado sobre o tirante de suporte. O anel em O foi usado para reter o mecanismo na configuração retraída enquanto a vedação distal foi colocada sobre a ponta da agulha. O anel em O foi removido, o que estabeleceu o dispositivo em um estado pronto para o posicionamento.

[00192] Uma seringa de 0,25 ml foi preenchida com 100 microlitros de solução de fluoresceína 0,1% e foi fixada ao encaixe Luer proximal do dispositivo. Um olho porcino de cadáver foi preparado inflando o mesmo uma pressão de 17 mm Hg. A vedação distal do dispositivo foi colocado contra a esclera na pars plana, aproximadamente 6 mm posterior ao limbo. O dispositivo foi angulado aproximadamente 30 graus da superfície do globo com a abertura de chanfro de agulha direcionada posteriormente. O dispositivo foi avançado, permitindo que a ponta da agulha penetre na vedação distal e entre nos tecidos esclerais. Quando a ponta da agulha alcançou o espaço supracoroidal, a cânula flexível avançou sob a força da mola de compressão de elemento de força. Após o posicionamento, a solução de fluoresceína foi injetada através do dispositivo. O dispositivo foi retirado e reservado. Um corte escleral foi feito a partir da área de penetração de agulha e estendido posteriormente em direção à região alvo para a extremidade distal da cânula posicionada. A dissecação revelou a solução de fluoresceína no espaço supracoroidal.

#### Exemplo 8. Interface de Tecido de Força de Vedação

##### Baixa

[00193] As interfaces de tecido foram fabricadas de uma maneira semelhante às aquelas descritas no Exemplo 5. Dois diâmetros externos diferentes da interface de tecido foram

fabricados: diâmetro de 1,75 mm e diâmetro de 2,50 mm. As amostras de cada interface de tecido de diâmetro foram fabricadas com o uso de quatro durômetros diferentes de elastômero de silicone líquido, Shore 10A, 30A, 50A e 70A.

[00194] Uma configuração experimental foi preparada para determinar a força de vedação das várias amostras da interface de tecido. Um segmento de tubulação de PEEK de 8,3 mm de comprimento foi colocado sobre uma agulha hipodérmica com paredes finas de calibre 27 x 13 mm para servir como um batente de modo a não permitir que as vedações de tecido percorram proximalmente durante o teste. Uma vedação de tecido sendo testada foi, então, colocada sobre a ponta da agulha. O comprimento da tubulação de PEEK foi dimensionado de modo a permitir que aproximadamente uma metade da seção de chanfro de agulha se projete através da superfície distal de interface de tecido. Uma superfície de teste foi usada que consistia em uma almofada de elastômero de silicone com um durômetro de Shore 50A e 3,2 mm de espessura. A agulha foi montada em um encaixe em T que, por sua vez, foi montado na haste de um calibre de força digital com uma capacidade de 250 N montado em uma bancada de testes motorizada. A perna lateral do encaixe em T foi fixada a um comprimento da tubulação e, então, a um encaixe Luer e uma válvula tridirecional. Uma seringa de 10 cm<sup>3</sup> preenchida com água foi fixada à válvula. A seringa foi retida verticalmente com o uso de um apoio de anel. Testes foram conduzidos com o uso de duas pressões diferentes que foram geradas aplicando-se pesos fixos de 1.030 e 1.656 gramas respectivamente ao flange de dedo do êmbolo de seringa. O interior da seringa tinha uma área de corte transversal de  $1,64 \times 10^{-4} \text{ m}^2$  que correspondia a pressões de fluido de  $6,18 \times$

$10^4$  Pa e  $9,93 \times 10^4$  Pa, respectivamente.

[00195] Para realizar um teste, a ponta da agulha foi atravessada até que a interface de tecido estivesse perto de tocar a almofada de teste de silicone. O motor da bancada de teste foi movido para baixo até que aproximadamente 30 gramas força de pressão estivessem sendo aplicados à interface de tecido. A válvula tridirecional foi aberta, e a periferia da interface de tecido observada para vazamento de água. A válvula foi fechada e, então, a agulha foi movida para baixo até que aproximadamente 35 gramas força de pressão estivessem sendo aplicados. A válvula foi aberta, e a interface de tecido observada para vazamento. A pressão de interface de tecido na almofada de teste foi aumentada em incrementos de 5 gramas força dessa maneira até que nenhum vazamento fosse observado, por exemplo, uma vedação foi alcançada, e a força foi registrada. O teste foi repetido com o segundo peso de pressão de seringa. O teste foi realizado nos dois diâmetros de interface de tecido diferentes e nos quatro durômetros diferentes (Tabela 1 e Figura 15). Duas amostras de cada interface de tecido foram testadas três vezes cada para um total de seis pontos de dados para cada condição de teste. A almofada de teste de silicone foi movida após cada teste de modo que cada penetração da agulha tenha sido em um novo sítio.

[00196] Tabela 1. Força de Vedação Mínima em Grama Força para Amostras de Teste de Interface de Tecido (Desvio Médio e Padrão). Agrupada por Diâmetro de Interface de Tecido e Pressão de Fluido, como um Função de Durômetro.



Durômetro	1,8 mm de diâmetro 6,18 x 104 Pa	1,8 mm de diâmetro 9,93 x 104 Pa	2,5 mm de diâmetro 6,18 x 104 Pa	2,5mm de diâmetro 9,93 x 104 Pa
10	43,3 ± 5,2	77,5 ± 2,7	66,7 ± 4,1	81,7 ± 4,1
30	40,8 ± 5,8	58,3 ± 5,2	66,7 ± 5,2	110,0 ± 4,5
50	50,8 ± 7,4	64,2 ± 4,9	78,3 ± 2,6	97,5 ± 2,7
70	53,3 ± 6,1	63,3 ± 6,1	69,2 ± 10,7	89,2 ± 10,2

Exemplo 9. Composição de Fármaco Semissólida

[00197] Uma composição de fármaco semissólida foi preparada. 1,5% em peso de óxido de polietileno (PolyOx WSR-303) de peso molecular médio de 7 milhões de Daltons foi disperso em água desionizada. Cristais de dexametasona com um diâmetro médio de aproximadamente 2 microns foram misturados na dispersão de óxido de polietileno a uma concentração de 8% em peso. A composição semissólida era opaca devido aos cristais de dexametasona dispersos.

[00198] Um dispositivo de canulação de acordo com o Exemplo 7 foi fabricado para injetar a composição semissólida no espaço supracoroidal de um olho. A cânula foi configurada com um comprimento posicionado de 10 mm.

[00199] Um olho porcino enucleado foi preparado por infusão a 17 mm Hg. A ponta distal do dispositivo de canulação foi colocada na região de pars plana do olho e avançada para o olho com o chanfro direcionado posteriormente. Observou-se que o posicionamento autoatuado da cânula ocorre uma vez que a ponta da agulha alcançou a profundidade apropriada para acessar o espaço supracoroidal. Aproximadamente cem microlitros da composição de fármaco semissólida foram administrados na extremidade proximal da

cânula através do conector de trava Luer fêmea. Após a administração, uma dissecação da esclera do sítio de penetração da agulha à área a 10 mm do sítio de penetração da agulha na direção posterior da canulação foi realizada. A dissecação ao espaço supracoroidal revelou a composição semissólida na região posterior do espaço supracoroidal. Nenhuma perfuração na cavidade vítrea foi observada.

Exemplo 10. Microesferas para Liberação Controlada de Corticoesteroide

[00200] Microesferas contendo um agente ativo foram fabricadas para fornecer a liberação controlada do agente após a administração. Polímeros biodegradáveis foram usados para fabricar as microesferas e encapsular o agente ativo. Os polímeros incluíram copolímeros polilácticos-glicólicos (PLGA) com várias estequiometrias lácticas para glicólicas (L para G), vários pesos moleculares conforme representado pela viscosidade intrínseca, com grupos de extremidade éster. A Tabela 2. Lista os polímeros usados para a fabricação de microesferas.

Tabela 2. Polímeros Biodegradáveis de Microesfera

Polímero	Estequiometria L para G	Viscosidade Intrínseca [dl/g]
PLGA	50:50	0,86
PLGA	65:35	0,92
PLGA	75:25	0,75
PLGA	85:15	0,78

[00201] Os polímeros foram dispersos em uma mistura de solventes orgânicos que compreende um solvente para o polímero, tal como diclorometano (DCM), clorofórmio, acetato de etila, acetato de isopropila, misturado com um solvente

para auxiliar a solubilização do agente ativo, tal como tetra-hidrofurano (THF) ou metanol (MeOH). Em algumas fabricações, mais do que um solvente foi usado para auxiliar a solubilização de agente ativo. O polímero foi disperso a uma concentração de sólidos de aproximadamente 3,2 a 4,3% em peso misturando-se o polímero no sistema de solvente por aproximadamente 4 a 24 horas até estar bem disperso. Acetato de dexametasona como o agente ativo foi também adicionado à dispersão a uma concentração de aproximadamente 20 a 50% em peso de sólidos totais (polímero mais fármaco).

[00202] A dispersão de polímero e fármaco foi emulsionada em uma dispersão aquosa de polivinilálcool a concentrações aproximadas de 2,5 a 6% em peso, em que a dispersão formou a fase descontínua da emulsão. A emulsificação foi realizada a 25 graus centígrados. Após a têmpera por aproximadamente 8 a 30 horas para permitir que as microesferas se formem e enrijeçam, a suspensão resultante da microesfera foi coletada por filtração. As microesferas foram suspensas em água com 0,01 a 0,05% em peso de tensoativo de Polissorbato 20 para enxaguar e impedir a agregação. A suspensão foi centrifugada a 2.500 rpm e as microesferas coletadas. O enxágue repetido foi realizado para remover o álcool polivinílico residual. As microesferas coletadas foram suspensas em água, congeladas e liofilizadas para produzir um pó de fluxo livre seco.

[00203] A microscopia das amostras de pó de microesfera mostrou uma coleção de microesferas esféricas. As amostras de microesferas foram suspensas em 0,1% em peso de solução aquosa de tensoativo de Polissorbato 20 e a análise realizada com um analisador de tamanho de partícula de difração

de laser Coulter LS200. As distribuições de tamanho de partícula resultantes mostraram uma faixa de tamanho médio volumétrico de partícula de aproximadamente 3,9 a 14,3 microns e um coeficiente de variação de aproximadamente 10,4% a 19,2%. As fabricações de microesfera repetidas demonstraram a capacidade de controlar o tamanho médio de partícula de aproximadamente 3 microns a 14 microns variando-se o polímero, concentração de sólidos de polímero, condições de solvente e condições de emulsificação.

[00204] As amostras das microesferas contendo acetato de dexametasona foram dissolvidas em acetonitrila para extrair o agente ativo das microesferas. O extrato de acetonitrila foi filtrado através de um filtro de 0,2 micron e analisado por cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa (RP-HPLC). O pico resultante para o acetato de dexametasona foi usado para calcular a concentração de agente ativo do extrato com base no fator de resposta obtido pela análise de soluções padrão de acetato de dexametasona. O teor de agente ativo das microesferas foi determinado a partir da concentração de agente ativo em relação à quantidade extraída de microesferas. Os teores de agente ativo das microesferas revelaram ser controlados ajustando-se a concentração do agente ativo na dispersão de polímero. As microesferas tiveram a capacidade de ser produzidas com teor de agente ativo na faixa de 16,1 a 42% em peso. As microesferas resultantes com tamanho médio de partícula e teor de agente ativo variáveis foram usadas para fornecer uma família de formulações de microesferas. A Tabela 3 lista as condições de fabricação do agente ativo contendo microesferas e o tamanho médio volumétrico de partícula e teor de agente ativo resultantes.

Tabela 3. Fármaco Contendo Fabricações de Microesfera

Polímero	Solventes de Dispersão	Concen tração de Polímero [% em peso]	Concen tração de Fármaco [% em peso]	Tamanho Médio de Esfera [microns]	Teor de Agente [% em peso]
PLGA 50:50	DCM:THF (68:32)	4,3%	47,0%	3,9 (10,8%)	40,4%
PLGA 65:35	DCM:THF (68:32)	4,3%	47,2%	4,0 (12,1%)	39,3%
PLGA 75:25	DCM:THF (68:32)	4,2%	47,0%	4,1 (12,1%)	36,8%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3,2%	40,0%	3,6 (11,9%)	34,2%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3,2%	40,0%	5,2 (16,8%)	32,3%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3,2%	40,0%	6,9 (16%)	32,9%
PLGA 75:25	DCM:THF (80:20)	3,2%	40,0%	10,6 (11,8%)	35,0%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4,3%	47,0%	3,9 (17,5%)	37,3%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4,3%	47,0%	14,3 (11,6%)	41,9%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4,3%	47,0%	7,9 (10,4%)	42,0%
PLGA 85:15	DCM:THF (68:32)	4,3%	47,0%	6,1 (18,2%)	40,7%
PLGA 85:15	DCM:THF (90:10)	4,0%	20,0%	6,9 (18,8%)	16,1%
PLGA 85:15	DCM:THF (84:16)	3,5%	30,0%	6,8 (19,2%)	26,7%

[00205] A microscopia de polarização dos pós secos de microesferas não mostrou nenhuma quantidade significativa de cristais livres de agente ativo. Uma calorimetria de varredura diferencial foi realizada em amostras dos pós secos de microesferas. Um perfil térmico com uma taxa de 10 a 15 graus por minute foi realizadas para caracterizar as microesferas. Uma transição térmica devido ao polímero foi observada na faixa de 50 a 60 graus C. Um pico exotérmico devido à recristalização de agente ativo foi observado na faixa de 143 a 163 graus C. Um pico endotérmico devido à fusão de agente ativo foi observado na faixa de 203 a 221 graus C. A entalpia de recristalização de agente ativo é calculada como estando na faixa de aproximadamente 88,5% a 94,0% da entalpia

de fusão de agente ativo, indicando que o agente ativo está predominantemente na forma de uma dispersão sólida amorfa no polímero.

[00206] Uma amostra pesada de microesferas das fabricações foi colocada em um frasco com tampão fisiológico a uma concentração de agente ativo de 0,1 micrograma por ml. O frasco foi colocado em uma incubadora a 37 graus C em uma plataforma giratória a 200 rpm para promover a mistura. Periodicamente, uma amostra do tampão foi retirada, e a concentração de agente ativo é medida por RP-HPLC. Os dados resultantes foram usados para determinar o perfil de eluição de agente ativo (fármaco) para as microesferas para determinar a taxa de liberação para cada formulação de microesfera. Os dados de eluição foram ajustados à equação modelo de Korsmeyer-Peppas para a liberação de fármaco. O teste de eluição foi realizado em várias formulações de microesfera com tamanho médio de partícula, carregamento de agente ativo e polímero variáveis. A Figura 16 representa os perfis de eluição de microesfera de PLGA com estequiometria L para G diferente dos dados modelados. As microesferas demonstram liberação mais rápida com razão estequiométrica L para G decrescente do polímero nas formulações de microesfera. A Figura 17 representa os perfis de eluição das microesferas de PLGA com estequiometria L para G 75:25 e de diâmetros médios diferentes dos dados. As microesferas demonstram liberação mais rápida com diâmetro médio decrescente das microesferas. A Figura 18 representa os perfis de eluição da microesfera de PLGA com estequiometria L para G 85:15 e diâmetros médios diferentes dos dados. As microesferas demonstram liberação mais rápida com diâmetro médio decrescente das microesferas. Embora a

liberação real *in vivo* possa se diferenciar da caracterização laboratorial da eluição de fármaco, os dados modelados demonstram meia vida de fármaco na faixa de 5 semanas a 80 semanas, demonstram uma ampla gama de perfis de liberação que podem ser projetados para as microesferas.

Exemplo 11. Composição de Fármaco Semissólida com Microesferas Contendo Agente Ativo

[00207] Várias das formulações semissólidas para um material para injeção contendo as microesferas do Exemplo 10 foram preparadas. As formulações foram projetadas para permitir que liofilização promovesse estabilidade e rápida reconstituição com água estéril para administração. Manitol a uma concentração de 1% em peso a 10% em peso, Trealose a uma concentração de 1% em peso a 3% em peso e hialuronato de sódio a uma concentração de 0,3 a 1,0% em peso foram solubilizados em tampão de fosfato de sódio de 10 a 25 milimolares para atuarem como uma mistura de excipiente para as microesferas. Em uma formulação, a concentração de manitol foi 4% em peso, a concentração de trealose foi 1% em peso e a concentração de hialuronato de sódio foi 0,75% em peso, com o uso de dois pesos moleculares diferentes de hialuronato de sódio (HA). O fosfato de sódio foi preparado com o uso de fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico em água desionizada em uma razão para um pH final de 7,4. As misturas de excipiente foram esterilizadas por filtro pela passagem através de um filtro de 0,2 micron estéril. As formulações de excipiente foram também caracterizadas pela viscosidade em um viscosímetro de Brookfield e demonstraram viscosidade de cisalhamento zero de 726 mPa para as formulações com ácido hialurônico de MW de 700 K e 1,585 mPa para formulações com ácido hialurônico de MW de

1,5 M.

[00208] As microesferas encapsuladas com PLGA de acetato de dexametasona foram esterilizadas por radiação ionizante e, então, combinadas com a mistura de excipientes em uma faixa de 50 mg/ml a 150 mg/ml. As formulações com boa estabilidade de suspensão foram preparadas com concentrações de microesferas de 62 mg/ml a 125 mg/ml.

[00209] Uma técnica de mistura de "ponta a ponta" foi usada para misturar e criar uma suspensão das microesferas na mistura de excipientes. As formulações foram preparadas para liofilização com uma razão de diluição maior do que o volume reconstituído final para produzir um produto seco poroso para auxiliar a reconstituição com água. As formulações misturadas finais foram preenchidas em frascos e congeladas por pelo menos 30 minutos a -70 °C. Os frascos congelados foram colocados em um liofilizador e liofilizados até secarem.

[00210] Para administração, as formulações liofilizadas foram reconstituídas pela adição de água estéril para injeção a uma concentração de microesfera de 125 mg/ml. As formulações reconstituídas foram testadas em um osmômetro de ponto de congelamento e demonstraram osmolalidade na faixa de 300 a 850 mOsM. A Tabela 4 lista as formulações de excipiente preparadas e caracterizadas. A Tabela 5 lista a composição seca das formulações de excipiente da Tabela 4 após a liofilização. A Tabela 6, a Tabela 7 e a Tabela 8 listam a composição seca das formulações de microesfera da Tabela 4 após a liofilização. Todas as formulações demonstraram estabilidade de suspensão adequada pré-liofilização para permitir o congelamento e a liofilização. Todas as formulações demonstraram reconstituição a um semissólido uniforme para



administração.

Tabela 4. Formulações de Excipiente Semissólidas

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Manitol [% em peso]	Trealose [% em peso]	HA [% em peso]	HA-MW [Dalton]	Pré-liofilização [mg/g]	Pós-liofilização [mg/g]	Razão	Tonicidade [mOsm]
5	1	1	0,75	0,7 M	50	125	2,5	450
5	1,2	1,2	0,3	1,0 M	50	125	2,5	524
5	1,5	1,5	0,375	1,0 M	50	125	2,5	500
5	1	1	0,375	1,0 M	50	125	2,5	500
10	3	3	0,75	1,5 M	50	125	2,5	524
10	3	3	0,75	1,5 M	50	125	2,5	635
25	10	2	0,75	1,5 M	62,5	125	2,0	721
25	10	2	0,75	1,5 M	62,5	125	2,0	721
10	2	1	1	1,5 M	40	125	3,1	250
10	3	3	0,75	1,5 M	62	125	2,0	650
25	4	1	0,75	1,5 M	62,5	125	2,0	354

Tabela 5. Formulações de Excipiente Semissólidas

Após Liofilização

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [% em peso]	Manitol [% em peso]	Trealose [% em peso]	HA [% em peso]
5	4,10%	34,87%	34,87%	26,15%
5	4,18%	42,59%	42,59%	10,65%
5	3,35%	42,96%	42,96%	10,74%
5	4,74%	40,11%	40,11%	15,04%
10	3,24%	43,01%	43,01%	10,75%
10	3,24%	43,01%	43,01%	10,75%
25	3,98%	75,31%	15,06%	5,65%
25	3,98%	75,31%	15,06%	5,65%
10	5,49%	47,25%	23,63%	23,63%
10	3,24%	43,01%	43,01%	10,75%
25	9,03%	63,29%	15,82%	11,87%

Tabela 6. Formulações de Excipiente de Microesfera

Semissólidas Após Liofilização

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [% em peso]	Manitol [% em peso]	Trealose [% em peso]	HA [% em peso]	Microesferas 70 mg/g [% em peso]
5	1,19%	10,1%	10,1%	7,60%	70,9%
5	1,20%	12,2%	12,2%	3,06%	71,3%
5	1,11%	14,3%	14,3%	3,57%	66,7%
5	1,24%	10,5%	10,5%	3,95%	73,7%
10	1,62%	21,5%	21,5%	5,37%	50,1%
10	1,62%	21,5%	21,5%	5,37%	50,1%
25	2,81%	49,2%	9,84%	3,69%	34,4%
25	2,81%	49,2%	9,84%	3,69%	34,4%
10	2,07%	17,8%	8,90%	8,90%	62,3%
10	1,62%	21,5%	21,5%	5,37%	50,1%
25	4,28%	30,0%	7,51%	5,63%	52,6%

Tabela 7. Formulações de Excipiente de Microesfera Semissólidas Após Liofilização

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [% em peso]	Manitol [% em peso]	Trealose [% em peso]	HA [% em peso]	Microesfera 150 mg/g [% em peso]
5	0,66%	5,6%	5,6%	4,20%	84,0%
5	0,66%	6,7%	6,7%	1,68%	84,2%
5	0,63%	8,1%	8,1%	2,03%	81,1%
5	0,68%	5,7%	5,7%	2,14%	85,7%
10	1,03%	13,7%	13,7%	3,41%	68,3%
10	1,03%	13,7%	13,7%	3,41%	68,3%
25	2,01%	35,3%	7,1%	2,65%	53,0%
25	2,01%	35,3%	7,1%	2,65%	53,0%
10	1,21%	10,4%	5,2%	5,20%	78,0%
10	1,03%	13,7%	13,7%	3,41%	68,3%
25	2,68%	18,8%	4,7%	3,52%	70,4%

Tabela 8. Formulações de Excipiente de Microesfera Semissólidas com Microesferas Após Liofilização

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [% em peso]	Manitol [% em peso]	Trealose [% em peso]	HA [% em peso]	Microesfera 200 mg/g [% em peso]
5	0,51%	4,4%	4,4%	3,28%	87,5%
5	0,52%	5,3%	5,3%	1,31%	87,7%
5	0,50%	6,4%	6,4%	1,60%	85,1%

Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [mM]	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [% em peso]	Manitol [% em peso]	Trealose [% em peso]	HA [% em peso]	Microesfera 200 mg/g [% em peso]
5	0,53%	4,4%	4,4%	1,67%	88,9%
10	0,84%	11,1%	11,1%	2,78%	74,1%
10	0,84%	11,1%	11,1%	2,78%	74,1%
25	1,71%	30,0%	6,0%	2,25%	60,0%
25	1,71%	30,0%	6,0%	2,25%	60,0%
10	0,96%	8,3%	4,1%	4,13%	82,5%
10	0,84%	11,1%	11,1%	2,78%	74,1%
25	2,17%	15,2%	3,8%	2,85%	76,0%

[00211] As formulações reconstituídas foram injetadas com o uso do dispositivo do Exemplo 1 demonstrando boa injetabilidade e homogeneidade visual do material injetado. A formulação de injeção teve também a capacidade de ser injetada através de uma agulha de calibre 31 com comprimento de 0,5 polegada com o uso de uma seringa de 1 ml. Todas as formulações de material de injeção na Tabela 4 demonstraram boa estabilidade de suspensão de microesfera, com a capacidade para serem injetadas pelo menos 30 minutos após a reconstituição sem mistura adicional.

#### Exemplo 12. Cânula de Ponta Mole para Canulação de Espaços de Tecido Pequenos

[00212] A fim de comparar as características de deflexão e penetração de vários comprimentos de ponta distal mole, um experimento foi conduzido em que diferentes comprimentos de pontas moles em uma cânula do Exemplo 5 foram avançadas em direção a um modelo de tecido (7% em peso de gelatina de alto Bloom) a vários ângulos. Comprimentos de ponta distal mole de 0,85 mm, 1,5 mm, 2,0mm, 2,5mm e 3 mm fabricados a partir de uma tubulação de poliuretano de durômetro 80A foram testados na extremidade distal de uma cânula de poliuretano de durômetro 55D. As extremidades distais das pontas moles foram

polidas para minimizar a borda anterior afiada. As cânulas foram avançadas em direção à superfície de gel a uma velocidade de 270 mm/min. Os cateteres foram avançados através de uma agulha de parede extra fina de calibre 27 com a borda distal do chanfro de agulha posicionada tocando a superfície de gelatina ou enterrada dentro da gelatina a graus variados. A abertura chanfrada da agulha foi coberta com uma folha de elastômero de silicone de shore A de 50 para simular a esclera. Os cateteres foram avançados 4,5 mm e a deflexão da superfície de gelatina ou a penetração no gel foi visualmente observada. O teste foi realizado com o chanfro de agulha a 90 graus (perpendiculares) em relação à superfície do gel, a um ângulo de 45 graus e a um ângulo de 60 graus em relação à superfície. Os resultados do teste mostraram que o comprimento de ponta mole de 0,85 mm não teve deflexão suficiente e penetrou a gelatina na condição menos estridente da agulha tocando a superfície de gelatina e a um ângulo de 45 graus. A cânula com uma ponta mole de 1,5 mm de comprimento defletiu da superfície com a agulha tocando a gelatina e angulada a 45 graus. A cânula com uma ponta mole de 2,0 mm de comprimento defletiu da superfície com a agulha tocando o gel e a um ângulo de 90 graus e com a agulha enterrada ou profundamente enterrada a um ângulo de agulha de 45 graus. A cânula com uma ponta mole de 2,5 mm defletiu a todos os ângulos com a agulha tocando a superfície de gelatina e com a agulha enterrada ou profundamente enterrada na gelatina a 45 graus. A cânula com uma ponta mole de 3,0 mm defletiu da gelatina em todas as condições e ângulos. Os resultados de teste mostram propriedades de deflexão das cânulas de ponta mole com um comprimento de ponta mole maior do que 0,85 mm e propriedades de deflexão muito boas com

comprimento de ponta mole de pelo menos 1,5 mm.

Exemplo 13. Canulação de Olho Porcino Vivo com o Dispositivo de Canulação

[00213] Os dispositivos conforme fabricado no Exemplo 5 foram testados em um modelo de animal porcino. Os animais foram anestesiados e colocados de lado. Um campo estéril foi colocado sobre o olho e fenestrado. Um espécúlo foi colocado para manter as pálpebras abertas. Uma sutura Vicryl 5-0 foi colocada no limbo no sítio de injeção de horário escolhido para fornecer tração. Os procedimentos foram realizados sem um microscópio, sob observação visual direta, com lupas cirúrgicas usadas por um observador. Os dispositivos para teste foram fixados a uma fonte de luz externa (iLumen Fiberoptic Illuminator, Ellex iScience). A saída de luz das cânulas dos dispositivos foi medida com o uso de um medidor Thorlabs Optical Power (PM100D com sensor S140C/S120-FC), demonstrando uma faixa de saída de luz de 165 a 700 mW.

[00214] Aproximando-se a um ângulo de 45 graus à superfície ocular, a ponta da agulha foi inserida no olho na região de pars plana. Com a cânula iluminada fornecendo um "farol" através da agulha e iluminando a superfície de tecido diretamente em frente da agulha, a agulha foi avançada no tecido até o farol ter desaparecido, fornecendo indicação visual de que o chanfro de agulha estava no tecido escleral. O botão de gatilho no dispositivo foi ativado e, então, o dispositivo avançou lenta e constantemente até a cânula ser posicionada automaticamente. As observações da iluminação transescleral da haste e ponta de cânula foram observadas para determinar a localização da cânula e a configuração da cânula *in situ*.

[00215] Os dispositivos foram testados em 28 sítios nos olhos resultando em 27 casos da cânula observados através da esclera e conjuntiva subjacentes a serem localizados no espaço supracoroidal como uma linha iluminada começando próximo ao sítio de inserção de agulha no espaço supraciliar ou na porção anterior do espaço supracoroidal e se estendendo posteriormente a uma ponta distal brilhante no espaço supracoroidal. A iluminação da haste de cânula claramente identificou que a cânula foi direcionada posteriormente do sítio de inserção da agulha. Os testes foram realizados para colocar deliberadamente a cânula na cavidade vítrea resultando em nenhuma iluminação visível através da esclera, mas luz visível através da abertura pupilar, indicando que o dispositivo não estava localizado no espaço supracoroidal ou supraciliar, mas estava, em vez disso, localizado no espaço intraocular.

[00216] Um dispositivo foi preparado com uma seringa de 0,25 ml preenchida com uma formulação de microesfera semissólida do Exemplo 10 (fosfato de sódio 25 mM, 4% em peso de manitol, 1% em peso de trealose, 0,75% em peso de hialuronato de sódio de alto peso molecular). Após a inserção da agulha do dispositivo na esclera e posicionamento da cânula no espaço supracoroidal observados pela iluminação transescleral, 100 microlitros da formulação foram injetados no espaço supracoroidal. Devido ao grande volume de injeção no olho, uma pequena quantidade do material de injeção foi observada no sítio de injeção de agulha durante a remoção da cânula. Oftalmoscopia indireta foi realizada sem nenhuma observação de material de injeção no vítreo, indicando administração supracoroidal bem-sucedida do material de

injeção.

Exemplo 14. Farmacocinética da Composição de Fármaco Semissólida com Microesferas de Liberação Controlada de Fármaco

[00217] Uma formulação de microesfera com diâmetro médio de 9,7 micron e carga de fármaco de acetato de dexametasona de 35% em peso foi preparada a partir de polímero de PLGA de estequiometria L para G de 75:25 e viscosidade intrínseca de 0,75 dl/g conforme descrito no Exemplo 10. As microesferas foram preparadas a uma concentração de 70 mg/ml em uma formulação de material de injeção do Exemplo 11. Uma segunda formulação de microesfera com diâmetro médio de 9,7 micron e carga de fármaco de acetato de dexametasona de 35% em peso foi preparada a partir de polímero de PLGA de estequiometria L para G de 85:15 e viscosidade intrínseca de 0,78 dl/g conforme descrito no Exemplo 10. As microesferas foram preparadas a uma concentração de 70 mg/ml em uma formulação de material de injeção do Exemplo 11.

[00218] As duas formulações de materiais de injeção foram artigos de teste administrados ao espaço supracoroidal de coelhos brancos da Nova Zelândia para determinar suas características farmacocinéticas oculares. Os animais foram anestesiados, colocados de lado, e a cabeça coberta com campo cirúrgico com uma abertura para o olho. Um espéculo de pálpebra foi colocado nos olhos. Os artigos de teste foram agitados em redemoinho e retirados para uma seringa calibrada em microlitros. Um sítio no olho entre os músculos retos foi usado para a introdução da porção de cânula da cânula do Exemplo 12 que foi fixada a um conector Luer fêmea. Uma sutura de brida Vicryl 5-0 foi colocada próxima ao sítio para

impedir movimento excessivo do olho. A fibra óptica foi fabricada em um encaixe Luer macho para encaixar dentro do conector Luer fêmea. Quando os encaixes Luer foram conectados uma o outro, a extremidade distal da fibra óptica estava contígua à extremidade proximal da cânula, fornecendo uma trajetória de luz da fonte de luz para a cânula. A extremidade proximal da fibra óptica terminou em um conector óptico que foi fixado à fonte de luz do Exemplo 12. A esclera conjuntiva e subjacente foi dissecada na pars plana com uma incisão radial de 2 a 3 mm para expor o espaço supracoroidal e coroide subjacente. A cânula iluminada foi colocada na incisão, direcionando a cânula posteriormente 4 a 5 mm. A localização da cânula no espaço supracoroidal foi confirmada pela localização da iluminação transescleral. A fibra óptica foi desconectada da cânula, e a seringa contendo o material para a injeção conectada ao conector Luer fêmea da cânula. A incisão foi suturada usando uma sutura de colchoeiro horizontal ao redor da cânula para estabilizar o sítio. O material de injeção foi administrado através da cânula pressionando o êmbolo de seringa para entregar 40 microlitros do material de injeção ao espaço supracoroidal. A cânula foi removida, e a conjuntiva reposicionada. O exame oftalmoscópico do olho foi realizado para confirmar que o artigo de teste de fármaco não foi injetado no vítreo. A sutura de brida e o espécúlo foram removidos, o olho irrigado e pomada antibiótica aplicada de acordo com as diretrizes de cuidados. Seis olhos receberam cada um dos artigos de teste.

[00219] Os olhos foram coletados em 7, 14, 30, 60, 90 e 120 dias após a administração de cada artigo de teste. Os olhos foram dissecados para separar os tecidos coroides, da



retina e vítreos. Os tecidos foram testados para a concentração de fármaco por LC-MS. Os resultados de ensaio mostraram as concentrações de acetato de dexametasona e a concentração de dexametasona formadas a partir da hidrólise de acetato de dexametasona *in vivo*. O total de ambas as formas de dexametasona nos períodos de tempo de teste é representado nos gráficos de perfil farmacocinético na Figura 19, na Figura 20 e na Figura 21. A Figura 19 representa a concentração de fármaco em tecido vítreo resultante da administração de ambos os artigos de teste. Ambos os artigos de teste demonstraram baixas concentrações de fármaco totais no vítreo, resultantes da administração supracoroidal e das propriedades de liberação sustentada baixas das formulações de artigo de teste. A Figura 20 representa a concentração de fármaco em tecido coroidal resultante da administração de ambos os artigos de teste. A Figura 21 representa a concentração de fármaco em tecido da retina resultante da administração de ambos os artigos de teste. A formulação de microesfera de PLGA 85:15 demonstrou altos níveis sustentados de dexametasona total tanto na retina quanto na coroide ao longo de 120 dias. A formulação de microesfera de PLGA 75:25 demonstrou altos níveis de dexametasona total tanto na retina quanto na coroide ao longo de 60 dias, com concentração de fármaco em tecido decrescente evidente em 90 e 120 dias.

### REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA ESTÉRIL, caracterizada por compreender:

(i) partículas de polímero biodegradável e um fármaco em que o fármaco compreende 0,5% em peso a 70,0% em peso do peso das partículas, em que as partículas têm um diâmetro médio de 1 micron para 100 microns;

(ii) um excipiente solúvel, biodegradável ou bioerodível presente em uma quantidade a partir de 0,3% em peso a 90,0% em peso, em que o excipiente é um polímero viscoelástico e

(iii) um agente de volume presente em uma quantidade a partir de 5.0% em peso a 50,0% em peso, em que o agente de volume é para reconstituição da composição farmacológica liofilizada.

2. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por compreender adicionalmente um auxiliador de reconstituição presente em uma quantidade a partir de 0,1% em peso a 45,0% em peso.

3. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pela composição ser reconstituída para um semissólido com uma concentração de partículas de 70 mg/ml a 200 mg/ml.

4. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo polímero biodegradável ser selecionado dentre o grupo que consiste em poli-hidroxitirato, polidioxanona, poliortoéster, policaprolactona, copolímeros de policaprolactona, copolímeros de policaprolactona-polietileno glicol, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímero de

ácido polilático-glicólico e/ou copolímero de óxido de etileno e ácido polilático-glicólico.

5. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo polímero viscoelástico ser selecionado dentre o grupo que consiste em polivinilpirrolidona de alto peso molecular, polietilenoglicol, óxido de polietileno e polímeros biológicos tais como lipídios poliméricos, ácido hialurônico e sulfato de condroitina ou combinações dos mesmos.

6. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo agente de volume ser selecionado dentre o grupo que consiste em manitol, maltitol, sorbitol maltose, lactose, glicose, frutose e galactose, sacarose e polímeros de sacarose, por exemplo, dextrano ou combinações dos mesmos.

7. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo auxiliador de reconstituição ser selecionado dentre o grupo que consiste em um tensoativo, trealose, maltitol, sorbitol maltose, lactose, glicose, frutose e galactose, sacarose e polímeros de sacarose, por exemplo, dextrano ou combinações dos mesmos.

8. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada por compreender adicionalmente um sal.

9. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pela composição ser reconstituída para um semissólido com uma osmolalidade na faixa de 250 mOsm a 450 mOsm.

10. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo sal ser selecionado dentre o grupo que consiste em fosfato de sódio, fosfato de potássio, cloreto de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, acetato de sódio ou acetato de potássio e combinações dos mesmos.

11. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada por compreender adicionalmente um polímero anfifílico selecionado dentre o grupo que consiste em gelatina, colágeno, glicosaminoglicano, celulose, celulose quimicamente modificada, dextrano, alginato, quitina e quitina quimicamente modificada.

12. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada por compreender adicionalmente um lipídio, um ácido graxo ou um conjugado lipídico selecionado dentre o grupo que consiste em ácido cáprico, ácido erúcico, 1,2- dinervonoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dinervonoil-sn-glicero-3-fosfocolina e 1,2-dipentadecanoil-sn-glicero-3-fosfocolina ou combinações dos mesmos.

13. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo agente de volume ser manitol.

14. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fármaco ser na forma de partículas e as partículas terem um tamanho médio de 2 a 50 microns para facilitar injeção através de uma agulha de pequeno calibre ou cânula de pequeno diâmetro.

15. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pela agulha de pequeno diâmetro ou cânula ser de calibre 27 ou menor.

16. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelas partículas de fármaco e polímero biodegradável serem na forma de uma microesfera.

17. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo polímero biodegradável compreender copolímero de ácido polilático-glicólico.

18. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo polímero biodegradável compreender ácido polilático.

19. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelas partículas compreenderem 10% a 45% em peso do fármaco.

20. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fármaco ser na forma de uma dispersão sólida amorfa.

21. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelas partículas compreenderem um núcleo de fármaco com um revestimento externo de barreira superficial.

22. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo revestimento de barreira ter um menor coeficiente de partição que o fármaco ou maior solubilidade em água que o fármaco.

23. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo revestimento de barreira de superfície compreender um polímero solúvel em água não tóxico, um polímero biodegradável e/ou um material biológico.

24. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo revestimento de barreira compreender um polímero solúvel em água não tóxico selecionado dentre o grupo que consiste em polivinilpirrolidona, acetato de covinil polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, polietileno glicol e óxido de polietileno ou combinações dos mesmos.

25. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo revestimento de barreira de superfície compreender um polímero biodegradável selecionado dentre o grupo que consiste em poli-hidroxibutirato, polidioxanona, poliortoéster, policaprolactona, copolímero de policaprolactona, copolímero glicólico de policaprolactona-polietileno, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímero de ácido polilático-glicólico, copolímero de ácido polilático-glicólico terminado em ácido e copolímero de óxido de etileno e ácido polilático-glicólico, ou combinações dos mesmos.

26. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo revestimento de barreira de superfície compreender um material biológico selecionado dentre o grupo que consiste em gelatina, colágeno, glicosaminoglicano, celulose, celulose quimicamente modificada, dextrano, alginato, quitina, quitina quimicamente modificada, lipídio, ácido graxo e esterol.

27. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo revestimento de barreira ter um maior coeficiente de partição que o fármaco ou menor solubilidade em água que o fármaco.

28. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo revestimento de barreira compreender um polímero hidrofóbico, ácido graxo, lipídio e/ou esterol.

29. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo lipídio ou ácido graxo compreenderem ácido cáprico, ácido erúcico, 1,2-dinervonoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina ou 1,2-dipentadecanoil-sn-glicero-3-fosfocolina ou combinações dos mesmos.

30. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizada pelo fármaco compreender um esteroide, agente anti-inflamatório não esteroide, um agente anti-histamínico, um agente oncológico, um inibidor de VEGF, um agente alfa anti-TNF, um inibidor de mTOR, terapia celular, terapêutico à base de ácido nucleico e/ou um neuroprotetor.

31. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo esteroide compreender dexametasona, acetato de dexametasona, fluocinolona, loteprednol, difluprednato, fluorometolona, prednisolona, medrisona, triancinolona, betametasona, rimexolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, dipropionato de fluticasona, furoato de mometasona ou ciclesonida.

32. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo agente anti-inflamatório não esteroide compreender bronfenaco, diclofenaco, flurbiprofeno, cetorolaco de trometamina ou nepafenaco.

33. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo agente anti-histamínico compreender cetirizina, loratadina, Fexofenadina HCl, olopatadina, alcaftadina, epinastina ou cetotifeno.

34. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo agente oncológico compreender melfalano, topotecano, metotrexato, rituximabe, carboplatina ou 5-FU.

35. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo agente alfa anti-TNF compreender infliximabe, etanercepte, adalimumabe, certolizumabe ou golimumabe.

36. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo inibidor de mTOR compreender sirolimo, Everolimo, Tensirolimo ou um inibidor quinase de mTOR.

37. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo inibidor de terapia celular compreender células mesenquimais ou células transfectadas para produzir um agente terapêutico.

38. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo agente neuroprotetor compreender um antioxidante, inibidor de calcineurina, inibidor de NOS, modulador sigma-1, antagonista de AMPA, bloqueador de canal de cálcio, inibidor de DNA girase,



inibidor de polimerase de DNA, inibidor de polimerase de RNA ou inibidor de histona-desacetilases.

39. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo terapêutico à base de ácido nucleico compreender a vetor de gene, agente terapêutico de edição de genes, plasmídeo, RNA-guia ou siRNA.

40. FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender a composição farmacológica liofilizada de conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 39 e um diluente farmacêuticamente aceitável.

41. FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 40, caracterizada pelo diluente farmacêuticamente aceitável compreender um fluido aquoso.

42. FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, de acordo com a reivindicação 40, caracterizada pelo diluente farmacêuticamente aceitável compreender um auxiliador de reconstituição.

43. FORMA FARMACÊUTICA UNITÁRIA, caracterizada por compreender a formulação farmacêutica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 40 a 42.

44. KIT, caracterizado por compreender a composição farmacológica liofilizada, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 39, e um diluente farmacêuticamente aceitável adequado para reconstituição da formulação seca.

45. KIT, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por compreender adicionalmente um dispositivo de canulação.

46. KIT caracterizado por compreender a formulação farmacêutica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 40, 41 ou 42, e um dispositivo de canulação.

47. MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO, por meio da entrega da composição farmacológica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 39, a uma região afetada, sendo que o método é caracterizado por compreender:

administrar a composição farmacológica a um sujeito que precisa da mesma.

48. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pela doença ou afecção ser inflamação ou infecção.

49. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pela inflamação ser selecionada dentre o grupo que consiste em sinusite, osteoartrite, artrite reumatoide, inflamação articular, rinite ou inflamação pós-operatória.

50. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pela doença ou afecção ser uma doença ou afecção ocular.

51. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pela doença ou afecção ocular ser selecionada dentre o grupo que consiste em blefarite, conjuntivite alérgica, degeneração macular, degeneração da retina, neovascularização, vitreorretinopatia proliferativa, glaucoma, tumor ocular, uveíte ou edema.

52. MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO OCULAR, por meio da entrega da composição farmacológica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 39, para o espaço supracoroide ou espaço supraciliar de um olho, caracterizado por compreender:

administrar a composição farmacológica a um sujeito que precisa da mesma.

53. MÉTODO, de acordo com as reivindicações 47, 48, 49, 50, 51 ou 52, caracterizado pela composição farmacológica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 39, ou a forma farmacêutica unitária, conforme definido na reivindicação 43, serem administradas através de uma agulha, cânula ou dispositivo de canulação.

54. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pela forma farmacêutica unitária ser adaptada para inserção no dispositivo de canulação.

55. MÉTODO, de acordo com as reivindicações 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 ou 54, caracterizado por compreender adicionalmente a preparação da composição farmacológica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 39, através da mistura com um diluente farmacêuticamente aceitável antes da administração.

56. MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO, caracterizado por compreender:

(a) preparar a formulação farmacêutica, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 40, 41 ou 42, ou a forma farmacêutica unitária, conforme definido na reivindicação 43, antes da administração; e

(b) administrar a formulação farmacêutica ou dosagem unitária pelo uso de um dispositivo de canulação.

57. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 39, caracterizada por ser para uso no tratamento de uma doença ou afecção.

58. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA PARA USO, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado pela doença ou afecção ser inflamação ou infecção.

59. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA PARA USO, de acordo com a reivindicação 58, caracterizada pela inflamação ser selecionada dentre o grupo que consiste em sinusite, osteoartrite, artrite reumatoide, inflamação das articulações, rinite e inflamação pós-operatória ou uma combinação dos mesmos.

60. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA PARA USO, de acordo com a reivindicação 57, caracterizada pela doença ou afecção ser uma doença ou afecção ocular.

61. COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA PARA USO, de acordo com a reivindicação 60, caracterizada pela doença ou afecção ocular ser selecionada dentre o grupo que consiste em blefarite, conjuntivite alérgica, degeneração macular, degeneração da retina, neovascularização, vitreorretinopatia proliferativa, glaucoma, tumor ocular, uveíte ou edema.

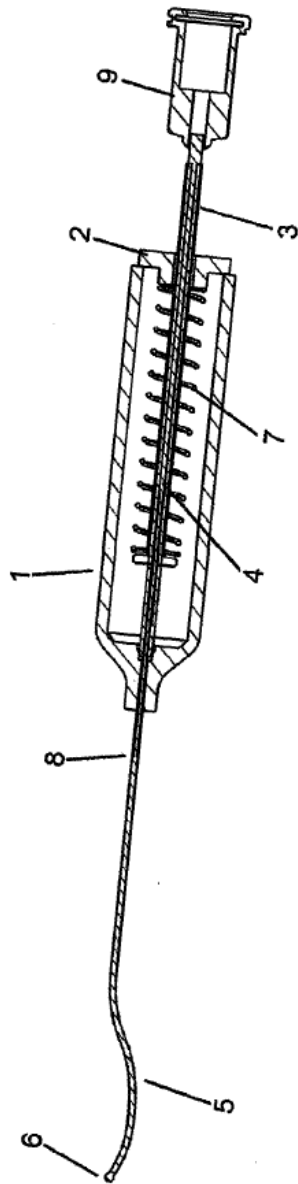


Fig. 1

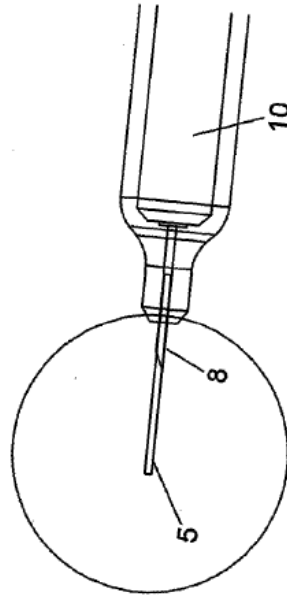
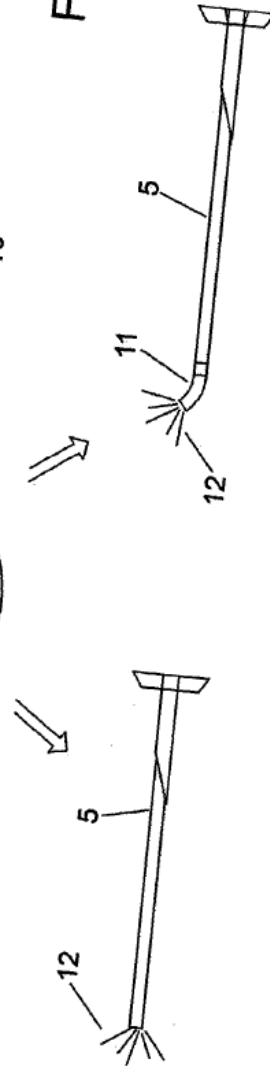


Fig. 2



PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

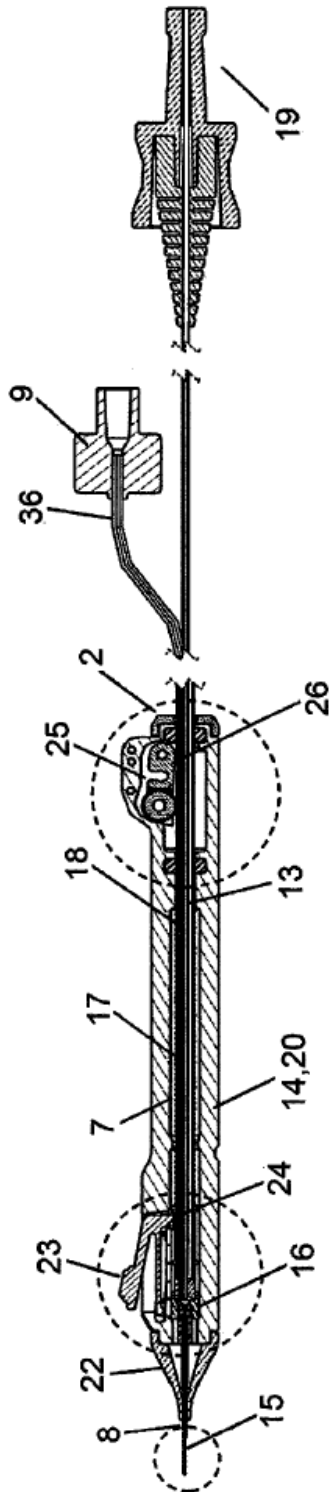


Fig. 3

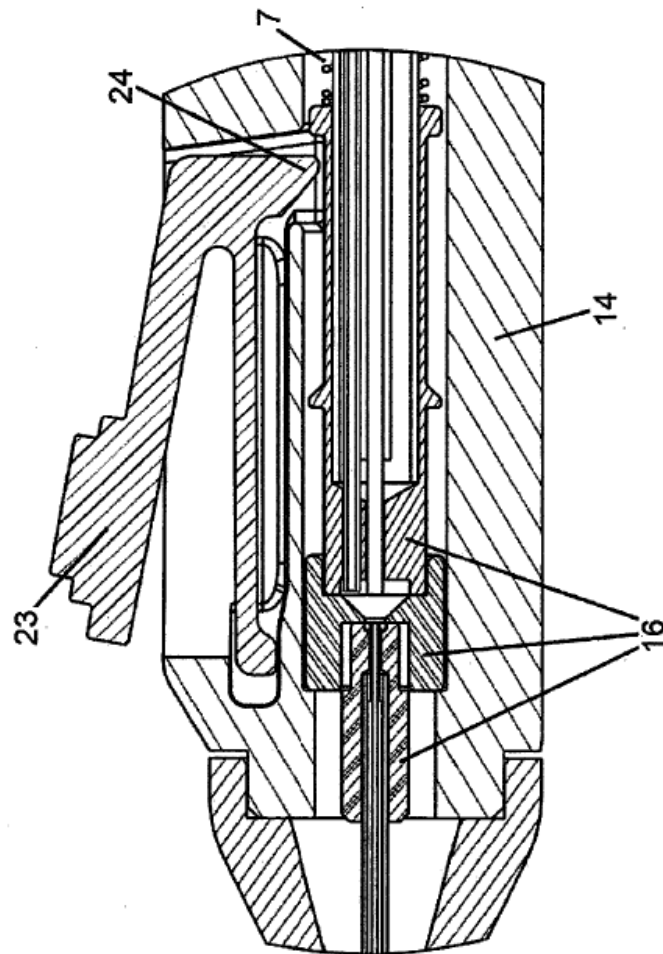


Fig. 3A

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

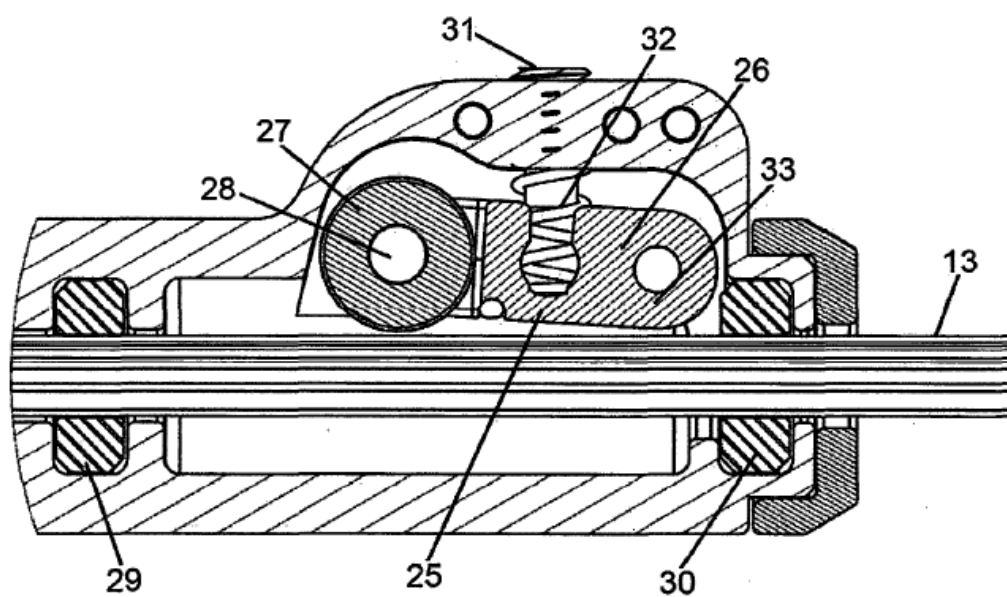


Fig. 3B

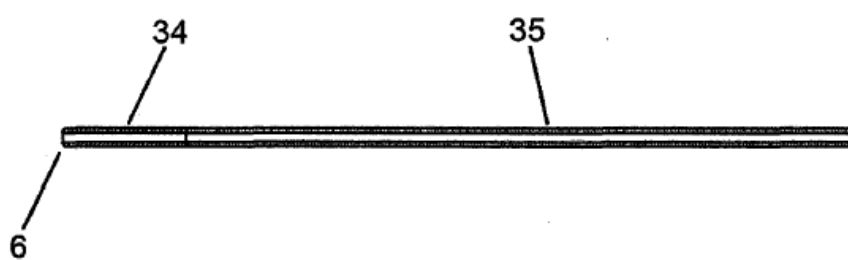


Fig. 3C

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

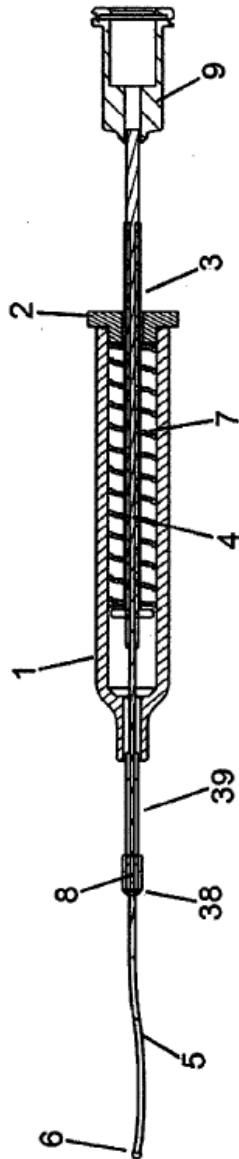


Fig. 4

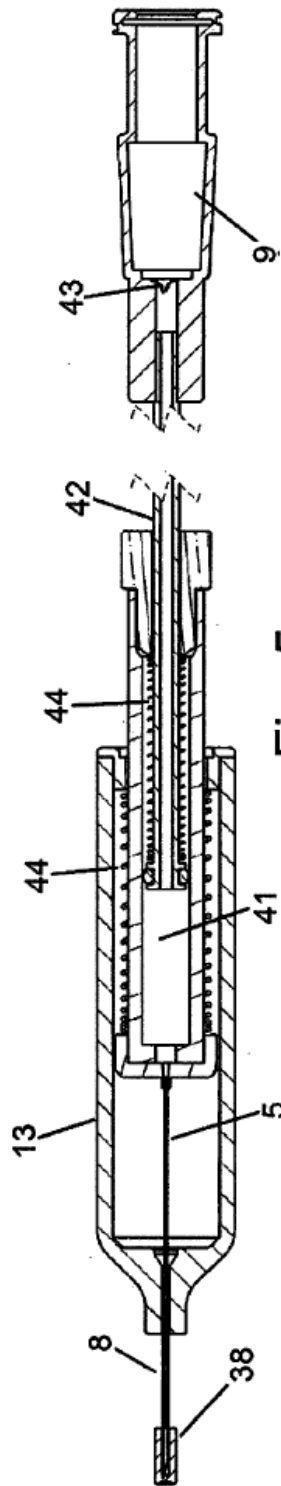


Fig. 5

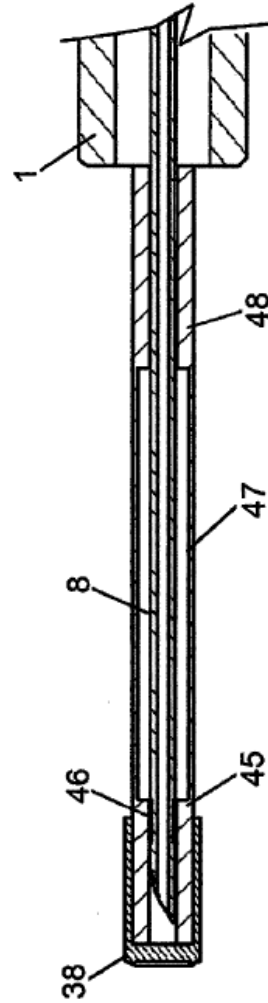


Fig. 6

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)



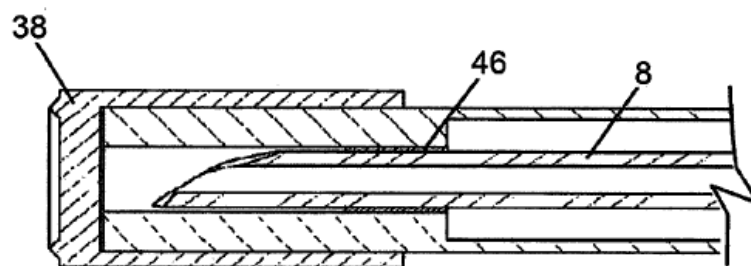


Fig. 7

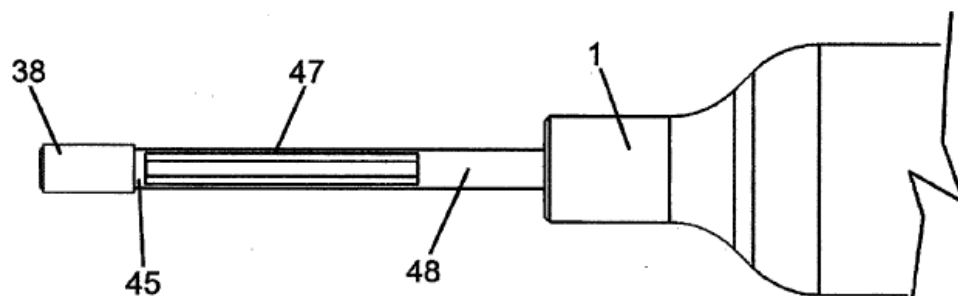


Fig. 8

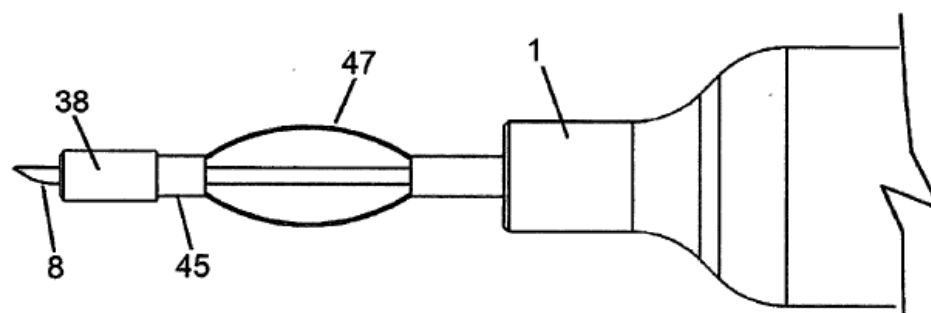


Fig. 9

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

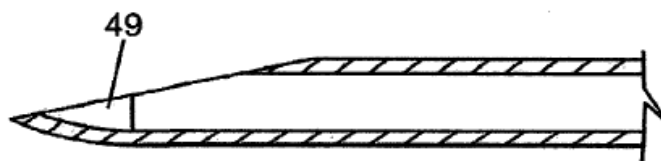


Fig. 10

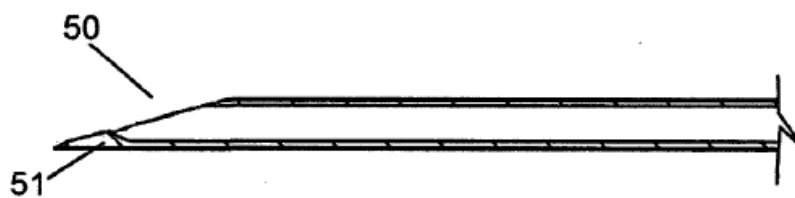


Fig. 11



Fig. 12

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

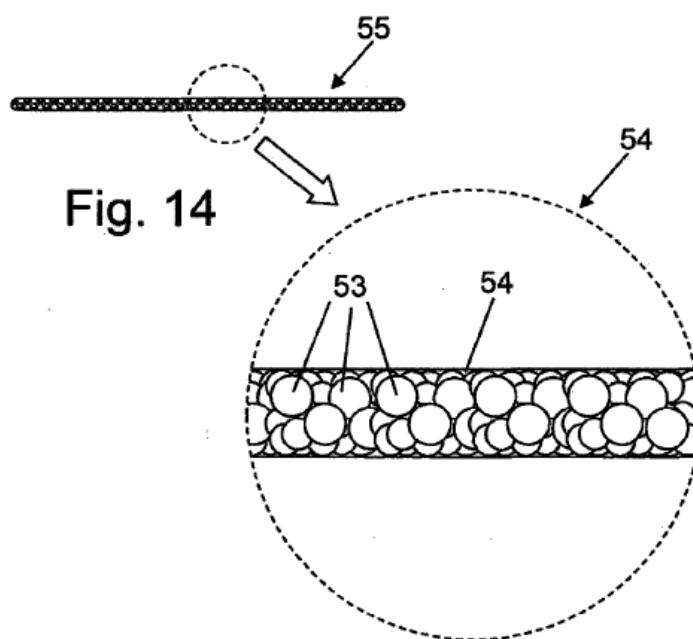
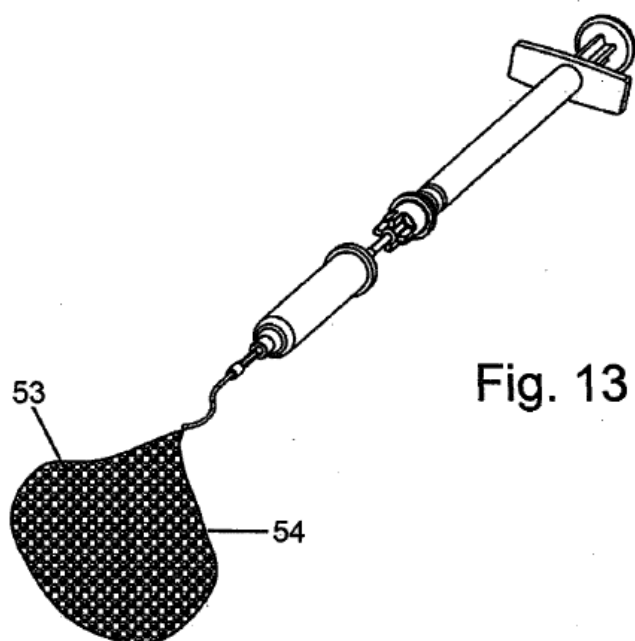


Fig. 14A

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

**Força de Vedação Mínima de Interface de Tecido**  
**Agrupado por Diâmetro e Pressão de Fluido, como uma Função de**  
**Durômetro**

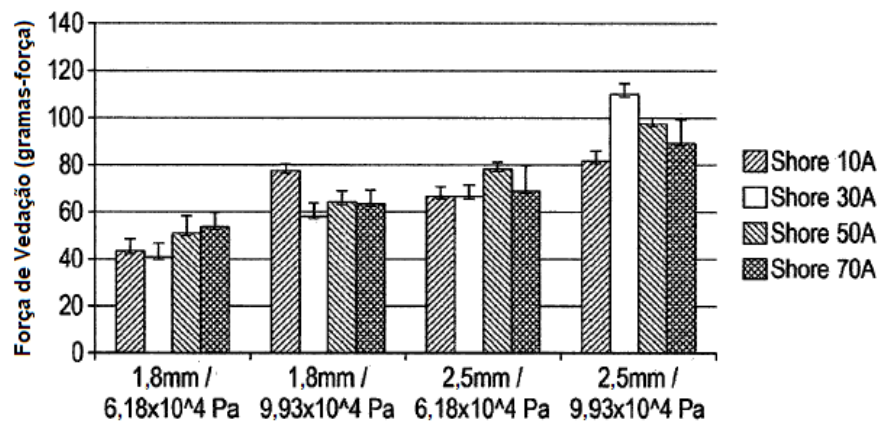


Fig. 15

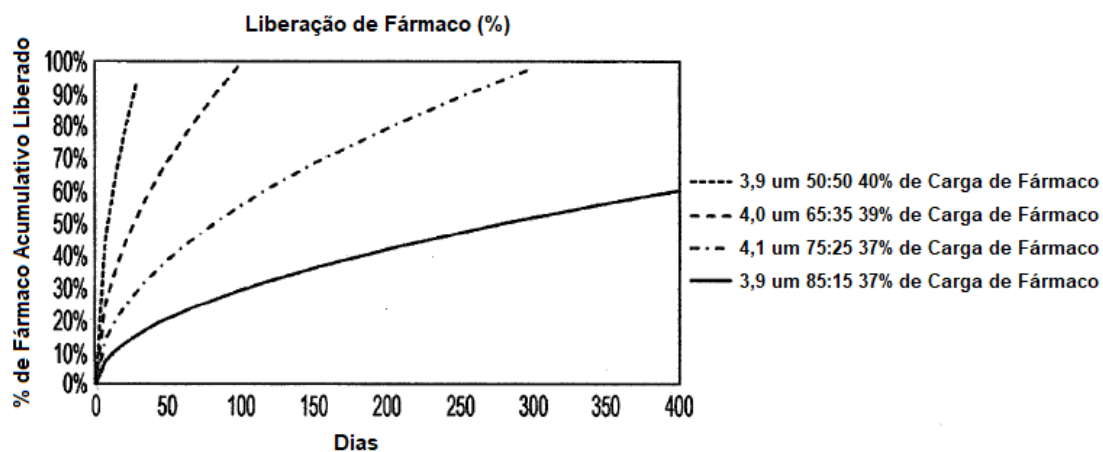
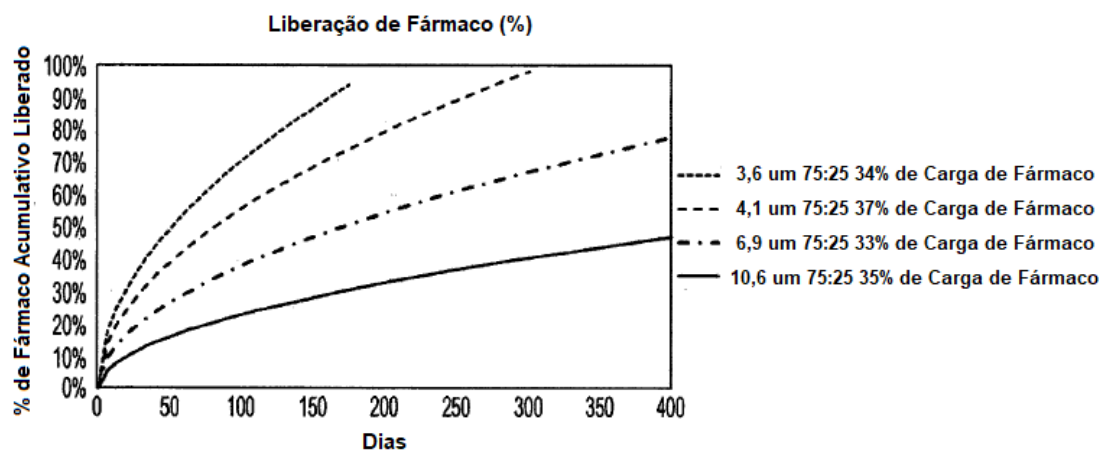
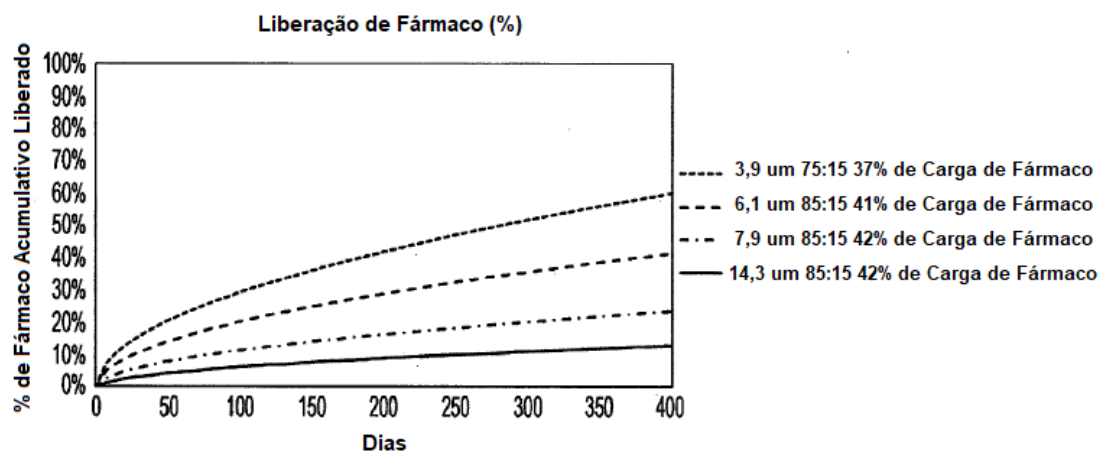
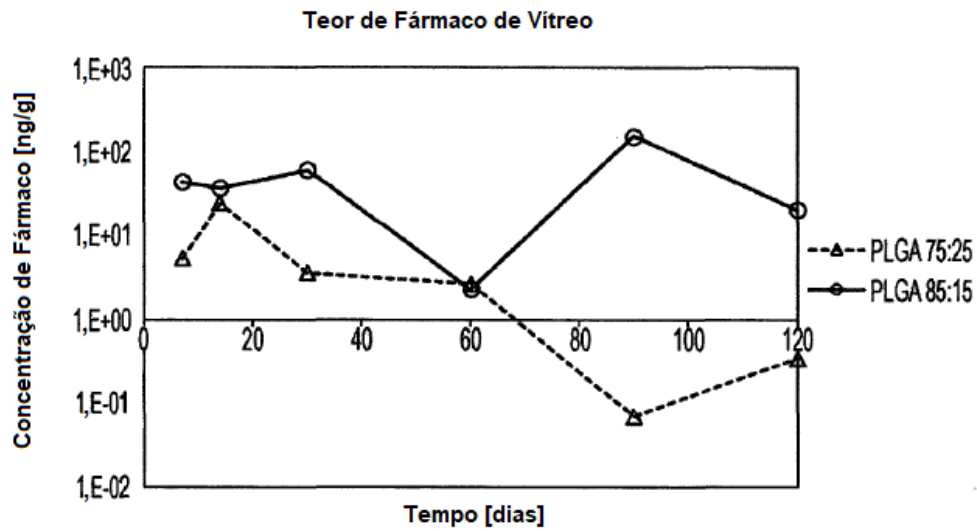
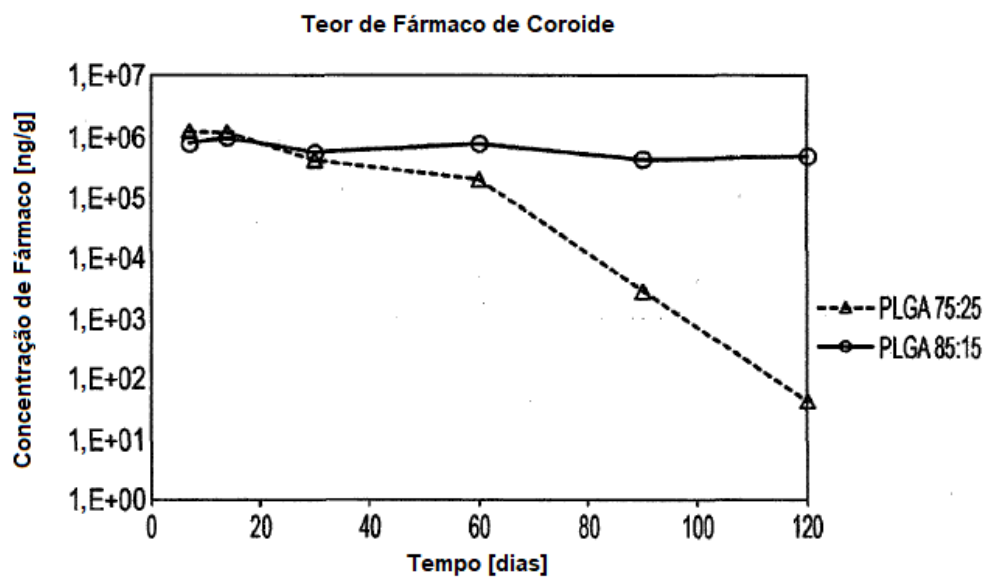


Fig. 16

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

**Fig. 17****Fig. 18**

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

**Fig. 19****Fig. 20**

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

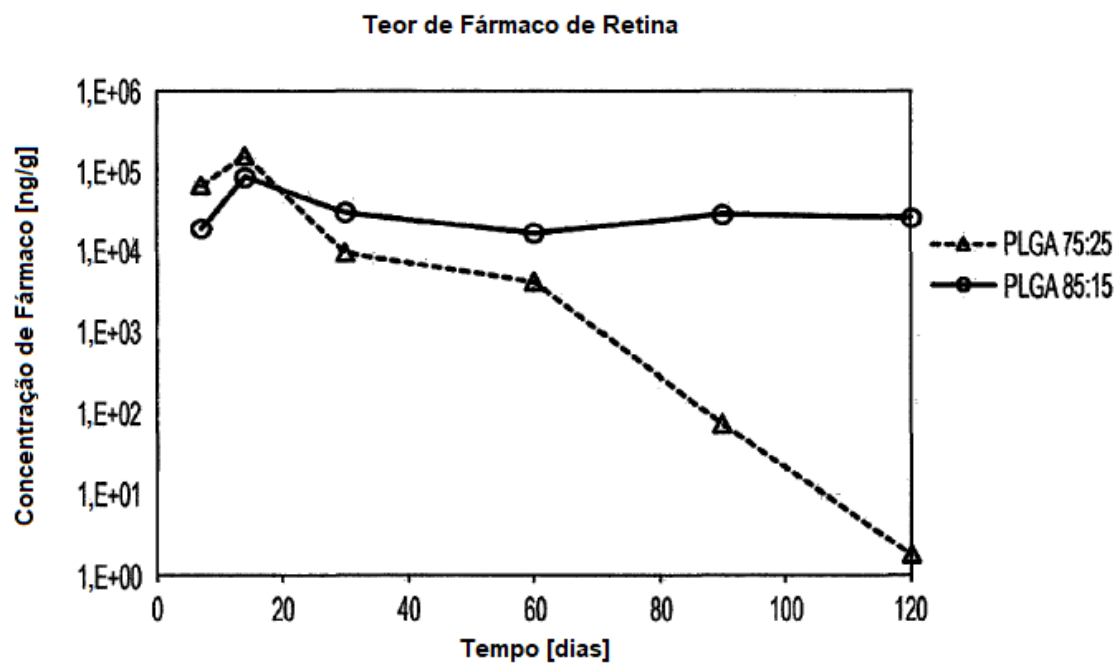


Fig. 21

PÁGINA SUBSTITUÍDA (REGULAMENTO 26)

RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA LIOFILIZADA ESTÉRIL, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, FORMA FARMACÊUTICA UNITÁRIA, KIT, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO, MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU AFECÇÃO OCULAR E COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA, COMPOSIÇÃO FARMACOLÓGICA PARA USO

A presente invenção fornece uma composição farmacológica que compreende partículas que compreendem um polímero biodegradável ou bioerodível e um fármaco, um excipiente solúvel, biodegradável ou bioerodível, um agente de volume e um auxiliador de reconstituição. A invenção também fornece uma formulação farmacêutica e uma forma de dosagem unitária da formulação farmacêutica. A invenção fornece métodos para o tratamento de uma doença ou afecção de acordo. A invenção também fornece uma composição farmacológica para uso em um dispositivo de canulação.