

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 869**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/16</b>	(2006.01) <b>A61K 39/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 27/02</b>	(2006.01) <b>A61K 47/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/48</b>	(2006.01) <b>A61K 47/26</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01) <b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	
<b>A61K 9/10</b>	(2006.01)	
<b>A61K 47/38</b>	(2006.01)	
<b>A61M 37/00</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/573</b>	(2006.01)	
<b>C07K 16/22</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2013 PCT/US2013/069156**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14074823**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2013 E 13853777 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 2916827**

54 Título: **Métodos para el tratamiento de la enfermedad ocular en sujetos humanos**

30 Prioridad:

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.03.2021**

73 Titular/es:

**CLEARSIDE BIOMEDICAL, INC. (100.0%)**  
**900 North Point Parkway Suite 200**  
**Alpharetta, Georgia 30005, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

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

ES 2 813 869 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Métodos para el tratamiento de la enfermedad ocular en sujetos humanos

5 Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

Esta aplicación reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos núms. de serie 61/724,144, presentada el 8 de noviembre de 2012; 61/734,872, presentada el 7 de diciembre de 2012; 61/745,237, presentada el 21 de diciembre de 2012; 61/773,124, presentada el 5 de marzo de 2013; 61/785,229, presentada el 14 de marzo de 2013; 61/819,388, presentada el 3 de mayo de 2013; 61/873,660, presentada el 4 de septiembre de 2013y 61/898,926, presentada el 1 de noviembre de 2013.

Antecedentes de la invención

15 Esta invención está generalmente en el campo de las terapias oftálmicas, y más particularmente al uso de una microaguja para la infusión de una formulación farmacéutica fluida en tejidos oculares para el suministro local, dirigido de fármacos.

El suministro del fármaco al ojo es extremadamente difícil, particularmente el suministro de macromoléculas y el suministro al segmento posterior. Muchas enfermedades inflamatorias y proliferativas en la región posterior del ojo requieren tratamiento farmacológico a largo plazo. Los Ejemplos de tales enfermedades incluyen la degeneración macular, la retinopatía diabética y la uveítis. Además, muchas enfermedades coroideas que se asocian con respuestas inflamatorias, proliferación y neovascularización requieren tratamiento farmacológico a largo plazo. Es difícil suministrar dosis eficaces de fármaco al segmento posterior mediante el uso de métodos de suministro convencionales, como la aplicación tópica, que tiene poca eficacia, y la administración sistémica, que a menudo causa efectos secundarios significativos, y a menudo no llega al sitio de la infección. (Geroski y Edelhauser, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41:961-64 (2000)). Por ejemplo, si bien las gotas para los ojos son útiles para tratar afecciones que afectan la superficie exterior del ojo o el(los) tejido(s) en la parte frontal del ojo, las gotas para los ojos no pueden penetrar significativamente en el ojo, como puede ser necesario para el tratamiento de diversas enfermedades de la retina y enfermedades coroideas.

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

35 Se ha estudiado el espacio supracoroideo (SCS) del ojo, y se ha descrito su canulación como una posible vía para el suministro del fármaco. Véase, por ejemplo, Olsen, y otros, American J. Ophthalmology 142 (5): 777-87 (noviembre de 2006).; publicación de solicitud de patente PCT núm. WO 2007/100745.

40 El documento US 2007/202186 describe el tratamiento de la cámara superior del ojo con triamcinolona a través de una inyección en el ojo.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar técnicas mejores, más seguras, más eficaces para el suministro directo de agentes terapéuticos a los tejidos oculares del segmento posterior, por ejemplo, para tratar un trastorno ocular posterior. Además, sería deseable proporcionar técnicas mejores, más seguras, más eficaces para el suministro directo de agentes terapéuticos al SCS para el tratamiento de enfermedades coroideas, por ejemplo, enfermedades coroideas asociadas con anomalías vasculares. La presente invención se dirige a estas y otras necesidades.

Resumen de la invención

50 La invención se define mediante las reivindicaciones.

Debe entenderse que cualquier método de tratamiento se refiere a la formulación farmacéutica que se usa en dicho método de tratamiento.

55 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas para su uso en terapias oftálmicas no quirúrgicas en pacientes humanos que necesitan dicho tratamiento, y más particularmente a la infusión de una formulación farmacéutica que comprende triamcinolona en el espacio supracoroideo del ojo para el suministro local, dirigido del fármaco, para el tratamiento de trastornos oculares posteriores.

60 Se proporciona un método para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que necesita tratamiento. El método comprende la administración no quirúrgica de una cantidad eficaz de una formulación de triamcinolona al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del sujeto que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior. Tras la administración, la formulación farmacéutica fluye desde el sitio de inserción y se localiza sustancialmente en el segmento posterior del ojo. En una modalidad, el trastorno ocular posterior es una afección inflamatoria ocular como uveítis, escleritis, glaucoma, sarcoidosis ocular, neuritis óptica, edema macular, retinopatía diabética, degeneración macular, una úlcera corneal, un

trastorno autoinmune, manifestaciones oftálmicas del SIDA, degeneración del nervio óptico, atrofia geográfica, enfermedad coroidea o retinitis. La afección en una modalidad es aguda. En otra modalidad, la afección es dolor crónico.

5 En otra modalidad, que no se reivindica, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad coroidea, *por ejemplo*, neovascularización ocular, vasculopatía coroidea polipoidea, esclerosis coroidea, coroidopatía sirro central, coroidopatía multifocal o distrofia coroidea (por ejemplo, distrofia coroidea de giro central, distrofia coroidea serpigínea, atrofia coroidea central total). En una modalidad, el método comprende administrar de manera no quirúrgica una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor, un inhibidor de la permeabilidad vascular, o una combinación de los estos, para el SCS del paciente que necesita tratamiento. En una modalidad adicional, la cantidad eficaz del fármaco administrado al SCS proporciona una mayor eficacia o un mayor efecto terapéutico del fármaco, en comparación con la misma dosis del fármaco administrada por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. Incluso en una modalidad adicional, el paciente sometido a tratamiento de terapia farmacológica a través del SCS no respondía previamente a un tipo diferente de terapia para la misma afección.

20 En otra modalidad más, que no se reivindica, se proporciona un método para disminuir la exudación y el sangrado subretinianos en un sujeto. En una modalidad adicional, el método comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor, un inhibidor de la permeabilidad vascular, o una combinación de estos, al SCS del paciente que necesita tratamiento, en donde la administración de la formulación farmacéutica reduce la exudación y el sangrado subretinianos experimentados por el paciente, en comparación con la misma dosis del fármaco administrada por vía intravítrea al paciente.

25 En la presente invención, se proporciona un método para tratar un trastorno ocular posterior en un paciente humano. El método comprende la administración no quirúrgica de una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica que comprende triamcinolona al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del sujeto que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior. En una modalidad adicional, la vida media de eliminación intraocular ( $t_{1/2}$ ) del fármaco administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, la concentración máxima intraocular media ( $C_{m\acute{a}x}$ ) del fármaco, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, el área bajo la curva ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular media del fármaco, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. En aún otra modalidad, el tiempo intraocular hasta la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) del fármaco, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el  $t_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco, cuando la misma dosis del fármaco se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. La formulación comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, un esteroide o AINE), un modulador de VEGF (por ejemplo, antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor, un inhibidor de la permeabilidad vascular, o una combinación de estos. En la presente invención, la formulación farmacéutica comprende triamcinolona.

45 El método para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano comprende el suministro de una formulación farmacéutica a través de una microaguja hueca al SCS del ojo del sujeto humano que necesita tratamiento, de manera que la aguja tiene un diámetro de calibre 28 o menor. En una modalidad adicional, el suministro de la formulación farmacéutica comprende la inserción de una microaguja hueca en el ojo del sujeto humano en un sitio de inserción, donde la microaguja tiene un extremo de punta con una abertura; y la infusión durante un período de tiempo de una formulación farmacéutica a través de la microaguja insertada y dentro del espacio SCS lejos del sitio de inserción. La formulación farmacéutica administrada al SCS, en una modalidad, fluye desde el sitio de inserción y se localiza sustancialmente en el segmento posterior del ojo, lo que aumenta por consiguiente la eficacia terapéutica de la dosis del fármaco en comparación con la eficacia terapéutica de la misma dosis del fármaco administrada por otros medios (por ejemplo, por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral y/u oral). En otra modalidad, la dosis del fármaco suficiente para provocar una respuesta terapéutica cuando se administra al SCS es menor que la dosis del fármaco suficiente para provocar una respuesta terapéutica cuando se administra por vía intravítrea, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, la formulación farmacéutica se suministra al SCS mediante una microaguja hueca insertada en la esclerótica en el ecuador del ojo o entre el ecuador y el limbo del ojo. En una modalidad adicional, la microaguja hueca se inserta en el sitio de inserción en un ángulo de 90 grados (perpendicular).

60 La formulación farmacéutica suministrada por los métodos descritos en la presente descripción, de acuerdo con la invención, comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, específicamente triamcinolona. En otra modalidad, un fármaco adicional administrado al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción es un inmunosupresor, antimetabolito, inhibidor de células T, agente alquilante, biológico, antagonista de TNF $\alpha$ , antagonista de interleucina, neuroprotector, antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), o una combinación de estos. En otra modalidad, el fármaco afecta la inflamación, la neuroprotección, la inhibición del complemento, la formación de drusas, formación de cicatrices, reducción

de coriocapilares o neovascularización coroidea. En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende micropartículas y/o nanopartículas del fármaco. En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende micropartículas que tienen una  $D_{50}$  de 1  $\mu\text{m}$  o menos y/o una  $D_{99}$  de 10  $\mu\text{m}$  o menos. En la presente invención, la formulación farmacéutica comprende triamcinolona.

5 Como se proporcionó anteriormente, la invención incluye un método para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que lo necesita, que comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende triamcinolona al SCS del ojo del sujeto humano, en donde tras la administración, la formulación farmacéutica fluye desde el sitio de inserción y se localiza sustancialmente en el segmento posterior. En una modalidad del método, la presión intraocular del ojo permanece sustancialmente constante durante la administración de la formulación farmacéutica al SCS. En otra modalidad, la administración de la formulación farmacéutica al SCS del ojo da como resultado un número reducido de efectos secundarios, o una gravedad reducida del o los efectos secundarios, en comparación con la administración de la misma dosis de fármaco por vía intravítrea, intracameral, tópica, oral o parenteral.

15 En un aspecto, que no se reivindica, la presente descripción se refiere a un método para tratar una enfermedad coroidea en un paciente humano que necesita tratamiento. En una modalidad, el método comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular, al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del paciente. En una modalidad adicional, el paciente humano, antes de la administración de la formulación farmacéutica, se trató previamente para la enfermedad coroidea y no respondía adecuadamente al tratamiento.

25 En otro aspecto no reivindicado de la invención, la presente descripción se refiere a un método para tratar la neovascularización ocular en un paciente humano que necesita tratamiento. En una modalidad, el método comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular, al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del paciente. En una modalidad adicional, la neovascularización ocular es una neovascularización coroidea. En una modalidad, el paciente humano que se estaba tratando para la neovascularización ocular, antes de la administración de la formulación farmacéutica, se trató previamente para la neovascularización ocular y no respondía adecuadamente al tratamiento.

35 La formulación farmacéutica suministrada por los métodos descritos en la presente descripción, comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, específicamente un compuesto esteroideo, definido como triamcinolona. En otra modalidad, un fármaco adicional suministrada al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción es un inhibidor de la permeabilidad vascular, un inhibidor de la angiogénesis o un modulador de VEGF, *por ejemplo*, un antagonista de VEGF. En una modalidad, el antagonista de VEGF es un antagonista del receptor de VEGF o un receptor de VEGF soluble. En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende micropartículas de fármaco que tienen una  $D_{50}$  de 1  $\mu\text{m}$  o menos y/o una  $D_{99}$  de 10  $\mu\text{m}$  o menos. En una modalidad adicional, la formulación farmacéutica comprende triamcinolona.

45 En una modalidad de la invención, se proporciona un método para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que lo necesita que comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica al SCS del ojo del sujeto humano, en donde, la presión intraocular del ojo permanece sustancialmente constante durante la administración de la formulación farmacéutica al SCS. En otra modalidad, la administración de la formulación farmacéutica que comprende triamcinolona al SCS del ojo del paciente que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior da como resultado un número reducido de efectos secundarios, o una gravedad reducida del o los efectos secundarios, en comparación con la administración de la misma dosis de fármaco por vía intravítrea, intracameral, tópica, oral o parenteral. En una modalidad, el efecto secundario reducido por los métodos descritos en la presente descripción es exudación y/o sangrado subretinianos.

Breve descripción de los dibujos

55 Las Figuras 1A, 1B, 1C y 1D son ilustraciones transversales de las estructuras de tejido de un ojo humano. El ojo en su conjunto (A), un primer plano de la córnea (1B), y un primer plano de la esclerótica y el tejido asociado en un ojo sin líquido en el espacio supracoroideo (1C) o con líquido en el espacio supracoroideo (1D).

La Figura 2 es una vista en sección transversal de un dispositivo de microagujas que comprende una microaguja hueca dispuesta en un cuerpo alargado de acuerdo con una modalidad.

60 La Figura 3 es una vista en sección transversal del cuerpo alargado de los dispositivos de microagujas mostrados en la Figura 2.

La Figura 4 es una ilustración de un dispositivo de microagujas de acuerdo con una modalidad.

La Figura 5 es una ilustración de un dispositivo de microagujas de acuerdo con una modalidad.

- Las Figuras 6A y 6B ilustran una modalidad de un proceso para usar una microaguja hueca para administrar el fármaco en el espacio supracoroideo de un ojo, donde el proceso incluye la inserción de la microaguja hueca en la esclerótica y la infusión de una formulación farmacéutica fluida en el espacio supracoroideo.
- La Figura 7A muestra una comparación de una microaguja hueca de acuerdo con una modalidad en comparación con la punta de una aguja hipodérmica de calibre 30 convencional. La Figura 7B muestra una ilustración esquemática de un molde acrílico personalizado con forma de ojo completo.
- Las Figuras 8A y 8B son imágenes microscópicas de campo claro de secciones transversales sagitales de un ojo de cerdo antes y después de la infusión de sulforrodamina, respectivamente.
- Las Figuras 9A, 9B, 9C y 9D son imágenes fluoroscópicas de una criosección de un ojo de cerdo sin infusión en el espacio supracoroideo (9A), una criosección de un ojo de conejo después de la infusión de partículas fluorescentes de 500 nm en el plano axial y se agruparon para formar una vista panorámica (9B), una criosección de un ojo de cerdo después de la infusión de partículas fluorescentes de 500 nm en la dirección sagital y se agruparon para mostrar los espacios anteriores y posteriores al sitio de inserción de microagujas (9C), y una criosección de un ojo humano después de la infusión de partículas fluorescentes de 500 nm en la dirección sagital y se agruparon para mostrar espacios tanto anteriores como posteriores al sitio de inserción de la microaguja (9D). Las inserciones de las Figuras 9B, 9C y 9D muestran vistas ampliadas del sitio de inserción de microagujas.
- Las Figuras 10A y 10B son imágenes de tomografía microcomputarizada que muestran la difusión circunferencial de partículas de contraste de 1  $\mu\text{m}$  infundidas en el espacio supracoroideo de un ojo de cerdo en una imagen de sección transversal (10A) y una reconstrucción tridimensional de las imágenes de sección transversal (10B).
- Las Figuras 11A, 11B, 11C y 11D, son gráficos que muestran el efecto de la presión de infusión y la longitud de la microaguja en la tasa de éxito del suministro supracoroideo de partículas de 20 nm (11A), partículas de 100 nm (11B), partículas de 500 nm (11C), y partículas de 1000 nm (11D) en ojos de cerdo.
- Las Figuras 12A y 12B son imágenes fluoroscópicas de una criosección de un ojo de cerdo después de la infusión de partículas de 20 nm (12A) y partículas de 1000 nm (12B) en la dirección sagital y se agrupan para mostrar espacios tanto anteriores como posteriores al sitio de inserción de la microaguja. Las inserciones de las Figuras 12A y 12B muestran vistas ampliadas del sitio de inserción de microagujas.
- Las Figuras 13A y 13B son gráficos que muestran el efecto de la presión intraocular y la longitud de la microaguja en la tasa de éxito del suministro supracoroidea de partículas de 1000 nm para una presión intraocular simulada de 18 mmHg (13A) y 36 mmHg (13B).
- La Figura 14 es una exploración unidimensional del campo de visión de ojos de conejo tomados después de la inyección de fluoresceína sódica al espacio supracoroideo, donde el eje x representa la posición en el ojo desde atrás (0) hacia adelante (160) y el eje y representa la intensidad fluorescente en esa posición.
- La Figura 15 es un gráfico que muestra la velocidad de eliminación de la fluoresceína sódica del espacio supracoroideo a lo largo del tiempo.
- La Figura 16 es un gráfico que muestra la velocidad de eliminación de partículas de 20 nm del espacio supracoroideo a lo largo del tiempo.
- La Figura 17 es un gráfico que muestra la velocidad de eliminación de partículas de 500 nm del espacio supracoroideo a lo largo del tiempo.
- La Figura 18 es un diagrama de bloques de un método para administrar un fármaco al ojo de acuerdo con una modalidad.
- La Figura 19A es un gráfico que muestra la cantidad de triamcinolona (TA) retenida en el segmento posterior del ojo en función del tiempo después de la administración (círculos - inyección en el SCS, diamantes - inyección intravítrea).
- La Figura 19B son gráficos que muestran el aumento de la retención de triamcinolona (TA) en la coroides y la retina cuando se administra al SCS (abajo) en comparación con el TA administrado por vía intravítrea (arriba).
- La Figura 19C, arriba, es un gráfico que muestra la relación de la cantidad de triamcinolona (TA) en el cristalino del ojo a la cantidad de TA en la parte posterior del ojo (coroides) en función del tiempo después de la administración. La Figura 19C, abajo, es un gráfico que muestra la relación de la cantidad de TA en el cristalino del ojo a la cantidad de TA en la parte posterior del ojo (retina) en función del tiempo después de la administración (días).
- La Figura 20A es un gráfico de presión intraocular (IOP, mmHg) en ojos de conejo en función del tiempo después de la administración de TA. Los conejos se inyectaron con vehículo, 3,2 mg de TA o 5,2 mg de TA en el día 0 del estudio.
- La Figura 20B es una imagen transversal de un ojo de conejo después de una inyección supracoroidea de 3,2 mg de triamcinolona (izquierda) o vehículo (derecha).
- La Figura 20C son gráficos que muestran la concentración plasmática de TA (ng/ml) después de la administración de TA al SCS del ojo de conejo, en función del tiempo después de la administración de TA.
- La Figura 20D es un gráfico que muestra la retención de triamcinolona (TA) ( $\mu\text{g}$  TA/g de tejido) en varios tejidos después de la administración al SCS. La mayor cantidad de fármaco se retiene en los tejidos en la parte posterior del ojo (coroides, retina) con cantidades menores retenidas en las porciones anteriores del ojo (cristalino, líquido vítreo).
- La Figura 20E es un gráfico que muestra la cantidad de triamcinolona (TA) ( $\mu\text{g}$ ) en la esclerótica y la coroides en función del tiempo después de la administración de TA.
- La Figura 20F es un gráfico que muestra la cantidad de triamcinolona (TA) ( $\mu\text{g}$ ) en la retina en función del tiempo después de la administración de TA.
- La Figura 21A es un gráfico que muestra las puntuaciones acumulativas de McDonald-Shadduck de los ojos tratados con vehículo (izquierda), 4 mg de triamcinolona (TA) administrada en el SCS (centro) o 4 mg de triamcinolona administrada por vía intravítrea (derecha), en función del tiempo después del tratamiento, y el tiempo después de la administración de la toxina LPS. Las puntuaciones de McDonald-Shadduck proporcionan un modelo de uveítis posterior.
- La Figura 21B son fotografías representativas del fondo de ojo que muestran el efecto de la triamcinolona (TA) administrada al SCS o por vía intravítrea en un modelo de uveítis posterior en conejos NZW.

La Figura 21C es un gráfico que muestra la gravedad general de la inflamación en conejos NZW medida a partir de la histología en el punto de tiempo final. Se analizaron los siguientes tejidos: procesos ciliares, esclerótica-coroides, vítreo, retina y nervio óptico (escala 0-4, puntuación máxima=20).

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

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

La Figura 22B es un gráfico que muestra las puntuaciones oculares acumulativas medias de Hackett/McDonald de ojos porcinos desafiados con (i) toxina de lipopolisacárido (LPS) seguida de vehículo, (ii) toxina LPS seguida de 2 mg de triamcinolona (TA) en el SCS, (iii) Toxina LPS seguida de 2 mg de triamcinolona por vía intravítrea, o (iv) toxina LPS seguida de 0,2 mg de triamcinolona al SCS. Se observó una reducción en la inflamación dentro de los 3 días con una dosis de TA administrada al SCS que era el 10 % de la dosis de TA requerida cuando se administraba por vía intravítrea.

La Figura 23 es un gráfico que muestra la puntuación ocular inflamatoria acumulativa media ( $\pm$  desviación estándar) de animales a los que se les administró o no toxina, y después se les trató con dosis bajas o altas de TA administradas al SCS o por vía intravítrea. Las puntuaciones inflamatorias medias de los ojos tratados con TA al SCS fueron inferiores a las puntuaciones de los ojos tratados con TA IVT uno, dos y tres días después del tratamiento.

Las media ( $\pm$  DE) de las puntuaciones oculares inflamatorias acumulativas en la inducción de uveítis (es decir, administración de toxina) (día -1), en el momento de la administración del fármaco (día 0). A los ojos se les administraron inyecciones al espacio supracoroideo (SCS) o intravítreas (IVT) de 0,2 mg (dosis baja) o 2,0 mg (dosis alta) de acetona de triamcinolona (TA), y las puntuaciones oculares se calcularon 1, 2 y 3 días después del tratamiento. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 1 fueron significativamente más bajas que las de los grupos 2 a 6 en el día 0 (Wilcoxon;  $P < 0,028$ ); b. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 2 fueron significativamente mayores que las de los grupos 1 y 3, 4, 5, y 6 en el día 1 (Wilcoxon;  $P < 0,028$ ); c. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 5 fueron significativamente más altas que las de los grupos 1, 3, 4, y 6 en el día 1 (Wilcoxon;  $P < 0,029$ ); d. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 6 fueron significativamente más altas que las del grupo 1 en el día 1 (Wilcoxon;  $P = 0,02$ ); e. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 2 fueron significativamente más altas que las de los grupos 1, 3, 4, y 6 en el día 2 (Wilcoxon;  $P < 0,028$ ); f. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 5 fueron significativamente más altas que las de los grupos 1 y 3 en el día 2 (Wilcoxon;  $P < 0,042$ ); g. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 6 fueron significativamente más altas que las del grupo 1 en el día 2 (Wilcoxon;  $P = 0,028$ ); h. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 2 fueron significativamente más altas que las de los grupos 1, 3, 4, 5, y 6 en el día 3 (Wilcoxon;  $P < 0,02$ ); i. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 5 fueron significativamente más altas que las de los grupos 1 y 6 en el día 3 (Wilcoxon;  $P < 0,047$ ); j. Las puntuaciones inflamatorias acumulativas medias del grupo 6 fueron significativamente más altas que las del grupo 1 en el día 3 (Wilcoxon;  $P = 0,018$ ). G1 = Grupo 1; G2 = Grupo 2; G3 = Grupo 3; G4 = Grupo 4; G5 = Grupo 5; G6 = Grupo 6.

La Figura 24 es un gráfico que muestra la presión intraocular media en el ojo de animales a los que se les administró o no una toxina el día -1 y después se les trató con dosis bajas o altas de TA administradas al SCS o por vía intravítrea el día 0. La media ( $\pm$  DE) de la presión intraocular (IOP) en ojos porcinos antes de la inducción de la uveítis (día -1), en el momento de la administración del fármaco (día 0) con inyecciones al espacio supracoroideo (SCS) o intravítreas (IVT) de 0,2 mg (dosis baja) o 2,0 mg (dosis alta) de acetona de triamcinolona (TA). La IOP se midió a 1 hora, 3 horas, 6 horas, 1 día, 2 días y 3 días después del tratamiento. a. La IOP en los ojos del Grupo 1 fue significativamente mayor que en los ojos del Grupo 2 a las 1 y 3 horas después de las inyecciones de tratamiento ( $P = 0,01$ ;  $0,04$ ).

Las Figuras 25A-B son imágenes de fondo de ojo de campo amplio de ojos de animales a los que se les administró o no una toxina y después se trataron con dosis bajas o altas de TA administradas al SCS o por vía intravítrea. Se tomaron imágenes de fondo de ojo de campo amplio inmediatamente antes de la inyección con lipopolisacárido (LPS) en el día -1, inmediatamente antes de la inyección con vehículo, 0,2 mg (dosis baja) o 2,0 mg (dosis alta) de acetona de triamcinolona en el día 0, y a los 3 días después del tratamiento. Los ojos del grupo 1, que se inyectaron con solución salina equilibrada y vehículo, permanecieron normales en apariencia. La opacidad sustancial del segmento posterior ocular se desarrolló 24 horas después de la inyección de LPS en todos los ojos excepto en los ojos del Grupo 1. El tratamiento con dosis bajas y altas de mg de TA en el SCS y la dosis alta de TA IVT dio como resultado imágenes de fondo de ojo cercanas a la apariencia antes del tratamiento, mientras que el tratamiento con dosis bajas de TA IVT dio como resultado imágenes que solo mejoraron ligeramente sobre los ojos tratados con vehículo. Los ojos con inyecciones de 2,0 mg de TA IVT tenían un depósito sólido grande de TA (flecha) visible en el vítreo central.

La Figura 26 muestra la histopatología ocular de los ojos tres días después de la inyección intravítrea de solución salina equilibrada (BSS) o 100 ng de lipopolisacárido (LPS) y 72 horas después de la administración al SCS o IVT de vehículo, 0,2 mg de TA o 2,0 mg de TA. Ninguno de los ojos examinados tenía evidencia de cambios sustanciales, estructurales, o toxicológicos en la histopatología. La histopatología ocular de los ojos 3 días después de la inyección intravítrea (IVT) de solución salina equilibrada (BSS) o 100 ng de lipopolisacárido (LPS) y 72 horas después de la inyección supracoroidea (SCS) o IVT del vehículo, 0,2 mg de acetona de triamcinolona (dosis baja de TA), o 2,0 mg de acetona de triamcinolona (dosis alta de TA). Tinción con hematoxilina y eosina.

A. Segmento anterior de los ojos inyectados con BSS IVT y vehículo en el SCS (Grupo 1). Barra de escala: 1 mm.

B. Segmento posterior de los ojos inyectados con BSS IVT y vehículo en el SCS (Grupo 1). Barra de escala: 200  $\mu$ m.

C. Segmento anterior de los ojos inyectados con LPS IVT y vehículo en el SCS (Grupo 2). Barra de escala: 1 mm.

D. Segmento posterior de los ojos inyectados con LPS IVT y vehículo en el SCS (Grupo 2). Barra de escala: 200  $\mu$ m.

- E. Segmento anterior de los ojos inyectados con LPS IVT y dosis bajas de TA en el SCS (Grupo 3). Barra de escala: 1 mm.
- F. Segmento posterior de los ojos inyectados con LPS IVT y dosis bajas de TA en el SCS (Grupo 3). Barra de escala: 200  $\mu$ m.
- 5 G. Segmento anterior de los ojos inyectados con LPS IVT y dosis altas de TA en el SCS (Grupo 4). Barra de escala: 1 mm.
- H. Segmento posterior de los ojos inyectados con LPS IVT y dosis altas de TA en el SCS (Grupo 4). Las flechas indican la presencia de TA en el SCS. Barra de escala: 200  $\mu$ m.
- I. Segmento anterior de los ojos inyectados con LPS IVT y dosis bajas de TA IVT (Grupo 5). Barra de escala: 1 mm.
- 10 J. Segmento posterior de los ojos inyectados con LPS IVT y dosis bajas de TA IVT (Grupo 5). Barra de escala: 200  $\mu$ m.
- K. Segmento anterior de los ojos inyectados con LPS IVT y dosis altas de TA IVT (Grupo 6). Barra de escala: 1 mm.
- L. Segmento posterior de los ojos inyectados con LPS IVT y dosis altas de TA IVT (Grupo 6). Barra de escala: 200  $\mu$ m.
- La Figura 27 muestra las puntuaciones inflamatorias histopatológicas oculares medias de los segmentos anterior y posterior 4 días después de la inyección intravítrea (IVT) de solución salina equilibrada (BSS) o 100 ng de lipopolisacárido (LPS) y 3 días después de la inyección supracoroidea (SCS) o IVT del vehículo, 0,2 mg de acetónida de triamcinolona (dosis baja de TA), o 2,0 mg de acetónida de triamcinolona (dosis alta de TA). a. Las puntuaciones inflamatorias histológicas medias del grupo 1 fueron significativamente más bajas que las de los grupos 2 a 6 ( $P < 0,04$ ). b. Las puntuaciones inflamatorias histológicas medias del grupo 5 fueron significativamente más altas que las de los grupos 4 y 6 ( $P < 0,04$ ). c. Las puntuaciones inflamatorias histológicas medias del grupo 4 fueron significativamente más bajas que las de los grupos 2, 5 y 6 ( $P < 0,04$ ). d. La puntuación inflamatoria histológica media del grupo 6 es significativamente más baja que la del grupo 2 ( $P = 0,018$ ).
- 15 La Figura 28 muestra los conteos celulares medios del humor acuoso (AH) y el humor vítreo (VH) 3 días después de la inyección intravítrea (IVT) de solución salina equilibrada (BSS) o 100 ng de lipopolisacárido (LPS) y 72 horas después de la inyección supracoroidea (SCS) o IVT de vehículo, 0,2 mg de acetónida de triamcinolona (dosis baja de TA), o 2,0 mg de acetónida de triamcinolona (dosis alta de TA). a. Los conteos celulares medios del grupo 2 fue significativamente más altos que los de los grupos 1, 3, 4, 5, y 6 ( $P < 0,002$ ). b. Los conteos celulares medios del grupo 5 fueron significativamente más altos que los del grupo 1 ( $P < 0,002$ ). c. Los conteos celulares medios del Grupo 6 fueron significativamente más altos que los del Grupo 1 ( $P < 0,002$ ). d. Los conteos celulares medios del grupo 3 fueron significativamente más altos que los de los grupos 1 y 4 ( $P < 0,048$ ). e. Los conteos celulares medios del grupo 5 fueron significativamente más altos que los de los grupos 1 y 4 ( $P < 0,034$ ).
- 20 La Figura 29 es un gráfico que muestra la concentración de triamcinolona (TA) en plasma después de la administración al SCS o IVT.
- La Figura 30 son imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) del paciente número 3 antes de la inyección (imagen izquierda) y 56 días después de la inyección (imagen derecha) de bevacizumab en el espacio supracoroideo. Puede observarse una disminución del líquido intrarretiniano.
- 25 La Figura 31 es un gráfico que muestra la presión intraocular (IOP) después de la administración al SCS de 4 mg (40 mg/ml) de TA o vehículo.
- La Figura 32 es un gráfico que muestra el grosor central de la córnea el día 1 y el día 90 después de la administración al SCS de 4 mg (40 mg/ml) de TA o vehículo.
- 30 La Figura 33 es un gráfico que muestra la concentración de TA en plasma a lo largo del tiempo después de la administración al SCS de 4 mg (40 mg/ml) de TA.

#### Descripción detallada de la invención

- 45 Las formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona se proporcionan en la presente descripción para tratar trastornos oculares posteriores en sujetos humanos que lo necesitan. Permiten el suministro eficaz de fármacos al segmento posterior para tratar trastornos oculares posteriores y generalmente incorporan las siguientes características: (1) los métodos no son quirúrgicos y, por lo tanto, son mínimamente invasivos y seguros; (2) las formulaciones farmacéuticas se administran de tal manera que estén bien dirigidas al segmento posterior del ojo y/o al espacio supracoroideo (SCS) del ojo, mientras que simultáneamente se limita la exposición del fármaco al segmento anterior u otras regiones del ojo; (3) los métodos y formulaciones son capaces de administrar el fármaco de manera sostenida y/o controlada; (4) los métodos y dispositivos son fáciles de usar. Los métodos de suministro no quirúrgicos al SCS, los dispositivos para implementar los métodos y las formulaciones farmacéuticas para el suministro al SCS establecidas en la presente descripción logran estas características deseadas.
- 50

- 55 Tal como se usa en la presente descripción, los métodos de suministro de fármacos oculares "no quirúrgicos" se refieren a métodos de administración de fármacos que no requieren anestesia general y/o anestesia retrobulbar (también denominada bloqueo retrobulbar). Se realiza un método de suministro de fármacos oculares no quirúrgicos con un instrumento que tiene un diámetro de calibre 28 o menor. Además, los métodos de suministro de fármacos oculares "no quirúrgicos" no requieren un mecanismo de guía que normalmente se requiere para el suministro de fármacos oculares a través de una derivación o una cánula.
- 60

- Los métodos de tratamiento no quirúrgicos del trastorno ocular posterior descritos en la presente descripción son particularmente útiles para el suministro local de fármacos a la región posterior del ojo, por ejemplo, el tejido retinocoroideo, la mácula, el epitelio pigmentario de la retina (RPE) y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo. En otra modalidad, los métodos no quirúrgicos y las microagujas proporcionadas en la presente descripción pueden usarse
- 65

para dirigir el suministro de fármacos a tejidos o regiones oculares posteriores específicas dentro del ojo o en tejido vecino. En una modalidad, los métodos descritos en la presente descripción suministran el fármaco específicamente a la esclerótica, la coroides, la membrana de Brach, el epitelio pigmentario de la retina, el espacio subretiniano, la retina, la mácula, el disco óptico, el nervio óptico, el cuerpo ciliar, el malla trabecular, el humor acuoso, el humor vítreo, y/u otro tejido ocular o tejido vecino en el ojo de un sujeto humano que necesita tratamiento. Los métodos y las microagujas proporcionadas en la presente descripción, en una modalidad, pueden usarse para dirigir el suministro de fármacos a tejidos o regiones oculares posteriores específicos dentro del ojo o en el tejido vecino.

En una modalidad de los métodos descritos en la presente descripción, el suministro no quirúrgico de un fármaco, por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, triamcinolona), un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) al espacio supracoroideo para el tratamiento de un trastorno ocular posterior o enfermedad coroidea, se logra tras insertar una microaguja en el ojo de un paciente, por ejemplo, la esclerótica, e inyectar o infundir una formulación farmacéutica a través de la microaguja insertada y en el espacio supracoroideo del ojo. En una modalidad, la cantidad eficaz del fármaco administrado al SCS proporciona una mayor eficacia terapéutica del fármaco en comparación con la eficacia terapéutica del fármaco cuando la misma dosis se administra por vía intravítrea, tópica, intracameral, parenteral u oral. En una modalidad, los métodos de suministro de fármacos con microagujas descritos en la presente descripción administran con precisión el fármaco en el SCS para su posterior administración local a los tejidos oculares posteriores próximos que necesitan tratamiento. El fármaco puede liberarse en los tejidos oculares a partir del volumen infundido (o, por ejemplo, desde micropartículas o nanopartículas en la formulación farmacéutica) durante un período prolongado, por ejemplo, varias horas o días o semanas o meses, después de que la administración no quirúrgica del fármaco se ha completado. Esto puede proporcionar beneficiosamente una mayor biodisponibilidad del fármaco en relación con, por ejemplo, el suministro por aplicación tópica de la formulación farmacéutica a las superficies del tejido ocular, o una mayor biodisponibilidad en comparación con la administración oral, parenteral en la administración intravítrea de la misma dosis de fármaco.

Con los métodos y dispositivos de microagujas descritos en la presente descripción, los métodos de suministro de fármacos al SCS incluyen ventajosamente un control preciso de la profundidad de inserción en el tejido ocular, de modo que la punta de la microaguja pueda colocarse en el ojo para que la formulación farmacéutica fluya al espacio supracoroideo y en algunas modalidades a los tejidos oculares posteriores que rodean el SCS. En una modalidad, la microaguja se inserta en la esclerótica del ojo. En una modalidad, el flujo de fármaco al SCS se logra sin contactar los tejidos subyacentes con la microaguja, como los tejidos de coroides y retina.

Los métodos proporcionados en la presente descripción logran el suministro del fármaco al espacio supracoroideo, lo que permite por consiguiente el acceso del fármaco a los tejidos oculares posteriores que no pueden obtenerse mediante el suministro tópico, parenteral, intracameral o intravítrea del fármaco. Debido a que los métodos proporcionados en la presente descripción suministran el fármaco al tejido ocular posterior para el tratamiento de un trastorno ocular posterior o enfermedad coroidea, la dosis del fármaco supracoroidea suficiente para lograr una respuesta terapéutica en un sujeto humano tratado con los métodos proporcionados en la presente descripción es menor que la dosis del fármaco intravítrea, tópica, parenteral u oral suficiente para provocar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En una modalidad, los métodos de suministro de SCS descritos en la presente descripción permiten una dosis del fármaco disminuida para el fármaco que trata el trastorno ocular posterior, o el fármaco que trata la enfermedad coroidea, en comparación con la dosis del fármaco intravítrea, tópica, intracameral, parenteral u oral suficiente para provocar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En una modalidad adicional, la dosis de fármaco supracoroideo suficiente para provocar una respuesta terapéutica es del 75 % o menos, o del 50 % o menos, o del 25 % o menos que la dosis del fármaco intravítrea, tópica, parenteral u oral suficiente para provocar una respuesta terapéutica. La respuesta terapéutica, en una modalidad, es una reducción en la gravedad de un síntoma/manifestación clínica del trastorno ocular posterior para el que el paciente está recibiendo tratamiento, o una reducción en el número de síntoma(s)/manifestación(ones) clínica(s) del trastorno ocular posterior para el que el paciente está recibiendo tratamiento.

El término "espacio supracoroideo" se usa indistintamente con supracorooidal, SCS, y supracoroides, y describe el espacio potencial en la región del ojo dispuesta entre la esclerótica y la coroides. Esta región está compuesta principalmente por capas compactas de procesos muy pigmentados derivados de cada uno de los dos tejidos adyacentes; sin embargo, puede desarrollarse un espacio en esta región como resultado de la acumulación de líquido u otro material en el espacio supracoroideo y los tejidos adyacentes. Los expertos en la técnica apreciarán que, con frecuencia, el espacio supracoroideo se expande por acumulación de líquido debido a algún estado patológico en el ojo o como resultado de algún trauma o intervención quirúrgica. Sin embargo, en la presente descripción, la acumulación de líquido se crea intencionalmente mediante la infusión de una formulación farmacéutica en la supracoroides para crear el espacio supracoroideo (que se llena con la formulación farmacéutica). Sin desear limitarse a una teoría, se cree que la región SCS sirve como una vía para el drenaje úveo-escleral (es decir, un proceso natural del ojo que mueve fluido de una región del ojo a otra) y se convierte en un espacio real en casos de desprendimiento coroideo de la esclerótica.

Como se usa en la presente descripción, "tejido ocular" y "ojo" incluyen tanto el segmento anterior 12 del ojo (es decir, la porción del ojo delante del cristalino) como el segmento posterior 14 del ojo (es decir, la porción del ojo detrás del cristalino), como se ilustra en la Figura 1A. El segmento anterior 12 está delimitado por la córnea 16 y el cristalino 18, mientras que el segmento posterior 14 está delimitado por la esclerótica 20 y el cristalino 18. El segmento anterior 12 se

subdivide adicionalmente en la cámara anterior 22, entre el iris 24 y la córnea 16, y la cámara posterior 26, entre el cristalino 18 y el iris 24. La porción expuesta de la esclerótica 20 en el segmento anterior 12 del ojo está protegida por una membrana transparente denominada conjuntiva (no mostrada). Subyacente a la esclerótica 20 se encuentra la coroides 28 y la retina 27, denominadas colectivamente tejido retinocoroideo. El tejido conectivo laxo, o espacio potencial, entre la coroides 28 y la esclerótica 20 se denomina espacio supracoroideo (SCS) (no mostrado). La Figura 1B ilustra la córnea 16, que está compuesta por el epitelio 30, la capa de Bowman 32, el estroma 34, la membrana de Descemet 36 y el endotelio 38. La Figura 1C y la Figura 1D ilustra la esclerótica 20 con la cápsula de Tenon 40 circundante o la conjuntiva 41, el espacio supracoroideo 42, la coroides 28, y la retina 27, ambos con y sin líquido en el espacio supracoroideo, respectivamente.

Como se proporciona en su totalidad, los métodos descritos en la presente descripción se llevan a cabo con una microaguja hueca o sólida, por ejemplo, una microaguja rígida. Como se usa en la presente descripción, el término "microaguja" se refiere a un cuerpo de conducto que tiene una base, un eje, y un extremo de punta adecuado para la inserción en la esclerótica y otros tejidos oculares y tiene dimensiones adecuadas para la inserción mínimamente invasiva y la infusión de la formulación farmacéutica como se describe en la presente descripción. Es decir, una microaguja tiene una longitud o longitud eficaz que no excede aproximadamente 2000 micras y un diámetro que no excede aproximadamente 600 micras. Tanto la "longitud" como la "longitud eficaz" de la microaguja abarcan la longitud del eje de la microaguja y la altura del bisel de la microaguja. La microaguja tiene un diámetro de calibre 28 o menor.

Como se usa en la presente descripción, el término "hueco" incluye un orificio recto, único, a través del centro de la microaguja, así como orificios múltiples, orificios que siguen vías complejas a través de las microagujas, múltiples puntos de entrada y salida desde el(los) orificio(s), e intersecciones o redes de orificios. Es decir, una microaguja hueca tiene una estructura que incluye una o más vías continuas desde la base de la microaguja hasta un punto de salida (abertura) en el eje y/o la porción de la punta de la microaguja distal a la base.

Las Figuras 2-5 ilustran modalidades ilustrativas de dispositivos de microagujas. En una modalidad, ilustrada en las Figuras 2-3, el dispositivo de microagujas 110 incluye una microaguja hueca 114 que tiene un orificio hueco 140 a través del cual puede administrarse al ojo una formulación farmacéutica fluida (no mostrada) o a través del cual puede extraerse del ojo un fluido biológico. La microaguja incluye una porción proximal 116 y una porción de punta 118. La microaguja 114 puede extenderse desde una base que comprende, por ejemplo, un cuerpo alargado 112 que tiene un extremo distal desde el cual se extienden la porción proximal 116 y la porción de punta 118 de la microaguja. El cuerpo alargado puede comprender además un medio para asegurar 111 una porción de base de la microaguja que se extiende más allá del extremo distal de la base 112, tal como un tornillo o pasador. Una modalidad ilustrativa del cuerpo alargado 112 para asegurar la microaguja se ilustra en la Figura 3, y comprende una porción de tapa 113 y una porción de base 115 que tiene un agujero hueco 117 en su interior. La porción de tapa 113 y la porción de base 115 del cuerpo alargado 112 comprenden deseablemente un medio para ajustar manualmente la longitud de la aguja (es decir, la porción proximal y la porción de punta de la microaguja que se extiende desde la base 112) que sobresale de la porción de tapa del cuerpo alargado. Dichos medios pueden incluir, por ejemplo, roscas 119 que permiten que la porción de tapa 113 se atornille dentro y fuera de la porción de base 115 del cuerpo alargado. En una modalidad ilustrativa ilustrada en la Figura 4, la porción de base 115 del cuerpo alargado puede estar conectada operativamente a un actuador 120 para la infusión controlada de la formulación farmacéutica fluida a través de la microaguja en el espacio supracoroideo.

El dispositivo de microaguja puede comprender además un depósito de fluido para que contenga la formulación farmacéutica, *por ejemplo*, una solución o suspensión, y el depósito de fármaco está en comunicación operativa con el orificio de la microaguja en una ubicación distal al extremo de la punta de la microaguja. El depósito de fluido puede estar integrado con la microaguja, integrado con el cuerpo alargado o separado tanto de la microaguja como del cuerpo alargado.

La microaguja puede formarse/construirse con diferentes materiales biocompatibles, que incluyen metales, vidrios, materiales semiconductores, cerámicas, o polímeros. Los ejemplos de metales adecuados incluyen acero inoxidable de grado farmacéutico, oro, titanio, níquel, hierro, oro, estaño, cromo, cobre, y aleaciones de estos. El polímero puede ser biodegradable o no biodegradable. Los ejemplos de polímeros biocompatibles y biodegradables adecuados incluyen polilactidas, poliglicólidos, polilactida-co-glicólidos (PLGA), polianhídridos, poliortoésteres, poliésteres, policaprolactonas, poliesteramidas, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poliuretanos y copolímeros y combinaciones de estos. Los polímeros no biodegradables representativos incluyen diversos termoplásticos u otros materiales estructurales poliméricos conocidos en la fabricación de dispositivos médicos. Los ejemplos incluyen nylons, poliésteres, poliacrilatos, polímeros de etileno-acetatos de vinilo y otros acetatos de celulosa sustituidos con acilo, poliuretanos no degradables, poliestirenos, cloruro de polivinilo, fluoruro de polivinilo, poli(vinil imidazol), poliolefinas de clorosulfonato, óxido de polietileno, mezclas y copolímeros de estos. Las microagujas biodegradables pueden proporcionar un mayor nivel de seguridad en comparación con las no biodegradables, de modo que son esencialmente inofensivas incluso si se rompen inadvertidamente en el tejido ocular.

La microaguja puede fabricarse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica o como se describe en los ejemplos a continuación. En una modalidad, la microaguja hueca se fabrica mediante el uso de un láser o una fuente de energía óptica similar. En un ejemplo, puede cortarse una microcánula mediante el uso de un láser para representar la longitud de microaguja deseada. El láser también puede usarse para dar forma a aberturas de punta simples o múltiples.

Pueden realizarse cortes únicos o múltiples en una única microcánula para dar forma a la estructura de microaguja deseada. En un ejemplo, la microcánula puede estar hecha de metal, como acero inoxidable, y cortarse mediante el uso de un láser con una longitud de onda en la región infrarroja del espectro de luz (*por ejemplo*, de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ ). Puede realizarse un refinamiento adicional mediante el uso de técnicas de electropulido de metal conocidas por los que trabajan en ese campo. En otra modalidad, la longitud de la microaguja y el bisel opcional se forman mediante un proceso de molienda física, que por ejemplo puede incluir la molienda de una cánula metálica contra una superficie abrasiva en movimiento. El proceso de fabricación puede incluir además molienda de precisión, chorro de microesferas y limpieza ultrasónica para formar la forma precisa de la punta de la microaguja deseada.

Se describen detalles adicionales de posibles técnicas de fabricación, por ejemplo, en la publicación de solicitud de Patente de los Estados Unidos núm. 2006/0086689, publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 2006/0084942, publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 2005/0209565, publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 2002/0082543, patente de los Estados Unidos núm. 6,334,856, patente de Estados Unidos núm. 6,611,707, patente de Estados Unidos núm. 6,743,211.

Los métodos y dispositivos proporcionados en la presente descripción permiten que el suministro supracoroideo de fármacos se realice de una manera mínimamente invasiva, no quirúrgica, superior a otros enfoques no quirúrgicos (por ejemplo, agujas convencionales) y quirúrgicos. Los métodos proporcionados en la presente descripción se llevan a cabo a través del uso de una o más microagujas. En una modalidad, las microagujas se insertan perpendicularmente, o en un ángulo de aproximadamente 80° a aproximadamente 100°, en el ojo, por ejemplo, en la esclerótica, que alcanza el espacio supracoroideo en una distancia de penetración corta. Esto contrasta con las agujas o cánulas convencionales largas que deben acercarse al espacio supracoroideo en un ángulo pronunciado, que toma una vía de penetración más larga a través de la esclerótica y otros tejidos oculares, lo que aumenta la invasividad del método, el tamaño de la trayectoria de la aguja y, en consecuencia, aumenta el riesgo de infección y/o ruptura vascular. Con agujas tan largas, la capacidad de controlar con precisión la profundidad de inserción disminuye en relación con el enfoque de microagujas descrito en la presente descripción.

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

En otra modalidad, los dispositivos de microagujas descritos en la presente descripción están adaptados para eliminar del ojo sustancias, tales como una muestra de fluido, tejido, o molécula.

Los expertos en la técnica apreciarán, sin embargo, que pueden usarse otros tipos de microagujas (por ejemplo, microagujas sólidas) en lugar de o junto con los métodos de administración descritos en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes incluyen disolver, al menos en parte, un recubrimiento de una formulación farmacéutica de una microaguja; separar, al menos en parte, un recubrimiento de una formulación farmacéutica (por ejemplo, como una funda sustancialmente intacta o en fragmentos) de una microaguja; romper o disolver una microaguja de una base a la cual la microaguja está integrada o está conectada; o cualquier combinación de estos.

Los dispositivos de microagujas descritos en la presente descripción también pueden adaptarse para usar una o más microagujas como sensor para detectar analitos, actividad eléctrica, y señales ópticas u otras. El sensor puede incluir sensores de presión, temperatura, productos químicos y/o campos electromagnéticos (por ejemplo, la luz). Los biosensores pueden ubicarse en o dentro de la microaguja, o dentro de un dispositivo en comunicación con el tejido corporal a través de la microaguja. El biosensor de microagujas puede ser cualquiera de las cuatro clases de transductores principales: potenciométrico, amperométrico, óptico, y físico-químico. En una modalidad, una microaguja hueca se llena con una sustancia, como un gel, que tiene asociada una funcionalidad de detección. En una aplicación para detección basada en la unión a un sustrato o reacción mediada por una enzima, el sustrato o enzima puede inmovilizarse en el interior de la aguja. En otra modalidad, puede incorporarse una guía de ondas en el dispositivo de microagujas para dirigir la luz a una ubicación específica, o para la detección, por ejemplo, mediante el uso de medios tales como un colorante de pH para la evaluación del color. Del mismo modo, el calor, la electricidad, la luz, el ultrasonido u otras formas de energía pueden transmitirse con precisión para estimular, dañar, o reparar directamente un tejido específico o con fines de diagnóstico.

El dispositivo de microagujas para el suministro no quirúrgico de fármacos al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano, en una modalidad, comprende una microaguja hueca. El dispositivo puede incluir una carcasa alargada para sostener el extremo proximal de la microaguja. El dispositivo puede incluir además un medio para conducir una formulación farmacéutica a través de la microaguja. Por ejemplo, los medios pueden ser un conducto flexible o rígido en conexión fluida con la base o el extremo proximal de la microaguja. Los medios también pueden incluir una bomba u otros dispositivos para crear un gradiente de presión para inducir el flujo de fluido a través del dispositivo. El conducto puede

estar en conexión operable con una fuente de la formulación farmacéutica. La fuente puede ser cualquier contenedor adecuado. En una modalidad, la fuente puede estar en forma de una jeringa convencional. La fuente puede ser un contenedor desechable de dosis unitaria.

5 En una modalidad, la microaguja tiene una longitud eficaz de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$ . En otra modalidad particular, la microaguja tiene una longitud eficaz de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1500  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1250  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1250  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1500  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 700  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . En una modalidad, la longitud eficaz de la microaguja es de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 800  $\mu\text{m}$  o aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ . En diversas modalidades, la porción proximal de la microaguja tiene un ancho máximo o dimensión de sección transversal de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a 600  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , con un diámetro de abertura de aproximadamente 5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ . En una modalidad particular, la porción proximal de la microaguja tiene un ancho máximo o dimensión de sección transversal de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ . Los expertos en la técnica apreciarán, sin embargo, que en modalidades en las que la punta de la microaguja está biselada, el diámetro de la abertura puede ser mayor que el diámetro exterior de la porción proximal de la microaguja. La microaguja puede fabricarse para tener una relación de aspecto (ancho:largo) de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:10. En una modalidad, la relación de aspecto de la microaguja es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. En otra modalidad, la relación de aspecto de la microaguja es de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:10.

25 La microaguja puede tener un eje recto o cónico. En una modalidad, el diámetro de la microaguja es mayor en el extremo de la base de la microaguja y se estrecha hasta un punto en el extremo distal de la base. La microaguja también puede fabricarse para que tenga un eje que incluya tanto una porción recta (es decir, sin tapear) como una porción cónica (por ejemplo, biselada). En diversas modalidades, la microaguja tiene un ángulo de bisel de aproximadamente 5 grados a aproximadamente 30 grados, de aproximadamente 5 grados a aproximadamente 25 grados, de aproximadamente 5 grados a aproximadamente 20 grados, de aproximadamente 10 grados a aproximadamente 20 grados y de aproximadamente 10 grados a aproximadamente 30 grados. Las microagujas pueden formarse con varillas que tienen una sección transversal circular en la perpendicular, o la sección transversal puede ser no circular. La porción de la punta de las microagujas puede tener una variedad de configuraciones. La punta de la microaguja puede ser simétrica o asimétrica con respecto al eje longitudinal de la varilla. Las puntas pueden ser biseladas, cónicas, cuadradas, o redondeadas. En diversas modalidades, la microaguja tiene una altura de bisel de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  y de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . En modalidades particulares, la microaguja puede diseñarse de modo que la porción de la punta de la microaguja sea sustancialmente la única porción de la microaguja insertada en el tejido ocular (es decir, la porción de la punta es mayor del 75 % de la longitud total de la microaguja, mayor del 85 % de la longitud total de la microaguja, o mayor de aproximadamente el 95 % de la longitud total de la microaguja). En otras modalidades particulares, la microaguja puede diseñarse de tal manera que la porción de la punta sea solo una porción de la microaguja que se inserta en el tejido ocular y generalmente tiene una longitud que es menor que aproximadamente el 75 % de la longitud total de la microaguja, menor que aproximadamente el 50 % de la longitud total de la microaguja, o menor que aproximadamente el 25 % de la longitud total de la microaguja. Por ejemplo, en una modalidad, la microaguja tiene una longitud eficaz total entre 500  $\mu\text{m}$  y 1500  $\mu\text{m}$ , en donde la porción de la punta tiene una longitud que es menor que aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , menor que aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , o menor que aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ .

50 En una modalidad, la altura del bisel es de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . En otra modalidad, la altura del bisel es de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  o menos, aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  o menos, aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  o menos o aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  o menos. En otra modalidad, la altura del bisel es de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ . En otras modalidades más, la altura del bisel es de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 900  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 800  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ . De esta manera, la disposición del bisel puede ser tal que el borde distal sea lo suficientemente afilado como para perforar un tejido objetivo y penetrar en el vítreo sin (i) causar sustancialmente que el tejido objetivo se deforme elásticamente o (ii) dañe las estructuras internas del ojo, por ejemplo, el cristalino o la retina.

60 En una modalidad, la microaguja se extiende desde una base. La base puede ser integrada o estar separada de la microaguja. La base puede ser rígida o flexible. La base puede ser sustancialmente plana o puede ser curva, por ejemplo, en la forma de la superficie del tejido ocular en el sitio de inyección o, por ejemplo, curvada lejos de la superficie ocular (por ejemplo, convexa) para minimizar el contacto entre la base y el tejido ocular. Deseablemente, la base está conformada para proporcionar un contacto mínimo con la superficie del ojo en el punto de inserción. Por ejemplo, en una modalidad, la base puede extenderse solo una distancia mínima desde el eje de la microaguja sustancialmente perpendicular. En otra modalidad, la base puede estar conformada para elevar el tejido ocular hacia la microaguja para contrarrestar la desviación del tejido ocular y facilitar la inserción de la microaguja en el tejido ocular (por ejemplo, la base puede extenderse desde la microaguja hacia la porción de la punta de la microaguja para "pellizcar" el tejido ocular). Algunas de

dichas modalidades pueden basarse, al menos en parte, en los dispositivos descritos en la Patente de Estados Unidos núm. 6,743,211, incorporada en la presente descripción como referencia.

5 En una modalidad particular, el dispositivo de microagujas tiene una sola microaguja. En una modalidad, ilustrada en la Figura 5, el dispositivo de microagujas 130 incluye una base convexa 132 y una microaguja hueca 134 que tiene un orificio 140 a través del cual puede administrarse al ojo una formulación farmacéutica fluida (no mostrada) o a través de la cual puede extraerse del ojo un fluido biológico. La microaguja hueca 134 incluye una porción proximal 136 y una porción de punta 138.

10 La microaguja puede extenderse desde la base del dispositivo de microagujas en cualquier ángulo adecuado para la inserción en el ojo. En una modalidad particular, la microaguja se extiende desde la base en un ángulo de aproximadamente 90 grados para proporcionar una inserción aproximadamente perpendicular de las microagujas en la superficie del ojo. En otra modalidad particular, la microaguja se extiende desde la base en un ángulo de aproximadamente 60 a aproximadamente 110 grados, o de aproximadamente 70 grados a aproximadamente 100 grados, o de aproximadamente 80 grados a aproximadamente 90 grados, o de aproximadamente 85 grados a aproximadamente 95 grados.

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

20 La profundidad de la inserción de la microaguja en el tejido ocular puede controlarse por la longitud de la microaguja, así como por otras características geométricas de la microaguja. Por ejemplo, una brida u otro cambio repentino en el ancho de la microaguja puede usarse para limitar la profundidad de la inserción de la microaguja. La inserción de la microaguja también puede controlarse mediante el uso de un sistema de microposicionamiento mecánico que involucra engranajes u otros componentes mecánicos que mueven la microaguja una distancia controlada dentro del tejido ocular y, de igual manera, puede operarse, por ejemplo, a la inversa, para retraer la microaguja una distancia controlada. La profundidad de inserción también puede controlarse mediante la velocidad a la que se inserta la microaguja en el tejido ocular. La distancia de retracción puede controlarse mediante el retroceso elástico del tejido ocular en el que se inserta la microaguja o mediante la inclusión de un elemento elástico dentro del dispositivo de microagujas que tira de la microaguja hacia atrás una distancia específica después de liberar la fuerza de inserción.

25 El ángulo de inserción puede dirigirse tras colocar la microaguja en un primer ángulo con respecto a la base de la microaguja y colocar la base en un segundo ángulo en relación con la superficie ocular. En una modalidad, el primer ángulo puede ser de aproximadamente 90° y el segundo ángulo puede ser de aproximadamente 0°. El ángulo de inserción también puede dirigirse tras hacer que la microaguja sobresalga de la carcasa del dispositivo a través de un canal en esa carcasa que está orientado en un ángulo específico.

30 Un experto en la técnica puede adaptar los sistemas mecánicos conocidos en la técnica en combinación con la descripción expuesta en la presente descripción y en los Ejemplos a continuación para diseñar estructuras adecuadas para dirigir de forma controlable la inserción de microagujas, cuyas estructuras pueden ser operables manualmente, operables electromecánicamente, o una combinación de estas.

35 El transporte de la formulación farmacéutica o fluido biológico a través de una microaguja hueca puede controlarse o monitorearse mediante el uso de, por ejemplo, una o más válvulas, bombas, sensores, actuadores y microprocesadores. Por ejemplo, en una modalidad, el dispositivo de microagujas puede incluir una microbomba, una microválvula, y posicionador, con un microprocesador programado para controlar una bomba o válvula para controlar la velocidad de administración de una formulación farmacéutica a través de la microaguja y en el tejido ocular. El flujo a través de una microaguja puede impulsarse por difusión, acción capilar, una bomba mecánica, electroósmosis, electroforesis, convección u otras fuerzas impulsoras. Los diseños de dispositivos y microagujas pueden adaptarse mediante el uso de bombas conocidas y otros dispositivos que utilicen estos controladores. En una modalidad, el dispositivo de microagujas puede incluir además un aparato iontoforético, similar al descrito en la Patente de Estados Unidos 6,319,240 para Beck, para mejorar el suministro de la formulación farmacéutica al tejido ocular. En otra modalidad, los dispositivos de microagujas pueden incluir además un medidor de flujo u otros medios para monitorear el flujo a través de las microagujas y coordinar el uso de las bombas y válvulas.

40 El flujo de la formulación farmacéutica o fluido biológico puede regularse mediante el uso de varias válvulas o compuertas conocidas en la técnica. La válvula puede ser una que se puede abrir y cerrar selectivamente y repetidamente, o puede ser de un solo uso, como una barrera fracturable. Otras válvulas o compuertas usadas en los dispositivos de microagujas pueden activarse térmicamente, electroquímicamente, mecánicamente, o magnéticamente para iniciar, modular, o detener selectivamente el flujo de material a través de las microagujas. En una modalidad, el flujo se controla con una membrana limitadora de velocidad que actúa como la válvula.

45 En otra modalidad, el dispositivo incluye una serie de dos o más microagujas. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir una serie de 2 a 1000 (por ejemplo, de 2 a 100) microagujas. En una modalidad, un dispositivo incluye entre 1 y 10 microagujas.

Una serie de microagujas puede incluir una mezcla de diferentes microagujas. Por ejemplo, una serie puede incluir microagujas que tienen varias longitudes, diámetros de porciones de base, formas de porciones de punta, separaciones entre microagujas, recubrimientos de fármacos, etc. En modalidades en donde el dispositivo de microagujas comprende una serie de dos o más microagujas, el ángulo en el que una microaguja se extiende desde la base puede ser independiente del ángulo en el que otra microaguja se extiende desde la base en la serie.

Los métodos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción permiten el suministro de la formulación farmacéutica sobre un área de tejido más grande y hacia un tejido objetivo más difícil en una sola administración en comparación con dispositivos de aguja conocidos previamente. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que tras ingresar al SCS, la formulación farmacéutica fluye circunferencialmente desde el sitio de inserción hacia el tejido retinocoroideo, la mácula, y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo, así como anteriormente hacia la úvea y el cuerpo ciliar. Además, una parte de la formulación farmacéutica infundida puede permanecer en el SCS como depósito, o permanecer en el tejido que recubre el SCS, por ejemplo, la esclerótica, cerca del sitio de inserción de la microaguja, lo que sirve como depósito adicional de la formulación farmacéutica que posteriormente puede difundir en el SCS y en otros tejidos posteriores adyacentes. Los dispositivos no son parte de la invención.

Los dispositivos de microagujas y los métodos no quirúrgicos descritos en la presente descripción pueden usarse para suministrar formulaciones farmacéuticas al ojo de un sujeto humano, particularmente para el tratamiento, diagnóstico, o prevención de un trastorno ocular posterior. La formulación farmacéutica comprende una cantidad eficaz de triamcinolona, o, adicionalmente, un agente inmunosupresor, un modulador de VEGF (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un inhibidor de la angiogénesis (por ejemplo, un antagonista de PDGF) o un inhibidor de la permeabilidad vascular. La formulación farmacéutica es una formulación de triamcinolona, por ejemplo, una formulación de acetona de triamcinolona.

En un aspecto, que no se reivindica, la presente descripción se refiere al tratamiento de una enfermedad coroidea en un paciente humano que lo necesita. El método, en una modalidad, comprende el suministro no quirúrgico de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para el tratamiento de enfermedades coroideas en el espacio supracoroideo de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento. Debe entenderse que un paciente que tiene un ojo se someterá a tratamiento en un solo ojo.

En la presente invención, los métodos y microagujas descritos en la presente descripción se refieren a la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica para el tratamiento de un trastorno ocular posterior, en donde la mayoría de la formulación farmacéutica se retiene en el SCS en uno o ambos ojos de un paciente que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior, por un período de tiempo después de que se completa el método de tratamiento no quirúrgico. Sin desear limitarse a la teoría, la retención de la formulación farmacéutica en el SCS contribuye al perfil de liberación sostenida de las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción.

El sujeto humano tratado con los métodos proporcionados en la presente descripción puede ser un adulto o un niño. Una amplia gama de trastornos oculares posteriores son tratables con los métodos, dispositivos y formulaciones farmacéuticas descritos en la presente descripción.

Los ejemplos de trastornos oculares posteriores susceptibles de tratamiento por los métodos, dispositivos y formulaciones farmacéuticas descritos en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, uveítis, glaucoma, edema macular, edema macular diabético, retinopatía, degeneración macular relacionada con la edad (por ejemplo, AMD húmeda o AMD seca), escleritis, degeneración del nervio óptico, atrofia geográfica, enfermedad coroidea, sarcoidosis ocular, neuritis óptica, neovascularización coroidea, cáncer ocular, enfermedad(es) genética(s), enfermedades autoinmunes que afectan el segmento posterior del ojo, retinitis (por ejemplo, retinitis por citomegalovirus) y úlceras corneales. Los trastornos oculares posteriores susceptibles de tratamiento por los métodos, dispositivos y formulaciones farmacéuticas descritos en la presente descripción pueden ser agudos o crónicos. Por ejemplo, la enfermedad ocular puede ser una uveítis aguda o crónica. La uveítis puede ser causada por una infección con virus, hongos, o parásitos; la presencia de sustancias extrañas no infecciosas en el ojo; enfermedades autoinmunes; o lesión quirúrgica o traumática. Los trastornos causados por organismos patógenos que pueden provocar uveítis u otros tipos de inflamación ocular incluyen, pero no se limitan a, toxoplasmosis, toxocariasis, histoplasmosis, infección por herpes simple o herpes zoster, tuberculosis, sífilis, sarcoidosis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, Enfermedad de Behcet, vasculitis retiniana idiopática, epitelio patía pigmentaria placoidea multifocal posterior aguda (APMPPE), presunto síndrome de histoplasmosis ocular (POHS), coroidopatía birdshot, escleritis múltiple, oftalmia simpática, coroidopatía interna punteada, pars planitis, o iridociclitis. La uveítis aguda ocurre repentinamente y puede durar hasta aproximadamente seis semanas. La uveítis crónica es una forma de uveítis en la cual la aparición de signos y/o síntomas es gradual, y los síntomas duran más de aproximadamente seis semanas.

Los signos de uveítis incluyen inyección ciliar, llamada acuosa, la acumulación de células visibles en el examen oftálmico, tales como células acuosas, células retrolentales, y células vítreas, precipitados queráticos, e hipema. Los síntomas de uveítis incluyen dolor (como espasmo ciliar), enrojecimiento, fotofobia, aumento de lagrimeo, y disminución de la visión. La uveítis posterior afecta la parte posterior o coroidea del ojo. La inflamación de la parte coroidea del ojo también se conoce a menudo como coroiditis. La uveítis posterior también puede estar asociada con la inflamación que ocurre en la retina (retinitis) o en los vasos sanguíneos en el segmento posterior del ojo (vasculitis). En una modalidad, los métodos proporcionados en la presente descripción comprenden la administración no quirúrgica a un paciente con

uveítis que lo necesite, de una cantidad eficaz de un fármaco para tratar la uveítis en el SCS del ojo del paciente. En una modalidad adicional, el paciente experimenta una reducción en la gravedad de los síntomas, después de la administración de un fármaco para tratar la uveítis al SCS.

5 En una modalidad, la formulación farmacéutica suministrada al SCS da como resultado que el paciente experimente una reducción en la inflamación, neuroprotección, inhibición del complemento, formación de drusas, formación de cicatrices y/o una reducción de coriocalpares o neovascularización coroidea.

10 Los métodos no quirúrgicos descritos en la presente descripción son particularmente útiles para el suministro local de fármacos a la región posterior del ojo, por ejemplo, al tejido retinocoroideo, la mácula, y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo. En una modalidad, los métodos y dispositivos de tratamiento no quirúrgico descritos en la presente descripción pueden usarse en aplicaciones de terapia basada en genes. Por ejemplo, el método, en una modalidad, comprende la administración de una formulación farmacéutica en el espacio supracoroideo para suministrar ADN, ARN, u oligonucleótidos seleccionados a tejidos oculares específicos. Solo las formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona forman parte de la invención.

15 Como se proporciona en su totalidad, los métodos descritos en la presente descripción, pero que no se reivindican, también son manejables para el tratamiento de una enfermedad coroidea en un paciente que necesita dicho tratamiento. En una modalidad, el paciente que necesita tratamiento de enfermedad coroidea no ha respondido a un método previo no SCS para tratar la enfermedad coroidea. Los ejemplos de enfermedades coroides susceptibles de tratamiento por los métodos, dispositivos y formulaciones farmacéuticas descritos en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, neovascularización coroidea, vasculopatía coroidea polipoidea, corioidopatía de sirus central, corioidopatía multifocal o distrofia coroidea (por ejemplo distrofia coroidea del giro central, distrofia coroidea serpigínea o atrofia coroidea central total). Las enfermedades coroides se describen con más detalle a continuación.

20 En una modalidad, el fármaco para el tratamiento de la enfermedad coroidea es un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de la permeabilidad vascular o un fármaco antiinflamatorio. El inhibidor de la angiogénesis, en una modalidad, es un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El método de tratamiento de la enfermedad coroidea, en una modalidad, comprende la administración de la formulación farmacéutica al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento a través de una microaguja. En una modalidad adicional, la microaguja es una microaguja hueca que tiene una punta y una abertura, y la formulación farmacéutica se infunde en el SCS de uno o ambos ojos a través de la punta de la microaguja hueca.

25 En una modalidad, el fármaco para el tratamiento de la enfermedad coroidea es un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de la permeabilidad vascular o un fármaco antiinflamatorio. El inhibidor de la angiogénesis, en una modalidad, es un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El método de tratamiento de la enfermedad coroidea, en una modalidad, comprende la administración de la formulación farmacéutica al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento a través de una microaguja. En una modalidad adicional, la microaguja es una microaguja hueca que tiene una punta y una abertura, y la formulación farmacéutica se infunde en el SCS de uno o ambos ojos a través de la punta de la microaguja hueca.

30 El método para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que lo necesita comprende, en una modalidad, la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica al espacio supracoroideo del ojo del sujeto humano, en donde tras la administración, la formulación farmacéutica fluye desde el sitio de inserción y se localiza sustancialmente en el segmento posterior del ojo. En una modalidad, los métodos no quirúrgicos proporcionados en la presente descripción permiten una retención más prolongada del fármaco en el ojo, en comparación con la administración intravítrea, tópica, parenteral, intracameral u oral de la misma dosis de fármaco.

35 En una modalidad, la dosis de fármaco supracoroidea suficiente para lograr una respuesta terapéutica en un sujeto humano tratado con el método de administración de fármaco SCS no quirúrgico es menor que la dosis de fármaco intravítrea, parenteral, intracameral, tópica, u oral suficiente para provocar la respuesta terapéutica idéntica o sustancialmente idéntica. En una modalidad adicional, la dosis del fármaco supracoroidea es al menos un 10 por ciento menor que la dosis oral, parenteral o intravítrea suficiente para lograr la respuesta terapéutica idéntica o sustancialmente idéntica. En una modalidad adicional, la dosis supracoroidea es de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 25 por ciento menos, o de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento menos que la dosis oral, parenteral, intracameral, tópica, o intravítrea suficiente para lograr la respuesta terapéutica idéntica o sustancialmente idéntica. Por consiguiente, en una modalidad, el método de tratamiento de un trastorno ocular posterior o enfermedad coroidea descrito en la presente descripción logra una mayor eficacia terapéutica que otras vías de administración. En una modalidad, el método no quirúrgico proporcionado en la presente descripción comprende la inserción de una microaguja hueca en la esclerótica del ojo del sujeto humano y la infusión de una formulación farmacéutica a través de la microaguja hueca y en el espacio supracoroideo del ojo. Como se describe con más detalle a continuación, la formulación farmacéutica, en una modalidad, es una solución o suspensión del fármaco.

40 En una modalidad, donde el método no quirúrgico para tratar un trastorno ocular posterior en un sujeto humano comprende el suministro de fármacos al SCS de uno o ambos ojos del paciente a través de una microaguja (hueca o sólida), el sitio de inserción de la microaguja está entre el ecuador y el limbo del ojo respectivo.

45 En otra modalidad, el sitio de inserción está entre aproximadamente 2 mm y aproximadamente 10 mm posterior al limbo del ojo. En una modalidad, el sitio de inserción de la microaguja está en la pars plana. Sin embargo, en otras modalidades, el sitio de inserción está fuera de la pars plana. En una modalidad, el sitio de inserción de la microaguja está aproximadamente en el ecuador del ojo.

65

En otra modalidad, el sitio de inserción es de 2 a 10 mm anterior al limbo del ojo, por ejemplo, aproximadamente 5 mm anterior al limbo.

5 En otra modalidad, la formulación farmacéutica se introduce en el SCS en el sitio de inyección (es decir, en la punta de la microaguja) y después fluye desde el SCS lejos del sitio de inyección mientras se produce la inyección. En otra modalidad, el sitio de inyección (es decir, en la punta de la microaguja) es anterior al ecuador del ojo y al menos una parte de la formulación farmacéutica fluye posterior al ecuador del ojo durante la inyección (es decir, mientras la formulación farmacéutica continúa saliendo de la microaguja). En otra modalidad, el sitio de inyección (es decir, en la punta de la microaguja) es anterior al ecuador del ojo y al menos una parte de la formulación farmacéutica fluye cerca de la mácula durante la inyección (es decir, mientras la formulación farmacéutica continúa saliendo de la microaguja).

15 En una modalidad, la profundidad de inserción de la microaguja en el tejido ocular se controla con precisión. Pueden usarse varios métodos para controlar la profundidad de inserción de las microagujas descritas en la presente descripción. En una modalidad particular, la profundidad de inserción está limitada por la longitud seleccionada o la longitud eficaz de la microaguja. La "longitud eficaz" es la porción disponible para la inserción del tejido, es decir, la longitud que se extiende desde la base y se insertaría si hubiera cero deformación del tejido. La "longitud eficaz" omite cualquier porción proximal de la microaguja que se extienda dentro o a través de la base y, por lo tanto, no puede insertarse en el tejido, e incluye tanto la longitud del eje de la microaguja como la longitud del bisel. Es decir, la microaguja puede tener una longitud eficaz aproximadamente igual a la profundidad de penetración deseada. En una modalidad, la microaguja es lo suficientemente corta como para que la punta de la microaguja pueda insertarse sustancialmente en la base de la esclerótica (es decir, cerca de la interfaz de la esclerótica y la coroides) sin penetrar completamente a través de la esclerótica. En otra modalidad, la punta de la microaguja se inserta a través de la esclerótica en el espacio supracoroideo sin penetrar a través de la coroides.

25 En otra modalidad, la microaguja está diseñada para tener una longitud más larga que la profundidad de penetración deseada, pero la microaguja se inserta de manera controlable solo parcialmente en el tejido. La inserción parcial puede ser controlada por las propiedades mecánicas del tejido, el cual se dobla y se hunde durante el proceso de inserción de la microaguja. De esta manera, cuando se inserta una microaguja en el tejido, su movimiento deforma parcialmente elásticamente el tejido y penetra parcialmente en el tejido. Mediante el control del grado de deformación del tejido, puede controlarse la profundidad de inserción de microagujas en el tejido.

35 En una modalidad, la microaguja se inserta en el ojo del paciente humano mediante el uso de una técnica de rotación/perforación y/o una acción vibratoria. De esta manera, la microaguja puede insertarse a una profundidad deseada, por ejemplo, las microagujas perforan un número deseado de rotaciones, que corresponde a una profundidad deseada en el tejido. Véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos núm. 2005/0137525 para una descripción de las microagujas de perforación. La técnica de rotación/perforación y/o una acción vibratoria pueden aplicarse durante la etapa de inserción, la etapa de retracción o ambas.

40 En una modalidad, la formulación farmacéutica se infunde en el espacio supracoroideo a través de una microaguja hueca que conduce la formulación farmacéutica desde un depósito fuente al tejido ocular mediante el uso de un gradiente de presión (por ejemplo, bombeo, jeringa). En otras modalidades, la formulación farmacéutica se conduce desde un depósito fuente al tejido ocular mediante el uso de un campo eléctrico (por ejemplo, iontoforesis) u otra energía aplicada externamente (por ejemplo, energía de ultrasonido/acústica).

45 En una modalidad, la cantidad de formulación farmacéutica infundida en el espacio supracoroideo a partir de los métodos de suministro de fármacos no quirúrgicos descritos en la presente descripción es de aproximadamente 10  $\mu$ l a aproximadamente 200  $\mu$ l, por ejemplo, de aproximadamente 50  $\mu$ l a aproximadamente 150  $\mu$ l. En otra modalidad, de aproximadamente 10  $\mu$ l a aproximadamente 500  $\mu$ l, por ejemplo, de aproximadamente 50  $\mu$ l a aproximadamente 250  $\mu$ l, se administra de forma no quirúrgica al espacio supracoroideo. Por ejemplo, en una modalidad, el método no quirúrgico comprende la inserción de una microaguja hueca en la esclerótica en un sitio de inserción, donde la microaguja tiene un extremo de punta con una abertura, y la infusión de la formulación farmacéutica a través de una microaguja hueca y en el espacio supracoroideo. Como se indicó anteriormente, pueden administrarse de aproximadamente 10  $\mu$ l a aproximadamente 200  $\mu$ l, o de aproximadamente 50  $\mu$ l a aproximadamente 150  $\mu$ l o de aproximadamente 10  $\mu$ l a aproximadamente 500  $\mu$ l o de aproximadamente 50  $\mu$ l a aproximadamente 250  $\mu$ l a través de una o más microagujas huecas descritas en la presente descripción.

60 En una modalidad, la fuerza impulsora o la presión que infunde la formulación farmacéutica a través de la microaguja hueca provoca que la formulación farmacéutica infundida fluya dentro del espacio supracoroideo y alcance la parte posterior del ojo durante el proceso de administración (es decir, durante la infusión). Esto puede ocurrir en menos de uno o dos minutos, tal como de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 100 segundos, por ejemplo, de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 30 segundos. En un aspecto, la formulación farmacéutica fluye desde el sitio de inserción durante y después de infundir el fármaco en el SCS. En una modalidad adicional, el fármaco fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo durante el proceso de infusión a un sitio que está al menos a 2,5 mm del sitio de inserción, o a un sitio que está al menos a 5 mm del sitio de inserción, o a un sitio que está al menos a 7,5 mm del sitio de inserción, o un sitio que está al menos a 10 mm del sitio de inserción. En una modalidad, la formulación farmacéutica fluye circunferencialmente dentro del espacio supracoroideo desde el sitio de inserción hacia la parte

posterior (segmento posterior) del ojo (es decir, el tejido retinocoroideo, la mácula y el nervio óptico en el segmento posterior del ojo).

5 La cantidad de fármaco administrado dentro del SCS también puede controlarse, en parte, por el tipo de microaguja usada y cómo se usa. En una modalidad, se inserta una microaguja hueca en el tejido ocular y se retrae progresivamente del tejido ocular después de la inserción para suministrar un fármaco fluido, donde después de alcanzar una cierta dosis, el suministro podría detenerse tras desactivar la fuerza impulsora del fluido, como la presión (por ejemplo, de un dispositivo mecánico como una jeringa) o un campo eléctrico, para evitar la fuga/administración incontrolada del fármaco. Deseablemente, la cantidad de fármaco que se administra se controla mediante conducción de la formulación farmacéutica fluido a una presión de infusión adecuada. En una modalidad, la presión de infusión puede ser al menos 150 kPa, al menos 250 kPa, o al menos 300 kPa. En otra modalidad, la presión de infusión es de aproximadamente 150 kPa a aproximadamente 300 kPa. Las presiones de infusión adecuadas pueden variar con el paciente o la especie en particular.

15 Debe observarse que la presión de infusión deseada para administrar una cantidad adecuada de formulación farmacéutica puede estar influenciada por la profundidad de inserción de la microaguja y la composición de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, puede requerirse una mayor presión de infusión en las modalidades en donde la formulación farmacéutica para el suministro en el ojo está en forma de o incluye nanopartículas o micropartículas que encapsulan el agente activo o las microburbujas. Las técnicas de encapsulación de nanopartículas o micropartículas se conocen bien en la técnica. En una modalidad, la formulación farmacéutica se compone de partículas de fármaco en suspensión con una  $D_{99}$  de 10  $\mu\text{m}$  o menos. En una modalidad, la formulación farmacéutica se compone de partículas de fármaco en suspensión con una  $D_{99}$  de 7  $\mu\text{m}$  o menos. En otra modalidad, la formulación farmacéutica se compone de partículas de fármaco en suspensión con una  $D_{99}$  de 3  $\mu\text{m}$  o menos. En otra modalidad, la formulación farmacéutica se compone de partículas de fármaco en suspensión con una  $D_{50}$  de 5  $\mu\text{m}$  o menos. En una modalidad, la formulación farmacéutica se compone de partículas de fármaco en suspensión con una  $D_{50}$  de 1  $\mu\text{m}$  o menos.

30 En una modalidad, el método no quirúrgico de administración de un fármaco al SCS incluye además retraer parcialmente la microaguja hueca después de la inserción de la microaguja en el ojo, y antes y/o durante la infusión de la formulación farmacéutica en el espacio supracoroideo. En una modalidad particular, la retracción parcial de la microaguja ocurre antes de la etapa de infundir la formulación farmacéutica en el tejido ocular. Esta etapa de inserción/retracción puede formar una bolsa y permite beneficiosamente que la formulación farmacéutica salga de la microaguja sin impedimentos o menos impedida por el tejido ocular en la abertura en la porción de la punta de la microaguja. Esta bolsa puede llenarse con la formulación farmacéutica, pero también sirve como un conducto a través del cual la formulación farmacéutica puede fluir desde la microaguja, a través de la bolsa y al espacio supracoroideo. La Figura 6A muestra una microaguja hueca 130 insertada en la esclerótica 20, con la formulación farmacéutica 131 colocada temporalmente en el orificio hueco de la microaguja. (La comunicación fluida a un depósito de la formulación farmacéutica no se muestra). La Figura 6B muestra la microaguja 130 después de la retracción parcial y la infusión de la formulación farmacéutica 131 en el espacio supracoroideo. Las flechas muestran el flujo circunferencial de la formulación farmacéutica a través del espacio supracoroideo.

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

55 En otro aspecto, el método para tratar un trastorno ocular posterior mediante la administración no quirúrgica de un fármaco al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano incluye el monitoreo de la inserción de la microaguja y/o la infusión de la formulación farmacéutica fluido para garantizar un suministro preciso de la formulación farmacéutica fluida al SCS (véase, por ejemplo, la Figura 18). Dicha monitorización puede lograrse mediante el uso de métodos de retroalimentación guiados por imágenes durante una o más de estas etapas, cuyos ejemplos no limitantes incluyen microscopía convencional, MRI, rayos X, microscopía confocal, tomografía de coherencia ocular (por ejemplo, tomografía de coherencia óptica del segmento anterior, tomografía de retina de Heidelberg, tomografía de coherencia óptica del dominio espectral), angiografía con fluoresceína, angiografía con verde de indocianina, fotografía estereoscópica de alta resolución del fondo de ojo, imágenes de autofluorescencia, imágenes de campo ultra amplio, y diversas técnicas de ultrasonido. Por lo tanto, el método puede comprender además determinar si una infusión inicial de la formulación farmacéutica fluida ha fluido al espacio supracoroideo del ojo y se ha alejado del sitio de inserción. Si se determina que una infusión inicial ha sido exitosa, puede infundirse un volumen deseado de la formulación farmacéutica fluida e interrumpirse la infusión mediante la eliminación de la fuerza impulsora del fluido, como la presión, y retraerse la microaguja del ojo. Sin embargo, si se determina que la infusión inicial de la formulación farmacéutica fluida no ha tenido éxito (es decir, sustancialmente

ninguna de las formulaciones farmacéuticas ha fluido al espacio supracoroideo del ojo y se ha alejado del sitio de inserción), entonces la microaguja puede reposicionarse y repetirse el proceso hasta que se logre un suministro exitoso.

5 Dirigir una formulación farmacéutica al SCS y a los tejidos oculares posteriores permite que se administren concentraciones altas del fármaco a la coroides/esclerótica y la retina, con poco o ningún fármaco administrado al humor acuoso de la cámara anterior. Además, los métodos proporcionados en la presente descripción permiten una mayor retención del fármaco en el ojo en comparación con otros métodos de administración de fármacos, por ejemplo, una mayor cantidad de fármaco se retiene en el ojo cuando se administra a través de los métodos proporcionados en la presente descripción en comparación con la misma dosis administrada a través de métodos de administración de fármacos intracamerales, intravítreos, tópicos, parenterales u orales. En consecuencia, en una modalidad, la vida media de eliminación intraocular ( $t_{1/2}$ ) del fármaco cuando se administra a través de los métodos descritos en la presente descripción es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando la misma dosis del fármaco se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco, cuando se administra a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco cuando la misma dosis del fármaco se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, el área bajo la curva ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular media del fármaco, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En aún otra modalidad, el tiempo intraocular hasta la concentración máxima ( $t_{m\acute{a}x}$ ) del fármaco, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el  $t_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco, cuando la misma dosis del fármaco se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. El fármaco es triamcinolona.

25 En una modalidad, el  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando se administra a través de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción, es más largo que el  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando la misma dosis se administra por vía tópica, intracameral, intravítrea, oral o parenteral. En una modalidad adicional, el  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando se administra a través de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción, es de aproximadamente 1,1 veces a aproximadamente 1,5 veces más largo, o de aproximadamente 1,25 veces a aproximadamente 10 veces más largo, o de aproximadamente 1,5 veces a aproximadamente 10 veces más largo, o de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 5 veces más largo que el  $t_{1/2}$  intraocular del fármaco cuando la misma dosis se administra por vía tópica, intracameral, intravítrea, oral o parenteral. En una modalidad adicional, el fármaco es un inhibidor de la angiogénesis, un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, un esteroide o AINE), un modulador de VEGF (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador de PDGF (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un agente inmunosupresor, o un inhibidor de la permeabilidad vascular.

35 En otra modalidad, la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco, cuando se administra a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco cuando la misma dosis del fármaco se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En una modalidad adicional, la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco cuando se administra a través de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción, es al menos 1,1 veces mayor, o al menos 1,25 veces mayor, o al menos 1,5 veces mayor, o al menos 2 veces mayor, o al menos 5 veces mayor, que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco cuando se administra la misma dosis por vía tópica, intracameral, intravítrea, oral o parenteral. En una modalidad, la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco cuando se administra a través de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción, es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces mayor, o de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 2 veces mayor, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces mayor, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces mayor, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces mayor, que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del fármaco cuando se administra la misma dosis por vía tópica, intracameral, intravítrea, oral o parenteral. El fármaco es triamcinolona.

50 En otra modalidad, el área bajo la curva ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular media del fármaco, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco, cuando se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En una modalidad adicional, el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco cuando se administra a través de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción, es al menos 1,1 veces mayor, o al menos 1,25 veces mayor, o al menos 1,5 veces mayor, o al menos 2 veces mayor, o al menos 5 veces mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco cuando se administra la misma dosis por vía tópica, intracameral, intravítrea, oral o parenteral. En una modalidad, el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco cuando se administra a través de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción, es de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces mayor, o de aproximadamente 1,25 a aproximadamente 2 veces mayor, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces mayor, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces mayor, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces mayor, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 veces mayor, que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del fármaco cuando se administra la misma dosis por vía tópica, intracameral, intravítrea, oral o parenteral. El fármaco es triamcinolona.

65 La formulación farmacéutica que comprende triamcinolona, una vez administrada al SCS, se retiene sustancialmente en el SCS durante un período de tiempo. Por ejemplo, en una modalidad, aproximadamente el 80 % de la formulación farmacéutica se retiene en el SCS durante aproximadamente 30 minutos, o aproximadamente 1 hora, o aproximadamente 4 horas o aproximadamente 24 horas o aproximadamente 48 horas o aproximadamente 72 horas. A este respecto, se

forma un depósito de fármaco en el SCS y/o el tejido circundante, para permitir la liberación sostenida del fármaco durante un período de tiempo.

5 En una modalidad, el espacio supracoroideo, una vez cargado con el fármaco (por ejemplo, micropartículas o nanopartículas del fármaco), proporciona una liberación sostenida de fármaco a la retina u otros tejidos oculares posteriores durante un período de tiempo. El direccionamiento del fármaco a los tejidos oculares posteriores a través de los métodos descritos en la presente descripción permite una mayor eficacia terapéutica en el tratamiento del o los trastornos oculares posteriores o enfermedades coroideas (por ejemplo, PCV), en comparación con otros métodos de administración de la misma dosis del fármaco, como el suministro intravítreo, intracameral, oral, parenteral y tópico de la misma dosis de fármaco. En una modalidad adicional, el efecto terapéutico del fármaco administrado al SCS se logra con una dosis más baja que la dosis intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral suficiente para lograr el mismo efecto terapéutico en el sujeto humano. Además, sin querer limitarse a la teoría, las dosis más bajas que pueden lograrse con los métodos proporcionados en la presente descripción dan como resultado un número reducido de efectos secundarios del fármaco, y/o una gravedad reducida del o los efecto(s) secundario(s), en comparación con las dosis más altas del fármaco, o la misma dosis del fármaco administrada al paciente humano a través de vías de administración diferentes de la supracoroidea (por ejemplo, intravítrea, intracameral, tópica, parenteral, oral). Por ejemplo, los métodos proporcionados en la presente descripción proporcionan un número reducido de efectos secundarios, o una gravedad reducida del o los efectos secundarios, o manifestaciones clínicas, en comparación con la administración oral, tópica, intracameral, parenteral o intravítrea del mismo fármaco a la misma dosis. En una modalidad, la manifestación clínica o efecto secundario que disminuye en el paciente tratado es la exudación subretiniana y/o el sangrado subretiniano.

En una modalidad, los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos supracoroideos proporcionados en la presente descripción dan como resultado una eficacia terapéutica aumentada y/o una respuesta terapéutica mejorada, en comparación con los métodos de administración de fármacos por vía oral, parenteral y/o intravítrea de la misma dosis del fármaco o similar. En una modalidad, la dosis de fármaco SCS suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica es aproximadamente el 90 %, o aproximadamente el 75 %, o aproximadamente la mitad (*por ejemplo*, aproximadamente la mitad o menos) de la dosis de fármaco intravítrea, intracameral, tópica, oral o parenteral suficiente para proporcionar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En otra modalidad, la dosis SCS suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica es aproximadamente un cuarto de la dosis del fármaco intravítrea, intracameral, tópica, oral o parenteral suficiente para proporcionar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En aún otra modalidad, la dosis SCS suficiente para proporcionar una respuesta terapéutica es una décima parte de la dosis de fármaco intravítrea, intracameral, tópica, oral o parenteral suficiente para proporcionar la misma o sustancialmente la misma respuesta terapéutica. En una modalidad, la respuesta terapéutica es una disminución de la inflamación, medida por métodos conocidos por los expertos en la técnica. En otra modalidad, la respuesta terapéutica es una disminución del número de lesiones oculares, o una disminución del tamaño de la lesión ocular.

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

La eficacia terapéutica de las formulaciones farmacéuticas suministradas por los métodos descritos en la presente descripción y la respuesta terapéutica del sujeto humano pueden analizarse por medios estándar en la técnica, como conocen los expertos en la técnica. En general, la eficacia terapéutica de cualquier fármaco particular puede evaluarse tras medir la respuesta del sujeto humano después de la administración del fármaco; un fármaco con una eficacia terapéutica alta mostrará una mayor mejoría y/o interrupción de los síntomas que un fármaco con una eficacia terapéutica más baja. En ejemplos no limitantes, la eficacia de las formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona proporcionadas en la presente descripción puede medirse, por ejemplo, mediante la observación de cambios en la intensidad del dolor, cambios en las lesiones oculares (tamaño o número), presión intraocular, inflamación (por ejemplo, mediante la medición de cambios en la puntuación ocular de Hackett/McDonald), la hipertensión ocular, y/o la agudeza visual.

En otra modalidad, la eficacia del fármaco, que es la triamcinolona, puede medirse, por ejemplo, mediante la observación de cambios en las mediciones de acuerdo con las puntuaciones oculares de Hackett/McDonald, la inflamación, la agudeza visual y/o el edema. La eficacia de la triamcinolona puede medirse, por ejemplo, mediante la observación de cambios en las mediciones de acuerdo con las puntuaciones oculares de Hackett/McDonald, la inflamación, la agudeza visual y/o el edema. En otra modalidad, que no se reivindica, la eficacia terapéutica del fármaco, por ejemplo sorafenib y/o axitinib, puede medirse, por ejemplo, mediante la observación de cambios en el crecimiento y/o número de lesiones. En otra modalidad, que no se reivindica, la eficacia del fármaco, por ejemplo infliximab (Remicade®), puede medirse, por ejemplo, mediante la observación de cambios en el grosor de la retina, la inflamación, la agudeza visual, la fotofobia, el tiempo típico entre brotes, la ulceración y/o el edema de la córnea. En otra modalidad, que no se reivindica, la eficacia del fármaco, por ejemplo nepafenaco, puede medirse, por ejemplo, mediante la observación de cambios en las mediciones de tomografía de coherencia óptica (OCT) del grosor y volumen de la retina, la inflamación, la agudeza visual, el dolor y/o la presión intraocular.

En otra modalidad, que no se reivindica, la eficacia del fármaco, por ejemplo, azatiopina, puede medirse, por ejemplo, mediante la observación de cambios en la agudeza visual, el edema macular, la presión intraocular, la inflamación y/o las mediciones de la Puntuación del componente físico SF-36. En otra modalidad, que no se reivindica, la eficacia del fármaco, por ejemplo un fármaco antiinflamatorio tal como un antagonista de la familia de TNF, por ejemplo, un antagonista de TNF- $\alpha$ , un antagonista de linfotóxina- $\alpha$ , un antagonista de linfotóxina- $\beta$ , un antagonista de CD27L, un antagonista de CD20L, un antagonista de FASL, un antagonista de 4-BBL, un antagonista de OX40L, un antagonista del ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL), un antagonista de Janus quinasa (JAK) o un antagonista de interleucina, pueden medirse, por ejemplo, mediante la observación de cambios en la inflamación, las lesiones, la muerte celular, y/o la agudeza visual. En otra modalidad, que no se reivindica, la eficacia terapéutica de la ciclofosfamida puede medirse, por ejemplo, mediante la observación de cambios en el tamaño y/o número de la lesión, el crecimiento de la lesión, la agudeza visual, el edema macular, la presión intraocular y/o la inflamación.

En una modalidad, la administración no quirúrgica de una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención al SCS da como resultado un número disminuido de manifestaciones clínicas o efectos secundarios nocivos en comparación con el número de manifestaciones clínicas o efectos secundarios provocados por la misma dosis del fármaco administrada por vía intravítrea, intracameral, oral o parenteral. En otra modalidad, la administración no quirúrgica de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica que se reivindica al SCS da como resultado un número disminuido de uno o más de manifestaciones clínicas o efectos secundarios nocivos, en comparación con las manifestaciones clínicas o efectos secundarios nocivos provocados por la misma dosis del fármaco administrada por vía intravítrea, intracameral, oral o parenteral. Los ejemplos de efectos secundarios y manifestaciones clínicas que pueden reducirse o mejorarse incluyen, entre otros, inflamación, efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, Diarrea, Náuseas, gastroenteritis, vómitos, gastrointestinales, rectales y hemorragias, pancreatitis hemorrágica, perforación del intestino grueso). heces negras o con sangre, y/o tos con sangre); efectos secundarios hematológicos (por ejemplo, leucopenia, anemia, pancitopenia y agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, aplasia eritrocitaria pura (PRCA), trombosis venosa profunda, hematomas fáciles y/o sangrado inusual de la nariz, la boca, la vagina o el recto); efectos secundarios inmunológicos/manifestaciones clínicas (por ejemplo, inmunosupresión, inmunosupresión que produce sepsis, infecciones oportunistas (virus del herpes simple, herpes zoster e infecciones invasivas por *Candida*) y/o aumento de la infección); efectos secundarios oncológicos/manifestaciones clínicas (por ejemplo, linfoma, enfermedad linfoproliferativa y/o carcinoma de piel no melanoma); efectos secundarios renales/manifestaciones clínicas (por ejemplo, disuria, urgencia, infecciones del tracto urinario, hematuria, necrosis tubular renal y/o nefropatía asociada al virus BK); efectos secundarios metabólicos/manifestaciones clínicas (por ejemplo, edema, hiperfosfatemia, hipocalemia, hiperglucemia, hipercalemia, inflamación, aumento rápido de peso y/o tiroides agrandada); efectos secundarios respiratorios/manifestaciones clínicas (por ejemplo, infección respiratoria, disnea, aumento de la tos, tos seca primaria de tuberculosis, sibilancias y/o congestión nasal); efectos secundarios dermatológicos/manifestaciones clínicas (por ejemplo, acné, erupción cutánea, eczema dishidrótico, erupción papuloescamosa de erupción cutánea similar a la psoriática, ampollas, supuración, llagas en la boca y/o pérdida de cabello); efectos secundarios musculoesqueléticos/manifestaciones clínicas (por ejemplo, miopatía y/o dolor muscular), efectos secundarios hepáticos/manifestaciones clínicas (por ejemplo, hepatotoxicidad y/o ictericia), dolor abdominal, aumento de la incidencia de pérdida de embarazo en el primer trimestre, períodos menstruales perdidos, dolor de cabeza intenso, confusión, cambio en el estado mental, pérdida de visión (convulsiones), aumento de la sensibilidad a la luz, ojo seco, ojo rojo, picazón en el ojo y/o presión arterial alta. Los ejemplos de efectos secundarios y manifestaciones clínicas que pueden reducirse o mejorarse incluyen, pero no se limitan a, inflamación, efectos secundarios gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, gastroenteritis, vómitos, gastrointestinales, rectales, y hemorragias, pancreatitis hemorrágica, perforación del intestino grueso, heces negras o con sangre, y/o tos con sangre); efectos secundarios hematológicos (por ejemplo, leucopenia, anemia, pancitopenia y agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, aplasia eritrocitaria pura (PRCA), trombosis venosa profunda, hematomas fáciles, y/o sangrado inusual de la nariz, la boca, la vagina o el recto); efectos secundarios/manifestaciones clínicas inmunológicos (por ejemplo, inmunosupresión, inmunosupresión que produce sepsis, infecciones oportunistas (virus del herpes simple, herpes zoster e infecciones invasivas por *Candida*), y/o aumento de la infección); efectos secundarios/manifestaciones clínicas oncológicos (por ejemplo, linfoma, enfermedad linfoproliferativa y/o carcinoma de piel no melanoma); efectos secundarios/manifestaciones clínicas renales (por ejemplo, disuria, urgencia, infecciones del tracto urinario, hematuria, necrosis tubular renal, y/o nefropatía asociada al virus BK); efectos secundarios/manifestaciones clínicas metabólicos (por ejemplo, edema, hiperfosfatemia, hipocalemia, hiperglucemia, hipercalemia, hinchazón, aumento rápido de peso, y/o tiroides agrandada); efectos secundarios/manifestaciones clínicas respiratorios (por ejemplo, infección respiratoria, disnea, aumento de la tos, tos seca primaria de tuberculosis, sibilancias, y/o congestión nasal); efectos secundarios/manifestaciones clínicas dermatológicos (por ejemplo, acné, erupción cutánea, eczema dishidrótico, erupción cutánea papuloescamosa similar a la psoriática, ampollas, supuración, llagas en la boca y/o pérdida de cabello); efectos secundarios/manifestaciones clínicas musculoesqueléticos (por ejemplo, miopatía y/o dolor muscular), efectos secundarios/manifestaciones clínicas hepáticos (por ejemplo, hepatotoxicidad y/o ictericia), dolor abdominal, aumento de incidencia de la pérdida de embarazo en el primer trimestre, períodos menstruales ausentes, dolor de cabeza intenso, confusión, cambio en el estado mental, pérdida de visión, convulsiones, aumento de la sensibilidad a la luz, ojo seco, ojo rojo, picazón en el ojo y/o presión arterial alta. Como se proporcionó anteriormente, la reducción o mejora de la manifestación clínica o efecto secundario es una reducción o mejora, en comparación con la gravedad de la manifestación clínica o efecto secundario antes de la administración de la formulación farmacéutica al SCS del ojo del paciente, o una reducción o mejora de la manifestación clínica o efecto secundario en el paciente, en comparación con la reducción o mejora experimentada tras la administración intravítrea, intracameral, parenteral u oral del mismo fármaco.

5 En una modalidad, que no se reivindica, la administración no quirúrgica de una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica al SCS da como resultado una disminución del número de síntomas de la enfermedad coroidea, en comparación con el número de síntomas experimentados por el paciente antes de la administración del fármaco al SCS, o en comparación con el número de síntomas experimentados por el paciente después del tratamiento con la misma dosis del fármaco administrada por vía intravítrea, intracameral, oral o parenteral.

10 En una modalidad, que no se reivindica, la administración no quirúrgica de la formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para el tratamiento de la enfermedad coroidea al SCS de uno o ambos ojos del paciente da como resultado un número reducido de efectos secundarios nocivos o manifestaciones clínicas nocivas, en comparación con el número de manifestaciones clínicas o efectos secundarios nocivos causados por la misma dosis del fármaco administrada por vía intravítrea, intracameral, oral, tópica o parenteral. En otra modalidad, la administración no quirúrgica de una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica al SCS da como resultado una disminución de la gravedad de una manifestación clínica o efecto secundario en un paciente que padece una enfermedad coroidea. En una modalidad adicional, la gravedad de la manifestación clínica o efecto secundario disminuye, en comparación con la gravedad de la manifestación clínica o efecto secundario nocivo causado por la misma dosis de fármaco administrada por vía intravítrea, intracameral, oral, tópica o parenteral. Por ejemplo, en una modalidad, la exudación subretiniana se reduce y/o la hemorragia subretiniana se reduce en un paciente que padece una enfermedad coroidea, tras la administración de la formulación farmacéutica al SCS del ojo del paciente, en comparación con la exudación subretiniana y/o hemorragia subretiniana, antes de la administración del fármaco al SCS. En una modalidad adicional, la exudación subretiniana se reduce y/o el sangrado subretiniano se reduce en el paciente, en comparación con la reducción de la gravedad experimentada cuando el mismo fármaco se administra por vía intravítrea, intracameral, oral, tópica o parenteral.

25 El suministro de la formulación farmacéutica reivindicada al SCS permite una mayor retención del fármaco en el tejido ocular posterior, en comparación con el suministro del mismo fármaco a través de la vía tópica, intravítrea, intracameral, oral o parenteral. En una modalidad, la concentración del fármaco puede lograrse a más de 10 µg/g de tejido ocular posterior durante 28 días o más después de una dosis única. En otra modalidad, la concentración del fármaco puede lograrse a más de 100 µg/g de tejido ocular posterior durante 28 días o más después de una dosis única. En otra modalidad, la concentración del fármaco puede lograrse a más de 1000 µg/g de tejido durante más de 28 días después de una dosis única. Se ha encontrado que más fármacos hidrófobos se eliminan lentamente del SCS en comparación con más fármacos solubles en agua. En una modalidad, la formulación farmacéutica administrada al SCS comprende un fármaco más hidrófobo.

35 En una modalidad, que no se reivindica, se proporciona un método para tratar a un paciente por una enfermedad coroidea, en donde el método comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para tratar la enfermedad coroidea (*por ejemplo*, un inhibidor de la angiogénesis, tal como un modulador de VEGF) al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento, en donde, tras la administración, la formulación farmacéutica se ubica sustancialmente en el segmento posterior del ojo. En otro ejemplo, la formulación farmacéutica se ubica sustancialmente en el RPE. En una modalidad ilustrativa, el fármaco se ubica sustancialmente en la mácula o el espacio subretiniano. En una modalidad ilustrativa, una o más de las microagujas descritas en la presente descripción, se usan para llevar a cabo el método.

45 El método para tratar una enfermedad coroidea en un sujeto humano que lo necesita comprende, en una modalidad ilustrativa, la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para tratar la enfermedad coroidea en el espacio supracoroideo de uno o ambos ojos del sujeto humano. En una modalidad ilustrativa adicional, la cantidad eficaz del fármaco para el tratamiento de la enfermedad coroidea comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una modalidad, que no se reivindica, tras la administración, la formulación farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad coroidea fluye desde el sitio de inserción y se ubica sustancialmente en el segmento posterior del ojo. En una modalidad ilustrativa, los métodos no quirúrgicos proporcionados en la presente descripción permiten una retención más prolongada del fármaco en el ojo, en comparación con la administración intravítrea, tópica, parenteral u oral de la misma dosis de fármaco.

55 En pacientes sometidos a tratamiento ocular a través de derivaciones o cánulas, u otros métodos quirúrgicos, se ha informado un aumento o disminución marcado de la presión intraocular después de que comienza el método de tratamiento. En una modalidad, la presión intraocular (IOP) del ojo del paciente sometido a tratamiento para el trastorno ocular posterior o enfermedad coroidea, 2 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos después de la administración del fármaco supracoroideo, es sustancialmente la misma IOP, en comparación con la IOP del ojo del paciente antes de la administración del fármaco para el tratamiento de la enfermedad coroidea o el trastorno ocular posterior. En una modalidad, la IOP del ojo del paciente sometido a tratamiento para el trastorno ocular posterior 2 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos después de la administración del fármaco supracoroideo, varía en no más del 10 %, en comparación con la IOP del ojo del paciente antes de la administración del fármaco para el tratamiento del trastorno ocular posterior. En una modalidad, la IOP del ojo del paciente sometido a tratamiento para el trastorno ocular posterior 2 minutos, 10 minutos, 15 minutos o 30 minutos después de la administración del fármaco supracoroideo, varía en no más del 20 %, en comparación con la IOP del ojo del paciente antes de la administración del fármaco para el tratamiento del trastorno ocular posterior. En una modalidad, la IOP del ojo del paciente sometido a tratamiento para el trastorno ocular posterior 2 minutos,

10 minutos, 15 minutos o 30 minutos después de la administración del fármaco supracoroideo, varía en no más del 10 %-30 %, en comparación con la IOP del ojo del paciente antes de la administración del fármaco para el tratamiento del trastorno ocular posterior. De acuerdo con la invención, el fármaco para el tratamiento del trastorno ocular posterior comprende una cantidad eficaz de triamcinolona.

5

La enfermedad coroidea susceptible de tratamiento con los métodos descritos en la presente descripción, que no se reivindica, es una neovascularización coroidea, una esclerosis coroidea, una vasculopatía coroidea polipoidea, una corioidopatía de sirrus central, una corioidopatía multifocal o una distrofia coroidea. La distrofia coroidea, por ejemplo, es una distrofia coroidea de giro central, una distrofia coroidea serpiginosa o una atrofia coroidea central total. En algunas modalidades ilustrativas, el paciente que necesita tratamiento de la enfermedad coroidea experimenta exudación y hemorragia subretinianas, y los métodos proporcionados en la presente descripción disminuyen la exudación y/o hemorragia subretiniana, en comparación con la exudación y/o hemorragia subretiniana experimentada por el paciente antes de la administración de la formulación farmacéutica al SCS. En otra modalidad ilustrativa, el paciente que necesita tratamiento experimenta exudación y hemorragia subretinianas, y la exudación y hemorragia subretinianas experimentadas por el paciente después de someterse a uno de los métodos de tratamiento no quirúrgicos proporcionados en la presente descripción es menor que la exudación y hemorragia subretinianas experimentadas por el paciente después de la terapia intravítrea con el mismo fármaco a la misma dosis.

10

15

20

25

En una modalidad, los métodos proporcionados en la presente descripción proporcionan un tratamiento eficaz de un paciente que se había sometido previamente a un tratamiento para el trastorno ocular posterior, pero que no respondía, o no respondía adecuadamente al tratamiento anterior. Por ejemplo, en una modalidad, un paciente sometido a un método de tratamiento de trastorno ocular posterior de la presente invención se trató previamente para el mismo trastorno ocular posterior, pero no respondía o no respondía adecuadamente. Como apreciará un experto en la técnica, un paciente que no responde o no responde adecuadamente al tratamiento no exhibe una mejora en un síntoma o una mejora en una manifestación clínica del trastorno ocular posterior. En una modalidad, el síntoma o manifestación clínica es el tamaño de la lesión, la inflamación, el edema, la agudeza visual o la turbidez vítrea.

30

35

En una modalidad, que no forma parte de la invención, un paciente que necesita tratamiento de vasculopatía coroidea polipoidal se trata con uno de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción. Por ejemplo, a un paciente que necesita tratamiento se le administra una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para el tratamiento de PCV al SCS de uno o ambos ojos. En otro ejemplo, la administración de la formulación farmacéutica se lleva a cabo con un dispositivo de microagujas descrito en la presente descripción. Incluso en un ejemplo adicional, la cantidad eficaz del fármaco para tratar la PCV comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular.

40

45

La PCV es una vasculopatía coroidea anormal que se cree que es una variante de la neovascularización tipo 1, aunque se ha propuesto que la PCV es una anomalía vascular distinta de los vasos coroideos (Imamura y otros (2010). Survey of Ophthalmology, volumen 55, pp. 501-515). Se ha informado que la PCV ocurre con mayor frecuencia en razas pigmentadas, aunque también se ha informado que está presente en pacientes caucásicos. (Imamura y otros (2010). Survey of Ophthalmology, volumen 55, pp. 501-515). Los métodos descritos en la presente descripción pueden emplearse en pacientes pigmentados y no pigmentados. Por ejemplo, el paciente que recibe tratamiento para PCV es de ascendencia africana, hispana, del Medio Oriente o asiática. En otra modalidad, el paciente que recibe tratamiento es caucásico.

50

55

60

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

65

En una modalidad, el paciente que se trata para la PCV con uno de los métodos no quirúrgicos descritos en la presente descripción, también se trata para una segunda enfermedad ocular. En una modalidad adicional, la enfermedad ocular adicional es drusa, retinopatía de células falciformes, coriorretinopatía serosa central, degeneración macular neovascular típica (tipo 1 o 2) relacionada con la edad, melanocitoma del nervio óptico, hemangioma coroideo circunscrito, síndrome

de disco inclinado, miopía patológica, osteoma coroideo, microangiopatía retiniana. El tratamiento de la segunda enfermedad ocular puede realizarse con los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS descritos en la presente descripción, u otros métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, administración intravítrea o tópica de fármacos.

5

En otra modalidad, el método para tratar una enfermedad coroidea descrito en la presente descripción, *es decir*, el suministro no quirúrgico de fármacos al SCS de uno o ambos ojos del paciente, es un método para tratar a un paciente por coriorretinopatía serosa central (CSC) (también conocida como retinopatía serosa central (CSR)). La CSR es una coriorretinopatía exudativa, y se caracteriza por un desprendimiento de la retina neurosensorial exudativo con o sin desprendimiento asociado del epitelio pigmentario de la retina (RPE). La CSR, en algunos casos, da como resultado metamorfopsia y micropsia. En algunos casos, la CSR se caracteriza por una fuga de líquido debajo de la retina. Además, los pacientes con CSR a menudo experimentan una agudeza visual reducida. En una modalidad, se proporciona un método para tratar a un paciente para CSR, que comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para tratar la CSR al SCS de uno o ambos ojos del paciente. El fármaco se administra, en una modalidad, con una de las microagujas descritas en la presente descripción. En una modalidad adicional, el fármaco para el tratamiento de la CSR es un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una modalidad adicional, el paciente tratado para CSR por uno de los métodos descritos en la presente descripción experimenta un aumento de la agudeza visual, en comparación con la agudeza visual del paciente antes de someterse al tratamiento. En otra modalidad, el paciente, después de someterse a tratamiento para CSR, experimenta una disminución en la fuga de líquido debajo de la retina, en comparación con la fuga de líquido debajo de la retina experimentada por el paciente antes de someterse al tratamiento a través del suministro no quirúrgico de fármacos al SCS. Los métodos para tratar la enfermedad coroidea no forman parte de la invención.

25

En aún otra modalidad, se proporciona un método para tratar a un paciente para coroiditis multifocal (MFC). En una modalidad, el método de tratamiento para la MFC comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para tratar la MFC al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento para la MFC. La formulación farmacéutica se administra, en una modalidad, con una de las microagujas descritas en la presente descripción. En una modalidad adicional, la cantidad eficaz del fármaco de tratamiento de la MFC comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. El paciente con MFC, en una modalidad, es moderadamente miope, y en una modalidad, está afectado bilateralmente. El paciente con MFC, en algunas modalidades, presenta síntomas de uveítis posterior que incluyen disminución de la agudeza visual, flotadores, fopsias, así como síntomas del segmento anterior como fotofobia. En una modalidad, el paciente con MFC presenta células vítreas y/o células de la cámara anterior. Los hallazgos fundoscópicos en pacientes con MFC consisten en lesiones de color amarillo a gris a nivel del epitelio pigmentario retiniano (RPE) y coriocapillaris. El tamaño de las lesiones varía de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 1000 µm y tienen una distribución en la región peripapilar. Los métodos proporcionados en la presente descripción, en una modalidad, reducen el tamaño y/o número de la lesión en el paciente que recibe tratamiento. Las lesiones activas en algunos casos se asocian con líquido subretiniano y bordes esponjosos. La enfermedad activa también puede asociarse con hiperemia y edema de la cabeza del nervio óptico, edema macular cistoideo y neovascularización coroidea macular y peripapilar. Los métodos de tratamiento de la MFC no forman parte de la invención.

45

En una modalidad, el método para tratar a un paciente para la MFC comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para tratar la MFC al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento. En una modalidad adicional, el método comprende la administración de la formulación farmacéutica al SCS de uno o ambos ojos del paciente con una de las microagujas descritas en la presente descripción. Por ejemplo, una formulación farmacéutica se administra en una modalidad al SCS de un ojo del paciente a través de una microaguja hueca con una punta y una abertura, a través de la abertura y dentro del SCS. En una modalidad adicional, la cantidad eficaz del fármaco para tratar la MFC es una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la angiogénesis, un modulador de VEGF o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una modalidad adicional, el paciente tratado para la MFC experimenta una disminución en el número de lesión(ones) (*por ejemplo*, disminución del número de lesión(ones) en el RPE), disminución del tamaño de la(las) lesión(ones) (*por ejemplo*, disminución del tamaño de la(las) lesión(ones) presentes en el RPE), disminución de la cantidad de líquido subretiniano, un aumento de la agudeza visual o una atenuación de la neovascularización coroidea, en comparación con el número de lesión(ones), el tamaño de la(las) lesión(ones), la cantidad de líquido subretiniano, la agudeza visual y la neovascularización coroidea en el ojo del paciente, antes de someterse al método de tratamiento para la MFC de la invención. En otra modalidad, el paciente tratado para la MFC experimenta una atenuación de la hiperemia y el edema de la cabeza del nervio óptico, en comparación con la hiperemia y el edema de la cabeza del nervio óptico experimentados por el paciente antes de someterse al tratamiento mediante el método no quirúrgico de administración de fármacos al SCS de la invención.

65

En una modalidad, un paciente que necesita tratamiento de neovascularización coroidea se trata con uno de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción. Por ejemplo, en una modalidad, a un paciente que necesita tratamiento se le administra una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para el tratamiento de la neovascularización coroidea al SCS de uno o ambos ojos. En una modalidad adicional, la administración de la formulación farmacéutica se lleva a cabo con un dispositivo de microagujas descrito en la presente descripción. En una modalidad, la cantidad eficaz del fármaco que trata la neovascularización coroidea es un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la angiogénesis, un modulador de VEGF, (*por ejemplo*, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (*por ejemplo*, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. Los métodos para tratar la neovascularización coroidea no forman parte de la invención.

En una modalidad, un paciente que necesita tratamiento para la distrofia coroidea se trata con uno de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS proporcionados en la presente descripción. Por ejemplo, en una modalidad, a un paciente que necesita tratamiento se le administra una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para el tratamiento de la distrofia coroidea al SCS de uno o ambos ojos. En una modalidad adicional, la cantidad eficaz del fármaco para el tratamiento de la distrofia coroidea comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una modalidad adicional, la administración de la formulación farmacéutica se lleva a cabo con un dispositivo de microagujas descrito en la presente descripción. Los métodos de distrofia coroidea proporcionados en la presente descripción, en una modalidad, mejoran un síntoma o manifestación clínica de la distrofia coroidea en mayor medida, en comparación con el mismo fármaco administrado al paciente a través de la vía tópica, oral, parenteral, intravítrea o intracameral. Los métodos para tratar la distrofia coroidea no forman parte de la invención.

En aún otra modalidad, el método para tratar una enfermedad coroidea descrito en la presente descripción, *es decir*, un método no quirúrgico de administración de fármacos al SCS descrito en la presente descripción, es un método para tratar a un paciente para la coroidopatía interna punteada (PIC). En una modalidad, el método para tratar a un paciente para la PIC comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para tratar la PIC al SCS de uno o los dos ojos del paciente. En una modalidad adicional, el método comprende el suministro de fármacos con una de las microagujas descritas en la presente descripción. En una modalidad, la cantidad eficaz, del fármaco para tratar la PIC es un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor, un modulador de VEGF (*por ejemplo*, un antagonista de VEGF), un modulador de PDGF (*por ejemplo*, un antagonista de PDGF) o un inhibidor de la permeabilidad vascular.

En una modalidad, un paciente con PIC que se somete a uno de los métodos de tratamiento al SCS proporcionados en la presente descripción experimenta un síntoma/manifestación clínica, o un número reducido de síntomas/manifestaciones clínicas de PIC, en comparación con los síntomas/manifestaciones clínicas experimentados antes de la administración del fármaco al SCS. En una modalidad adicional, el síntoma/manifestación clínica es la inflamación, la visión borrosa, la fotopsia, los escotomas o metamorfopsias centrales y/o periféricos. En otra modalidad, el síntoma/manifestación clínica es la disminución de la agudeza visual, la(las) lesión(ones) coriorretiniana(s) bilateral(es) de color blanco-amarillo (*por ejemplo*, de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  de diámetro) a nivel del epitelio coroideo interno y del pigmento retiniano. La(s) lesión(ones) típicamente no se asocia(n) con vitritis y típicamente no se extiende(n) a la periferia media. Las lesiones PIC progresan a cicatrices atroficas y dejan un halo de despigmentación. En una modalidad, el paciente con PIC tratado con uno de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS descritos en la presente descripción experimenta disminución de la inflamación, disminución del número de lesión(ones), o disminución del tamaño de la(s) lesión(ones), en comparación con la inflamación, el número de lesión(ones), o el tamaño de la(las) lesión(ones) manifestada(s) por el paciente antes de la terapia. En otra modalidad, el paciente con PIC tratado con uno de los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos al SCS descritos en la presente descripción experimenta una disminución de la inflamación, una disminución del número de lesión(ones), o disminución del tamaño de la(s) lesión(ones), en comparación con la inflamación, el número de lesión(ones), o el tamaño de la(s) lesión(ones) después de la terapia farmacológica intravítrea, oral, tópica, parenteral o intracameral con la misma dosis del fármaco que la administrada al SCS. Los métodos para tratar pacientes con PIC no forman parte de la invención.

En una modalidad, el método para tratar una enfermedad coroidea descrita en la presente descripción es un método para tratar a un paciente para la distrofia coroidea. En una modalidad, el método para tratar a un paciente para una distrofia coroidea comprende la administración no quirúrgica de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco de tratamiento de distrofia coroidea al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento. En una modalidad adicional, el método comprende el suministro de la formulación farmacéutica al SCS de uno o ambos ojos del paciente a través de una microaguja hueca que tiene una punta y una abertura. En una modalidad adicional, la cantidad eficaz del fármaco para el tratamiento de la distrofia coroidea comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (*por ejemplo*, un antagonista de VEGF), un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (*por ejemplo*, un antagonista de PDGF), un inhibidor de la angiogénesis, un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una modalidad, la microaguja se inserta en la esclerótica y la formulación farmacéutica se infunde en el SCS a través de la abertura de la microaguja insertada. La distrofia coroidea, en una modalidad, es distrofia coroidea areolar central (CACD), distrofia coroidea de giro central, distrofia coroidea serpigínosa, o atrofia coroidea central total. En una modalidad adicional, el

paciente se trata para la CACD, y la CACD es CACD1, CACD2 o CACD3. La CACD, en una modalidad, es con drusas. En otra modalidad, la CACD es sin drusas.

5 Los métodos de tratamiento de la distrofia coroidea proporcionados en la presente descripción, en una modalidad, disminuyen el número de síntoma(s) de distrofia coroidea experimentado(s) por el paciente antes de la terapia. En otra modalidad, los métodos de tratamiento de la distrofia coroidea proporcionados en la presente descripción disminuyen la gravedad del(los) síntoma(s) de distrofia coroidea experimentados por el paciente antes de la terapia.

10 En una modalidad de los métodos de tratamiento de la enfermedad coroidea descritos en la presente descripción, el suministro no quirúrgico de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco para el tratamiento de la enfermedad coroidea, por ejemplo, una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, un compuesto esteroideo o un AINE), un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, un antagonista de VEGF), un agente inmunosupresor, un inhibidor de la angiogénesis (*por ejemplo*, un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)), o un inhibidor de la permeabilidad vascular, al SCS de uno o ambos ojos del paciente que necesita tratamiento, se logra mediante la inserción de una microaguja en el ojo de un paciente, y la infusión del fármaco al SCS a través de la microaguja, o la infusión al SCS a través de un recubrimiento en una microaguja sólida o hueca. La microaguja sólida o hueca, en una modalidad, se inserta en la esclerótica. En una modalidad, una microaguja hueca con una punta y una abertura se inserta en la esclerótica, y la formulación farmacéutica se inyecta o infunde a través de la microaguja insertada y al espacio supracoroideo del ojo. En otra modalidad, una microaguja sólida con una cantidad eficaz de un fármaco para el tratamiento de enfermedades coroideas recubierto en la microaguja se inserta en la esclerótica, y el fármaco difunde al SCS del ojo del paciente.

25 La formulación farmacéutica suministrada al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano para el tratamiento de un trastorno ocular posterior puede ser en forma de un fármaco líquido, una solución líquida que incluye un fármaco en un disolvente adecuado, o una suspensión líquida. La suspensión líquida puede incluir micropartículas o nanopartículas dispersas en un vehículo líquido adecuado para la infusión. En diversas modalidades, el fármaco se incluye en un vehículo líquido, en micropartículas o nanopartículas, o tanto en el vehículo como en las partículas. La formulación farmacéutica es suficientemente fluida como para fluir a y dentro del espacio supracoroideo, así como también a los tejidos oculares posteriores circundantes. En una modalidad, la viscosidad de la formulación farmacéutica fluida es de aproximadamente 30 0,001 Pa·s (1 cP) a 37 °C.

Puede formularse una amplia gama de fármacos para administrar al espacio supracoroideo y los tejidos oculares posteriores con los dispositivos de microagujas y los métodos actuales. Como se reivindica, la formulación farmacéutica de la invención comprende triamcinolona. Como se usa en la presente descripción, el término "fármaco" se refiere a cualquier agente profiláctico, terapéutico, o de diagnóstico, es decir, un ingrediente útil para aplicaciones médicas. El fármaco puede seleccionarse de pequeñas moléculas, proteínas, péptidos y fragmentos de estos, que pueden producirse de forma natural, sintetizarse o producirse de forma recombinante. Por ejemplo, en una modalidad, el fármaco administrado al espacio supracoroideo con los métodos no quirúrgicos descritos en la presente descripción es un anticuerpo o un fragmento de este (*por ejemplo*, un fragmento Fab, Fv o Fc). En ciertas modalidades, el fármaco es una molécula de unión a un antígeno de subinmunoglobulina, tal como el fragmento Fv, minicuerpo, diacuerpo de inmunoglobulina y similares, como se describe en la Patente de los Estados Unidos núm. 6,773,916, incorporada en la presente descripción como referencia en su totalidad para todos los fines. En una modalidad, el fármaco es un anticuerpo humanizado o un fragmento de este.

45 En una modalidad, el fármaco se selecciona de un oligonucleótido adecuado (*por ejemplo*, agentes oligonucleotídicos antisentido), un polinucleótido (*por ejemplo*, ADN terapéutico), ribozima, dsRNA, siRNA, RNAi, vectores de terapia génica, y/o una vacuna. En una modalidad adicional, el fármaco es un aptámero (*por ejemplo*, una molécula oligonucleotídica o peptídica que se une a una molécula objetivo específica). En otra modalidad, la formulación farmacéutica suministrada a través de los métodos proporcionados en la presente descripción comprende un fármaco de molécula pequeña, una proteína endógena o un fragmento de esta, o un péptido endógeno o un fragmento de este. Solo las formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona son de acuerdo con la invención.

55 Los ejemplos representativos de los tipos de fármacos para administrar a los tejidos oculares incluyen fármacos antiinflamatorios, que incluyen, pero no se limitan a, esteroides, inmunosupresores, antimetabolitos, inhibidores de células T, agentes alquilantes, biológicos, antagonistas de TNF (por ejemplo, antagonistas de TNF- $\alpha$ ), antagonistas de VEGF, y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los ejemplos no limitantes de fármacos específicos y clases de fármacos que pueden administrarse al espacio supracoroideo para tratar trastornos oculares posteriores incluyen mióticos (por ejemplo, pilocarpina, carbacol, fisostigmina), simpaticomiméticos (por ejemplo, adrenalina, dipivefrina), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, dorzolamida), antagonistas de VEGF, antagonistas de PDGF, AINES, esteroides, prostaglandinas, compuestos antimicrobianos, que incluyen los antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo, cloranfenicol, clortetraciclina, ciprofloxacina, frameticina, ácido fusídico, gentamicina, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, polimixina, propamidina, tetraciclina, tobramicina, quinolinas), inhibidores de la aldosa reductasa, compuestos antiinflamatorios y/o antialérgicos (por ejemplo, compuestos esteroideos tales como triamcinolona, betametasona, clobetasona, dexametasona, fluorometolona, hidrocortisona, prednisolona y compuestos no esteroideos tales como antazolina, bromfenaco, diclofenaco, indometacina, lodoxamida, saprofeno, cromoglicato de sodio), lágrimas artificiales/terapias para el ojo seco, anestésicos locales (por ejemplo, ametocaína, lignocaína, oxbuprocaina,

proximetacaína), ciclosporina, diclofenaco, urogastrona y factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento epidérmico, midriáticos y ciclopléjicos, mitomicina C, e inhibidores de colagenasa y tratamientos de la degeneración macular relacionada con la edad, como pegaganib sódico, ranibizumab, y bevacizumab. Las formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona son de acuerdo con la invención.

Como se proporciona en su totalidad, en algunas modalidades, los métodos de suministro de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de la angiogénesis, un fármaco antiinflamatorio (*por ejemplo*, un esteroide o AINE), un modulador de VEGF (*por ejemplo*, un antagonista de VEGF), un modulador de PDGF (*por ejemplo*, un antagonista de PDGF), un agente inmunosupresor o un inhibidor de la permeabilidad vascular, se proporcionan al SCS de un ojo de un paciente que lo necesite, pero solo se reivindican para formulaciones que comprenden triamcinolona.

En una modalidad ilustrativa, el inhibidor de la angiogénesis es un antagonista de integrina, un antagonista de selectina, un antagonista de una molécula de adhesión (*por ejemplo*, un antagonista de la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1, ICAM-2, ICAM-3, la molécula de adhesión endotelial plaquetaria (PCAM), la molécula de adhesión celular vascular (VCAM), el antígeno 1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1), un antagonista básico del factor de crecimiento de fibroblastos, un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), o un modulador del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (*por ejemplo*, un antagonista de PDGF). El antagonista de integrina administrado a través de los métodos descritos en la presente descripción, en una modalidad, es un antagonista de integrina de molécula pequeña, *por ejemplo*, un antagonista descrito por Paolillo y otros. (Mini Rev Med Chem, 2009, volumen 12, págs. 1439-1446), o una citocina inductora de la adhesión de leucocitos o un antagonista de un factor de crecimiento (*por ejemplo*, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como se describe en la Patente de los Estados Unidos núm. 6,524,581. En otra modalidad, el fármaco puede ser un agente de diagnóstico, tal como un agente de contraste, conocido en la técnica.

En una modalidad, la vida media de eliminación intraocular ( $t_{1/2}$ ) del inhibidor de la angiogénesis administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del inhibidor de la angiogénesis, cuando la misma dosis del inhibidor de la angiogénesis se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) intraocular media del inhibidor de la angiogénesis, cuando la misma dosis del inhibidor de la angiogénesis se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del inhibidor de la angiogénesis, cuando la misma dosis se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, el área bajo la curva ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular media del inhibidor de la angiogénesis cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del inhibidor de la angiogénesis, cuando la misma dosis del inhibidor de la angiogénesis se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral.

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

Los inhibidores específicos de la angiogénesis endógena para el suministro a través de los métodos descritos en la presente descripción incluyen endostatina, un fragmento C-terminal de 20 kDa derivado del colágeno tipo XVIII, angiostatina (un fragmento de plasmina de 38 kDa), o un miembro de la familia de proteínas trombospondina (TSP). En una modalidad adicional, el inhibidor de la angiogénesis es un TSP-1, TSP-2, TSP-3, TSP-4 y TSP-5. Otros inhibidores de la angiogénesis endógena que son susceptibles de administrarse a través de los métodos de tratamiento de la enfermedad coroidea descritos en la presente descripción incluyen un receptor soluble de VEGF, *por ejemplo*, VEGFR-1 soluble y neuropilina 1 (NPR1), angiopoyetina-1, angiopoyetina-2, vasoestatina, calreticulina, factor plaquetario-4, un inhibidor tisular de metaloproteinasa (TIMP) (*por ejemplo*, TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4), un inhibidor de la angiogénesis derivada del cartilago (*por ejemplo*, el péptido troponina I y crondomodulina I), una desintegrina y metaloproteinasa con motif de trombospondina 1, un interferón (IFN) (*por ejemplo*, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ), una quimiocina, *por ejemplo*, una quimiocina que tiene el motif C-X-C (*por ejemplo*, CXCL10, también conocida como proteína 10 inducida por interferón gamma o citocina inducible pequeña B10), una citocina interleucina (*por ejemplo*, IL-4, IL-12, IL-18), protrombina, fragmento de antitrombina III, prolactina, la proteína codificada por el gen *TNFSF15*, osteopontina, maspina, canstatina y proteína relacionada con la proliferina. Solo las formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona son de acuerdo con la invención.

En una modalidad, el inhibidor de la angiogénesis administrado a través de los métodos descritos en la presente descripción para tratar una enfermedad coroidea, es un anticuerpo. En una modalidad, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado. Incluso en una modalidad adicional, el anticuerpo monoclonal humanizado es bevacizumab.

5 En una modalidad, que no se reivindica, los métodos y dispositivos de tratamiento no quirúrgicos descritos en la presente descripción pueden usarse en aplicaciones de terapia basada en genes. Por ejemplo, el método, en una modalidad, comprende la administración de una formulación farmacéutica fluida al espacio supracoroideo para suministrar ADN, ARN, u oligonucleótidos seleccionados a tejidos oculares específicos.

10 En una modalidad, que no se reivindica, el fármaco es útil en el tratamiento de una enfermedad coroidea. En una modalidad adicional, el fármaco que trata la enfermedad coroidea es un ácido nucleico administrado para inhibir la expresión génica. Por ejemplo, el ácido nucleico, en una modalidad, es un ácido micro ribonucleico (microRNA), un pequeño ARN interferente (siRNA), un pequeño ARN de horquilla (shRNA) o un ARN bicatenario (dsRNA), que se dirige a un gen involucrado en la angiogénesis. En una modalidad, los métodos proporcionados en la presente descripción para  
15 tratar una enfermedad coroidea comprenden la administración de una molécula de ARN al SCS de un paciente que lo necesite. En una modalidad adicional, la molécula de ARN se administra al SCS a través de una de las microagujas descritas en la presente descripción. En una modalidad, el paciente que se trata para PCV, y los objetivos de la molécula de ARN *HTRA1*, *CFH*, *elastina* o *ARMS2*, de modo que la expresión del gen objetivo se regule en el paciente, tras la administración del ARN. En una modalidad adicional, el gen objetivo es *CFH*, y la molécula de ARN se dirige a un polimorfismo seleccionado de rs3753394, rs800292, rs3753394, rs6680396, rs1410996, rs2284664, rs1329428, y rs1065489. En otra modalidad, el paciente se trata para una distrofia coroidea, y la molécula de ARN se dirige al gen *PRPH2*. En una modalidad adicional, la molécula de ARN se dirige a una mutación en el gen *PRPH2*.

25 En una modalidad, el fármaco suministrado al espacio supracoroideo mediante el uso de los métodos no quirúrgicos (por ejemplo, dispositivos de microagujas y los métodos) en la presente descripción es sirolimus (Rapamycin®, Rapamune®). En una modalidad, los métodos no quirúrgicos de administración de fármacos descritos en la presente descripción se usan junto con la rapamicina para tratar, evitar y/o mejorar una gama amplia de enfermedades o trastornos que incluyen, pero no se limitan a: neoplasias abdominales, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome coronario agudo, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia no linfoblástica aguda, adenocarcinoma, adenoma, adenomioepitelioma, enfermedades anxiales, astrocitoma anaplásico, linfoma anaplásico de células grandes, plasmacitoma anaplásico, anemia, angina de pecho, linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, angioiomiolipoma, enfermedades oclusivas arteriales, arteriosclerosis, astrocitoma, aterosclerosis, enfermedades autoinmunes, linfomas de células B, trastornos de la coagulación de la sangre, trastornos de las proteínas sanguíneas, cáncer óseo, enfermedades de la médula ósea, enfermedades cerebrales, neoplasias cerebrales, neoplasmas mamarios, neoplasias bronquiales, síndrome carcinoide, tumor carcinoide, carcinoma, carcinoma de células escamosas, enfermedades del sistema nervioso central, neoplasias del sistema nervioso central, enfermedades coroides, neoplasias del plexo coroideo, neovascularización coroidea, coroiditis, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielode crónica, leucemia mielomonocítica crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, leucemia neutrofilica crónica, carcinoma renal de células claras, enfermedades del colon, neoplasias del colon, neoplasias colorrectales, enfermedad arterial coronaria, enfermedad coronaria, oclusión coronaria, restenosis coronaria, estenosis coronaria, trombosis coronaria, linfoma cutáneo de células T, diabetes mellitus, neoplasias del sistema digestivo, síndromes del ojo seco, enfermedades del oído, edema, neoplasias de la glándula endocrina, enfermedades del sistema endocrino, neoplasias endometriales, tumores del estroma endometrial, sarcoma de Ewing, exantema, neoplasias oculares, fibrosis, linfoma folicular, enfermedades gastrointestinales, neoplasias gastrointestinales, neoplasias genitales, glioblastoma, glioma, gliosarcoma, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades hematológicas, neoplasias hematológicas, trastornos hemorrágicos, trastornos hemostáticos, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, enfermedad de desgaste homóloga, linfadenopatía inmunoblástica, síndromes de deficiencia inmunológica, trastornos inmunoproliferativos, infarto, inflamación, enfermedades intestinales, neoplasias intestinales, isquemia, cáncer de riñón, enfermedades renales, neoplasias renales, leucemia, leucemia de células B, linfoides, cáncer de hígado, enfermedades hepáticas, enfermedades pulmonares, enfermedades linfáticas, linfoma linfoblástico, linfoma, degeneración macular, edema macular, melanoma, neoplasias de la boca, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, trastornos mieloproliferativos, tumores neuroectodérmicos, tumores neuroendocrinos, neuroepitelioma, neurofibroma, cáncer renal, enfermedades del tracto respiratorio, degeneración retiniana, enfermedades de la retina, neoplasias retinianas, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, neoplasias torácicas, uveítis, enfermedades vasculares, macroglobulinemia de Waldenstrom, y degeneración macular húmeda. Además, el suministro de rapamicina mediante el uso de los dispositivos de microagujas y los métodos descritos en la presente descripción puede combinarse con uno o más agentes enumerados en la presente descripción o con otros agentes conocidos en la técnica. La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

60 En una modalidad, el inhibidor de la angiogénesis administrado al espacio supracoroideo mediante el uso de los métodos no quirúrgicos descritos en la presente descripción es un antagonista de un miembro de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), por ejemplo, un fármaco que inhibe, reduce o modula la señalización y/o actividad de los receptores PDGF (PDGFR). Por ejemplo, el antagonista de PDGF suministrado al espacio supracoroideo para el tratamiento de una enfermedad coroidea, en una modalidad, es un aptámero anti-PDGF, un anticuerpo anti-PDGF o un fragmento de este, un anticuerpo anti-PDGFR o un fragmento de este, o un antagonista de molécula pequeña. En una modalidad, el antagonista de PDGF es un antagonista de PDGFR- $\alpha$  o PDGFR- $\beta$ . En una modalidad, el antagonista de PDGF, es el aptámero anti-PDGF- $\beta$  E10030, sunitinib, axitinib, sorefenib, imatinib, mesilato de imatinib, nintedanib,

pazopanib BC1, ponatinib, MK-2461, dovitinib, pazopanib, crenolanib, PP-121, telatinib, imatinib, KRN 633, CP 673451, TSU-68, Ki8751, amuvatinib, tivozanib, masitinib, difosfato de motesanib, ácido diláctico de dovitinib, linifanib (ABT-869). La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

5 En una modalidad, la vida media ( $t_{1/2}$ ) de eliminación intraocular del antagonista de PDGF administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando la misma dosis del antagonista de PDGF se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) intraocular media del antagonista de PDGF, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando la misma dosis del antagonista de PDGF se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, el área bajo la curva ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular media del antagonista de PDGF, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando la misma dosis del antagonista de PDGF se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral.

15 En ciertas modalidades, el fármaco administrado al espacio supracoroideo mediante el uso de los dispositivos de microagujas y los métodos descritos en la presente descripción es un modulador del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por ejemplo, en una modalidad, el modulador de VEGF es un antagonista de VEGF. En una modalidad, el modulador de VEGF es un antagonista del receptor de VEGF tipo cinasa, un anticuerpo anti-VEGF o un fragmento de este, un anticuerpo anti-receptor de VEGF, un aptámero anti-VEGF, un antagonista de VEGF de molécula pequeña, una tiazolidinediona, una quinolina o una proteína con repeticiones de anquirina (DARPin). La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

25 En una modalidad, el antagonista de VEGF administrado a través de los métodos no quirúrgicos descritos en la presente descripción es un antagonista de un receptor de VEGF (VEGFR), *es decir*, un fármaco que inhibe, reduce, o modula la señalización y/o la actividad de un VEGFR. El VEGFR puede ser un VEGFR unido a la membrana o soluble. En una modalidad adicional, el VEGFR es VEGFR-1, VEGFR-2 o VEGFR-3. En una modalidad, el antagonista de VEGF se dirige a la proteína VEGF-C. En otra modalidad, el modulador de VEGF es un antagonista de una tirosina quinasa o un receptor de tirosina quinasa. En otra modalidad, el modulador de VEGF es un modulador de la proteína VEGF-A. En aún otra modalidad, el antagonista de VEGF es un anticuerpo monoclonal. En una modalidad adicional, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal humanizado.

35 En una modalidad, la vida media ( $t_{1/2}$ ) de eliminación intraocular del antagonista de VEGF administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del antagonista de VEGF, cuando la misma dosis del antagonista de VEGF se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) intraocular media del antagonista de VEGF, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del antagonista de VEGF, cuando la misma dosis del antagonista de VEGF se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, el área bajo la curva ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular media del antagonista de VEGF, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del antagonista de VEGF, cuando la misma dosis del antagonista de VEGF se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral.

45 En una modalidad, los métodos, agujas y/o dispositivos no quirúrgicos descritos en la presente descripción se usan para administrar uno de los siguientes moduladores de VEGF al espacio supracoroideo del ojo para tratar uno o más trastornos oculares posteriores o enfermedades coroideas descritos en la presente descripción: AL8326, el anticuerpo 2C3, el anticuerpo AT001, HyBEV, bevacizumab (Avastin®), ANG3070, el anticuerpo APX003, el anticuerpo APX004, ponatinib (AP24534), BDM-E, el anticuerpo VGX100 (VGX100 CIRCADIAN), VGX200 (anticuerpo monoclonal con factor de crecimiento inducido por c-fos), VGX300, COSMIX, el anticuerpo DLX903/1008, ENMD2076, malato de sunitinib (Sutent®), INDUS815C, el anticuerpo R84, KD019, NM3, células precursoras mesenquimales alogénicas combinadas con un antagonista anti-VEGF (por ejemplo, el anticuerpo anti-VEGF), MGCD265, MG516, el inhibidor del receptor de VEGF tipo cinasa, MP0260, NT503, el anticuerpo biespecífico anti-DLL4/VEGF, PAN90806, Palomid 529, el anticuerpo BD0801, XV615, lucitanib (AL3810, E3810), AMG706 (difosfato de motesanib), AAV2-sFLT01, el receptor soluble de F1t1, cediranib (Recentin™), AV-951, tivozanib (KRN-951), regorafenib (Stivarga®), volasertib (BI6727), CEP11981, KH903, lenvatinib (E7080), mesilato de lenvatinib, terameprocol (EM1421), ranibizumab (Lucentis®), clorhidrato de pazopanib (Votrient™), PF00337210, PRS050, SP01 (curcumina), orotato de carboxiamidotriazol, hidroxicloroquina, linifanib (ABT869, RG3635), acetona de fluocinolona (Iluvien®), ALG1001, AGN150998, DARPin MP0112, AMG386, ponatinib (AP24534), AVA101, nintedanib (Vargatef™), BMS690514, KH902, golvatinib (E7050), everolimus (Afinitor®), lactato de dovitinib (TKI258, CHIR258), ORA101, ORA102, axitinib (Inlyta®), AG013736), plitidepsina (Aplidin®), PTC299, aflibercept (Zaltrap®, Eylea®), pegaptanib sódico (Macugen™, LI900015), verteporfin (Visudyne®), bucilamina (Rimatil, Lamin, Brimani, Lamit, Boomiq), el anticuerpo R3, el anticuerpo AT001/r84, troponina (BLS0597), EG3306, vatalanib (PTK787), Bmab100, GSK2136773, Anti-VEGFR Alterase, Avila, CEP7055, CLT009, ESBA903, el anticuerpo HuMax-VEGF, GW654652, HMPL010, GEM220, HYB676, JNJ17029259, TAK593, el anticuerpo XtendVEGF, Nova21012, Nova21013, CP564959, el anticuerpo Smart Anti-VEGF, AG028262, AG13958, CVX241, SU14813, PRS055, PG501, PG545, PTI101, TG100948, ICS283, XL647, clorhidrato de enzastaurina (LY317615), BC194, quinolinas, COT601M06.1, COT604M06.2, MabionVEGF, Esferas SIR acopladas a anticuerpos anti-VEGF o VEGF-R, Apatinib (YN968D1), y AL3818. Además, el suministro de un antagonista de VEGF mediante el uso de los dispositivos de microagujas y los métodos no quirúrgicos

descritos en la presente descripción pueden combinarse con uno o más agentes enumerados en la presente descripción o con otros agentes conocidos en la técnica, ya sea en formulaciones únicas o múltiples.

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

20 En una modalidad, que no se reivindica, los métodos proporcionados en la presente descripción para tratar una enfermedad coroidea (*por ejemplo*, neovascularización coroidea, vasculopatía coroidea poliploidal, coroidopatía de sirus central, coroidopatía multifocal) comprenden la administración a un paciente que lo necesite, de una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un fármaco antiinflamatorio al espacio supracoroideo del ojo del paciente.

30 En una modalidad, el fármaco administrado al espacio supracoroideo del ojo de un paciente humano a través de los métodos no quirúrgicos de tratamiento de la enfermedad coroidea o del trastorno ocular posterior descritos en la presente descripción, reduce, inhibe, evita y/o mejora la inflamación, *es decir*, es un fármaco antiinflamatorio. En una modalidad, la formulación farmacéutica suministrada al SCS de un ojo de un paciente que lo necesita a través de los métodos descritos en la presente descripción comprende una cantidad eficaz de un agente inmunosupresor. Por ejemplo, en una modalidad, el agente inmunosupresor es un glucocorticoide, un inhibidor de citocinas, un citostático, un agente alquilante, un antimetabolito, un análogo de ácido fólico, un antibiótico citotóxico, interferón, un opioide, un anticuerpo dirigido al receptor de células T o un anticuerpo dirigido al receptor de la IL-2. En una modalidad, el agente inmunosupresor es un antimetabolito y el antimetabolito es un análogo de purina, un análogo de pirimidina, un análogo de ácido fólico o un inhibidor de la síntesis de proteínas. En otra modalidad, el agente inmunosupresor es un inhibidor de interleucina-2 (*por ejemplo*, basiliximab o daclizumab). Otros agentes inmunosupresores susceptibles de uso con los métodos y formulaciones descritos en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a ciclofosfamida, nitrosourea, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, fluorouracilo, dactinomicina, antraciclina, mitomicina C, bleomicina, mitramicina, muromonab-CD3, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o micofenolato. En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende una cantidad eficaz de micofenolato. La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

45 En una modalidad, la vida media ( $t_{1/2}$ ) de eliminación intraocular del agente inmunosupresor administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del agente inmunosupresor, cuando la misma dosis del agente inmunosupresor se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) intraocular media del agente inmunosupresor, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del agente inmunosupresor, cuando la misma dosis del agente inmunosupresor se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, el área bajo la curva ( $AUC_{0-t}$ ) intraocular media del agente inmunosupresor, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el  $AUC_{0-t}$  intraocular del agente inmunosupresor, cuando la misma dosis del agente inmunosupresor se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral.

55 En una modalidad, la formulación farmacéutica suministrada al SCS de un ojo de un paciente que lo necesita a través de los métodos descritos en la presente descripción comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de la permeabilidad vascular. En una modalidad, el inhibidor de la permeabilidad vascular es un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). En una modalidad adicional, el inhibidor de la permeabilidad vascular es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y el inhibidor de la ACE es captopril. La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

60 En una modalidad, la vida media ( $t_{1/2}$ ) de eliminación intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular administrado al SCS es mayor que la  $t_{1/2}$  intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando la misma dosis del inhibidor de la permeabilidad vascular se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) intraocular media del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando la misma dosis del inhibidor de la permeabilidad vascular se administra por vía intravítrea,

intracamerar, t3pica, parenteral u oral. En otra modalidad, el 3rea bajo la curva (AUC<sub>0-t</sub>) intraocular media del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando se administra al SCS a trav3s de los m3todos descritos en la presente descripci3n, es mayor que el AUC<sub>0-t</sub> intraocular del inhibidor de la permeabilidad vascular, cuando la misma dosis del inhibidor de la permeabilidad vascular se administra por v3a intrav3trea, intracamerar, t3pica, parenteral u oral.

En una modalidad, el f3rmaco es un esteroide o un f3rmaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En otra modalidad, el f3rmaco antiinflamatorio es un anticuerpo o un fragmento de este, p3ptido(s) antiinflamatorio(s) o apt3mero(s) antiinflamatorio(s). Como se proporciona a lo largo de la descripci3n, el suministro del f3rmaco antiinflamatorio al espacio supracoroideo da como resultado beneficios sobre la administraci3n del mismo f3rmaco administrado a trav3s de la v3a de administraci3n oral, intrav3trea, intracamerar, t3pica y/o parenteral. Por ejemplo, en una modalidad, el efecto terap3utico del f3rmaco administrado al espacio supracoroideo es mayor que el efecto terap3utico del mismo f3rmaco, administrado a la misma dosis, cuando el f3rmaco se administra a trav3s de la v3a oral, intrav3trea, t3pica o parenteral. En una modalidad, la vida media (t<sub>1/2</sub>) de eliminaci3n intraocular del f3rmaco antiinflamatorio administrado al SCS es mayor que la t<sub>1/2</sub> intraocular del f3rmaco antiinflamatorio, cuando la misma dosis del f3rmaco antiinflamatorio se administra por v3a intrav3trea, intracamerar, t3pica, parenteral u oral. En otra modalidad, la concentraci3n m3xima (C<sub>m3x</sub>) intraocular media del f3rmaco antiinflamatorio, cuando se administra al SCS a trav3s de los m3todos descritos en la presente descripci3n, es mayor que la C<sub>m3x</sub> intraocular del f3rmaco antiinflamatorio, cuando se administra por v3a intrav3trea, intracamerar, t3pica, parenteral u oral. En otra modalidad, el 3rea bajo la curva (AUC<sub>0-t</sub>) intraocular media del f3rmaco antiinflamatorio, cuando se administra al SCS a trav3s de los m3todos descritos en la presente descripci3n, es mayor que el AUC<sub>0-t</sub> intraocular del f3rmaco antiinflamatorio, cuando la misma dosis del f3rmaco antiinflamatorio se administra por v3a intrav3trea, intracamerar, t3pica, parenteral u oral. La invenci3n solo abarca formulaciones farmac3uticas que comprenden triamcinolona.

Los compuestos esteroidales que se administran a trav3s de los m3todos proporcionados en la presente descripci3n incluyen triamcinolona y acetnida de triamcinolona.

Las clases espec3ficas de AINES que pueden administrarse a trav3s de los m3todos proporcionados en la presente descripci3n incluyen, salicilatos, derivados de 3cido prop3nico, derivados de 3cido ac3tico, derivados de 3cido en3lico, derivados de 3cido fen3mico e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). En una modalidad, los m3todos proporcionados en la presente descripci3n se usan para administrar uno o m3s de los siguientes AINES al SCS de un ojo de un paciente que lo necesita: 3cido acetilsalic3lico, diflunisal, salsalato, ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxaprofeno, indometacina, tolmetina, sulindac, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco o nabumetona, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam o isoxicam, 3cido mefan3mico, 3cido meclofen3mico, 3cido flufen3mico, 3cido tolfen3mico, celecoxib, refecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib o firocoxib. La invenci3n solo abarca formulaciones farmac3uticas que comprenden triamcinolona.

Otros ejemplos de f3rmacos antiinflamatorios, que pueden usarse en los m3todos proporcionados en la presente descripci3n para tratar un trastorno ocular posterior o una enfermedad coroidea, la neovascularizaci3n coroidea, o la exudaci3n subretiniana, incluyen, pero no se limitan a: micofenolato, remicasa, nepafenaco, agonista(s) de 19AV, agonistas de 19GJ, an3logos de 2MD, 4SC101, 4SC102, 57-57, antagonista del receptor 5-HT<sub>2</sub>, 64G12, A804598, A967079, AAD2004, AB1010, AB224050, abatacept, etaracizumab (Abegrin™), Abevac®, AbGn134, AbGn168, Abki, ABN912, ABR215062, ABM24050, ciclosporina (Abrammune®), docosanol (alcohol behen3lico, Abreva®), ABS15, ABS4, ABS6, ABT122, ABT325, ABT494, ABT874, ABT963, ABXIL8, ABXRB2, AC430, Accenetra, cloruro de liozima (Acdeam®), ACE772, aceclofenaco (Acebloc, Acebid, Acenac), acetaminofeno, clorzoxazona, serrapeptasa, clorhidrato de tizanidina, betadex, Aceclogesic Plus, Aceclon, Acecloren, Aceclorism, acecrona, Aceffein, acemetacina, aspirina (Acenterine), Acetal-SP (combinaci3n de Aceclofenaco, ibuprofeno, acetil-G, acetilsalicilato dl-lisina, 3cido acetilsalic3lico, Acicot, Acifine, Acik, Aclocen, Acloflam-P, Aclomore, Aclon, A-CQ, ACS15, actarit, Actemra, Acthelea liofilizado, Actifast, Actimab-B, Actiquim, Actirin, Actis PLUS, anticuerpo de la mol3cula de adhesi3n celular de leucocitos activados, Acular X, AD452, adalimumab, inhibidor de ADAMTS5, ADC1001, Adco-Diclofenaco, Adco-Indometacina, Adco-Meloxicam, Adco-Naproxeno, Adco-Piroxicam, Adcort, Adco-Sulindac, adenosina trifosfato de disodio, agonista del receptor de adenosina A<sub>2a</sub>, Adimod, Adinos, Adioct, Adiodol, Adipoplus, c3lulas madre y/o regenerativas derivadas de tejido adiposo, Adizen, Adpep, Advacan, Advagraf, Advel, Adwiflam, AEB071, Aental, Afenac, Affen Plus, Afiancen, Afinitor, Aflamin, Aflazacort Aflogen, Afloxan, AFM15, AFM16, AFM17, AFM23, Afpred-Dexa, AFX200, AG011, Agafen, aganirsen, AGI1096, Agidex, AGS010, Agudol, A-Hydrocort, AIK1, AIN457, Airtal, AIT110, AJM300, 3cido ajul3mico, AK106, AL-24-2A1, AL4-1A1, Ala Cort, Alanz, inmunoglobulina de alb3mina, dipropionato de alclometasona, ALD518, aldesleucina, Aldoderma, alefacept, alemtuzumab, Alequel™, Alergolon, Alergosone, Aletraxon, Alfenac, Algon, recubrimiento de Algin vek, Algioflex, Algirex, Algin Plus, alicaforsen s3dico, Alin, Alinia, Aliviodol, Aliviosin, fosfatasa alcalina, ALKS6931, alanto3na, Allbupen, Allmol, Alocrisina, c3lulas endoteliales alog3nicas, c3lulas precursoras mesenquimales alog3nicas, c3lulas madre mesenquimales alog3nicas, alminoprofeno, antitripsina alfa 1, agonistas nicot3nicos alfa 7, amilasa alfa, quimotripsina alfa, 3cido alfa fetoproteina, 3cido alfa linol3nico, inhibidores de la integrina α2β1, Alphacort, Alphafen, alfa-hexidina, alfa-tripsina, Alphintern, Alpinamed mobility omega 3, Alpoxen, AL-Rev1, Alterase, ALX0061, ALX0761, ALXN1007, ALXN1102, AM3840, AM3876, AMAB, AMAP102, Amason, Ambene, AmbezimG, amcinonida, AME133v, Amecin, Ameloteks, A-Methapred, Anevive, AMG108, AMG139, AMG162, AMG181, AMG191, AMG220, AMG623, AMG674, AMG714, AMG719, AMG729, AMG827, Amidol, amifampridina fosfato, diclofenaco (Emifenac®), amimetacina, hidrocloreuro de amiprilosa, amiprofeno, Ammofos, Amoflam, AMP110, Ampikyy, Ampion, ampiroxicam, amtolmetin guacil,

AMX256, AN6415, ANA004, ANA506, Anabu, Anacen, Anafiam, Anaflex ACI, Anaida, anakinra, Analgen Artritis, Anapan, Anaprox, Anavan, Anax, Anco, andrographis, Aneol, Anergix, Anervax.RA™ (vacuna peptídica terapéutica), Anflene, ANG797, Anilixin, Anmerushin, péptidos de anexina 1, anexina A5, Anodyne, Ansaid, Anspirin, Antarene, anticuerpo anti BST2, MAb anti C5a, anticuerpo anti ILT7, anticuerpo anti VLA1, anticuerpo anti-alfa1, anti-CD4 802-2, anticuerpo monoclonal anti-CD86, anti-quimiocina, anti-DC-SIGN, MAb anti-HMGB-1, Mab anti-IL-18, Mab anti-IL-1R, BRISTOL anti-IL23, anticuerpo anti-interleucina-1 $\beta$ , anticuerpo anti- LIGHT, anticuerpo anti-MIF, anticuerpo anti-MIF, anti-miR181a, moduladores antioxidantes de la inflamación, antifilamina, MAb antiRAGE, antitrombina III, MAb anti-TIRC-7, Anusol-HC, Anyfen, AP105, AP1089, AP1189, AP401, AP501, apazone, APD334, Apentac, APG103, Apidona, mesilato de apilimod, Apitac, Apitoxin, Apizel, inhibidor de APN, apo-azatioprina, Apo-dexametasona, miméticos de ApoE, ApoFasL, apo-Indometacina, apo-mefenámico, apo-metotrexato, apo-nabumetone, Apo-Napro-NA, apo-Naproxeno, aponidina, apofenilbutazona, apo-piroxicam, apo-Sulin, Apo-Tenoxicam, apo-Tiaprofenic, Apranax, apremilast, apricoxib, Aprofen, Aprose, Aproxen, anticuerpo APX001, anticuerpo APX007, APY0201, AqvoDex, AQX108, AQX1125, AQX131135, AQX140, AQX150, AQX200, AQX356, AQXMN100, AQXMN106, ARA290, Arava, Arcalyst, Arcoxia, Arechin, Arflur, ARG098, ARG301, arginina deiminasa (pegilada), anticuerpo ARGX109, ARGX110, Arheuma, Aristocort, Aristospan, Ark-AP, ARN4026, Arofen, Aroff EZ, Arolef, Arotal, Arpibru, Arpimune, Arpu Shuangxin, ARQ101, Arrestin SP, Arrox, ARRY162, ARRY371797, ARRY614, ARRY872, ART621, Artamin, Arthfree, Artho Tech, Arthrexin, Arthrispray, Arthrotec, extracto de cartílago de tiburón aeterna (Arthrovas™, Neoretina™, Psovascar™), Artifit, Artigo, Artin, Artinor, Artisid, Artoflex, Artren Hipergel, Artridol, Artrilase, Artrocaptin, Artrodiet, Artrofen, Artropan, Artrosil, Artrosilene, Artrotin, Artrox, Artyflam, Arzerra, AS604850, AS605858, Asacol, ASA-Grindeks, Asazipam, Aseclo, ASF1096, ASK8007, ASKP1240, ASLAN003, Asmo ID, Asonep, ASP015K, ASP2408, ASP2409, Aspagin, Aspeol, Aspicam, Aspirimex, AST120, astaxantina, AstroCort, Aszes, anticuerpo AT002, AT007, anticuerpo AT008, AT010, AT1001, atacept, Ataspin, Atepadene, Atgam, ATG-Fresenius, Athrofen, ATI003, atiprimod, ATL1222, ATN103, ATN192, ATR107, Atri, Atrmin, anticuerpo Atrosab, ATX3105, AU801, auranofin, Aurobin, Auroman, Aurothio, aurotioprol, células regenerativas derivadas de tejido adiposo autólogo, Autonec, Avandia, AVE9897, AVE9940, Avelox, Avent, AVI3378, Avloquin, AVP 13546, AVP 13748, AVP28225, AVX002, Diclofenaco Axccl, Papaina Axccl, Axen, AZ17, AZ175, Azaprin, Azaram, Azasan, azatioprina, AZD0275, AZD0902, AZD2315, AZD5672, AZD6703, AZD7140, AZD8309, AZD8566, AZD9056, Azet, Azintrel, azitromicina, Az-od, Azofit, Azolid, Azoran, Azulene, Azulfidine, Azulfim, antagonistas de B1, Baclonet, BAF312, inhibidor de BAF, Bages, Baily SP, Baleston, Balsolone, Balsolone, baminercept alfa, metilo de bardoxlona, baricitinib, Barotase, Basecam, basiliximab, Baxmune, Baxo, BAY869766, BB2827, BCX34, BCX4208, Becfine, Beclate-C, Beclate-N, Beclolab Q, dipropionato de beclometasona, Beclorhin, Becmet-CG, Begita, Begti, belatacept, belimumab, Belosalic, Bemetson, Ben, Benevat, Benexam, Benflogin, Benisan, Benlysta, benorilato, Benoson, benoxaprofen, Bentol, clorhidrato de benzidamina, Benzimina, Beofenaco, Berafen, Berinert, Berlofeno, Bertanel, Bestamina, Bestofeno, Beta Nicip, Betacort, Betacorten G, Betafoam, beta-glucono, Betalar, Beta-M, Betamed, Betamesol, betametasona, betametasona dipropionato, betametasona de sodio, betametasona de sodio fosfato, valerato de betametasona, Betane, Betanex, Betapanthen, Betapar, Betapred, Betason, Betasonate, Betasone, Betatrinta, Betaval, Betazon, Betazone, Betesil, Betnecort, Betnesol, Betnovate, Bextra, BFPC13, BFPC18, BFPC21, BFPT6864, BG12, BG9924, BI695500, BI695501, BIA12, Big-Joint-D, anticuerpo BII023, Bi-ksikam, Bingo, BioBee, Bio-Cartilage, Bio-C-Sinkki, Biodexone, Biofenac, Bioreucam, Biosone, Biosporin, BIRB796, Bitnoval, Bitvio, Bivigam, BKT140, BKTP46, BL2030, BL3030, BL4020, BL6040, BL7060, BLI1300, blisibimod, Blokium B12, Blokium Gestic, Blokium, BMS066, BMS345541, BMS470539, BMS561392, BMS566419, BMS582949, BMS587101, BMS817399, BMS936557, BMS945429, BMS-A, BN006, BN007, BNP166, Bonacort, Bonas, anticuerpo de antígeno 2 de células estromales de la médula ósea, Bonflex, Bonifen, Boomiq, Borbit, Bosong, BR02001, BR3-FC, Antagonista del receptor de bradiquinina B1, Bredinin, Brexecam, Brexin, Brexodin, briakinumab, Brimani, briobacept, Bristafiam, Britten, Broben, brodalumab, Broen-C, bromelaínas, Bromelina, Bronax, Bropain, Brosiral, Bruace, Brufadol, Brufen, Brugel, Brukil, Brusil, BT061, BT19, inhibidores de la quinasa BTK, anticuerpo BTT1023, BTT1507, bucilamina, Bucillate, Buco Reigis, bucoloma, Budenofalk, budesonida, Budex, Bufect, Bufencon, Bukwang Ketoprofen, Bunide, Bunofen, Busilvex, busulfano, Busulfex, Busulipo, Butartrol, Butarut B12, Butasona, Butazolidin, Butesone, Butidiona, BVX10, BXL628, BYM338, Zona B, inhibidor de la esterasa C1, C243, c4462, c5997, C5aQb, c7198, c9101, C9709, c9787, CAB101, anticuerpo de cadherina 11, caerulomicina A, CAL263, Calcort, Calmatel, CAM3001, anticuerpos de Camelid, Camlox, Camola, Campath, Camrox, Camtenam, canakinumab, antígeno de Candida albicans, Candin, cannabidiol, CAP1.1, CAP1.2, CAP2. 1, CAP2.2, CAP3.1, CAP3.2, Careram, Carimune, Cariodent, Cartifix, CartiJoint, Cartílago, Cartisafe-DN, Cartishine, Cartivit, Cartril-S, Carudol, CaspaCIDE, Casyn, CAT1004, CAT1902, CAT2200, Cataflam, inhibidor de la catepsina S, Catlep, CB0114, agonista de CB2, CC0478765, CC10004, CC10015, CC1088, CC11050, CC13097, CC15965, CC16057, CC220, CC292, CC401, CC5048, CC509, CC7085, CC930, antagonista de CCR1, inhibidor de CCR6, antagonista de CCR7, antagonista de CCRL2, CCX025, CCX354, CCX634, CD Diclofenaco, CD102, anticuerpo CD103, anticuerpo CD137, anticuerpo CD16, anticuerpo CD18, anticuerpo CD19, anticuerpo CD1d, anticuerpo CD20, CD200Fc, anticuerpo CD209, CD24, anticuerpo CD3, anticuerpo CD30, anticuerpo CD32A, anticuerpo CD32B, anticuerpo CD4, ligando CD40, anticuerpo CD44, anticuerpo CD64, CDC839, CDC998, CDIM4, CDIM9, Inhibitor de CDK9, CDP146, CDP323, CDP484, CDP6038, CDP870, CDX1135, CDX301, CE224535, Ceanel, Cebedex, Cebutid, Ceclonac, Ceex, CEL2000, Celact, Celbex, Celcox, Celebiox, Celebrix, Celebrin, Celecox, celecoxib, Celedol, Celestone, Celevex, Celex, CELG4, antagonistas de las moléculas de adhesión celular, CellCept, Cellmune, Celosti, Celoxib, Celprot, Celudex, cenicriviroc mesilato, cenplacel-I, CEP11004, CEP37247, CEP37248, Cephyr, Cefprofen, Certican, certolizumab pegol, Cetofenid, Cetoprofeno, cloruro de cetilpiridinio, CF101, CF402, CF502, CG57008, CGEN15001, CGEN15021, CGEN15051, CGEN15091, CGEN25017, CGEN25068, CGEN40, CGEN54, CGEN768, CGEN855, CGI1746, CGI560, CGI676, Péptidos Cgtx, CH1504, CH4051, CH4446, chaperonina 10, quimiocina C-C motif ligando 2, anticuerpo de quimiocina C-C motif ligando 2, anticuerpo de quimiocina C-C motif ligando 5, anticuerpo de quimiocina C-X-C motif receptor 2, anticuerpo de quimiocina C-C motif receptor 4, anticuerpo de

quimiocina C-X-C motif ligando 10, aptámero de quimiocina C-X-C motif ligando 12, inhibidor de quimiotaxis, Chillmetacin, proteína 1 similar a la quitinasa 3, Chlocodemin, Chloquin, gluconato de clorhexidina, fosfato de cloroquina, trisalicilato de colina y magnesio, sulfato de condroitina, Chondrocart, CHR3620, CHR4432, CHR5154, Chrysalin, Chuanxinlian, Chymapra, Chymotase, quimotripsina, Chytmutrip, CI202, CI302, Cicloderm-C, Ciclopren, Cicporal, Cilamin, Cimzia, cinchophen, cinmetacin, cinnoxiam, Cinoderm, Cinolone-S, Cinryze, Cipcorlin, cipemastat, Cipol-N, Cipridanol, Cipzen, Citax F, Citogan, Citoken T, Civamide, CJ042794, CJ14874, anticuerpo monoclonal c-Kit, cladribina, Clafen, Clanza, Claversal, clazakizumab, Clearoid, Clease, Clevegen, Clevian, Clidol, Clindac, Clinoril, Cliptol, Clobenate, Clobequad, clobetasol butirato, clobetasol propionato, Clodol, clofarabine, Clofen, Clofenal LP, Clolar, Clonac, Clongamma, clonixin lisina, Clotasoce, Clovacort, Clovana, Cloxin, CLT001, CLT008, inhibidor de C-MAF, CMPX1023, Cnac, CNDO201, CNI1493, CNTO136, CNTO148, CNTO1959, Cobefen, CoBenCoDerm, Cobix, Cofenac, Cofenac, COG241, COL179, colchicina, Colchicum Dispert, Colchimáx, Colcibra, Coledes A, Colesol, Colifoam, Colirest, colágeno, tipo V, Comcort, componente del complemento, receptor 1 (3b/4b), inhibidores del componente del complemento C1s, componente del complemento C3, anticuerpo del receptor del factor 5a del complemento, anticuerpo del receptor del factor 5a del complemento, anticuerpo del factor D del complemento, Condrosulf, Condrotec, Condrothin, conestat alfa, anticuerpo del factor de crecimiento del tejido conectivo, Coolpan, Copaxone, Copiron, Cordefla, Corhydron, Cort S, Cortan, Cortate, Cort-Dome, Cortecetine, Cortef, Corteroid, Corticap, Corticas, Cortic-DS, corticotropin, Cortiderm, Cortidex, Cortiflam, Cortinet M, Cortinil, Cortipyren B, Cortiran, Cortis, Cortisolu, acetato de cortisona, Cortival, acetato de cortona, Cortopina, Cortoral, Cortril, Cortypiren, Cosamine, Cosone, cosyntropin, inhibidor de la cinasa COT, Cotilam, Cotrisone, Cotson, Covox, Cox B, Inhibidores de COX-2/5-LO, Coxeton, Coxflam, Coxicam, Coxitor, Coxtral, Coxypar, CP195543, CP412245, CP424174, CP461, CP629933, CP690550, CP751871, CPSI2364, C-quin, CR039, CR074, CR106, CRA102, inhibidor del canal CRAC, inhibidor del canal de iones CRACM, Cratisona, CRB15, CRC4273, CRC4342, oligonucleótido de fosforotioato 2-metoxietil proteína C-reactiva, CreaVax-RA, moduladores de CRH, critic-aid, Crocam, Crohnsvax, ácido cromoglicólico, cromolín sódico, Cronocorteroid, Cronodicasona, CRTX803, CRx119, CRx139, CRx150, CS502, CS670, CS706, inhibidores de la cinasa CSF1R, CSL324, CSL718, CSL742, CT112, CT1501R, CT200, CT2008, CT2009, CT3, CT335, CT340, CT5357, CT637, CTP05, CTP10, CT-P13, CTP17, Cuprenil, Cuprimine, Cuprindo, Cupripen, Curaquin, Cutfen, CWF0808, CWP271, CX1020, CX1030, CX1040, CX5011, Cx611, Cx621, Cx911, anticuerpo de quimiocina CXC receptor 4, anticuerpos de CXCL13, antagonistas de CXCR3, antagonista de CXCR4, Cyathus 1104 B, Cyclo-2, Cyclocort, inhibidor de la ciclooxigenasa-2, ciclofosfamida, Cicloro, Profármaco de ciclosporina A, análogo de ciclosporina A, ciclosporina, Cyrevia, Cyrin CLARIS, CYT007TNFQb, CYT013IL1bQb, CYT015IL17Qb, CYT020TNFQb, CYT107, CYT387, CYT99007, inhibidores de citoquinas, Cytopan, Cytoreg, CZC24832, D1927, D9421C, daclizumab, danazol, Danilase, Dantes, Danzen, dapsona, Dase-D, Daypro, Daypro Alta, Dayrun, Dazen, DB295, DBTP2, D-Cort, DD1, DD3, DE096, DE098, Debio0406, Debio0512, Debio0615, Debio0618, Debio1036, Decaderm, Decadrale, Decadron, Decadronal, Decalon, Decan, Decason, Decdan, Decilone, Declophen, Decopen, Decorex, Decorten, Dedema, Dedron, Deexa, Defcort, De-flam, Deflamat, Deflan, Deflanil, Deflaren, Deflaz, deflazacort, Defnac, Defnalone, Defnil, Defosalic, Defsure, Defza, Deshidrocortisona, Dekort, Delagil, delcasertib, delmitide, Delphicort, prednisolona deltacorsolona (Deltacortril), Deltafluorene, Deltasolona, Deltasona, Deltatab Deltonin, Demarin, Demisone, Denebola, Denileukin difitoto, denosumab, Denzo, Depocortin, Depo-medrol, Depometotrexato, Depopred, Deposet, Depirin, Derinase, Dermol, Dermolar, Dermonate, Dermosone, Dersone, Desketo, Desonida, acetato de desoxicorticosterona, Deswon, Dexa, Dexabene, Dexacip, Dexacort, dexacortisona, Dexacotisol, dexadic, dexadrin, Dexadron, Dexafar, Dexahil, Dexalab, Dexalaf, Dexalet, Dexalgen, dexallion, dexalocal, Dexalone, Dexa-M, Dexamecortin, Dexamed, Dexamedis, dexameral, Dexameta, dexametasona, acetato de dexametasona, palmitato de dexametasona, fosfato de dexametasona, metasulfobenzoato de sodio de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, dexamina, Dexapanthen, Dexa-S, Dexason, Dexatab, Dextopic, Dexaval, Dexaven, Dexazolidin, Dexazona, Dexazone, Dexcor, Dexibu, dexibuprofeno, Dexico, Dexifen, Deximune, dexketoprofeno, dexketoprofeno trometamol, Dexmark, Dexomet, Dexon I, Dexonalin, Dexonex, Dexony, Dexoptifen, Dexpin, Dextan-Plus, sulfato de dextrano, Dezacor, DFZ, diacereína, Diannexin, Diastone, Dicarol, Dicasone, Dicknol, Diclo, Diclobon, Diclobonse, Diclobonzox, Diclofast, diclofeno, diclofenaco, diclofenaco beta-dimetilaminoetanol, deanol diclofenaco, dietilamina diclofenaco, epolamina diclofenaco, diclofenaco potásico, diclorofenaco resinado, diclofenaco sódico, Diclogen AGIO, Diclogen Plus, Diclokim, Diclomed, Diclo-NA, Diclonac, Dicloramin, Dicloran, Dicloreum, Diclorism, Diclotec, Diclovit, Diclowal, Diclozem, Dico P, Dicofen, Dicoliv, Dicosone, Dicron, Dicser, Difena, Diffutab, diflunisal, dilmapiomod, Dilora, dimetilsulfona, Dinac, D-Indometacina, Dioxaflex Protect, Dipagesic, Dipenopen, Dipexin, Dipro AS, Diprobeta, Diprobetasona, Diproklenat, Dipromet, Dipronova, Diprosone, Diprovate, Diproxen, Disarmin, Diser, Disopain, Dispain, Dispercam, Distamine, Dizox, DLT303, DLT404, DM199, DM99, DM19523, dnaJP1, DNX02070, DNX04042, DNX2000, DNX4000, docosanol Docz-6, Dolamide, Dolaren, Dolchis, Dolex, Dolflam, Dolfre, Dolgit, Dolmáx, Dolmina, Dolo Ketazon, Dolobest, Dolobid, Doloc, Dolocam, Dolocartigen, Dolofit, Dolokind, Dolomed, Dolonac, Dolonex, Dolotren, Dolozen, Dolquine, Dom0100, Dom0400, Dom0800, Domét, Dometon, Dominadol, Dongipap, Donica, Dontisanin, doramapimod, Dorixina Relax, Dormelox, Dorzine Plus, Doxatar, Doxtran, DP NEC, DP4577, DP50, DP6221, D-Penammine, inhibidores de DPiV/APN, inhibidores de DR1, inhibidores de DR4, DR-N161, DRA162, Drenex, DRF4848, DRL15725, Drossadin, DSP, Duexis, Duo-Decadron, Duoflex, Duonase, DV1079, DV1179, DWJ425, DWP422, Dymol, DYN15, Dynapar, Dysmen, E5090, E6070, Easy Dayz, Ebetrexat, EBI007, EC0286, EC0565, EC0746, Ecax, extracto de equinacea purpurea, EC-Naprosyn, Econac, Ecosprin 300, Ecridoxan, eculizumab, Edecam, efalizumab, Efcortisol, Effigel, Eflagen, Efridol, anticuerpo de EGFR, EGS21, eIF5A1 siRNA, Ekarzin, elafin, Eldoflam, Elidel, Eliflam, Elisone, Elmes, Elmetacin, ELND001, ELND004, elocalcitol, Elocom, elsibucol, Emanzen, Emcort, Emifen, Emifenac, emorfazone, Empynase, emricasan, Emtor, Enable, Enbrel, Enceid, EncorStat, Encortolon, Encorton, Endase, Endogestic, Endoxan, Encorkten, Ensera, Entocort, Enzylan, Epanova, Eparang, Epatec, Epicotil, anticuerpo del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico, anticuerpo del receptor del factor de crecimiento epidérmico, Epidixona, Epidron, Epiklin, EPPA1, epratuzumab, EquiO, Erac, Erazon, ERB041, ERB196, Erdon, EryDex,

subunidad de Escherichia coli enterotoxina B, Escin, antagonistas de E-selectina, Esfenac, ESN603, esonarimod, Esprofeno, estetrol, estepeína, beta agonista del receptor de estrógenos, etanercept, etaracizumab, ETC001, extracto etanólico de propóleos, ETI511, etiprednol dicioacetato, Etodin, Etodine, Etodol, etodolac, Etody, etofenamato, Etol Fort, Etolac, Etopin, etoricoxib, Etorix, Etosafe, Etova, Etozox, Etura, Eucob, Eufans, oligonucleótido 5A del factor de iniciación de la traducción eucariota, Eunac, Eurocox, Eurogesic, everolimus, Evinopon, EVT401, Exaflam, EXEL9953, Exicort, Expen, Extra Feverlet, Extrapan, Extrauma, Exudase, F16, F991, Falcam, Falcol, Falzy, Farbovil, Farcometacina, Farnerate, Farnezone, Farotrin, anticuerpo fas, Fastflam, FaSTRACK, Fastum, Fauldmetro, anticuerpo FcgammaRIA, FE301, Febrofen, Febrofid, felbinac, Feldene, Feldex, Feloran, Felxicam, Fenac, Fenacop, Fenadol, Fenaflan, Fenamic, Fenaren, Fenaton, Fenbid, fenbufen, Fengshi Gutong, Fenicort, Fenopina, fenoprofeno cálcico, Fenopron, Fenris, Fensupp, Fenxicam, fepradinol, Ferovisc, Feverlet, fezakinumab, FG3019, FHT401, FHTCT4, FID114657, figitumumab, Filexi, filgrastim, Fillase, Final, Findoxin, clorhidrato de fingolimod, firategrast, Firdapse, Fisiodar, Fivasa, FK778, Flacocto, Fladalgin, Flagon, Flamar, Flamcid, Flamfort, Flamide, Flaminase, Flamirex Gestic, Flamid, Flenzen, Flaren, Flash Act, molécula antiinflamatoria flavonoide, Flebogamma DIF, Flenac, Flex, Flexafen 400, Flexi, Flexidol, Flexium, Flexon, Flexono, Flogene, Flogiatrin B12, Flogomin, Flogoral, Flogosan, Flogoter, Flo-Pred, Flosteron, Flotrip Forte, inhibidores de Flt3, fluasterona, Flucam, Flucinar, acetato de fludrocortisona, flufenamato de aluminio, flumetasona, Flumidon, flunixin, fluocinolona, acetona de fluocinolona, fluocinonida, fluocortolona, Fluonid, fluorometolona, Flur, flurbiprofeno, Fluribec, fluorometolona, Flutal, fluticasona, propionato de fluticasona, Flutizone, Fluzone, anticuerpo FM101, anticuerpo de tirosina quinasa 1 relacionado con fms, Folitrax, fontolizumab, ácido fórmico, Fortecortin, Fospeg, fostamatinib disódico, FP1069, FP13XX, FPA008, FPA031, FPT025, FR104, FR167653, Framebin, Frime, Froben, Frolix, inhibidores de FROUNT, Fubifen PAP, ibuprofeno Fucole, Fulamotol, Fulpen, Fungifin, Furotalgin, fusidato de sodio, FX002, FX141L, FX201, FX300, FX87L, moduladores de galectina, maltolato de galio, Gamimune N, Gammagard, Gamma-I.V., GammaQuin, Gamma-Venin, Gamunex, Gaspirin, Gattex, GBR500, anticuerpo de GBR500, GBT009, G-CSF, GED0301, GED0414, Gefenec, Gelofen, Genepiril, Gengraf, Genimune, Geniquin, Genotropin, Genz29155, Gerbin, gevokizumab, GF01564600, Gilenia, Gilenya, givinostat, GL0050, GL2045, acetato de glatiramer, Globulin, Glortho Forte, Glovalox, Glovenin-I, GLPG0259, GLPG0555, GLPG0634, GLPG0778, GLPG0974, Gluco, Glucocerin, glucosamina, clorhidrato de glucosamina, sulfato de glucosamina, Glucotina, Gludex, Glutilage, GLY079, GLY145, Glycanic, Glycefert up, Glygesic, Glysopep, anticuerpo GMCSF, GMI1010, GMI1011, GMI1043, GMR321, GN4001, Goanna Salve, Goflex, aurotiomalato de sodio, golimumab, GP2013, modulador de GPCR, antagonista de GPR15, antagonista de GPR183, antagonista de GPR32, antagonista de GPR83, antagonistas del receptor acoplado a proteína G, Gracaptor, Graftac, anticuerpo del factor estimulante de colonias de granulocitos, anticuerpo del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, Gravx, GRC4039, Grelyse, GS101, GS9973, GSC100, GSK1605786, GSK1827771, GSK2136525, GSK2941266, GSK315234, GSK681323, GT146, GT442, Gucixiaotong, Gufisera, Gupisone, clorhidrato de gusperimus, GW274150, GW3333, GW406381, GW856553, GWB78, GXP04, Gynestrel, Haloart, acetato de halopredone, Haloxin, HANALL, Hanall Soludacortin, Havisco, Hawon Bucillamin, HB802, HC31496, HCQ 200, HD104, HD203, HD205, HDAC inhibitor, HE2500, HE3177, HE3413, Hecoria, Hectomitacina, Hefasolon, Helen, Helenil, HemaMax, Hematom, células madre hematopoyéticas, Hematrol, Hemner, Hemril, heparinoide, Heptax, anticuerpo HER2, Herponil, células dendríticas derivadas de hESC, células madre hematopoyéticas derivadas de hESC, Hespercorbin, Hexacorton, Hexadrol, hexetidina, Hexoderm, Hexoderm Salic, HF0220, HF1020, HFT-401, hG-CSFR ED Fc, Hiberna, anticuerpo del grupo caja 1 de alta movilidad, Hiloneed, Hinocam, hirudin, Hirudoid, Hison, antagonista del receptor H4 de histamina, Hitenercept, Hizentra, HL036, HL161, HMPL001, HMPL004, HMPL004, HMPL011, HMPL342, HMPL692, veneno de abejas melíferas, Hongqiang, Hotemin, HPH116, HTI101, anticuerpo de HuCAL, células madre mesenquimales adiposas humanas, anticuerpo monoclonal anti-MHC clase II, Inmunoglobulina humana, hidrolizado de tejido placentario humano, HuMaxCD4, HuMax-TAC, Humetone, Humicade, Humira, fosfato sódico de betametasona de Huons, fosfato sódico de dexametasona de Huons, Piroxicam de Huons, Talniflumate de Huons, Hurofen, Huruma, Huvap, HuZAF, HX02, Hyalogel, hialuronato de sodio, ácido hialurónico, hialuronidasa, Hyaron, Hycocin, Hycort, Hy-Cortisone, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, Hydrocortistab, Hydrocortone, Hydrolin, hydroquine, Hydro-Rx, Hydrosone HIKMA, hidroxicloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, Hylase Dessau, HyMEX, Hypen, HyQ, Hysonate, HZN602, I.M.75, inhibidores de IAP, Ibalgin, Ibex, ibrutinib, IBsolvMIR, Ibu, Ibucon, Ibudolor, Ibufen, Ibuflam, Ibuflex, Ibugesic, Ibu-Hepa, Ibukim, Ibumal, Ibunal, Ibupental, Ibupril, Ibuprof, ibuprofeno, Ibuscent, Ibusoft, Ibusuki Penjeong, Ibususpen, Ibutard, Ibutop, Ibutrex, IC487892, ichtammol, ICAC Blocker, IDEC131, IDECCE9.1, Ides, Idicin, Idizone, IDN6556, Idomethine, IDR1, Idyl SR, Ifen, iguratimod, IK6002, inhibidor de IKK-beta, antagonista de IL17, inhibidor de IL-17, IL-17RC, IL18, IL1Hy1, IL1R1, adnectina IL-23, inhibidor de IL23, antagonista del receptor de IL23, mAb IL-31, inhibidor de IL-6, IL6Qb, Ilacox, Ilaris, ilodecakin, ILV094, ILV095, Imáxetil, IMD0560, IMD2560, Imesel Plus, Iminorol, Immodin, IMMU103, IMMU106, Immucept, Immufine, Immunex Syrup, inmunoglobulina, inmunoglobulina G, Immunoprin, ImmunoRel, Immurin, IMO8400, anticuerpo IMP731, Implanta, Imunocell, Imuran, Imurek, Imusafe, Imusporin, Imutrex, IN0701, Inal, INCB039110, INCB18424, INCB28050, INCB3284, INCB3344, Indexon, Indic, Indo, Indo-A, Indobid, Indo-Bros, Indocaf, Indocarsil, Indocid, Indocin Indomehotpas, Indomen, Indomet, Indometacina, Indometasona, Indometin, Indomin, Indopal, Indoron, Indotroxin, INDUS830, INDUS83030, Infladase, Inflamac, inhibidor de Inflammasome, Inflavis, Inflexen, Inflectra, infliximab, Ingalipt, Inicox dp, Inmecin, Inmunoartro, Innamit, InnoD06006, IN07997, Inocin, Inoten, Inovan, Inpra, Inside Pap, Insider-P, Instacyl, Instracool, Intafenac, Intaflam, Inteban, Inteban Spansule, integrina, anticuerpo alfa 1, integrina, anticuerpo alfa 2, Intenurse, interferón alfa, interferón beta-1a, interferón gamma, anticuerpo de interferón gamma, Interking, interleucina 1 Hy1, anticuerpo de interleucina 1, anticuerpo del receptor de interleucina 1, interleucina 1, anticuerpo beta, interleucina 10, anticuerpo de interleucina 10, interleucina 12, anticuerpo de interleucina 12, anticuerpo de interleucina 13, anticuerpo de interleucina 15, anticuerpo de interleucina 17, receptor C de interleucina 17, interleucina 18, proteína de unión a interleucina 18, anticuerpo de interleucina 18, receptor de interleucina 2, anticuerpo

de interleucina 20, mAb de interleucina 21, aptámero de interleucina 23, anticuerpo de interleucina 31, interleucina 34, inhibidor de interleucina 6, anticuerpo de interleucina 6, anticuerpo de receptor de interleucina 6, interleucina 7, anticuerpo del receptor de interleucina 7, interleucina 8, anticuerpo de interleucina 8, anticuerpo de interleucina-18, Intidrol, Intradex, Intragam P, Intragesic, Intraglobin F, Intratect, Inzel, lomab B, IOR -T3, IP751, IPH2201, IPH2301, IPH24, IPH33, IP1145, Ipocort, IPP201007, I-Profen, Iprox, Ipson, Iputon, inhibidor de IRAK4, Iremod, Irtonpyson, IRX3, IRX5183, ISA247, ISIS104838, ISIS2302, ISISCRPRx, Ismafrin, inhibidor de IsoQC, Isox, ITF2357, Iveegam EN, Ivedpred, IVIG-SN, IW001, Izilox, J607Y, J775Y, inhibidor de JAK, inhibidor de JAK3, inhibidor de JAK3 quinasa, JI3292, JI4135, Jinan Lida, JNJ10329670, JNJ18003414, JNJ26528398, JNJ27390467, JNJ28838017, JNJ31001958, JNJ38518168, JNJ39758979, JNJ40346527, JNJ7777120, JNT-Plus, Joflam, glucosamina para las articulaciones, Jointec, Jointstem, Joinup, JPE1375, JSM10292, JSM7717, JSM8757, JTE051, JTE052, JTE522, JTE607, Jusgo, K412, K832, Kaflam, KAHR101, KAHR102, KAI9803, Kalymin, Kam Predsol, Kameton, KANAb071, Kappaproct, KAR2581, KAR3000, KAR3166, KAR4000, KAR4139, KAR4141, KB002, KB003, KD7332, KE298, keliximab, Kemanat, Kemrox, Kenacort, Kenalog, Kenaxir, Kenketsu Venoglobulin-IH, Keplat, Ketalgipan, Keto Pine, Keto, Ketobos, Ketofan, Ketofen, Ketolgan, Ketonal, Ketoplus Kata Plasma, ketoprofen, Ketores, Ketorin, ketorolaco, ketorolaco trometamina, Ketoselect, Ketotop, Ketovail, Ketricin, Ketroc, Ketum, Keyi, Keyven, KF24345, K-Fenac, K-Fenak, K-Gesic, Kifadene, Kilcort, Kildrol, KIM127, Kimotab, inhibidor de la quinasa 4SC, quinasa N, Kincort, Kindorase, Kineret, Kineto, Kitadol, KiteX, Kitolac, inhibidor de KLK1, Klofen-L, Klotaren, KLS-40or, KLS-40ra, KM277, Knavon, Kodolo orabase, Kohakusanin, Koide, Koidea, Kolbet, Konac, Kondro, Kondromin, Konshien, Kontab, Kordexa, Kosa, Kotase, KPE06001, KRP107, KRP203, KRX211, KRX252, KSB302, K-Sep, Bloqueador de Kv 1.3, Kv1.3 4SC, inhibidor de Kv1.3, KVK702, Kynol, L156602, Labizone, Labohydro, Labopen, LacoXa, Lamin, Lamit, Lanfetil, laquinimod, acetato de larazotida, LAS186323, LAS187247, LAS41002, Laticort, LBEC0101, LCP3301, LCP-Siro, LCP-Tacro, LcSa, LDP392, Leap-S, Ledercort, Lederfen, Lederlan, Lederspan, Lefenine, leflunomida, Leflux, Lefno, Lefra, Leftose, Lefumide, Lefunodin, Lefva, lenalidomida, lenercept, LentiRA, LEO15520, Leodasa, Leucina, Antagonista de antígeno-1 asociado a la función leucocitaria, receptor similar a la inmunoglobulina leucocitaria, subfamilia A, anticuerpo miembro 4, Leukothera, acetato de leuprolida, levalbuterol, levomentol, antagonista de LFA-1, LFA451, LFA703, LFA878, LG106, Inhibidores de LG267, Inhibidores de LG688, LGD5552, Li Life, LidaMantle, Lidex, lidocaína, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de lignocaína, LIM0723, LIM5310, Limethason, Limus, Limustin, Lindac, Linfonex, Linola acute, Lipcy, lisofilina, Listran, modulador del receptor del hígado X, Lizak, LJP1207, LJP920, Lobafio, Lobu, Locaflujo, Localyn, Locaseptil-Neo, Locpren, Lodine, Lodotra, Lofedic, Loflam, Lofnac, Lolcam, Lonac, calcio Ionazolac, Loprofen, Loracort, Lorcam, Lorfenamin, Lorinden Lotio, Lorncrat, lornoxicam, Lorox, losmapimod, loteprednol etabonate, Loteprednol, Lotirac, polisacárido de Ganoderma lucidum de bajo peso molecular, Loxafen, Loxfenine, Loxicam, Loxofen, Loxonal, Loxonin, sodio loxoprofeno, Loxoron, LP183A1, LP183A2, LP204A1, LPCN1019, LT1942, LT1964, LTNS101, LTNS103, LTNS106, LTNS108, LTS1115, LTZMP001, Lubor, lumiracoxib, Lumitect, LX2311, LX2931, LX2932, LY2127399, LY2189102, LY2439821, LY294002, LY3009104, LY309887, LY333013, anticuerpo del gen 3 de activación de linfocitos, linfoglobulina, Lyser, lisina aspirina, Lysobact, Lysoflam, Clorhidrato de lisozima, M3000, M834, M923, mAb hG-CSF, MABP1, anticuerpo del factor inhibidor de la migración de macrófagos, Maitongna, Majamil prolongatum, anticuerpo DR del complejo de histocompatibilidad mayor de la clase II, anticuerpo de complejo principal de histocompatibilidad, Malidens, Malival, lectina de unión a manano, anticuerpo de serina proteasa 2 asociado a lectina de unión a manano, inhibidor de la quinasa MapKap 2, maraviroc, Marlex, masitinib, Maso, anticuerpo de MASP2, MAT304, inhibidor de la metaloproteasa de la matriz, mavrilimumab, Maxitlam, Maxilase, Maximus, Maxisona, Maxius, Maxpro, Maxrel, Maxsulid, Maxyl2, Maxy30, MAXY4, Maxy735, Maxy740, Mayfenamic, MB11040, MBPY003b, MCAF5352A, McCam, McRofy, MCS18, MD707, MDAM, MDcort, MDR06155, MDT012, Mebicam, Mebuton, meclofenamato sódico, Meclophen, Mecox, Medacomb, Medafen, Medamol, Medesone, MEDI2070, MEDI5117, MEDI541, MEDI552, MEDI571, Medicox, Medifen, Medisolu, Medixon, Medinol, Medrol, Medrolon, acetato de medroxiprogesterona, Mefalgin, ácido mefenámico, Mefenix, Mefentan, Mefen, Mefnetra forte, Meftagesic-DT, Meftal, factor de crecimiento y desarrollo de megacariocitos, Megaspas, Megaster, acetato de megestrol, Meite, Meksun, Melbrex, Melcam, Melflam, Melic, Melica, Melix, Melocam, Melocox, Mel-One, Meloprol, Melosteral, Melox, Meloxan, Meloxcam, Meloxic, Meloxicam, Meloxifen, Meloxin, Meloxiv, Melpred, Melpros, Melurjin, Menamin, Menisone, Menthomketo, Menthoneurin, Mentocin, Mepa, Mepharen, meprednisona, Mepresso, Mepsolona, mercaptopurina, Mervan, Mesadoron, mesalamina, Mesasal, Mesatec, células precursoras mesenquimales, células madre mesenquimales, Mesipol, Mesren, Mesulan, Mesulid, Metacina, Metadaxan, Metaflex, Metalcaptase, inhibidores de metaloenzima, Metaped, Metax, Metaz, Meted, Metedic, Methacin, Methaderm, metasona, Methotrax, metotrexato, metotrexato de sodio, Methpred, metil acetato de prednisolona, salicilato de metilo, metil sulfonil metano, Methylon, Metilpred, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona, metilprednisolona, Methysol, Metindol, Metoart, Metoject, Metolate, Metoral, Metosyn, Metotab, Metracin, Metrex, metronidazol, Metypred, MevamoX, Mevedal, Mevilox, Mevin SR, Mexilal, Mexpharm, Mext, Mextran, MF280, M-FasL, péptido de cadena beta MHC clase II, Micar, Miclofen, Miclofenaco, Micofenolato Mofetil, Micosone, Microdase, oligonucleótido microRNA 181a-2, inhibidores de MIF, MIFQb, MIKA-Ketoprofen, Mikametan, milodistim, Miltax, Minafen, Minalfen, Minalfene, Minesulin, Minocort, Mioticx, Miolox, Miprofen, Miridox, Mirloks, Misoclo, Misofenac, MISTB03, MISTB04, Mitiolor, mizoribina, MK0359, MK0812, MK0873, inhibidores de MK2, MK50, MK8457, MK8808, MKC204, MLN0002, MLN0415, MLN1202, MLN273, MLN3126, MLN3701, MLN3897, MLNM002, MM093, MM7XX, MN8001, Mobic, Mobicam, Mobicox, Mobifen Plus, Mobilat, Mobitil, MocoX, Modigraf, Modrasone, Moduliu, Mofecept, Mofetyl, Mofezolac sodium, Mofilet, Molace, molgramostim, Molslide, Momekin, Momen Gele, Moment 100, Momesone, Momesun, Mometamed, mometasona, furoato de mometasona, Monimate, alfa-luminol monosódico, Mopik, MOR103, MOR104, MOR105, anticuerpo de MOR208, MORAb022, Moricam, mornifumato, Mosuolit, Motalar, Movaxin, Mover, Movex, Movix, Movoxicam, Mox Forte, Moxen, clorhidrato de moxifloxacina, Mozobil, MP, MP0210, MP0270, MP1000, MP1031, MP196, MP435, MPA, inhibidor de mPGES-1, MPSS, MRX7EAT, MSL, MT203, MT204, inhibidor de mTOR, MTRX1011A, Mucolase, Multicort, MultiStem, muramidasa, clorhidrato de muramidasa,

muromonab-CD3, Muslax, Muspinil, Mutaze, Muvera, MX68, Mycept, Mycocell, Mycocept, Mycofenolatmofetil Actavis, Mycofet, Mycofit, Mycolate, Mycoldosa, Mycomun, Myconol, mofetil micofenolato, micofenolato de sodio, ácido micofenólico, Mycotil, células progenitoras mieloides, Myfenax, Myfetil, Myfortic, Mygraft, Myochrysin, Myocrisin, Myprodol, Mysone, Ciclosporina-nab, Nabentac, nabiximols, Nabton, Nabuco, Nabucoc, Nabufflam, Nabumet, nabumetone, Nabuton, Nac Plus, Nacta, Nacton, Nadium, Naklofen SR, NAL1207, NAL1216, NAL1219, NAL1268, NAL8202, Nalfon, Nalgesin S, namilumab, Namsafe, nandrolone, Nanocort, Nanogam, Nanosomal Tacrolimus, Napageln, Napilac, Naprolan, Napro, Naprodil, Napronax, Napropal, Naprosol, Naprosyn, Naproval, Naprox, naproxeno, naproxeno sódico, Naproxina, Naproxeno, Narbón, Narexsin, Naril, Nasida, natalizumab, Naxdom, Naxen, Naxin, Nazovel, NC2300, ND07, NDC01352, Nebumetone, NeclipGCSF, Necsulide, Necsunim, Nelsid-S, Neo Clobenate, Neo Swiflox FC, Neocoflan, Neo-Drol, Neo-Eblimon, Neo-Hydro, Neoplanta, Neoporine, Neopreol, Neoprox, Neoral, Neotrexate, Neozen, Nepra, Nestacort, Neumega, Neupogen, Neuprex, Neurofenac, Neurogesic, Neurolab, Neuroteradol, Neuroxicam, Neutalin, neutrazumab, Neuzym, New Panazox, Newfenstop, NewGam, Newmafen, Newmatal, Newsicam, NEX1285, sFcRIIB, Nextomab, inhibidor de NF-kappaB, inhibidor de NF-kB, NGD20001, NHP554B, NHP554P, anticuerpo de NI1201, NI1401, Nicip, Niconas, Nicool, NiCord, Nicox, Niflumate, Nigaz, Nikam, Nilitis, Nimace, Nimaid, Nimark-P, Nimaz, Nimcet Juicy, Nime, Nimed, Nimepast, nimesulide, Nimesulix, Nimesulon, Nimica Plus, Nimkul, Nimlin, Nimnat, Nimodol, Nimpidase, Nimsaid-S, Nimser, Nimsy-SP, Nimupep, Nimusol, Nimutal, Nimuwin, Nimvon-S, Nincort, Niofen, Nipan, Nipent, Nise, Nisolone, Nisopred, Nisoprex, Nisulid, nitazoxanida, Nitcon, óxido nítrico, Nizhvisal B, Nizon, NL, NMR1947, NN8209, NN8210, NN8226, NN8555, NN8765, NN8828, NNC01410000100, NNC051869, Noak, Nodevex, Nodia, Nofenac, Noflagma, Noflam, Noflamen, Noflux, Tetraciclinas no antibacterianas, Nonpiron, Nopain, Normferon, Notpel, Notritis, Novacort, Novagent, Novarin, Novigesic, NOXA12, NOXD19, Noxen, Noxon, NP11302a-3, NPI1342, NPI1387, NPI1390, NPRCS1, NPRCS2, NPRCS3, NPRCS4, NPRCS5, NPRCS6, NPS3, NPS4, nPT-ery, NU3450, oligonucleótido subunidad p65 del factor nuclear NF-kappa-B, Nucort, Nulojix, Numed-Plus, Nurokind Ortho, Nusone-H, Nutrikemia, Nuvion, NV07alfa, NX001, Nyclobate, Nyox, Nysa, Obarcort, OC002417, OC2286, ocaratuzumab, OCTSG815, Oedemase, Oedemase-D, ofatumumab, Ofgyt-O, Ofvista, OHR118, OKi, Okifen, Oksamen, Olai, olokizumab, Omeprose E, Omnacortil, Omneed, Omniclor, Omnigel, Omniwel, onercept, ONO4057, ONS1210, ONS1220, Ontac Plus, Ontak, ONX0914, OPC6535, opebacan, OPN101, OPN201, OPN302, OPN305, OPN401, oprelvekin, OPT66, Optifer, Optiflur, OptiMIRA, Orabase Hca, Oradexon, Oraflex, OralFenac, Oralog, Oralpred, Ora-sed, Orasone, orBec, Orbone forte, Orcl, ORE10002, Orenacia, Org214007, Org217993, Org219517, Org223119, Org37663, Org39141, Org48762, Org48775, Orgadrone, Ormoxen, Oufen Plus, Oromylase Biogaran, Orthal Forte, Ortho Flex, Orthoclone OKT3, Orthofen, Orthoflam, Orthogesic, Orthoglu, Ortho-II, Orthomac, Ortho-Plus, Ortinims, Ortofen, Orudis, Oruvail, OS2, Oscart, Osmetone, Ospain, Ossilife, Ostelox, Osteluc, Osteocerin, osteopontina, Osteral, otelixizumab, Otipax, Ou Ning, OvaSave, anticuerpo del ligando OX40, Oxa, Oxagesic CB, Oxalgin DP, oxaprozin, OXCQ, Oxeno, Oxib MD, Oxibut, Oxicam, Oxiklorin, Oximal, Oxydal, oxifenbutazona, ozoralizumab, péptido P13, antagonistas de P1639, P21, P2X7, inhibidor de p38 alfa, antagonista de p38, inhibidor de quinasa MAP p38, inhibidor de quinasa MAP p38 alfa, péptido P7, P7170, P979, PA401, PA517, Pabidexametasona, PAC, PAC10649, paclitaxel, Painoxam, Paldon, Palima, pamapimod, Pamatasa, Panafcort, Panafcortelone, Panewin, PanGraf, Panimun Bioral, Panmesone, Panodin SR, Panslay, Panzem, Panzem NCD, PAP1, papaína, Papirzin, Pappen K Pap, Paptinim-D, paquinimod, antagonista de PAR2, Paracetamol, Paradic, Parafen TAJ, Paramidin, Paranaac, Parapar, Parci, parecoxib, Parixam, Parry- S, Partaject Busulfan, pateclizumab, Paxceed, PBI0032, PBI1101, PBI1308, PBI1393, PBI1607, PBI1737, PBI2856, PBI4419, P-Cam, PCI31523, PCI32765, PCI34051, PCI45261, PCI45292, PCI45308, PD360324, PDA001, inhibidor de PDE4, inhibidor de PDE-IV, anticuerpo PDL241, PDL252, Padiapred, Pefree, pegacaristim, Peganix, Peg-Interleuquina 12, pegsunercept, deiminasa de arginina PEGilada, peldesina, pelubiprofeno, Penacle, penicillamine, Penostop, Pentalgin, Pentasa, Pentaud, pentostatina, Peon, Pepsase, Pepser, Peptirase, Pepzen, Pepzol, Percutalgine, Periochip, moduladores gamma del receptor activado del proliferador de peroxisomas, Petizene, PF00344600, PF04171327, PF04236921, PF04308515, PF05230905, PF05280586, PF251802, PF3475952, PF3491390, PF3644022, PF4629991, PF4856880, PF5212367, PF5230896, PF547659, PF755616, PF9184, PG27, PG562, PG760564, PG8395, PGE3935199, PGE527667, PH5, PH797804, PHA408, ácido mefenámico de Pharmaniaga, meloxicam de Pharmaniaga, Pheldin, Phenocept, fenilbutazona, PHY702, inhibidor de PI3K Delta, inhibidor de PI3K Gamma/Delta, inhibidor de PI3K, Picalm, pidotimod, piketoprofen, Pilelife, Pilopil, Pilovate, pimecrolimus, Pipethanen, Piractam, Pirexyl, Pirobet, Piroc, Pirocam, Pirofel, Pirogel, Piromed, Pirozol, Pirox, Piroxen, Piroxicam, piroxicam betadex, Piroxifar, Piroxil, Piroxim, Pixim, Pixykine, inhibidor de PKC Theta, PL3100, Diclofenaco PL5100, Polipéptido de placenta, Plaquenil, plerixafor, Ploclfen, PLR14, PLR18, Plutin, PLX3397, PLX5622, PLX647, PLX-BMT, pms-Diclofenaco, pms-Ibuprofeno, pms-Leflunomide, pms-Meloxicam, pms-Piroxicam, pms-Prednisolona, pms-Sulfasalazina, pms-Tiaprofenic, PMX53, PN0615, PN100, PN951, podofilox, POL6326, Polcortolon, Polyderm, Polygam S/D, Polyphlogin, Poncif, Ponstan, Ponstil Forte, Porine-A Neoral, Potaba, aminobenzoato de potasio, Potencort, Povidona, yodo de povidona, pralnacasan, Prandin, Prebel, Precodil, Precortisyl Forte, Precortyl, Predfoam, Predicort, Predicorten, Predilab, Predilone, Predmetil, Predmix, Predna, Prednesol, Predni, prednicarboato, Prednicort, Prednidib, Prednifarma, Prednilasca, prednisolona, Deltacortril (prednisolona), acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, prednisona, acetato de prednisona, Prednitop, Prednol-L, Prednox, Predone, Predonema, Predsol, Predsolone, Predsone, Predval, Preflam, Praelon, Prenaxol, Prenolone, Preservex, Preservin, Presol, Preson, Prexige, Priliximab, Primacort, Primmuno, Primofenac, prinaberel, Privigen, Prixam, Probuixil, Procarne, Prochymal, Procider-EF, Proctocir, Prodase, Prodel B, Prodent, Prodent Verde, Proepa, Profecom, Profenac L, Profenid, Profenol, Proflam, Proflex, Progesic Z, proglumetacina, maleato de proglumetacina, Prograf, Prolasa, Prolixan, clorhidrato de prometazina, Promostem, Promune, PronaB, pronasa, Pronat, Prongs, Pronison, Prontoflam, Propadema-L, Propodezas, Propolisol, Proponol, propil nicotinato, Prostaloc, Prostatop, Protacin, Protase, inhibidores de proteasa, Protectan, inhibidor del receptor activado por proteínasa 2, Protufen, Protrin, Proxaloc, Proxido, Proxigel, Proxil, Proxym, Prozym, PRT062070, PRT2607, PRTX100, PRTX200, PRX106, PRX167700, Prysolone, PS031291, PS375179,

PS386113, PS540446, PS608504, PS826957, PS873266, Psorid, PT, PT17, PTL101, péptidos del factor de transferencia P, PTX3, Pulminiq, Pulsonid, Purazen, Pursin, PVS40200, PX101, PX106491, PX114, PXS2000, PXS2076, PYM60001, Pyralvex, Pyranim, pirazinobutazona, Pyrenol, Pyricam, Pyrodex, Pyroxi-Kid, QAX576, Qianbobiyán, QPI1002, QR440, qT3, Quiacort, Quidofil R107s, R125224, R1295, R132811, R1487, R1503, R1524, R1628, R333, R348, R548, R7277, R788, rabeximod, Radix Isatidis, Radofen, Raipeck, Rambazole, Randazima, Rapacan, Rapamune, Raptiva, Ravax, Rayos, RDEA119, RDEA436, RDP58, Reactine, Rebif, REC200, Recartix-DN, receptor para productos finales de glicación avanzada, Reclast, Reclufen, HSA-TIMP-2 recombinante, Fosfatasa alcalina humana recombinante, Interferón Gamma recombinante, Fosfatasa alcalina humana recombinante, Reconil, Rectagel HC, Recticina, Recto Menaderm, Rectos, Redipred, Redolet, Refastin, Regenica, REGN88, Relafen, Relaxib, Relev, Relex, Relifen, Relifex, Relitch, Rematof, remestemcel-I, Remesulidum, Remicade® (infiximab), Remsima, ReN1869, Renacept, Renfor, Renodapt, Renodapt-S, Rentá, Reosan, Repare-AR, Reparilexin, reparixin, Repertaxin, Repisprin, Resochin, Resol, resolvin E1, Resurgil, Re-tincololoid, Retoz, Reumacap, Reumacon, Reumadolor, Reumador, Reumanisal, Reumazin, Reumel, Reumotec, Reuquinol, revamilast, Revascor, Reviroc, Revlimid, Rheimoksikam, Rewalk, Rexalgan, RG2077, RG3421, anticuerpo RG4934, RG7416, RG7624, Rheila, Rheoma, Rheprox, Rheudenolone, Rheufen, Rheugesie, Rheumacid, Rheumacort, Rheumatrex, Rheumesser, Rheumid, Rheumon, Rheumox, Rheuxob, Rhewlin, Rhucin, RhuDex, Rhulef, Ribox, Ribunal, Ridaura, rifaximina, rilonacept, rimacalib, Rimase, Rimate, Rimatil, Rimesid, risedronato de sodio, Ritamine, Rito, Rituxan, rituximab, RNS60, RO1138452, Ro313948, RO3244794, RO5310074, Rob803, Rocamix, Rocas, Rofeb, rofecoxib, Rofee, Rofewal, Roficip Plus, Rojepen, Rokam, Rolodiquim, Romacox Fort, Romatim, romazarit, Ronaben, ronacaleret, Ronoxcin, antagonista de ROR gamma T, agonistas inversos de ROR gamma T, Rosecin, rosiglitazona, ácido rosmarínico, Rotan, Rotec, Rothacin, Roxam, Roxib, Roxicam, Roxopro, Roxygin DT, RP54745, RPI78, RPI78M, RPI78MN, RPIMN, RQ00000007, RQ00000008, RTA402, R-Tyflam, Rubicalm, Rubifen, Ruma pap, Rumalef, Rumidol, Rumifen, Runomex, acetato de rusalatida, ruxolitinib, RWJ445380, RX10001, Rycloser MR, Rydol, agonistas del receptor S1P, moduladores del receptor S1P, agonista del receptor S1P1, S2474, S3013, SA237, SA6541, Saaz, S-adenosil-L-metionina-sulfato-p-tolueno sulfonato, Sala, Salazidin, Salazine, Salazopyrin, Salcon, Salicam, salsalate, Sameron, SAN300, Sanaven, Sandimmun, Sandoglobulin, Sanexon, SangCya, SAR153191, SAR302503, SAR479746, Sarapep, sargramostim, Sativex, Savantac, Save, Saxizon, Sazo, SB1578, SB210396, SB217969, SB242235, SB273005, SB281832, SB683698, SB751689, SBI087, SC080036, SC12267, SC409, Scaflam, SCD ketoprofeno, SCIO323, SCIO469, SD-I5, SD281, anticuerpo SDP051, Sd-rxRNA, secukinumab, Sedase, Sedilax, Sefdene, Seizyme, SEL113, Seladin, Selecox, anticuerpo del ligando de selectina P, agonista del receptor de glucocorticoides, Selectofen, Selektine, anticuerpo SelK1, Seloxx, Selspot, Selzen, Selzenta, Selzentry, semapimod, semapimod hidrocloreuro, semparatida, Senafen, Sendipen, Senterlic, SEP119249, Sepdase, Septirose, Seractil, Serafen-P, Serase, Seratid D, seratiopeptidasa, Serato-M, Seratoma Forte, Serazyme, Serezon, Sero, Serodase, Serpicam, Serra, serrapeptase, Serratin, Serratiopeptidase, Serrazyme, Servisone, Seven E P, SGI1252, SGN30, SGN70, SGX203, extracto de cartilago de tiburón, Sheril, Shield, Shifazen, Shifazen-Fort, Shincort, Shiosol, ShK186, Shuanghuangxiaoyan, SI615, SI636, Sigmasporin, SIM916, Simpone, Simulect, Sinacort, Sinalgia, Sinapol, Sinatrol Sinsia, siponimod, Sirolim, sirolimus, Siropan, Sirota, Sirova, sirukumab, Sistol Forte, SKF105685, SKF105809, SKF106615, SKF86002, Skinalar, Skynim, Skytrip, anticuerpo 7 de la familia SLAM, Slo-indo, SM101, anticuerpo SM201, SM401, oligonucleótido 7 de la familia SMAD, anticuerpo anti-IL-12 SMART, SMP114, SNO030908, SNO070131, aurotiomalato de sodio, condroitín sulfato de sodio, desoxirribonucleótido de sodio, gualenato de sodio, naproxeno sódico, salicilato de sodio, Sodixen, Sofeo, Soleton, Solhidrol Solicam, Soliky, Soliris, Sol-Melcort, Solomet, Solondo, Solone, Solu-Cort, Solu-Cortef, Solu-Decortin H, Solufen, Solu-Ket, Solumark, Solu-Medrol, Solupred, Somalgen, somatropina, Sonap, Sone, sonepizumab, Sonexa, Sonim, Sonim P, Soonil, Soral, Sorenil, acetato de sotraustaurina, SP-10, SP600125, Spanidin, SP-Cortil, SPD550, Spedace, molécula de adhesión espermática 1, Spictol, oligonucleótido de tirosina quinasa de bazo, Spurin, S-prin, SPWF1501, SQ641, SQ922, SR318B, SR9025, SRT2104, SSR150106, SSR180575, anticuerpo SSS07, ST1959, STA5326, anticuerpo de la estabilina 1, Stacort, Stalgesic, estanozolol, Staren, Starmelox, Stedex IND-SWIFT, Stelara, Stemin, Stenirol, Sterapred, Steriderm S, Sterio, Sterisone, Steron, péptido de Stichodactyla helianthus, Stickzenol A, Stiefcortil, Stimulan, STNM01, modulador del canal de calcio operado por depósitos (SOCC), STP432, STP900, Stratasin, Stridimmune, Strigraf, SU Medrol, Subreum, Subuton, Succicort, Succimed, Sulan, Sulcolon, Sulfasalazina Heyl, sulfasalazina, Sulfovit, Sulidac, Sulide, sulindac, Sulindex, Sulinton, Sulfafina, Sumilu, SUN597, Suprafen, Supretic, Supsidine, Surgam, Surgamine, Surugamu, Suspen, Suton, Suvenyl, Suwei, SW Dexasone, inhibidor de la quinasa familia Syk, Syn1002, Synacran, Synacthen, Synalar C, Synalar, Synavive, Synercort, Sypresta, anticuerpo de molécula de superficie inductora de citoquinas de células T, anticuerpo del receptor de células T, T5224, T5226, TA101, TA112, TA383, TA5493, tabalumab, Tacedin, Tacgraf, TACIFc5, Tacrobell, Tacrograf, Tacrol, tacrolimus, Tadekinig alfa, Tadolak, TAFA93, Tafirol Artro, Taizen, TAK603, TAK715, TAK783, Takfa, Taksta, talarozol, Talfin, Talmain, talmapimod, Talmea, Talnif, talniflumate, Talos, Talpain, Talumat, Tamalgen, Tamceton, Tamezon, Tandrilax, tannins, Tannosynt, Tantum, tanzisertib, Tapain-beta, Tapoein, Tarenac, tarenflurbil, Tarimus, Tarproxen, Tauxib, Tazomust, TBR652, TC5619, células T, regulador inmunitario 1, ATPasa, transportador de H+, anticuerpo A3 de la subunidad V0 lisosomal, TCK1, T-cort, T-Dexa, Tecelac, Tecon, teduglutide, Teecort, Tegeline, Tementil, temoporfin, Tencam, Tendrone, Tenefuse, Tenfly, tenidap sodio, Tenocam, Tenoflex, Tenoksan, Tenotil, tenoxicam, Tenoxim, Tepadina, Teracort, Teradol, tetomilast, TG0054, TG1060, TG20, TG20, tgAAC94, inhibidor de la citoquina sintasa Th1/Th2, inhibidores celulares de Th-17, Thalido, talidomida, Thalomid, Themisera, Thenil, Therafectin, Therapyace, thiarabine, tiazolopirimidinas, ácido tióctico, tiotepa, THR090717, THR0921, Threenofen, Thrombate III, péptido tímico, Thymodepressin, Thymogam, timoglobulina, péptidos tímicos Thymoject, timomodulina, timpentina, timopolipéptidos, ácido tiaprofénico, yoduro de tibezonio, Ticoflex, tilmacoxib, Tilur, inmune T, Timocon, tiorasa, Tissop, TKB662, TL011, antagonistas de TLR4, inhibidor de TLR8, TM120, TM400, TMX302, inhibidor de TNF alfa, antagonista del receptor de TNF alfa, anticuerpo de TNF, antagonistas de la superfamilia del receptor de TNF, TNF TWEAK Bi-especifico, TNF-Kinoid, TNFQb, antagonista de TNFR1, TNR001, TNX100, TNX224, TNX336, TNX558, tocilizumab,

tofacitinib, Tokuhon happ, TOL101, TOL102, Tolectin, Tolerimab, Tolerostem, Tolindol, anticuerpo 4 del receptor similar a toll, anticuerpo del receptor similar a toll, tolmetin sódico, Tongkeeper, Tonmex, Topflame, Topicort, Topleucon, Topnac, Toppin Ichthammol, toralizumab, Toraren, Torcoxia, Torox, Tory, Toselac, Totaryl, Touch-med, Touchron, Tovok, Toxic apis, Toyolyzom, TP4179, TPCA1, TPI526, TR14035, Tradil Fort, Traficet-EN, Tramace, clorhidrato de tramadol, tranilast, 5 Transimune, Transporina, Tratul, Trexall, Triacort, Triakort, Trialon, Triam, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetona de triamcinolona, acetato de acetona de triamcinolona, triamcinolona hexacetona, Triamcort, Triamsicort, Trianex, Tricin, Tricort, Tricortone, TricOs T, Triderm, Trilac, Trilisate, Trinocort, Trinolone, Triolex, triptolida, Trisfen, Trivaris, TPK170, TRK530, Trocade, salicilato de trolamina, Trolovol, Trosera, Trosera D, Troycort, anticuerpo TRX1, TRX4, Trymoto, Trymoto-A, TT301, TT302, TT32, TT33, TTI314, factor de necrosis tumoral, oligonucleótido 2-  
 10 metoxietilfosforotioato del factor de necrosis tumoral, anticuerpo del factor de necrosis tumoral, factor de necrosis tumoral kinoid, oligonucleótido del factor de necrosis tumoral, superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, anticuerpo miembro 1B, oligonucleótido 1B de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, superfamilia del factor de necrosis tumoral, anticuerpo miembro 12, superfamilia del factor de necrosis tumoral, anticuerpo miembro 4, oligonucleótido de la proteína tumoral p53, anticuerpo alfa del factor de necrosis tumoral, TuNEX, TXA127, TX-RAD, 15 inhibidores de TYK2, Tysabri, ubidecarenona, Ucerasa, ulodesina, Ultiflam, Ultrafastin, Ultrafen, Ultralan, U-Nice-B, Uniplus, Unitrexate, Unizen, Uphaxicam, UR13870, UR5269, UR67767, Uremol-HC, Urigon, U-Ritis, ustekinumab, V85546, Valcib, Valcox, valdecocix, Valdez, Valdixx, Valdy, Valentac, Valoxib, Valtune, Valus AT, Valz, Valzer, Vamid, Vantal, Vantelin, inhibidor de VAP-1 SSAO, vapaliximab, metil varespladib, Varicosin, Varidasa, anticuerpo de la proteína de adhesión vascular 1, VB110, VB120, VB201, VBY285, Vectra-P, vedolizumab, Vefren, anticuerpo de VEGFR-1, 20 Veldona, veltuzumab, Vendexine, Venimmun N, Venoforte, Venoglobulin-IH, Venozel, Veral, Verax, vercirnon, verodexametazona, Vero-Kladribin, Vetazone, VGX1027, VGX750, Vibex MTX, vidofludimus, Vifenac, Vimovo, Vimultisa, Vincort, Vingraf, Vioform-HC, Vioxl, Vioxx, Virobron, visilizumab, Vivaglobin, Vivalde Plus, Vivian-A, VLST002, VLST003, VLST004, VLST005, VLST007, Voalla, voclosporina, Vokam, Vokmor, Volmáx, Volna-K, Voltadol, Voltagesic, Voltanase, Voltanec, Voltaren, Voltarile, Voltic, Voren, vorsetuzumab, Votan-SR, VR909, VRA002, VRP1008, VRS826, VRS826, 25 VT111, VT214, VT224, VT310, VT346, VT362, VTX763, Vurdon, VX30 antibody, VX467, VX5, VX509, VX702, VX740, VX745, VX745, VX850, W54011, Walacort, Walix, WC3027, Wilgraf, Winflam, Winmol, Winpred, Winsolve, Wintogeno, WIP901, Woncox, anticuerpo WSB711, anticuerpo WSB712, anticuerpo WSB735, WSB961, X071NAB, X083NAB, Xantomycin Forte, Xedenol, Xefo, Xefocam, Xenar, Xepol, X-Flam, Xibra, Xicam, Xicotil, Xifaxan, XL499, XAb5483, XAb5485, XAb5574, XAb5871, XOMA052, Xpress, XPro1595, XtendTNF, XToll, Xtra, Xylex-H, Xynofen SR, Yang Shu-IVIG, YHB14112, YM974, Youfeline, Youfenac, Yuma, Yumerol, Yuroben, piroxicam YY, Z104657A, Zacy, Zaltokin, zaltoprofeno, inhibidor de Zap70, Zeepain, Zeloxim Fort, Zema-Pak, Zempack, Zempred, Zenapax, Zenas, Zenol, Zenos, Zenoxone, Zerax, Zerocam, Zerospasm, ZFN, óxido de zinc, Zipsor, ziralimumab, Zitis, Zix-S, Zocort, Zodixam, Zoftadex, ácido zoledrónico, Zolfin, Zolterol, Zopyrin, Zoralone, ZORprin, Zortress, ZP1848, zucapsaicin, Zunovate, polisacáridos zwitteriónicos, ZY1400, Zybodyes, Zycel, Zyrofen, inhibidores de Zyrogen, Zyser, Zytrim, and Zywin-Forte. Además, los 35 fármacos antiinflamatorios, como se enumeraron anteriormente, pueden combinarse con uno o más agentes enumerados anteriormente ya sea en la presente descripción o con otros agentes conocidos en la técnica. La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

De acuerdo con la invención, la triamcinolona se administra no quirúrgicamente al espacio supracoroideo del ojo mediante 40 el uso de los dispositivos de microagujas y los métodos descritos en la presente descripción, y se usa para tratar, evitar y/o mejorar un trastorno ocular posterior en un paciente humano que lo necesita. Por ejemplo, el trastorno ocular posterior o el trastorno seleccionado de la degeneración macular (por ejemplo, degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular seca relacionada con la edad, degeneración macular exudativa relacionada con la edad, atrofia geográfica asociada con la degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular neovascular (húmeda) 45 relacionada con la edad, maculopatía neovascular y degeneración macular relacionada con la edad, degeneración macular oculta relacionada con la edad sin neovascularización coroidea clásica (CNV), enfermedad de Stargardt, degeneración macular subfoveal húmeda relacionada con la edad, y degeneración macular neovascular relacionada con la edad asociada con adhesión vítreomacular (VMA)), edema macular, edema macular diabético, uveítis, escleritis, inflamación coriorretinal, coriorretinitis, coroiditis, retinitis, retinocoroiditis, inflamación coriorretiniana focal, coriorretinitis focal, coroiditis focal, retinitis focal, retinocoroiditis focal, inflamación coriorretiniana diseminada, coriorretinitis diseminada, coroiditis diseminada, retinitis diseminada, retinocoroiditis diseminada, ciclitis posterior, enfermedad de Harada, cicatrices coriorretinianas (por ejemplo, cicatrices maculares del polo posterior, retinopatía solar), degeneración coroidea (por ejemplo, atrofia, esclerosis), distrofia coroidea hereditaria (por ejemplo, coroidermia, distrofia coroidea, atrofia girata), hemorragia y ruptura coroides, desprendimiento coroideo, desprendimiento de la retina, retinosquiasis, retinopatía 55 hipersensible, retinopatía, retinopatía del prematuro, membrana epirretiniana, degeneración retiniana periférica, distrofia retiniana hereditaria, retinitis pigmentaria, hemorragia retiniana, separación de las capas retinianas, retinopatía serosa central, glaucoma, hipertensión ocular, sospecha de glaucoma, glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado, flotadores, neuropatía óptica hereditaria de Leber, drusas del disco óptico, trastornos inflamatorios del ojo, lesiones inflamatorias en infecciones fúngicas, lesiones inflamatorias, dolor inflamatorio, enfermedades o trastornos inflamatorios de la piel, síndrome de Sjogren, oftálmico para el síndrome de Sjogren.

En una modalidad, el fármaco suministrado al espacio supracoroideo mediante el uso de los métodos no quirúrgicos descritos en la presente descripción es un antagonista de un miembro de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), por ejemplo, un fármaco que inhibe, reduce o modula la señalización y/o actividad de los receptores de PDGF (PDGFR). Por ejemplo, el antagonista de PDGF suministrado al espacio supracoroideo para el tratamiento de 65 uno o más trastornos oculares posteriores o enfermedades coroides, en una modalidad, es un aptámero anti-PDGF, un

anticuerpo anti-PDGF o un fragmento de este, un anticuerpo anti-PDGFR o un fragmento de este, o un antagonista de molécula pequeña. En una modalidad, el antagonista de PDGF es un antagonista de PDGFR $\alpha$  o PDGFR $\beta$ . En una modalidad, el antagonista de PDGF es el aptámero anti-PDGF- $\beta$  E10030, sunitinib, axitinib, sorefenib, imatinib, mesilato de imatinib, nintedanib, pazopanib HCl, ponatinib, MK-2461, dovitinib, pazopanib, crenolanib, PP-121, telatinib, imatinib, KRN 633, CP 673451, TSU-68, Ki8751, amuvatinib, tivozanib, masitinib, difosfato de motesanib, ácido diláctico de dovitinib, linifanib (ABT-869). En una modalidad, la vida media de eliminación intraocular ( $t_{1/2}$ ) del antagonista de PDGF administrado al SCS es mayor que el  $t_{1/2}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) intraocular media del antagonista de PDGF, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que la  $C_{m\acute{a}x}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. En otra modalidad, el área bajo la curva (AUC $_{0-t}$ ) intraocular media del antagonista de PDGF, cuando se administra al SCS a través de los métodos descritos en la presente descripción, es mayor que el AUC $_{0-t}$  intraocular del antagonista de PDGF, cuando se administra por vía intravítrea, intracamerar, tópica, parenteral u oral. La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

En una modalidad, el fármaco administrado no quirúrgicamente al espacio supracoroideo mediante el uso de los dispositivos y métodos descritos en la presente descripción trata, evita y/o mejora la degeneración macular del trastorno ocular posterior, o una enfermedad o trastorno asociado con la degeneración macular. En una modalidad, el método descrito en la presente descripción se usa para tratar o mejorar la degeneración macular relacionada con la edad, la degeneración macular seca relacionada con la edad, la degeneración macular exudativa relacionada con la edad, la atrofia geográfica asociada con la degeneración macular relacionada con la edad, la degeneración macular neovascular (húmeda) relacionada con la edad, la maculopatía neovascular y degeneración macular relacionada con la edad, la degeneración macular oculta relacionada con la edad sin neovascularización coroidea clásica (CNV), la enfermedad de Stargardt, la degeneración macular subfoveal húmeda relacionada con la edad o la adhesión vítreomacular (VMA) asociada con la degeneración macular neovascular relacionada con la edad en un paciente humano que necesita tratamiento.

Los ejemplos de fármacos que tratan, evitan y/o mejoran la degeneración macular que pueden administrarse al espacio supracoroideo a través de los dispositivos y métodos descritos en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a: A0003, el péptido A36, AAV2-sFLT01, ACE041, ACU02, ACU3223, ACU4429, AdPEDF, aflibercept, AG13958, aganirsén, AGN150998, AGN745, AL39324, AL78898A, AL8309B, ALN-VEG01, alprostadil, AM1101, la proteína beta amiloide, acetato de anecortave, anti-VEGFR-2 alterase, Aptocine, APX003, ARC1905, ARC1905 con Lucentis, ATG3, casete de unión a ATP, subfamilia A, gen miembro 4, ATXS10, Avastin con Visudyne, AVT101, AVT2, bertilimumab, bevacizumab con verteporfin, bevasiranib sódico; con ranibizumab, tartrato de brimonidina, BVA301, canakinumab, Cand5, Cand5 con Lucentis, CERE140, factor neurotrófico ciliar, CLT009, CNT02476, anticuerpo monoclonal de colágeno, aptámero 5 del componente del complemento (pegilado), aptámero 5 del componente del complemento (pegilado) con ranibizumab, componente del complemento C3, anticuerpo del factor B del complemento, anticuerpo del factor D del complemento, óxido de cobre con luteína, vitamina C, vitamina E, y óxido de zinc, dalantercept, DE109, bevacizumab, ranibizumab, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, acetónido de triamcinolona con verteporfina, dexametasona, dexametasona con ranibizumab y verteporfina, disitertida, oligonucleótido del transcrito 4 inducible por daño del ADN, E10030, E10030 con Lucentis, EC400, eculizumab, EGP, EHT204, células madre embrionarias, células madre humanas, anticuerpo monoclonal de endoglina, inhibidor de EphR4 RTK, receptor soluble de EphB4, ESBA1008, ETX6991, Evizon, Eyebar, EyePromise Five, Eyevi, Eylea, F200, FCFD4514S, fenretinida, acetonida de fluocinolona, acetonida de fluocinolona con ranibizumab, oligonucleótido de tirosina quinasa 1 relacionado con fms, oligonucleótido de tirosina quinasa 1 relacionado con fms con receptor el 169 de dominio de inserción de quinasa, fobretabulina trometamina, Gamunex, GEM220, GS101, GSK933776, HC31496, n-CoDeR humano, HYB676, IBI-20089 con ranibizumab (Lucentis®), iCo-008, Icon1, I-Gold, Ilaris, lluvien, lluvien con Lucentis, inmunoglobulinas, fragmentos de inmunoglobulina integrina alfa 5 beta 1, inhibidor de la integrina, luteína IRIS, I-Sense Ocushield, Isonop, isopropil unoprostone, JPE1375, JSM6427, KH902, LentiVue, LFG316, LP590, LPO1010AM, Lucentis, Lucentis con Visudine, luteína ekstra, luteína con extracto de Myrtillus, luteína con zeaxantina, M200, M200 con Lucentis, Macugen, MC1101, MCT355, mecamilamina, microplasma, motexafin lutetium, MP0112, inhibidores de la NADPH oxidasa, extracto de cartilago de tiburón de Aeterna (Arthrovas™, Neoretina™, Psovasca™), gen de neurotrofina 4, Nova21012, Nova21013, NT501, NT503, Nutri-Stulln, ocriplasma, OcuXan, Oftan Macula, Optrin, ORA102 con bevacizumab (Avastin®), P144, P17, Palomid 529, PAN90806, Panzem, inhibidores de PARP, clorhidrato de pazopanib, pegaptanib sódico, PF4523655, PG11047, piribedil, aptámero del polipéptido beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (pegilado), aptámero del polipéptido beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (pegilado) con ranibizumab, PLG101, PMX20005, PMX53, POT4, PRS055, PTK787, ranibizumab, ranibizumab con acetonida de triamcinolona, ranibizumab con verteporfina, ranibizumab con volociximab, RD27, Rescula, Retaane, células epiteliales del pigmento de la retina, RetinoStat, RG7417, RN6G, RT101, RTU007, SB267268, gen inhibidor de la serpin peptidasa, clade F, miembro 1, extracto de cartilago de tiburón, Shef1, SIR1046, SIR1076, Sirna027, sirolimus, SMTD004, Snelvit, SOD Mimetics, Soliris, sonopizumab, lactato de squalamina, ST602, StarGen, T2TrpRS, TA106, talaporfina sódica, ácido tauroursodesoxicólico, TG100801, TKI, TLCx99, TRC093, TRC105, Trivastal Retard, TT30, Ursa, ursodiol, Vangiolum, VAR10200, anticuerpo del factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento endotelial vascular B, factor de crecimiento endotelial vascular kinoid, oligonucleótido del factor de crecimiento endotelial vascular, compuestos VAST, vatalanib, antagonista de VEGF (por ejemplo, como se describe en la presente descripción), verteporfina, Visudyne, Visudyne con Lucentis y dexametasona, Visudyne con acetonida de triamcinolona, Vivis, volociximab, Votrient, XV615, zeaxantina, ZFP TF, zinc-monocisteína y Zybrestat. En una modalidad, uno o más de

los fármacos para el tratamiento de la degeneración macular descritos anteriormente se combinan con uno o más agentes enumerados anteriormente ya sea en la presente descripción o con otros agentes conocidos en la técnica. La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

5 En la presente invención, los métodos y dispositivos proporcionados en la presente descripción se usan para administrar triamcinolona o acetónida de triamcinolona al espacio supracoroideo de un ojo de un sujeto humano que necesita  
tratamiento de un trastorno ocular posterior. En una modalidad adicional, la triamcinolona o el acetónida de triamcinolona  
se administra para el tratamiento de la oftalmia simpática, la arteritis temporal, la uveítis y/u otras afecciones inflamatorias  
10 oculares posteriores. En una modalidad, la triamcinolona o el acetónida de triamcinolona se administra al espacio  
supracoroideo del ojo de un sujeto humano que necesita tratamiento para la oftalmia simpática con los métodos y  
dispositivos descritos en la presente descripción. En otra modalidad, la triamcinolona o el acetónida de triamcinolona se  
administra al espacio supracoroideo del ojo en un sujeto humano que necesita tratamiento para la arteritis temporal con  
los métodos y dispositivos descritos en la presente descripción. En aún otra modalidad, la triamcinolona o el acetónida de  
15 triamcinolona se administra al espacio supracoroideo del ojo en un sujeto humano que necesita tratamiento para la uveítis,  
con los métodos y dispositivos descritos en la presente descripción. En otra modalidad, la triamcinolona o el acetónida de  
triamcinolona se administra al espacio supracoroideo del ojo en un sujeto humano que necesita tratamiento para una o  
más afecciones inflamatorias oculares posteriores, con los métodos y dispositivos descritos en la presente descripción.  
En otra modalidad, la triamcinolona o el acetónida de triamcinolona se administra a través de uno de los métodos descritos  
20 en la presente descripción.

La composición de triamcinolona proporcionada en la presente descripción, en una modalidad, es una suspensión que  
comprende micropartículas o nanopartículas de triamcinolona o acetónida de triamcinolona. Las micropartículas, en una  
modalidad, tienen una  $D_{50}$  de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  o menos. En una modalidad adicional, la  $D_{50}$  es de  
aproximadamente 2  $\mu\text{m}$ . En otra modalidad, la  $D_{50}$  es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  o menos. Incluso en otra modalidad, la  
25  $D_{50}$  es de aproximadamente 1000 nm o menos. Las micropartículas, en una modalidad, tienen una  $D_{99}$  de  
aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  o menos. En otra modalidad, la  $D_{99}$  es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . En otra modalidad, la  $D_{99}$   
es de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  o menos, o de aproximadamente 9  $\mu\text{m}$  o menos.

En una modalidad, la triamcinolona está presente en la composición de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente  
30 400 mg/ml. En una modalidad adicional, la triamcinolona está presente en la composición de aproximadamente 2 mg/ml  
a aproximadamente 300 mg/ml. En una modalidad adicional, la triamcinolona está presente en la composición de  
aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En una modalidad adicional, la triamcinolona está presente en  
la composición de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En una modalidad adicional, la  
triamcinolona está presente en la composición de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 75 mg/ml. En una  
35 modalidad adicional, la triamcinolona está presente en la composición de aproximadamente 30 mg/ml a aproximadamente  
50 mg/ml. En una modalidad, la triamcinolona está presente en la composición a aproximadamente 10, aproximadamente  
20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45,  
aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, o aproximadamente 75 mg/ml. En una modalidad, la  
triamcinolona está presente en la composición a aproximadamente 40 mg/ml.

40 En una modalidad, la composición de triamcinolona comprende cloruro de sodio. En otra modalidad, la composición de  
triamcinolona comprende carboximetilcelulosa sódica.

En una modalidad, la composición de triamcinolona comprende micropartículas de triamcinolona. En una modalidad  
45 adicional, la composición comprende polisorbato 80. En otra modalidad, la composición de triamcinolona comprende uno  
o más de  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ , acetato de sodio y citrato de sodio. En una modalidad, la composición comprende polisorbato 80  
a un % en peso/volumen de 0,02 % o aproximadamente 0,02 %, 0,015 % o aproximadamente 0,015 %.

En una modalidad, el pH de la composición es de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,5. En una modalidad  
50 adicional, el pH de la composición es de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 8,0. En aún otra modalidad adicional,  
el pH de la composición es de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,5

En otro aspecto, que no se reivindica, la presente invención proporciona un método para diagnosticar a un paciente por  
una enfermedad coroidea. En una modalidad, el método comprende la administración de un agente de diagnóstico de  
55 enfermedad coroidea al SCS de uno o ambos ojos del paciente, la visualización del agente de diagnóstico y la  
determinación que se basa en la visualización de si el paciente tiene la enfermedad coroidea. En una modalidad adicional,  
el agente de diagnóstico se administra al SCS de uno o ambos ojos del paciente a través de una de las microagujas  
descritas en la presente descripción.

En una modalidad, que no se reivindica, se proporciona un método para diagnosticar a un paciente por una enfermedad  
60 coroidea. El método comprende la administración al SCS de uno o ambos ojos del paciente, de una molécula de verde  
de indocianina (ICG). La molécula de ICG se estimula por la absorción de luz infrarroja en el intervalo de aproximadamente  
790 nm a aproximadamente 805 nm. La molécula de ICG permite la visualización de las vasculaturas coroidaeas. En una  
modalidad, se proporciona un diagnóstico positivo de una enfermedad coroidea cuando se visualizan vasos polipoidales  
65 pulsátiles en la mácula. En una modalidad adicional, la enfermedad coroidea es PCV.

En una modalidad, como se proporcionó anteriormente, uno o más fármacos proporcionados en la presente descripción se administran al espacio supracoroideo del ojo de un paciente que lo necesita, para el tratamiento de uno o más trastornos oculares posteriores, mediante el uso de los dispositivos de microagujas y los métodos descritos en la presente descripción, que tratan, evitan y/o mejoran la fibrosis en el segmento posterior del ojo (por ejemplo, mielofibrosis, fibrosis en la nefropatía diabética, fibrosis quística, cicatrización y fibrosis de la piel).

En una modalidad, que no se reivindica, como se proporcionó anteriormente, uno o más fármacos proporcionados en la presente descripción se administran al espacio supracoroideo del ojo de un paciente que lo necesita, para el tratamiento de la enfermedad coroidea, mediante el uso de los dispositivos de microagujas y los métodos descritos en la presente descripción para trata, evitar y/o mejorar la distrofia coroidea.

En una modalidad, un fármaco que trata, evita y/o mejora la fibrosis se usa junto con los dispositivos y los métodos descritos en la presente descripción y se administra al espacio supracoroideo del ojo. En una modalidad adicional, el fármaco es interferón gamma 1b (Actimmune®) con pirfenidona, ACUHTR028, AlphaVBeta5, aminobenzoato de potasio, amiloide P, ANG1122, ANG1170, ANG3062, ANG3281, ANG3298, ANG4011, Anti-CTGF RNAi, Aplidin, extracto de Astragalus membranaceus con salvia y Schisandra chinensis, bloqueador de la placa aterosclerótica, Azol, AZX100, BB3, anticuerpo del factor de crecimiento del tejido conectivo, CT140, danazol, Esbriet, EXC001, EXC002, EXC003, EXC004, EXC005, F647, FG3019, fibrocorina, folistatina, FT011, inhibidores de glectina-3, GKT137831, GMCT01, GMCT02, GRMD01, GRMD02, GRN510, Heberon Alfa R, interferón alfa-2b, interferón gamma-1b con pirfenidona, ITMN520, JKB119, JKB121, JKB122, KRX168, antagonista del receptor de LPA1, MGN4220, MIA2, oligonucleótido de microRNA 29a, MMI0100, noscapina, PBI4050, PBI4419, inhibidor de PDGFR, PF-06473871, PGN0052, Pirespa, Pirfenex, pirfenidona, plitidepsin, PRM151, Px102, PYN17, PYN22 con PYN17, Relivergen, proteínas de fusión rhPTX2, RXI109, secretina, STX100, inhibidor de TGF-beta, factor de crecimiento transformante, oligonucleótido del receptor beta 2, VA999260 o XV615. En una modalidad, uno o más de los fármacos para el tratamiento de la fibrosis descritos anteriormente se combinan con uno o más agentes enumerados anteriormente ya sea en la presente descripción o con otros agentes conocidos en la técnica. La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

En una modalidad, un fármaco que trata, evita y/o mejora el edema macular diabético se usa junto con los dispositivos y métodos descritos en la presente descripción y se administra al espacio supracoroideo del ojo. En una modalidad adicional, el fármaco es AKB9778, bevasiranib sódico, Cand5, fenofibrato de colina, Cortiject, oligonucleótido de c-raf 2-metoxietilfosforotioato, DE109, dexametasona, oligonucleótido del transcritto 4 que induce daño en el ADN, FOV2304, iCo007, KH902, MP0112, NCX434, Optina, Ozurdex, PF4523655, SAR1118, sirolimus, SK0503 o TriLipix. En una modalidad, uno o más de los fármacos para el tratamiento del edema macular diabético descritos anteriormente se combinan con uno o más agentes enumerados anteriormente ya sea en la presente descripción o con otros agentes conocidos en la técnica. La invención solo abarca formulaciones farmacéuticas que comprenden triamcinolona.

En una modalidad, un fármaco que trata, evita y/o mejora el edema macular se usa junto con los dispositivos y los métodos descritos en la presente descripción y se administra al espacio supracoroideo del ojo. En una modalidad adicional, el fármaco se administra al espacio supracoroideo de un sujeto humano que necesita tratamiento de un trastorno ocular posterior o enfermedad coroidea a través de una microaguja hueca. En una modalidad, el fármaco es denufosol tetrasódico, dexametasona, ecallantida, pegaptanib sódico, ranibizumab o triamcinolona. Además, los fármacos administrados a los tejidos oculares mediante el uso de los dispositivos de microagujas y los métodos descritos en la presente descripción que tratan, evitan y/o mejoran el edema macular, como se enumeró anteriormente, pueden combinarse con uno o más agentes enumerados anteriormente ya sea en la presente descripción o con otros agentes conocidos en la técnica.

En una modalidad, un fármaco que trata, evita y/o mejora la hipertensión ocular se usa junto con los dispositivos y los métodos descritos en la presente descripción y se administra al espacio supracoroideo del ojo. En una modalidad adicional, el fármaco es 2-MeS-beta gamma-CCI2-ATP, acetadiazol, acetazolamida, Aristomol, Arteoptic, AZD4017, Betalmic, clorhidrato de betaxolol, Betimol, Betoptic S, Brimodin, Brimonal, brimonidina, tartrato de brimonidina, Brinidin, Calte, clorhidrato de carteolol, Cosopt, CS088, DE092, DE104, DE111, dorzolamida, clorhidrato de dorzolamida, clorhidrato de dorzolamida con maleato de timolol, droptimol, fortinol, glauamol, Hypadil, ismotic, isopropil unoproston, isosorbide, Latalux, latanoprost, Latanoprost con maleato de timolol, clorhidrato de levobunolol, Lotensin, Mannigen, manitol, metipranolol, mifepristona, Mikelan, Minims metipranolol, Mirol, nipradilol, Nor Tenz, Ocupress, olmesartán, Ophtalol, nitrato de pilocarpina, Piobaj, Rescula, RU486, Rysmon TG, SAD448, Saflutan, Shemol, Taflotán, tafluprost, tafluprost con timolol, Thiaboot, Timocomod, timolol, Timolol Actavis, hemihidrato de timolol, maleato de timolol, Travast, travoprost, Unilat, Xalacom, Xalatan o Zomilol. Además, los fármacos administrados al espacio supracoroideo mediante el uso de los dispositivos de microagujas y los métodos descritos en la presente descripción que tratan, evitan y/o mejoran la hipertensión ocular, como se enumera anteriormente, se pueden combinar con uno o más agentes enumerados anteriormente ya sea en la presente descripción o con otros agentes conocido en la técnica.

El fármaco administrado al espacio supracoroideo a través de los métodos no quirúrgicos descritos en la presente descripción, está presente como una formulación farmacéutica. La "formulación farmacéutica" en una modalidad, es una solución o suspensión acuosa, y comprende una cantidad eficaz del fármaco. Por consiguiente, en algunas modalidades, la formulación farmacéutica es una formulación farmacéutica fluida. La "formulación farmacéutica" es una formulación de

un fármaco, que típicamente incluye uno o más materiales excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. El término "excipiente" se refiere a cualquier ingrediente no activo de la formulación destinado a facilitar la manipulación, la estabilidad, la dispersabilidad, la humectabilidad, la cinética de liberación, y/o la inyección del fármaco. En una modalidad, el excipiente puede incluir o consistir en agua o solución salina.

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

35 Las micropartículas y nanopartículas pueden o no tener forma esférica. Las "microcápsulas" y las "nanocápsulas" se definen como micropartículas y nanopartículas que tienen una cubierta externa que rodea un núcleo de otro material. El núcleo puede ser líquido, gel, sólido, gaseoso o una combinación de estos. En un caso, la microcápsula o nanocápsula puede ser una "microburbuja" o "nanoburbuja" que tiene una cubierta externa que rodea un núcleo de gas, en donde el fármaco se dispone en la superficie de la cubierta externa, en la propia cubierta externa, o en el núcleo. (Las microburbujas y las nanoburbujas pueden responder a las vibraciones acústicas como se conoce en la técnica para el diagnóstico o reventar la microburbuja para liberar su carga útil en/dentro de un sitio seleccionado de tejido ocular). Las "microesferas" y las "nanoesferas" pueden ser esferas sólidas, pueden ser porosas e incluyen una estructura en forma de panal o esponja formada por poros o huecos en un material de matriz o carcasa, o pueden incluir múltiples huecos discretos en un material de matriz o carcasa. Las micropartículas o nanopartículas pueden incluir además un material de matriz. El material de la cubierta o matriz puede ser un polímero, un aminoácido, un sacárido, u otro material conocido en la técnica de la microencapsulación.

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

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

60 En otra modalidad, la formulación farmacéutica es una que experimenta un cambio de fase tras la administración. Por ejemplo, una formulación farmacéutica líquida puede inyectarse a través de microagujas huecas en el espacio supracoroideo, donde después gelifica y el fármaco difunde desde el gel para una liberación controlada.

65 Como se describió anteriormente, los fármacos administrados al espacio supracoroideo a través de los métodos descritos en la presente descripción, es decir, para el tratamiento de uno o más trastornos oculares posteriores, pueden administrarse con uno o más fármacos adicionales. El o los fármacos adicionales, en una modalidad, están presentes en la misma formulación que el primer fármaco que trata el trastorno ocular posterior o el fármaco que trata la enfermedad

coroidea. En otra modalidad, el o los fármacos adicionales se administran por vía intravítrea, oral, tópica o parenteral al sujeto humano que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior o la enfermedad coroidea. En una modalidad, se administra un antagonista de VEGF al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano que necesita tratamiento de un trastorno ocular posterior o enfermedad coroidea a través de uno de los métodos descritos en la presente descripción, junto con un antagonista de PDGF. El antagonista de PDGF se administra, por ejemplo, intravítreamente o al espacio supracoroideo. En otra modalidad, se administra un antagonista de PDGF al espacio supracoroideo del ojo de un sujeto humano a través de los métodos descritos en la presente descripción, junto con un antagonista de VEGF. El antagonista de PDGF y el antagonista de VEGF pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones separadas.

Además del suministro supracoroideo, el uno o los fármacos adicionales suministrados al sujeto humano pueden administrarse mediante administración intravítrea (IVT) (por ejemplo, inyección intravítrea, implante intravítreo o gotas para los ojos). Los métodos de administración IVT son bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de fármacos que pueden administrarse a través de IVT incluyen, pero no se limitan a: A0003, A0006, Acedolona, AdPEDF, aflibercept, AG13958, aganirsén, AGN208397, AKB9778, AL78898A, amiloide P, terapia génica con inhibidor de la angiogénesis, ARC1905, Aurocort, bevasiranib sódico, brimonidina, tartrato de brimonidina, bromfenaco sódico, Cand5, CERE140, Ciganclor CLT001, CLT003, CLT004, CLT005, aptámero del componente 5 del complemento (pegilado), anticuerpo del factor D del complemento, Cortiject, oligonucleótido de c-raf 2-metoxietilfosforotioato, ciclosporina, triamcinolona, DE109, denufosol tetrasódico, dexametasona, fosfato de dexametasona, disitertide, oligonucleótido del transcrito 4 inducible por daños del ADN, E10030, ecalantida, EG3306, Eos013, ESBA1008, ESBA105, Eylea, FCFD4514S, acetona de fluocinolona, oligonucleótido de tirosina quinasa 1 relacionado con fms, fomivirsén sódico, fosbretabulina trometamina, FOV2301, FOV2501, ganciclovir, ganciclovir sódico, GS101, GS156, hialuronidasa, IBI20089, iCo007, lluvien, INS37217, Isonop, JSM6427, Kalbitor, KH902, lerdelimumab, LFG316, Lucentis, M200, Macugen, Makyueido, Microplasmin, MK0140, MP0112, NCX434, gen de la neurotrofina 4, OC10X, ocriplasma, ORA102, Ozurdex, P144, P17, Palomid 529, clorhidrato de pazopanib, pegaptanib sódico, inhibidores de calicreína plasmática, aptámero del polipéptido del factor de crecimiento derivado de plaquetas (pegilado), POT4, PRM167, PRS055, QPI1007, ranibizumab, resveratrol, retilona, gen de la proteína de 65kDa específica del epitelio del pigmento de la retina, Retisert, factor de viabilidad de los conos derivado de los bastones, terapia génica RPE65, terapia génica RPGR, RTP801, Sd-rxRNA, gen inhibidor de la serpin peptidasa, clade F, miembro 1, Sirna027, sirolimus, sonepcizumab, SRT501, STP601, TG100948, Trabio, triamcinolona, acetona de triamcinolona, Trivaris, anticuerpo del factor de necrosis tumoral, VEGF/rGel-Op, verteporfina, Visudyne, Vitrasere, Vitrate, volociximab, Votrient, XG102, Xibrom, XV615 y Zybrestat. Por consiguiente, los métodos de la presente invención incluyen la administración IVT de uno o más de los fármacos enumerados anteriormente en combinación con uno o más fármacos descritos en la presente descripción administrados al espacio supracoroideo mediante el uso del dispositivo de microagujas descrito en la presente descripción.

### 35 EJEMPLOS

Los ejemplos que usan una formulación farmacéutica que comprende triamcinolona son de acuerdo con la invención.

La presente invención puede ilustrarse adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos ejemplos, como las modalidades descritas anteriormente, son ilustrativos y no deben interpretarse como que restringen el alcance de la invención de ninguna manera.

#### Materiales y Métodos

45 A menos que se especifique lo contrario, ojos enteros de conejo (Pel-Freez Biologicals, Rogers, AR), ojos de cerdo (Sioux-Preme Packing, Sioux Center, IA) y ojos humanos (Georgia Eye Bank, Atlanta, GA), todos con el nervio óptico unido, se enviaron en hielo y se almacenaron húmedos a 4 °C hasta de 3 días. Antes de su uso, se permitió que los ojos alcanzaran la temperatura ambiente y se eliminó la grasa y la conjuntiva para exponer la esclerótica.

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

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

Se construyó un molde acrílico personalizado, con forma para ajustarse a un ojo completo, para mantener el ojo firme y se usó para todos los experimentos (**Figura 7B**). Se insertó un catéter a través del nervio óptico en el vítreo y se conectó a una botella de BSS Plus elevada a una altura para generar una presión ocular interna (18 o 36 mm Hg). Se aplicó succión a un canal dentro del molde para mantener estable la superficie externa del ojo durante la inserción y manipulación de la microaguja. Cada microaguja se llenó previamente con un volumen deseado del material a inyectar. La microaguja se colocó en el soporte del dispositivo a una longitud de microaguja establecida, se unió al micromanipulador y se conectó a la fuente de presión constante. Después se insertaron las microagujas perpendiculares al tejido de la esclerótica 5-7 mm por detrás del limbo. Se aplicó una presión establecida para inducir la infusión. Se permitieron treinta segundos para observar si comenzaba la infusión de la solución. Si se produce la infusión, la presión se detiene inmediatamente después de la inyección del volumen especificado. Si la observación visual del material inyectado muestra localización en el espacio supracoroideo, la inyección se considera un éxito. Si la infusión no ha comenzado dentro de ese período de tiempo, entonces la presión aplicada se detiene y la aguja se retrae. Esto se considera una administración fallida.

Los ojos a los que se les tomarán imágenes mediante microscopía se separan de la configuración unos minutos después de que se completa el suministro. Los ojos se colocan en acetona o isopentano mantenidos en hielo seco o nitrógeno líquido, lo que provoca que el ojo se congele completamente minutos después de la colocación. El ojo congelado se retira del líquido y las porciones del ojo se cortan a mano mediante el uso de una cuchilla de afeitar para obtener imágenes del material inyectado. Las imágenes se realizaron con un microscopio estereoscópico mediante el uso de óptica de campo claro y fluorescencia (modelo SZX12, Olympus America, Center Valley, PA). Las porciones que contienen la esclerótica, la coroides y la retina se colocan en medios de temperatura de corte óptima (Sakura Finetek, Torrance, CA) y se congelan en hielo seco o nitrógeno líquido. Estas muestras se crioseccionaron a 10-30  $\mu\text{m}$  de espesor (Microm Cryo-Star HM 560MV, Walldorf, Alemania) y se tomaron imágenes por microscopía de campo claro y fluorescencia (Nikon E600, Melville, NY) para determinar la ubicación del material inyectado en el ojo. Las imágenes se agrupan según sea necesario mediante el uso del programa Adobe Photoshop (Adobe Systems, San José, CA).

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

Ejemplo 1. Administración de un compuesto modelo al espacio supracoroideo mediante el uso de una microaguja hueca

La sulforodamina B fluorescente roja se usó como un compuesto modelo y se inyectó en ojos de cerdo ex vivo mediante el uso de una microaguja hueca única insertada justo en la base de la esclerótica para dirigirse al espacio supracoroideo. Una imagen microscópica de campo claro de la sección transversal sagital de un ojo de cerdo sin tratar, que se muestra en la Figura 8A y 8B (barra de escala: 500  $\mu\text{m}$ ), se tomó tanto antes como después de la inyección de 35  $\mu\text{l}$  de sulforodamina B. El tejido ocular normal (Figura 8A) puede distinguirse para identificar la esclerótica, la coroides, la retina y el humor vítreo. Después de la infusión del compuesto modelo (Figura 8B), la solución de sulforodamina puede observarse justo debajo de la esclerótica y por encima de la coroides en el espacio supracoroideo, lo que confirma que la solución se inyectó y difundió dentro del espacio supracoroideo desde el sitio de inyección inicial. Pudieron inyectarse volúmenes de hasta 35  $\mu\text{l}$  sin fugas, pero se perdieron volúmenes más grandes por las aberturas en la superficie del ojo donde las venas de vórtice se unirían in vivo. Sin embargo, experimentos posteriores en cerdos y conejos in vivo demostraron una administración supracoroidea de hasta 100  $\mu\text{l}$  sin fugas a través de estas aberturas (datos no mostrados).

Ejemplo 2. Administración de partículas al espacio supracoroideo mediante el uso de microagujas huecas

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

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

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

Se utilizó tomografía microcomputarizada (µCT) para obtener imágenes de la difusión circunferencial y la localización del material inyectado en el espacio supracoroideo en tres dimensiones mediante el uso de un método no invasivo. Después de inyectar 35 µl de partículas del agente de contraste sulfato de bario de 1 µm de diámetro en el espacio supracoroideo de un ojo de cerdo, las imágenes en sección transversal mostraron las partículas distribuidas como una tira blanca delgada que rodea justo debajo del borde exterior del ojo, es decir, justo debajo de la esclerótica (Figura 10A). Este perfil es característico del suministro supracoroideo y es similar a los resultados de las imágenes de fluorescencia. La reconstrucción tridimensional de estas imágenes de sección transversal mostró la difusión de las partículas en el segmento posterior del ojo (Figura 10B, barra de escala: 5 mm). La difusión de las partículas tenía un radio de aproximadamente 5 mm, aunque se distribuía asimétricamente alrededor del sitio de la inyección, y cubría un área aproximada de 70 mm<sup>2</sup> (que representa el 7 % del área de la superficie de la parte posterior del ojo). Esto confirmó adicionalmente la capacidad de las microagujas para que las partículas difundan sobre una porción significativa del segmento posterior del ojo al dirigirse al espacio supracoroideo.

Ejemplo 3. Efecto de los parámetros operativos en el suministro de partículas al espacio supracoroideo

Se inyectaron partículas de 20, 100, 500 y 1000 nm de diámetro en ojos de cerdo ex vivo mediante el uso de un intervalo de diferentes longitudes de microagujas y presiones de infusión para determinar la tasa de éxito de el suministro supracoroideo. Un intento de inyección se consideró completamente exitoso (inyección completa de 25 µl de la suspensión de partículas en el espacio supracoroideo) o completamente fallido (incapacidad para inyectarse). No se observaron inyecciones parciales. El efecto de la presión de infusión y la longitud de la microaguja sobre la tasa de éxito del suministro supracoroideo de partículas se muestra para partículas de 20 nm (Figura 11A), 100 nm (Figura 11B), 500 nm (Figura 11C), y 1000 nm (Figura 11D) en ojos de cerdo.

La tasa de éxito aumentó con una mayor presión de infusión y con una mayor longitud de microagujas (ANOVA, p < 0,05). Para las partículas de 20 nm (Figura 11A), se logró el 100 % de inyecciones exitosas mediante el uso de una presión de 250 kPa en todas las longitudes de microagujas. Para las partículas de 100 nm (Figura 11B), los efectos de la presión se estabilizaron de manera similar a 250 kPa y se logró un éxito del 100 % en todos, excepto en la longitud de microagujas más corta (700 µm). Para las partículas más grandes (500 y 1000 nm) (Figura 11C y 11D, respectivamente), los efectos de la presión generalmente se estabilizaron a 300 kPa y la tasa de éxito disminuyó significativamente para las microagujas más cortas. Sin desear estar atados a ninguna teoría, se cree que las longitudes de microagujas cortas inyectan dentro de la esclerótica, de modo que las partículas deben ser forzadas a través de una porción de la esclerótica para alcanzar el espacio supracoroideo. Las partículas más pequeñas (20 y 100 nm) pueden forzarse más fácilmente a través de una porción de la esclerótica para alcanzar el espacio supracoroideo porque la separación de los haces de fibras de colágeno en la esclerótica es del orden de 300 nm. Sin embargo, las partículas más grandes (500 y 1000 nm) tienen más dificultad para atravesar esta barrera anatómica, de modo que la presión de infusión se convierte en un parámetro más importante y la tasa de éxito de la inyección disminuye significativamente.

Se realizó una comparación estadística de las tasas de inyección de partículas de diferentes tamaños a diferentes longitudes de microagujas mediante el uso de ANOVA y se resume en la siguiente tabla. Se consideró que la significación fue p < 0,05 y se indicó con un asterisco (\*).

	<b>Longitud de microagujas</b>	<b>20 contra 100 nm</b>	<b>100 contra 500 nm</b>	<b>500 contra 1000 nm</b>	<b>20 contra 1000 nm</b>
	700 µm	0,02*	0,02*	0,09	0,02*
	800 µm	0,37	0,00*	0,10	0,01*
	900 µm	0,18	0,03*	0,18	0,03*
	1000 µm	0,18	0,37	0,21	0,18

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

Sin desear estar atados a ninguna teoría en particular, lo anterior sugirió además que las partículas de 20 y 100 nm pueden difundirse dentro de la esclerótica, así como también en el espacio supracoroideo, mientras que las partículas de 500 y 1000 nm deberían ubicarse exclusivamente en el espacio supracoroideo. La difusión de las partículas de 20 nm (Figura 12A) se comparó con la difusión de las partículas de 1000 nm (Figura 12B) en las mismas condiciones. Como se esperaba, las partículas más pequeñas exhibieron una difusión significativa en la esclerótica, así como en el espacio supracoroideo. Por el contrario, las partículas más grandes se relegaron principalmente al espacio supracoroideo y se excluyeron en gran medida de la esclerótica. Esta ubicación de las partículas grandes fue consistente con los resultados mostrados en la Figura 11.

De este modo, se inyectaron de forma fiable partículas de 20 y 100 nm mediante el uso de una longitud mínima de microagujas de 800  $\mu\text{m}$  y una presión mínima de 250 kPa. Para suministrar partículas de 500 y 1000 nm, se requirió una longitud de microagujas mínima de 1000  $\mu\text{m}$  y una presión mínima de 250 - 300 kPa.

#### Ejemplo 4. Efecto de la presión intraocular en el suministro de partículas al espacio supracoroideo

La presión intraocular (IOP) es la presión interna dentro del ojo que mantiene el ojo inflado. Proporciona una contrapresión que puede contrarrestar la presión de infusión. Para evaluar el efecto de la presión intraocular en el suministro de partículas al espacio supracoroideo, se inyectaron partículas de 1000 nm a dos niveles diferentes de IOP, 18 y 36 mmHg. El efecto de la presión de infusión y la longitud de la microaguja sobre la tasa de éxito del suministro supracoroideo de partículas de 1000 nm a niveles simulados de IOP de 18 mmHg y 36 mmHg se muestra en la Figura 13A y la Figura 13B, respectivamente. La tasa de éxito de suministro generalmente aumentó con un aumento de la IOP. Notablemente, a una IOP normal, no se suministraron partículas a la presión de infusión más baja (150 kPa) o mediante el uso de las microagujas más cortas (700  $\mu\text{m}$ ) y solo las microagujas más largas (1000  $\mu\text{m}$ ) lograron una tasa de éxito del 100 % a la presión de infusión más alta (300 kPa) (Figura 13A). Por el contrario, a una IOP elevada, las partículas a veces se suministraron a la presión de infusión más baja y mediante el uso de las microagujas más cortas, y se logró una tasa de éxito del 100 % mediante el uso de microagujas de 900 y 1000  $\mu\text{m}$  a la presión de infusión más alta (Figura 13B).

Sin desear estar atado a ninguna teoría, se cree que el efecto principal de la IOP elevada es hacer que la superficie de la esclerótica sea más firme, lo que reduce la deflexión de la superficie del tejido durante la inserción de la microaguja y, de esta manera, aumenta la profundidad de penetración en la esclerótica para una microaguja de una longitud dada. Aunque la profundidad de inserción de las microagujas no se midió directamente, estos resultados sugieren que la inserción de las microagujas puede ser más eficaz a una IOP elevada porque las microagujas se insertan más profundamente en la esclerótica y, de esta manera, aumentan la tasa de éxito de la infusión.

#### Ejemplo 5. Suministro del compuesto modelo al espacio supracoroideo en modelos animales vivos

El suministro de una molécula fluorescente (fluoresceína de sodio) al espacio supracoroideo se evaluó mediante el uso de conejos de acuerdo con protocolos experimentales de animales vivos aprobados. Se tomó una exploración unidimensional del ojo (a través de la línea de visión) dentro de los primeros cinco minutos después de la inyección para determinar la dispersión de la molécula fluorescente en el ojo (Figura 14). El eje y indica la intensidad fluorescente (es decir, la concentración) y el eje x representa la posición en el ojo desde el frente (160) hacia atrás (0). De este modo, los resultados ilustran que dentro de los primeros 5 minutos después de la inyección, la fluoresceína ya había fluido a través del espacio supracoroideo hacia la parte posterior del ojo, quedando algo en el sitio de inserción inicial.

Se tomaron exploraciones similares para evaluar la velocidad de eliminación de fluoresceína del espacio supracoroideo a lo largo del tiempo (Figura 15). La intensidad fluorescente se midió en dos regiones del ojo (el espacio supracoroideo y la región vítrea media) a lo largo del tiempo. Los resultados ilustran que la mayor parte del material inyectado permanece en el espacio supracoroideo sin pasar a la región vítrea media y que el material se eliminó sustancialmente del espacio supracoroideo en 24 horas.

#### Ejemplo 6. Suministro de partículas al espacio supracoroideo en modelos animales vivos

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

Las partículas más pequeñas (Figura 16) se suministraron exitosamente al espacio supracoroideo y permanecieron en el espacio supracoroideo durante al menos 35 días. Las partículas más grandes (Figura 17) también se suministraron exitosamente al espacio supracoroideo y permanecieron en el espacio supracoroideo durante al menos 24 días. Notablemente, tanto las partículas más pequeñas como las más grandes estaban bien ubicadas como lo indica el bajo nivel de fluorescencia en la región vítrea media.

Ejemplo 7. Formulaciones de triamcinolona para su suministro al espacio supracoroideo

La triamcinolona se suministra al espacio supracoroideo mediante el uso de los métodos y dispositivos proporcionados en la presente descripción. La formulación de triamcinolona, en una modalidad, se selecciona de una de las siguientes tres formulaciones.

Ingrediente	Formulación A	Formulación B	Formulación C	Formulación D	Formulación E
Acetonida de triamcinolona	40 mg/ml				
Tamaño de partícula	D <sub>50</sub> : ~2 µm)	D <sub>50</sub> : ~2 µm			
	D <sub>99</sub> : <10 µm				
Cloruro de sodio	0,64 % p/v				
carboximetilcelulosa sódica	0,5 % p/v				
polisorbato 80	0,02 % p/v	0,015 % p/v	≥ 0,015 % w/v	0,015 % p/v	0,02 % p/v
NaOH/HCl	Ajuste a pH 6,0-7,5				
KCl	0,075 % p/v				
CaCl <sub>2</sub> (dihidratado)	0,048 % p/v				
MgCl <sub>2</sub> (hexahidratado)	0,030 % p/v				
acetato sódico (trihidratado)	0,39 % p/v				
citrato de sodio (deshidratado);	0,17 % p/v				

Ejemplo 8. Comparación de la cantidad total de acetona de triamcinolona suministrada a través de la administración supracoroidea o intravítrea

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

El día 0, los conejos pigmentados se inyectaron con inyecciones supracoroideas intravítreas o bilaterales de 2 mg/100 µl de TA Triesence® (TA; Alcon Labs). Las inyecciones intravítreas se realizaron mediante el uso de una aguja de 30 g (Becton-Dickinson) y las inyecciones supracoroideas mediante el uso de una microaguja de 33 g y 750 µm. La cantidad residual de TA presente en la unidad de jeringa/aguja después de la inyección se determinó mediante RP-HPLC. Las observaciones clínicas, la biomicroscopía con lámpara de hendidura con puntuación de McDonald-Shadduck, la evaluación de la presión intraocular (IOP), la electroretinografía (ERG) y la exposición sistémica se evaluaron hasta 120 días después de la dosis. Los animales se sacrificaron a los 30 minutos, 7 días, 30 días, 60 días, y 120 días para las observaciones macroscópicas, toxicocinéticas oculares e histopatología ocular.

Como se demuestra en la Figura 19A, la TA se retuvo más tiempo en el ojo después de la administración al SCS que después de la administración intravítrea. En promedio, la t<sub>1/2</sub> del fármaco administrado por vía intravítrea fue de 13,3 días, mientras que el fármaco suministrado al SCS tuvo una t<sub>1/2</sub> de 39,8 días.

Además, el fármaco que se suministró al SCS se dirigió a la parte posterior del ojo, es decir, el segmento posterior del ojo. La Figura 19B muestra que se encontró una mayor concentración de TA en la coroides y la retina cuando el fármaco se administró al SCS. La administración al SCS no solo dirigió el fármaco a la porción posterior del ojo, sino que también limitó la cantidad de fármaco encontrado en las porciones anteriores, como el cristalino y el líquido vítreo. Cuando el fármaco se administró por vía intravítrea, se observó lo contrario: las concentraciones más altas del fármaco se encontraron en el vítreo, con dosis más bajas en la coroides y la retina. Las concentraciones más altas de TA en la parte anterior del ojo después de la administración intravítrea también se muestran en la Figura 19C. Esta figura muestran que la relación de TA administrada por vía intravítrea fue de aproximadamente 1:1 para cristalino:coroides y cristalino:retina, mientras que la relación de TA suministrada al SCS fue mucho menor.

Estos datos muestran que la administración de TA al SCS en lugar de por vía intravítrea da como resultado una vida media más larga de la TA en el ojo, y un mejor direccionamiento de la TA a la parte posterior del ojo. La administración de TA al SCS mediante el uso de una microaguja también muestra un perfil de seguridad favorable sin inflamación marcada, edema, apoptosis, o necrosis en ningún momento. Finalmente, la administración de Triesence® en el espacio supracoroideo mediante el uso de una microaguja suministró aproximadamente la misma dosis total de TA que una inyección intravítrea estándar en este modelo.

Ejemplo 9. Microinyección supracoroidea de acetónida de triamcinolona en el conejo blanco de Nueva Zelanda

En este estudio, la tolerabilidad ocular y la toxicocinética de la administración supracoroidea de acetónida de triamcinolona (TA) mediante el uso de una microaguja en un estudio GLP en el conejo blanco de Nueva Zelanda.

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

**Tabla 1. Resultados de los exámenes oftalmológicos**

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

\* Defecto anatómico no relacionado con la administración

**Tabla 2, Resultados de la electroretinografía**

Nivel de dosis (mg de TA/ojo)	Tiempo	# de ojos	Protocolo	Escotópico			
				OdB onda A		OdB onda B	
				Ojo derecho e izquierdo		Ojo derecho e izquierdo	
				Media	SD	Media	SD
0	Inicial	60	Tiempo (ms)	11,7	0,7	42,5	8,7
			Amplitud (µV)	-126,4	27,1	273,7	68,6

Nivel de dosis (mg de TA/ojo)	Tiempo	# de ojos	Protocolo	Escotópico			
				OdB onda A		OdB onda B	
				Ojo derecho e izquierdo		Ojo derecho e izquierdo	
				Media	SD	Media	SD
0	Día 1	60	Tiempo (ms)	11,7	0,9	42,4	8,2
			Amplitud (µV)	-121	25,8	255,2	57
	Semana 13	20	Tiempo (ms)	11,7	0,6	41,9	8,2
			Amplitud (µV)	-101,1	11	248,1	60,2
3,2	Inicial	60	Tiempo (ms)	11,6	0,8	42,1	8,5
			Amplitud (µV)	-133,2	24,5	285,8	59,5
	Día 1	60	Tiempo (ms)	11,4	0,8	47,5	6,7
			Amplitud (µV)	-132	22,2	276,5	58,7
	Semana 13	20	Tiempo (ms)	11,7	0,6	51,1	1,1
			Amplitud (µV)	-132,6	17,2	299,8	72,8
5,2	Inicial	60	Tiempo (ms)	11,7	0,6	42,3	8,7
			Amplitud (µV)	-137,3	22,1	286,4	60,5
	Día 1	60	Tiempo (ms)	11,4	0,7	43,1	8,4
			Amplitud (µV)	-130,8	21,2	265,7	48,2
	Semana 13	20	Tiempo (ms)	12,6	3,3	45,7	8,6
			Amplitud (µV)	-117,1	44,5	264,6	90,1

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

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

Tiempo	Nivel de dosis (mg de TA/ojo)	0		3.2		5.2	
		M:15	F:15	M:25	F:15	M:25	F:15
Día 1	Células inflamatorias subepiteliales conjuntivales	4	3	3	-	2	3
	Adelgazamiento epitelial corneal	2	1	3	2	3	1
	Edema del proceso ciliar	5	4	4	4	4	5
	Vasos coroides dilatados	-	-	-	-	-	-

Tabla 3. Resultados de histopatología							
Tiempo	Nivel de dosis (mg de TA/ojo)	0		3.2		5.2	
	# de animales	M:15	F:15	M:25	F:15	M:25	F:15
Día 1	Células inflamatorias en el SCS	-	-	5	4	5	5
	TA en el SCS	-	-	5	5	4	5
	Área pequeña de daño retiniano*	-	1	-	-	-	1
Semana 13	Células inflamatorias subepiteliales conjuntivales	-	-	-	-	-	-
	Adelgazamiento epitelial corneal	-	-	-	-	-	-
	Edema del proceso ciliar	3	3	3	1	1	3
	Vasos coroideos dilatados	-	-	-	1	1	-
	Células inflamatorias en el SCS	-	-	-	-	-	-
	TA en el SCS	-	-	-	-	-	-
	Área pequeña de daño retiniano*	-	-	-	1	-	-
*atribuido a la inserción de la aguja							

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

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

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

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

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

En este estudio, se evaluaron las farmacocinéticas (PK) ocular y sistémica de la acetona de triamcinolona (TA) en el conejo blanco de Nueva Zelanda después de la inyección intravítrea (IVT) o la administración al espacio supracoroideo (SCS) mediante el uso de una microaguja hueca.

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

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

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

No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento o el método de administración. La TA en plasma alcanzó su punto máximo en el día 1 a 4 ng/ml en ambos grupos, y la TA fue cuantificable en todas las matrices oculares hasta el día 91. Después de la inyección al SCS, los valores de la  $C_{máx}$  y el  $AUC_{0-t}$  fueron mayores en la esclerótica/la coroides, seguidos por la retina, el humor vítreo, el iris, el cristalino, el humor acuoso, y el plasma, en orden decreciente. Después de la inyección IVT, los valores de la  $C_{máx}$  y el  $AUC_{0-t}$  fueron mayores en el humor vítreo, seguidos del iris, la retina, el cristalino, la esclerótica/la coroides, el humor acuoso, y el plasma, en orden decreciente.

La  $C_{máx}$  y el AUC (área bajo la curva de concentración) de la TA SCS se incrementó en la esclerótica/la coroides ( $C_{máx}$ : 10 veces, AUC: 11 veces) en comparación con la TA IVT (Tabla 5). La  $C_{máx}$  y el AUC de la TA SCS e IVT en la retina fueron aproximadamente equivalentes (Tabla 5), pero la TA SCS alcanzó su punto máximo más rápidamente (día 1) en comparación con la TA IVT (día 14). La exposición a la TA fue mayor en la esclerótica/la coroides después de la inyección SCS en comparación con la inyección IVT. La  $C_{máx}$  y el  $AUC_{0-t}$  de las relaciones SCS: IVT para la esclerótica/la coroides fueron 12,2 y 11,7, respectivamente (Tabla 5).

La  $C_{máx}$  y el AUC de la TA IVT aumentó en el cristalino ( $C_{máx}$ : 290 veces, AUC: 690 veces), el humor acuoso ( $C_{máx}$ : 250 veces, AUC: 63 veces), el iris/el cuerpo ciliar ( $C_{máx}$ : 24 veces, AUC: 44 veces) y la TA VH en comparación con la SCS ( $C_{máx}$ : 4 veces, AUC: 52 veces) (Tabla 5).

**Tabla 5. Farmacocinéticas del tratamiento IVT contra el SCS.**

Matriz	Tratamiento	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (día)	C <sub>final</sub> (ng/ml)	T <sub>final</sub> (día)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·día/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·día/ml)	T <sub>1/2</sub> (día)	SCS: C <sub>máx</sub> IVT	SCS: AUC <sub>0-t</sub> IVT
Humor acuoso	SCS	16	28	16	28	NA <sup>a</sup>	NA	NC	0,06	NA <sup>a</sup>
	IVT	269	14	42	91	8 500	NA	NC		
Iris/cuerpo ciliar	SCS	50 200	1	247	91	1 190 000	1 190 000	9	0,04	0,03
	IVT	1 260 000	1	463 000	91	40 900 000	NA	NC		
cristalino	SCS	1 870	1	9	91	27 400	NA	NC	0,00	0,00
	IVT	540 000	14	40 300	91	12 600 000	NA	NC		
Humor vítreo	SCS	287 000	1	10	91	3 460 000	NA	NC	0,18	0,04
	IVT	1 640 000	1	218 000	91	77 600 000	85 500 000	25		
Retina	SCS	907 000	1	2 600	91	24 600 000	NA	NC	1,16	0,98
	IVT	781 000	14	41 500	91	25 100 000	26 300 000	2.1		
Matriz	Tratamiento	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (día)	C <sub>final</sub> (ng/ml)	T <sub>final</sub> (día)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·día/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·día/ml)	T <sub>1/2</sub> (día)	SCS: C <sub>máx</sub> IVT	SCS: AUC <sub>0-t</sub> IVT
	SCS	2 860 000	1	34 000	91	101 000 000	101 000 000	11	12,20	11,70
IVT	235 000	14	27 100	91	8 640 000	10 300 000	43			

<sup>a</sup>La AUC<sub>0-t</sub> no se pudo calcular para el humor acuoso después de la inyección SCS ya que no había al menos tres valores de concentración medibles.

Los datos sugirieron que tanto la TA IVT como SCS fueron bien toleradas en el conejo albino y que la exposición sistémica fue mínima por cualquier vía (Figura 29). Además, la TA SCS se absorbe en proporciones mucho mayores en el claro/la coroides y la retina, mientras que la TA IVT se distribuye por todo el ojo, lo que indica que la administración SCS mediante el uso de una microaguja es un enfoque dirigido al suministro de TA a las estructuras oculares terapéuticamente relevantes de la enfermedad del segmento posterior y limita la exposición del segmento anterior.

Ejemplo 11. Evaluación de la microinyección supracoroidea de acetónida de triamcinolona en un modelo de uveítis posterior en conejos blancos de Nueva Zelanda

En este estudio, se evaluaron los efectos del pretratamiento con acetónida de triamcinolona (TA) supracoroidea o intravítrea en un modelo subretiniano de uveítis del segmento posterior inducida por endotoxina en conejos blancos de Nueva Zelanda.

El día 1, las conejas hembras (4 ojos/grupo) recibieron una inyección única unilateral del vehículo o 4 mg de TA (Triesence®, suspensión de 40 mg/ml, Alcon Labs) en el espacio supracoroideo (SCS) mediante el uso de una microaguja de 33 g y 750 µm, o una inyección de 4 mg de TA IVT mediante el uso de una aguja estándar de 30 g. El día 6, cada animal recibió una inyección subretiniana unilateral única de lipopolisacárido (LPS, 20-30 µl, 203 µg/g de hialuronato de sodio al 1 %) para inducir inflamación ocular en el ojo tratado. Los animales se monitorearon durante 22 días después de la administración de la dosis. Los criterios de valoración incluyeron los pesos corporales, las observaciones oculares, la biomicroscopía con lámpara de hendidura con puntuación de McDonald-Shadduck y fotografía, la oftalmoscopia indirecta, la fotografía del fondo de ojo, la presión intraocular (IOP) y la histopatología. Un resumen del diseño del estudio se muestra a continuación, en la Tabla 6.

Tabla 6. Diseño del Estudio

Grupo	# de ojos	Inyecciones oculares (OD)				Programa	
		Formulación	vía	Volumen de dosis	Día de dosificación	Inyección subretiniana de LPS	Eutanasia
A	4	Vehículo	SCS	100 µl	Día 1	Día 6	Día 22
B	4	TA	SCS	100 µl	Día 1	Día 6	Día 22
C	4	TA	IVT	100 µl	Día 1	Día 6	Día 22

Grupo	Toxina	Ubicación de las toxinas	Tratamiento	Ubicación del tratamiento
A	LPS	subretiniano	Vehículo	supracoroideo
B	LPS	subretiniano	TA 4 mg	supracoroideo
C	LPS	subretiniano	TA 4 mg	intravítreo

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

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

Ejemplo 12. Tratamiento de la uveítis posterior aguda en un modelo porcino mediante la inyección de acetónida de triamcinolona en el espacio supracoroideo mediante el uso de microagujas contra la inyección intravítrea de acetónida de triamcinolona

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

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

10 La inyección de TA al SCS mediante el uso de microagujas se asoció con una reducción significativa en la respuesta inflamatoria en los cerdos tratados. (Figura 22A). Además, esta reducción en la respuesta inflamatoria puede lograrse a dosis más bajas cuando la TA se suministra al SCS que cuando la TA se suministra por vía intravítrea. La Figura 22B muestra que se observó una reducción en la inflamación en 3 días con una dosis de TA administrada al SCS que era el diez por ciento de la dosis de TA requerida cuando se administraba por vía intravítrea.

15 Los resultados de este estudio sugieren que el suministro de TA al SCS proporciona un control eficaz de la inflamación, y puede hacerlo a una dosis significativamente menor que cuando la TA se administra por vía intravítrea.

20 Ejemplo 13. Tratamiento de la uveítis posterior aguda en un modelo porcino mediante la inyección de acetona de triamcinolona en el espacio supracoroideo mediante el uso de microagujas

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

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

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

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

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

55

60

65

Tabla 7. Grupos de tratamiento y diseño del estudio			
Grupo	Tratamiento 100 µl (día-1/día 0)	Número de animales	Exámenes
1	BSS IVT/Vehículo SCS	2	Puntuaciones inflamatorias oculares: Días -1, 0, 1, 2, y 3
2	100 ng de LPS IVT/Vehículo SCS	2	
3	100 ng de LPS IVT/0,2 mg de TA SCS	4	IOP: Días -6, -4, -1, 0, 1, 2 y 3*
4	100 ng de LPS IVT/2,0 mg de TA SCS	4	
5	100 ng de LPS IVT/0,2 mg de TA IVT	4	ERG, OCT, Foto: Días -1, 0, y 3

**Tabla 7. Grupos de tratamiento y diseño del estudio**

Grupo	Tratamiento 100 µl (día-1/día 0)	Número de animales	Exámenes									
6	100 ng de LPS IVT/2,0 mg de TA IVT	4										
BSS - solución salina balanceada; IVT - intravítreo; SCS - espacio supracoroideo; LPS - lipopolisacárido; TA - acetanida de triamcinolona; ERG - electroretinografía; OCT - tomografía de coherencia óptica; Foto: fotografía del fondo de ojo.												
* más 1, 3, y 6 horas después de las inyecciones de tratamiento												
Días de la semana/Tiempo del estudio (horas)												
M	T	W	R	F	S	S	M	T	W	R	F	
-192	-168	-144	-120	-96	-72	-48	-24	0	24	48	72	
↑		IOP		IOP			GA LPS	GA TA	Examen de IOP	Examen de IOP	Examen de IOP	
Comienzo de la aclimatación											GA Eutanasia	

**Puntuaciones inflamatorias oculares**

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

**Presión intraocular**

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

**Electroretinografía (ERG)**

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

**Fotografía digital de fondo de ojo de campo amplio**

En los días de estudio -1, 0 y 3, con los animales anestesiados y las pupilas dilatadas con tropicamida al 1 %, se fotografió el fondo de ojo mediante el uso de iluminación y enfoque estandarizados mediante un sistema de imagen digital de campo amplio (Retcam II, Clarity Medical Systems, Pleasanton, CALIFORNIA).  
Tomografía de coherencia óptica

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

#### 5 Histopatología ocular

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

#### 20 Conteos de células inflamatorias y concentración de proteínas del humor acuoso y vítreo

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

#### 30 Datos y análisis estadístico

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

#### 40 Resultados

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

#### 50 Puntuaciones inflamatorias oculares

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

#### 60 Presión intraocular

65 La presión intraocular varió de 19 a 24 mmHg durante la aclimatación y disminuyó ligeramente con el tiempo a medida que los cerdos se acostumbraron a ser manipulados. Al inducir la uveítis, la IOP disminuyó en el tiempo 0 a entre 12 y 16

mmHg en los grupos que recibieron LPS. Después de las inyecciones de tratamiento, la IOP se mantuvo baja en todos los grupos durante las 6 horas posteriores a la inyección, después volvió a la inicial. Los ojos del grupo 1, que no recibieron LPS, tuvieron una IOP significativamente mayor 1 y 3 horas después de las inyecciones de tratamiento que los ojos del grupo 2 ( $P= 0,01; 0,04$ ). De lo contrario, no hubo diferencias significativas entre los grupos (Figura 24) y no hubo elevaciones agudas en la IOP observada inmediatamente (es decir, 1, 3, 6 horas) después de las inyecciones.

#### Electrorretinografía

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

15 Fotografía digital de fondo de ojo de campo amplio

Las imágenes del fondo de ojo de campo amplio revelaron una nubosidad sustancial del segmento ocular posterior 24 horas después de la inyección de LPS, excepto en el Grupo 1, que se inyectó con BSS y se mantuvo en apariencia normal. La opacidad observada en los ojos inyectados con LPS fue el resultado de un infiltrado exudativo y celular en el humor vítreo. En los ojos tratados con el vehículo (Grupo 2), la opacidad pareció aumentar de los días 1 a 3 después de la inyección. El tratamiento con 0,2 y 2,0 mg de TA en el SCS y 2,0 mg de TA IVT dió como resultado imágenes del fondo de ojo con menos opacidad vítreo y similar a la apariencia del fondo de ojo del tratamiento previo. Sin embargo, el tratamiento con 0,2 mg de TA IVT dió como resultado imágenes ligeramente mejoradas sobre los ojos tratados con el vehículo. Los ojos con inyecciones de 2,0 mg de TA IVT tenían un depósito sólido grande de TA visible en el vítreo central (Figuras 25A-B).

#### Tomografía de coherencia óptica

No hubo diferencias significativas en el grosor de la retina en ninguno de los grupos antes o después de las inyecciones. No se observó patología retiniana abierta después de la inducción de uveítis o los tratamientos, sin embargo, se observaron células que emanan de la vasculatura retiniana.

#### Histopatología ocular

Ninguno de los ojos examinados en ningún grupo tenía evidencia de cambios estructurales o toxicológicos importantes en el tejido en la histopatología. Sin embargo, todos los ojos, excepto el Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS), tenían infiltrado celular en la úvea anterior, el vítreo, y la retina. El infiltrado celular fue predominantemente de neutrófilos. Los ojos del grupo 2 (LPS intravítreo/vehículo SCS) tenían infiltrado neutrofilico de moderado a severo en el iris, la raíz del iris y los ángulos iridocorneales. Además, hubo infiltrado neutrofilico de moderado a severo en el cuerpo vítreo, las capas internas de la retina, y el manguito perivasculoso retiniano de células inflamatorias (Figura 26). En los ojos del Grupo 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS), hubo infiltrado neutrofilico leve en el iris e infiltrado de neutrófilos moderado en las capas retinianas internas y el vítreo. El segmento anterior de los ojos del Grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) fue normal, con solo una célula inflamatoria observada ocasionalmente. El vítreo tenía infiltración neutrofilica muy leve e infiltrado celular retiniano interno muy leve. La TA fue visible en el espacio SCS en cada ojo en el Grupo 4 (Figura 26), lo que indica que la técnica de inyección proporcionó eficazmente la TA al SCS. No hubo inflamación ni evidencia histológica de toxicidad en el SCS como resultado de la TA o la inyección. En los ojos del Grupo 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT), hubo infiltrado neutrofilico leve en la úvea anterior e infiltrado celular de moderado a severo en el vítreo e infiltrado moderado en la retina interna, que incluye infiltrado perivasculoso moderado. En los ojos del Grupo 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS), hubo infiltrado neutrofilico leve en la úvea anterior e infiltrados vítreos moderados, que incluyen infiltrado perivasculoso leve (Figura 26).

La revisión de las puntuaciones inflamatorias histopatológicas oculares (Figura 27) de los segmentos anterior y posterior reveló que los ojos del Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) tenían puntuaciones inflamatorias histológicas medias que fueron significativamente más bajas que los otros grupos ( $P < 0,04$ ). Los ojos en el Grupo 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) tuvieron puntuaciones inflamatorias histológicas medias en el segmento anterior que fueron significativamente más altas que los ojos que recibieron dosis altas de TA ya sea en el SCS (Grupo 4) o intravítreamente (Grupo 6) ( $P < 0,04$ ). Los ojos del Grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) tuvieron puntuaciones inflamatorias histológicas medias en el segmento posterior ocular que fueron significativamente más bajas que los ojos tratados con el vehículo (Grupo 2) y los ojos tratados con la TA IVT (Grupos 5 y 6) ( $P < 0,04$ ). Los ojos tratados con dosis altas de TA IVT tuvieron puntuaciones inflamatorias histológicas medias que fueron significativamente más bajas que los ojos tratados con el vehículo (Grupo 2) ( $P = 0,018$ ) (Figura 27).

#### Conteos de células inflamatorias y concentración de proteínas del humor acuoso y vítreo

Las medias de los conteos de células del humor acuoso (AH) variaron de 2000 células/ml en los ojos del Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) a  $27\ 800 \pm SD\ 530$  células/ml en los ojos del Grupo 2 (LPS intravítreo/vehículo SCS), que fueron

significativamente más altas que las de los demás grupos  $P < 0,0023$ ). La media de los conteos de células del AH de los Grupos 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) y 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA IVT) fueron significativamente más altas que las del Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) ( $P = 0,022$ ;  $P = 0,021$ ). La media de los conteos de células del AH de los Grupos 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS) y 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) no fue diferente significativamente del conteo de células del AH del Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS), Grupo 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT), o 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA IVT) (Figura 28).

La media de los conteos de células del humor vítreo (VH) varió de 6300 células/ml en los ojos del Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) a  $55\,000 \pm \text{SD } 1620$  células/ml en los ojos del Grupo 2 (LPS intravítreo/vehículo SCS), que fue significativamente más alta que las de los demás grupos  $P < 0,018$ ). La media de los conteos de células del VH del Grupo 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS) fue significativamente más alta que en el Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) ( $P = 0,031$ ) y el Grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) ( $P = 0,048$ ). La media de los conteos de células del VH del Grupo 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) también fue significativamente más alta que los conteos de células del VH en el Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) ( $P = 0,023$ ) y el Grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) ( $P = 0,032$ ). La media de los conteos de células del VH del Grupo 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS) no fue diferente significativamente de los conteos de células del VH en los Grupos 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) y 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA IVT). Además, la media de los conteos de células del VH del Grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) no fue diferente significativamente de la de los conteos de células del VH del Grupo 1, el control no tratado (Figura 28).

La media de la concentración de proteínas del humor acuoso (AH) varió de 0,0 mg/ml en los ojos del Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) a  $3,0 \pm \text{SD } 3,5$  mg/ml en los ojos del Grupo 6. No hubo diferencias significativas en las medias de la concentración de proteínas de humor acuoso entre los grupos. La media de la concentración de proteínas del humor vítreo (VH) varió de 0,0 mg/ml en los ojos del Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) a  $4,0 \pm \text{SD } 0,8$  mg/ml en los ojos del Grupo 6 (LPS intravítreo/dosis alta de TA IVT). El Grupo 1 (BSS intravítreo/vehículo SCS) y el Grupo 4 (LPS intravítreo/dosis alta de TA SCS) tuvieron medias de las concentraciones de proteínas del humor vítreo más bajas significativamente que los Grupos 3 (LPS intravítreo/dosis baja de TA SCS), 5 (LPS intravítreo/dosis baja de TA IVT) y 6 (LPS intravítreo/dosis alta TA IVT) ( $P < 0,033$ ).

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

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

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

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

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

Cuatro pacientes se dosificaron con éxito en el SCS lo que se confirmó mediante un oftalmoscopio inmediatamente después de la inyección. Se registró un nivel moderado de dolor para la administración. No hubo eventos adversos inesperados o graves relacionados con el bevacizumab o el método de administración en los exámenes oftálmicos. No se observó ningún efecto negativo sobre la IOP, la OCT (Figura 30) o la VA en ningún sujeto. Ningún paciente requirió terapia de rescate o reinyección durante los dos meses posteriores al tratamiento. Los resultados del estudio mostraron

que el SCS puede dosificarse de manera exitosa y segura a través de la microaguja mediante el uso de anestesia tópica solamente. Los resultados del estudio también demuestran que pueden suministrarse 100 µl de bevacizumab al SCS sin eventos adversos inesperados o graves.

5

Paciente	Cribado	Pre-dosis	Día 28 posterior a la dosis	Día 56 posterior a la dosis
1	20/40	20/80	20/40	20/40
2	20/40	20/40	20/20	20/20
3	20/320	20/320	20/250	20/250
4	20/400	20/400	20/400	20/400

10

15

Ejemplo 15. Comparación de la cantidad total de acetona de triamcinolona suministrada a través de la administración supracoroidea o intravítrea

20

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

25

Para todas las inyecciones se usaron ojos completos de cadáver de cerdo (Sioux-Preme Packing) enucleados dentro de las 24 horas posteriores a la muerte. Las inyecciones intravítreas y supracoroideas de TA se realizaron mediante el uso de Triesence® (TA; Alcon Labs). Las inyecciones intravítreas se realizaron mediante el uso de una aguja de 30 g (Becton-Dickinson) y las inyecciones supracoroideas se realizaron mediante el uso de una microaguja hueca. Se cargaron jeringas de 1 ml (Becton-Dickinson) con la cantidad requerida de TA en cada uno de los tres volúmenes evaluados: 50, 100, y 150 µl (2, 4, y 6 mg, respectivamente). La cantidad residual de TA presente en la unidad de jeringa/aguja después de la inyección se determinó mediante RP-HPLC. La cantidad total de TA administrada al ojo para cada volumen de dosis se determinó como la diferencia en la cantidad total cargada en una jeringa antes de la inyección en el ojo de cerdo contra la cantidad residual de TA recuperada de la unidad de jeringa/aguja después de la inyección.

30

35

La dosis total promedio administrada después de 50, 100 y 150 µl de TA inyectada en el espacio supracoroideo varió del 86-92 % del nivel de dosis objetivo, mientras que la dosis total promedio administrada después de 50 y 100 µl de TA inyectada en el vítreo varió de 88-89 %. Prácticamente no se observó diferencia entre las dos vías de administración y las agujas para cada volumen. Los resultados del estudio mostraron que el nivel de dosis objetivo de TA puede administrarse de manera consistente en el SCS mediante el uso de una microaguja o en el vítreo mediante el uso de una aguja de 30 g. La cantidad total de TA administrada fue similar en las dos vías de administración.

40

Ejemplo 16. Microinyección supracoroidea de 4 mg de acetona de triamcinolona en el conejo blanco de Nueva Zelanda

45

En este estudio, se determinó la tolerabilidad y la toxicocinética oculares de la administración supracoroidea de 4 mg de acetona de triamcinolona (TA) mediante el uso de una microaguja, en el conejo blanco de Nueva Zelanda como modelo animal.

50

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

55

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

60

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

65

Tratamiento	Vehículo		TA 40 mg/ml	
	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
<b>Número de animales</b>				
<b>Congestión de la conjuntiva (leve, transitoria)</b>	-	1	-	2
<b>Secreción de la conjuntiva (leve, transitoria)</b>	-	-	-	2
<b>Tinción de la córnea (leve, transitoria)</b>	2	1	1	1
<b>Rasguño de la córnea (rastros, transitorio)</b>	1	1	1	-
<b>Fibrina en el vítreo (transitoria)</b>	-	1	1	-
<b>Retina, área anormal (pequeña, transitoria)</b>	-	1	-	-

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

En el día 1, se observó una ligera disminución en el grosor corneal central (CCT), medido por paquimetría, en ambos grupos, que se resolvió en el día 90. No hubo diferencias significativas en el CCT entre los tratamientos (Figura 32).

No hubo un efecto relacionado con la administración o la TA 4 mg sobre el tiempo o la amplitud implícita de la onda a o la onda b, según lo evaluado mediante electroretinografía escotópica (ERG) (Tabla 10).

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

La Figura 33 muestra la concentración de TA media en plasma,  $\pm$  SD, medida en 8 conejos. La exposición sistémica a la TA después de la administración supracoroidea fue mínima con una  $C_{m\acute{a}x}$  media de 12 ng/ml el día 1.

Histopatológicamente, la TA se visualizó fácilmente dentro del espacio supracoroideo el día 1, y el vehículo no fue discernible. No hubo efectos adversos relacionados con el método de administración o la TA 4 mg según lo evaluado por histopatología (Tabla 11).

<b>Tabla 11. Evaluaciones histopatológicas</b>					
<b>Tratamiento</b>		<b>Vehículo</b>		<b>TA 40 mg/ml</b>	
<b>Número de animales</b>		<b>M: 4</b>	<b>F: 4</b>	<b>M: 4</b>	<b>F: 4</b>
	<b>Linfocitos extravasados en la conjuntiva</b>	-	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
	<b>Adelgazamiento epitelial de la conjuntiva</b>	-	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
5	<b>Edema del proceso ciliar</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
10	<b>Células inflamatorias en el estroma del limbo</b>	-	<b>1</b>	-	<b>1</b>
	<b>TA en el SCS</b>	-	-	<b>4</b>	<b>4</b>
15	<b>Área pequeña de daño retiniano (leve)</b>	-	-	-	<b>1</b>

Estos datos proporcionan evidencia adicional de que la administración en el espacio supracoroideo mediante el uso de una microaguja puede ser una opción no quirúrgica, segura para el suministro ocular de la formulación farmacéutica, es decir, la triamcinolona. Una sola inyección bilateral supracoroidea de 4 mg de TA (40 mg/ml) mediante el uso de una microaguja de 33 g y 750 µm fue bien tolerada en el conejo albino y dió como reasultado una exposición sistémica limitada a la TA.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende un fármaco para su uso en un método de tratamiento de un trastorno ocular posterior en un sujeto humano que lo necesita, el método comprende,  
5 administrar no de manera quirúrgica una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica al espacio supracoroideo (SCS) del ojo del sujeto humano que necesita tratamiento del trastorno ocular posterior, en donde la administración no quirúrgica se realiza con un instrumento de microagujas que tiene una aguja con un diámetro de calibre 28 o menor,  
10 en donde el fármaco comprende triamcinolona, en donde tras la administración, la formulación farmacéutica fluye desde el sitio de inserción y se ubica sustancialmente en el segmento posterior del ojo.
2. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno ocular posterior es la degeneración macular, la degeneración macular relacionada con la edad, el edema macular, el edema macular diabético, o la uveítis.  
15
3. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fármaco es acetónida de triamcinolona.
4. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el instrumento de microagujas tiene una longitud de 500  $\mu\text{m}$  a 1500  $\mu\text{m}$ .  
20
5. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la formulación farmacéutica comprende una suspensión de micropartículas o nanopartículas.
6. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la cantidad eficaz del fármaco suficiente para provocar una respuesta terapéutica cuando se administra al SCS es menor que la cantidad eficaz del fármaco suficiente para provocar una respuesta terapéutica cuando se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral.  
25
7. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la retención del fármaco en el segmento posterior del ojo es mayor que la retención del segmento posterior del ojo cuando el fármaco se administra por vía intravítrea, intracameral, tópica, parenteral u oral.  
30
8. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la exposición sistémica del fármaco es menor que la exposición sistémica del fármaco cuando el fármaco se administra por vía parenteral u oral.  
35
9. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende además administrar de manera no quirúrgica un segundo fármaco al ojo del sujeto.  
40
10. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el segundo fármaco comprende un antagonista de VEGF.
11. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el antagonista de VEGF se selecciona de un antagonista del receptor de VEGF tipo cinasa, un anticuerpo anti-VEGF o un fragmento de este, un anticuerpo anti-receptor de VEGF, un aptámero anti-VEGF, un antagonista de VEGF de molécula pequeña, una tiazolidinediona, una quinolina o una proteína con repeticiones de anquirina diseñada (DARPin).  
45
12. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el antagonista de VEGF es aflibercept.  
50
13. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el segundo fármaco es un antagonista de PDGF.
14. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la triamcinolona está presente en la formulación farmacéutica a una concentración de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, y en donde el volumen de la formulación farmacéutica es de aproximadamente 10  $\mu\text{l}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{l}$ .  
55
15. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la administración no quirúrgica se realiza sin el uso de un mecanismo de guía que típicamente se requiere para el suministro ocular de fármacos a través de una derivación o una cánula.  
60

Figure 1A

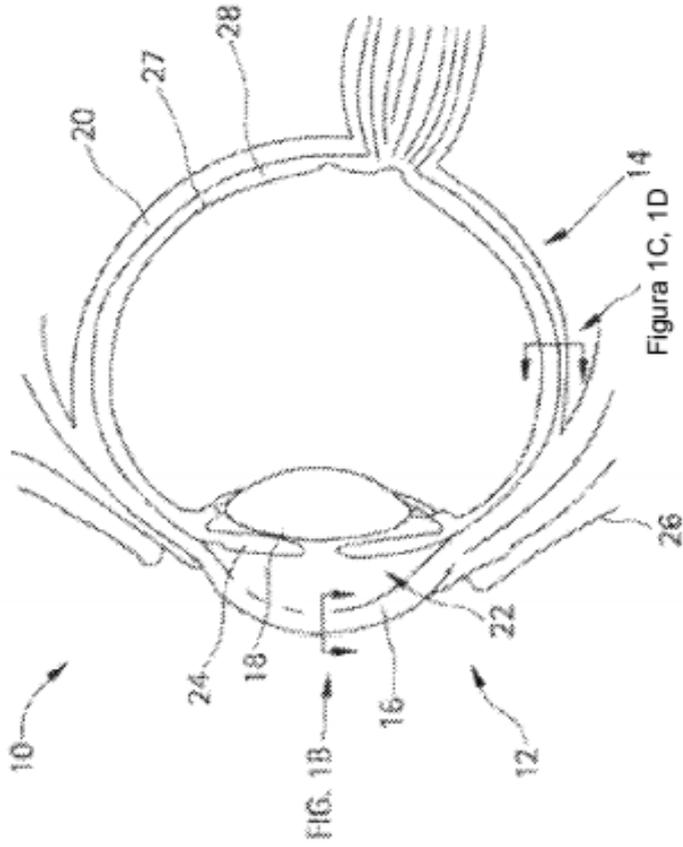


Figure 1B

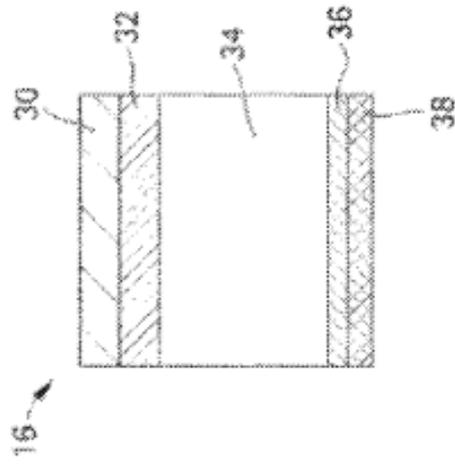


Figure 1C, 1D

Figure 1D

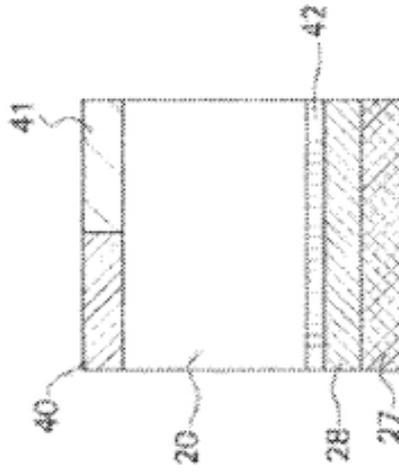


Figure 1C

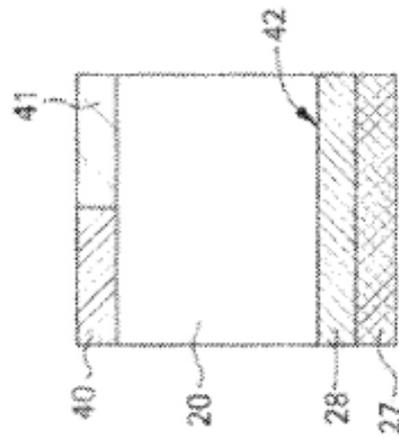


Figura 3

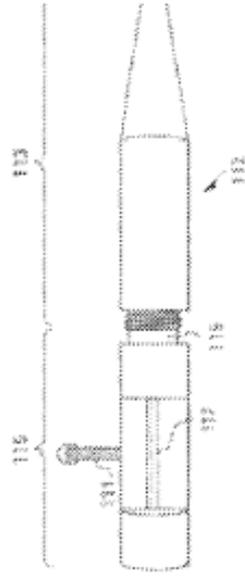


Figura 2

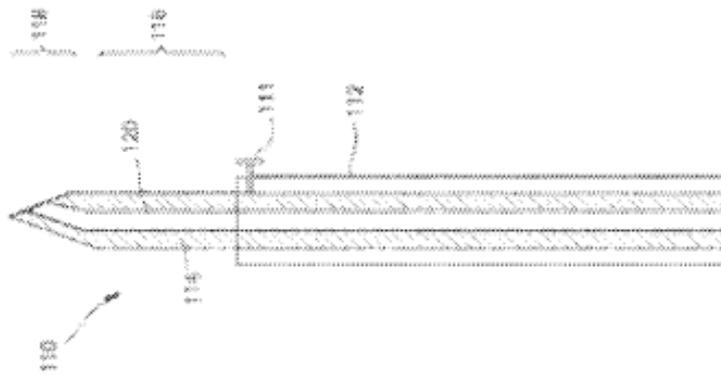


Figura 5

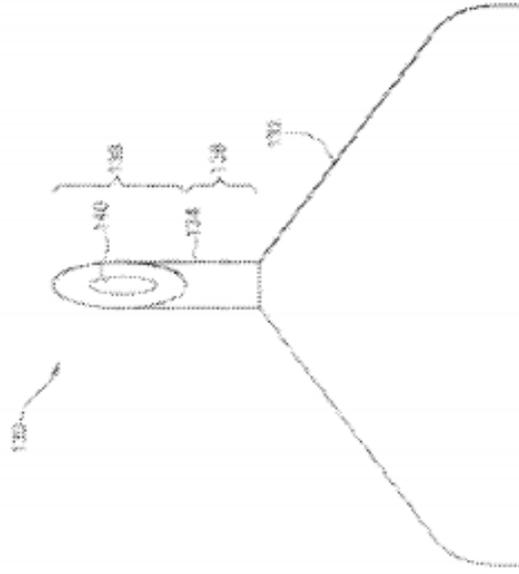


Figura 4

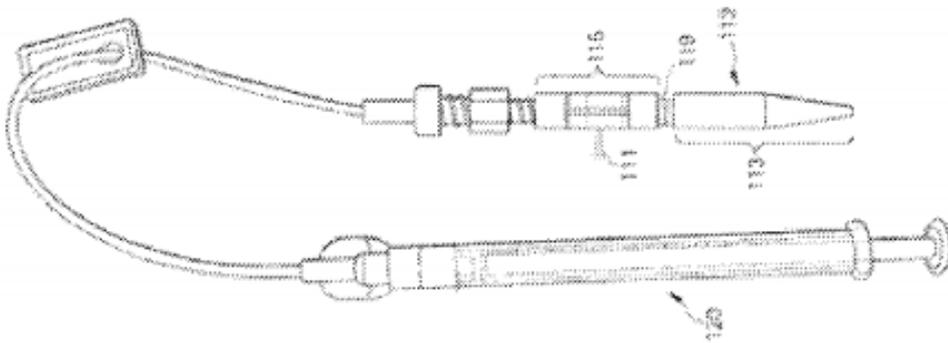


Figura 6B

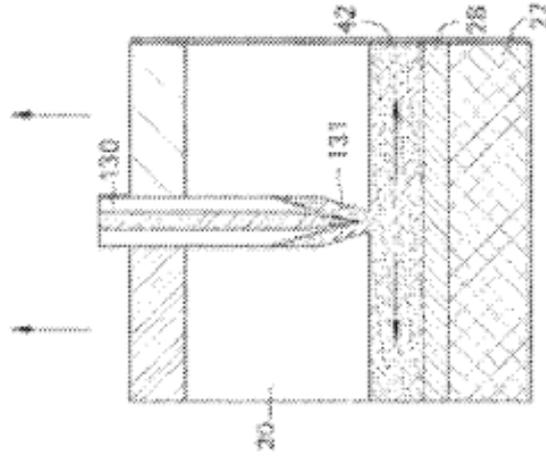


Figura 6A

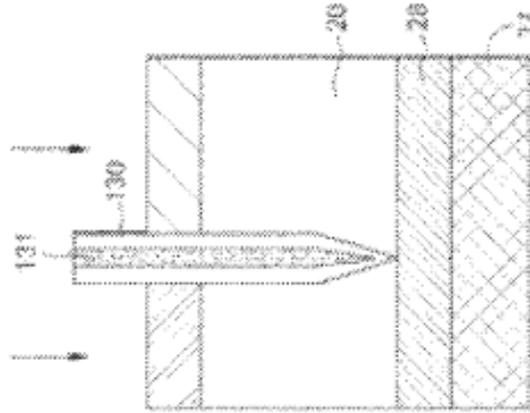


Figura 7B

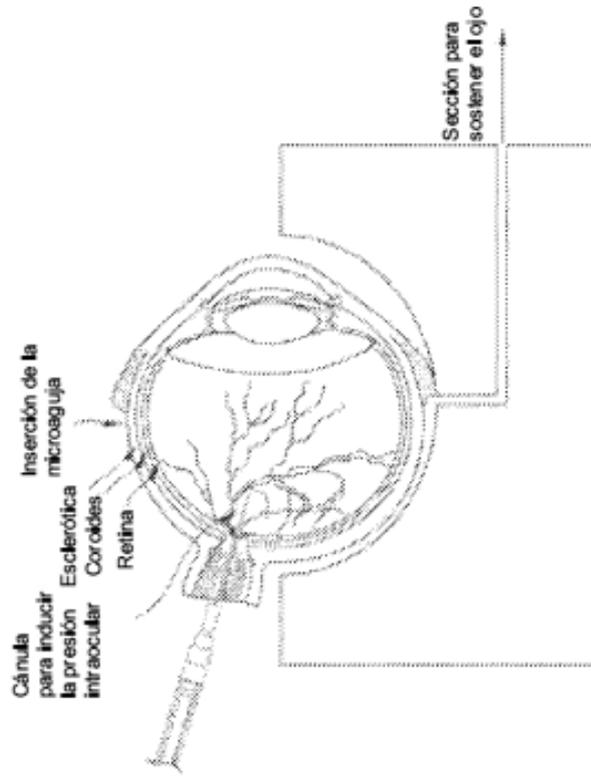


Figura 7A

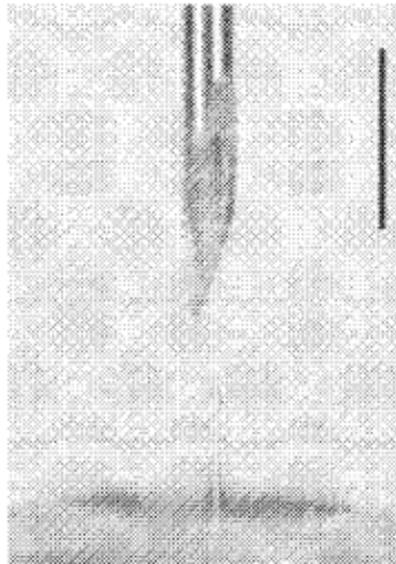
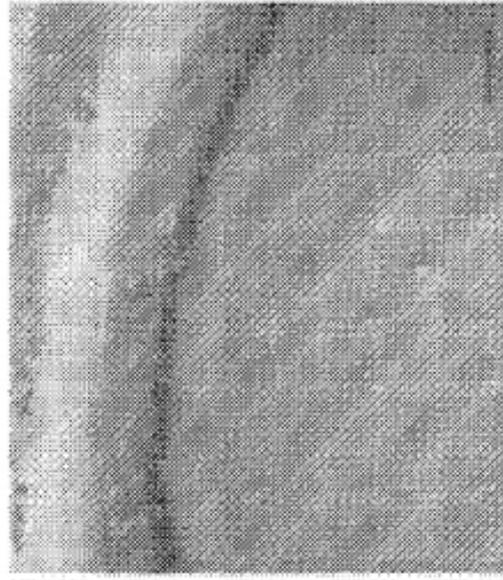


Figura 8B



Esclerótica

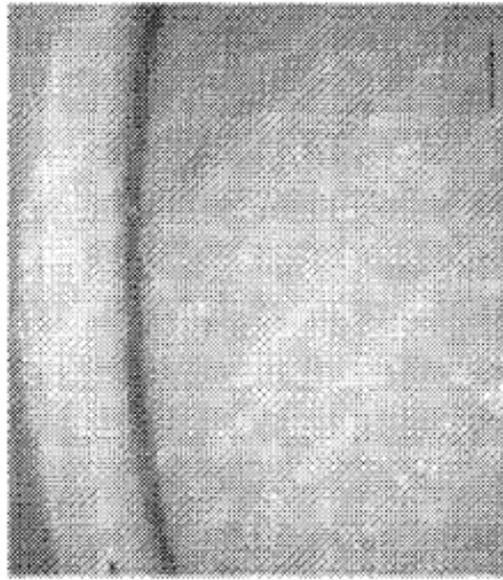
Espacio supracoroideo

Coroides

Retina

Vítreo

Figura 8A



Esclerótica

Coroides

Retina

Vítreo

Figura 9A

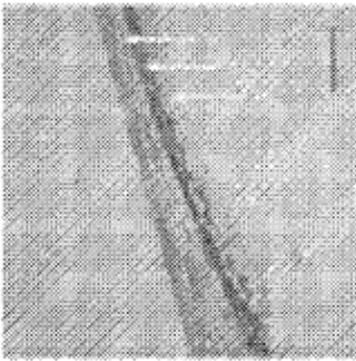


Figura 9B

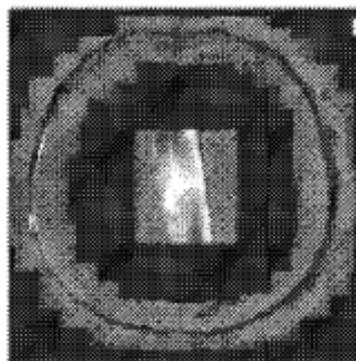


Figura 9C

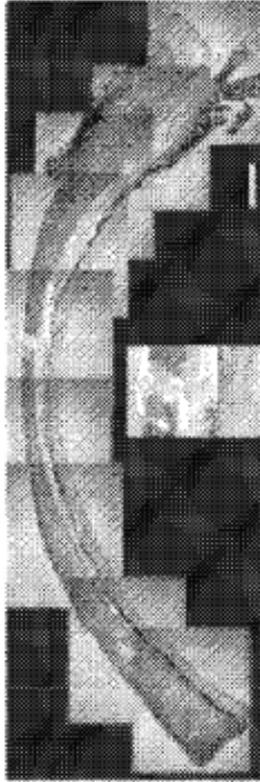


Figura 9D

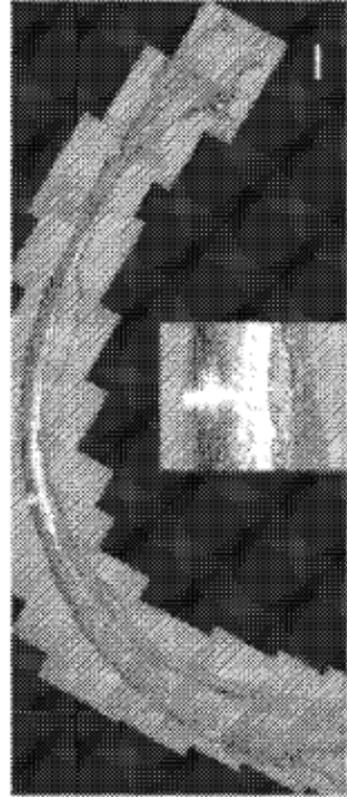


Figura 10B



Figura 10A

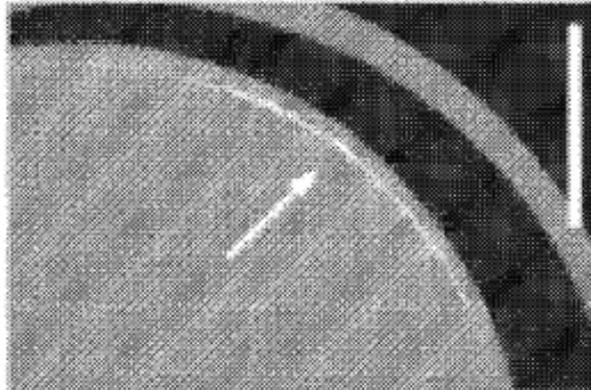


Figura 11B

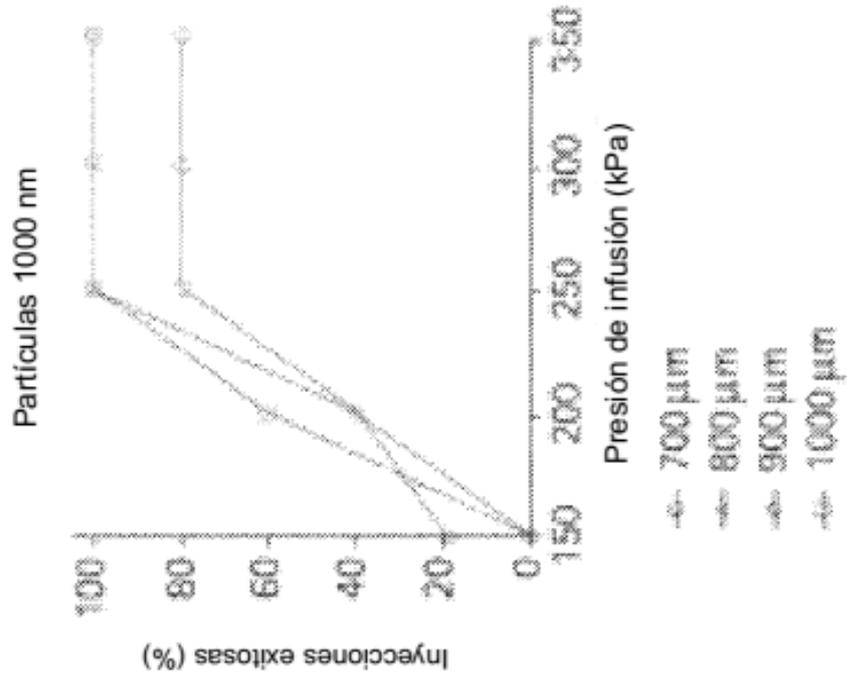


Figura 11A

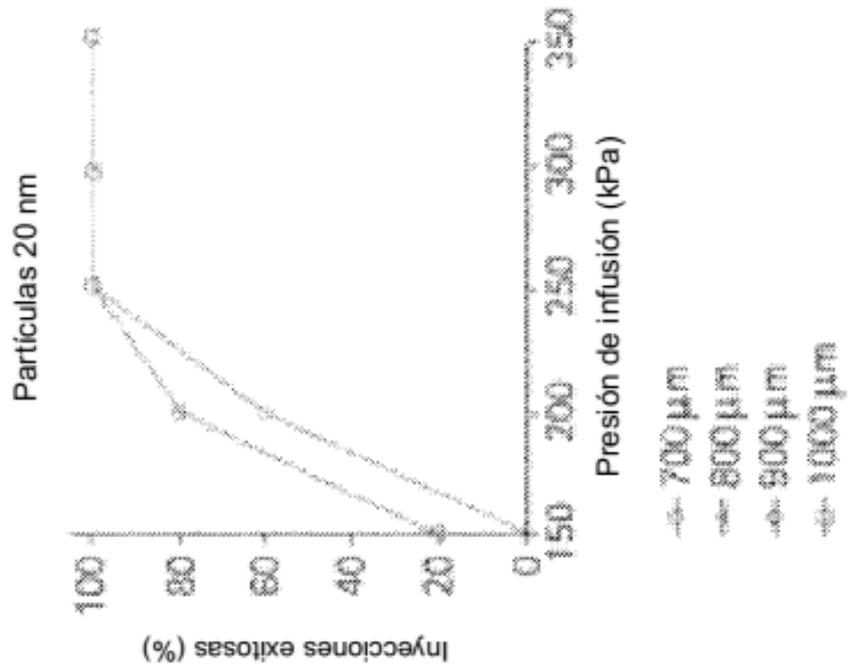


Figura 11D

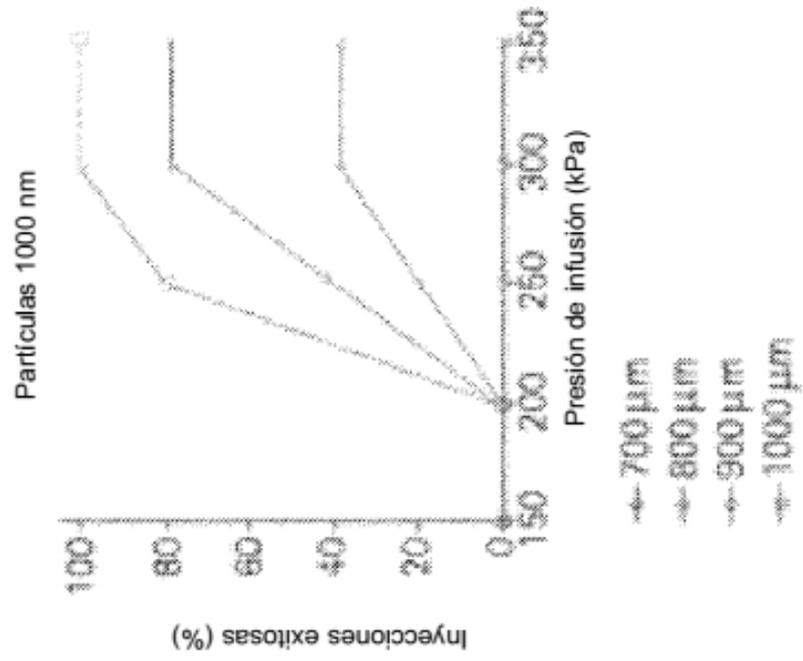


Figura 11C

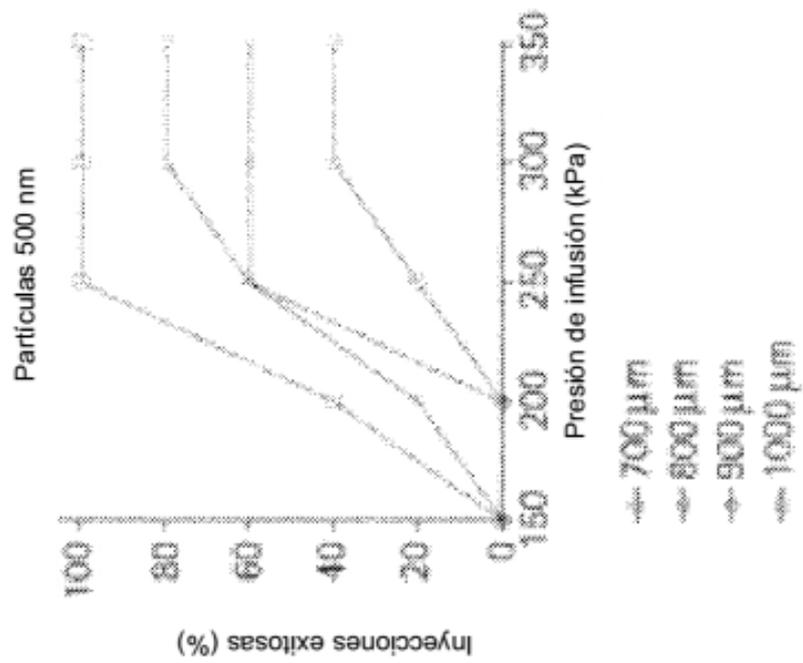


Figura 12B

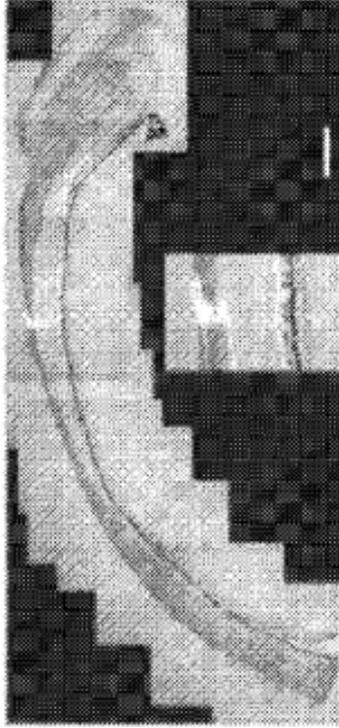


Figura 12A



Figura 13B

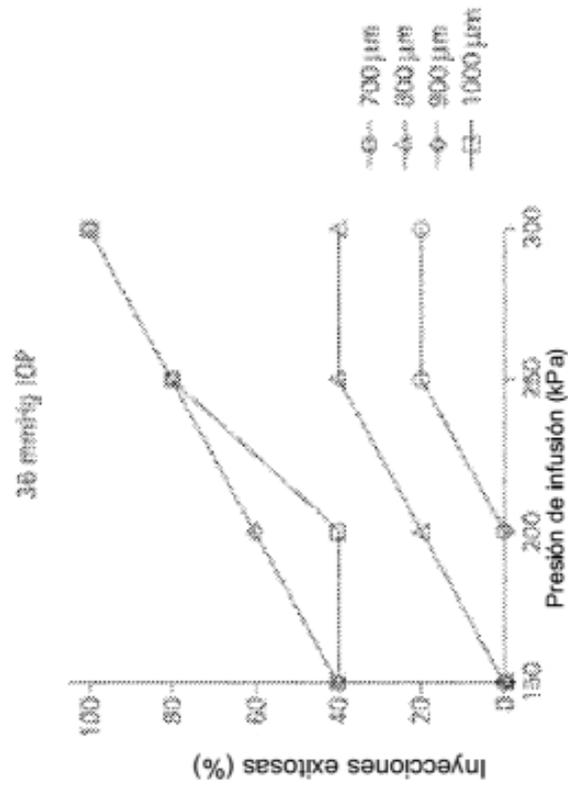


Figura 13A

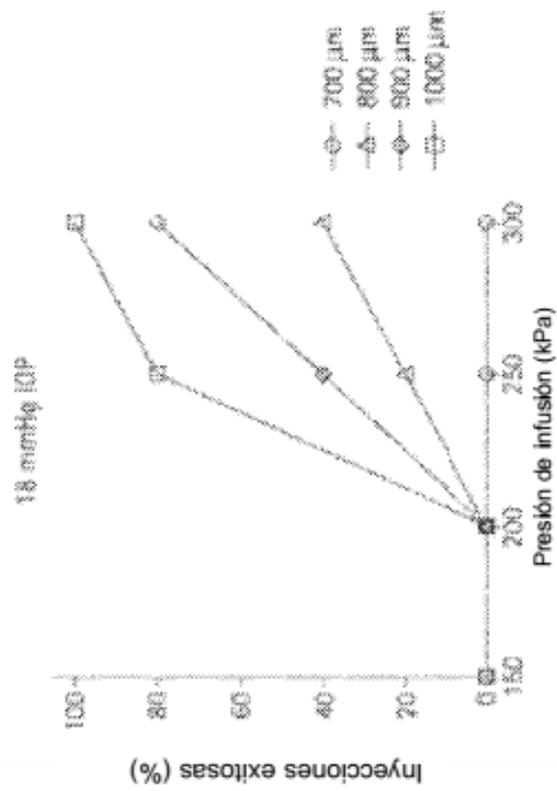


Figura 14

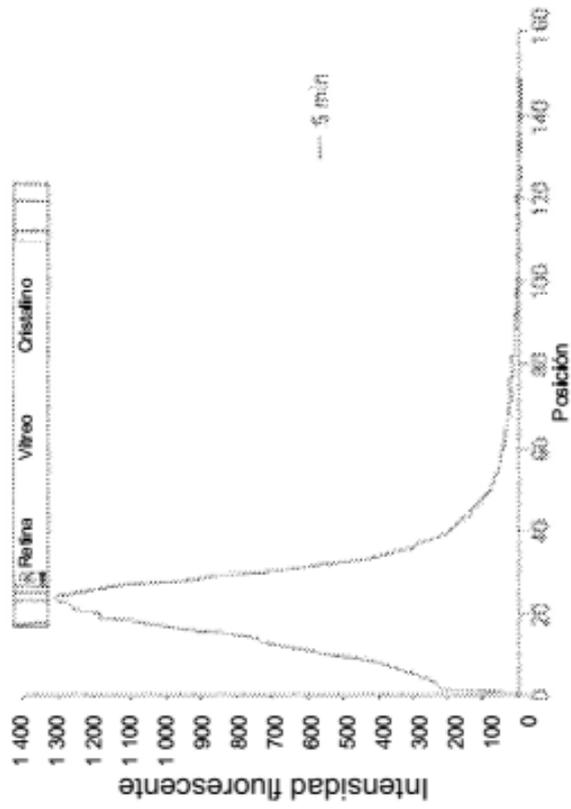


Figura 15

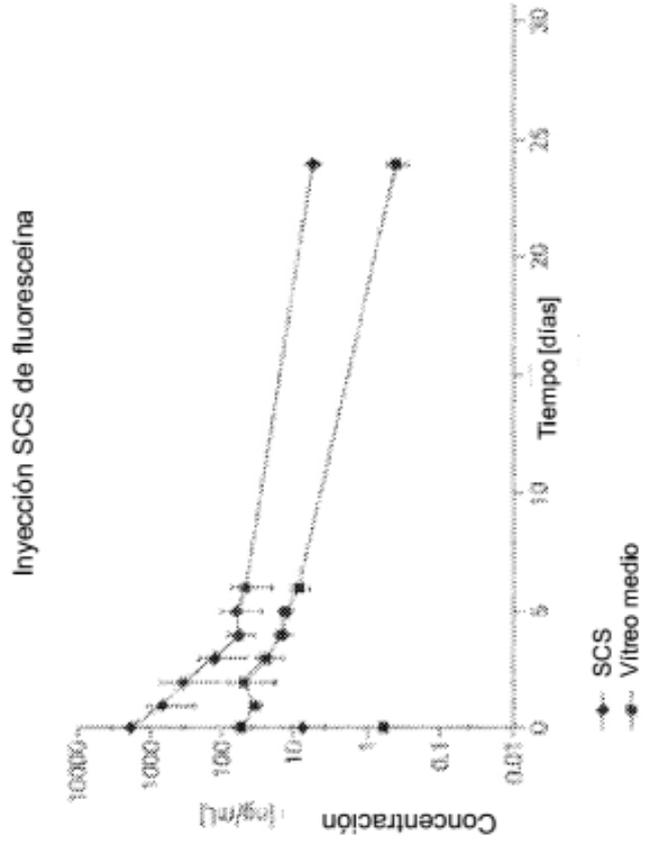


Figura 17

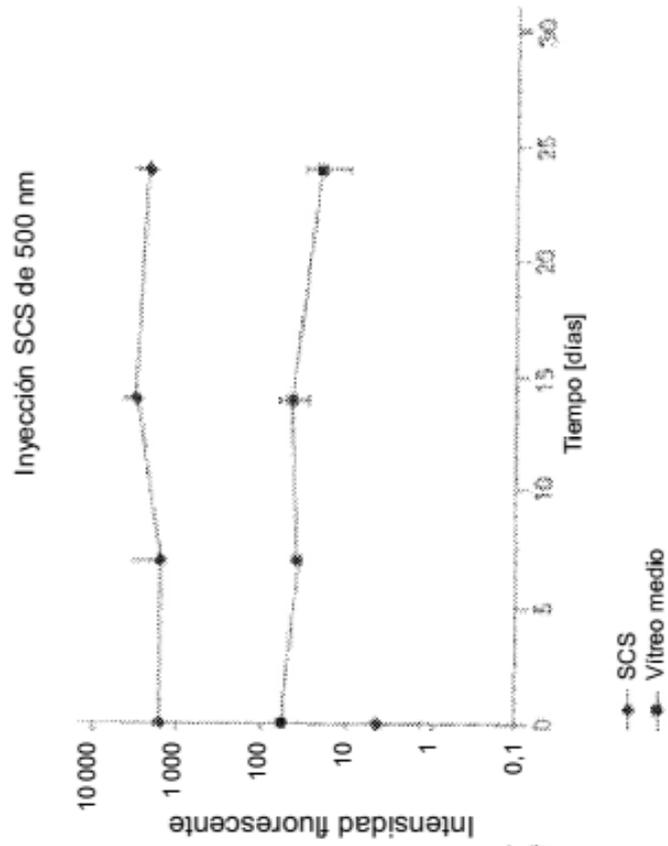


Figura 16

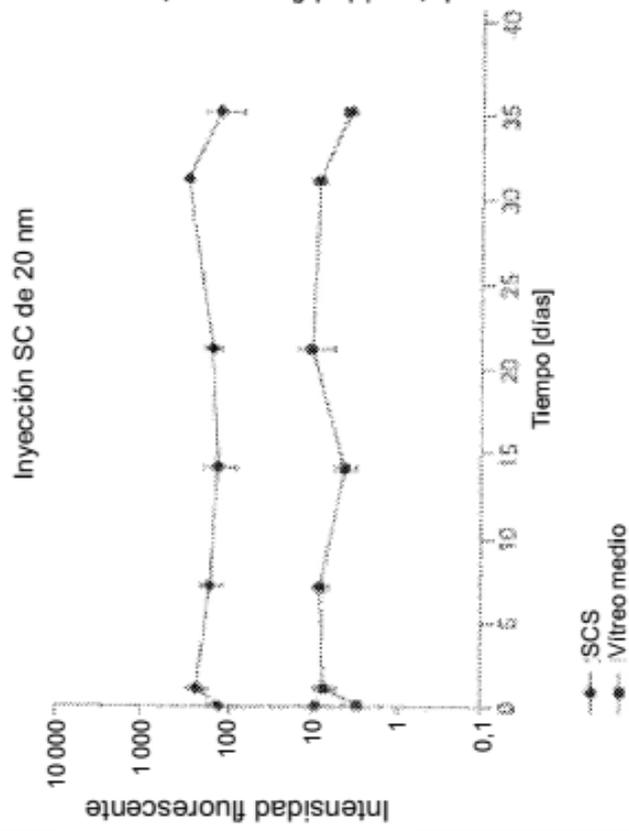


Figura 18

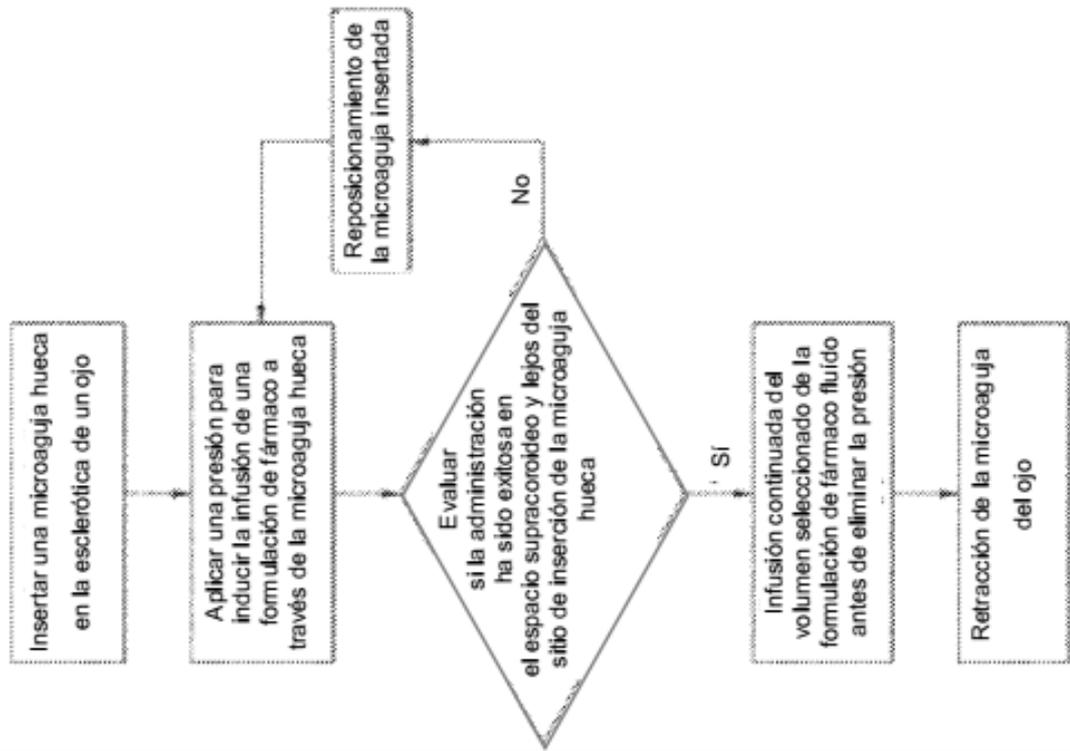


Figura 19A

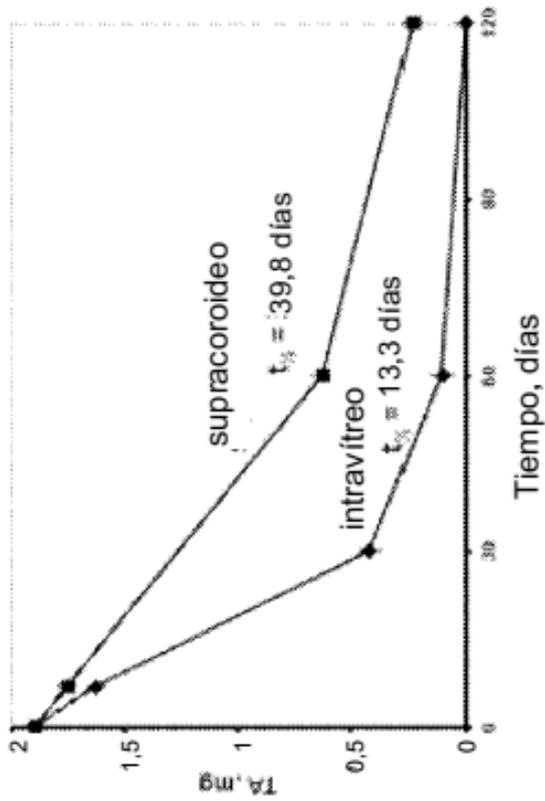
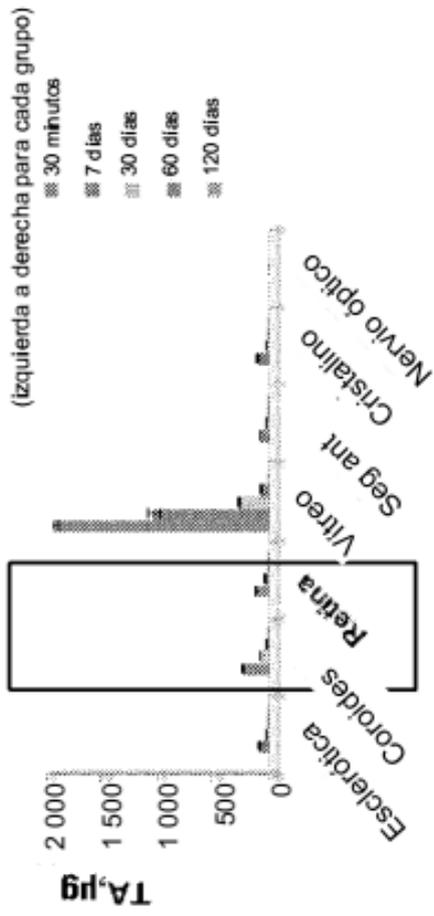


Figura 19B  
Inyección intravítrea



Inyección supracoroidea

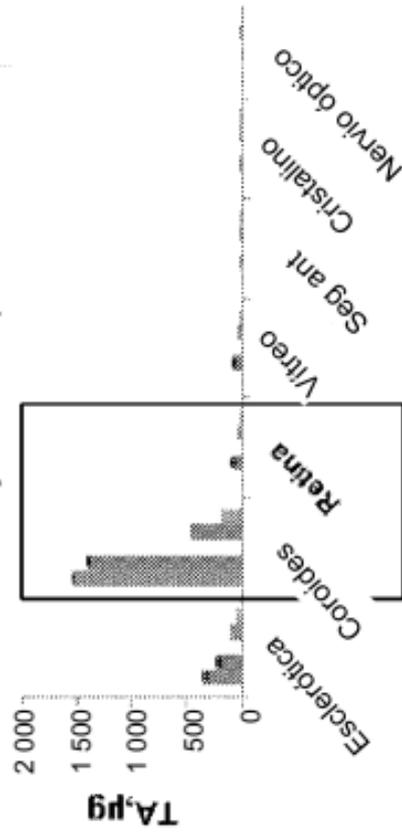


Figura 19C

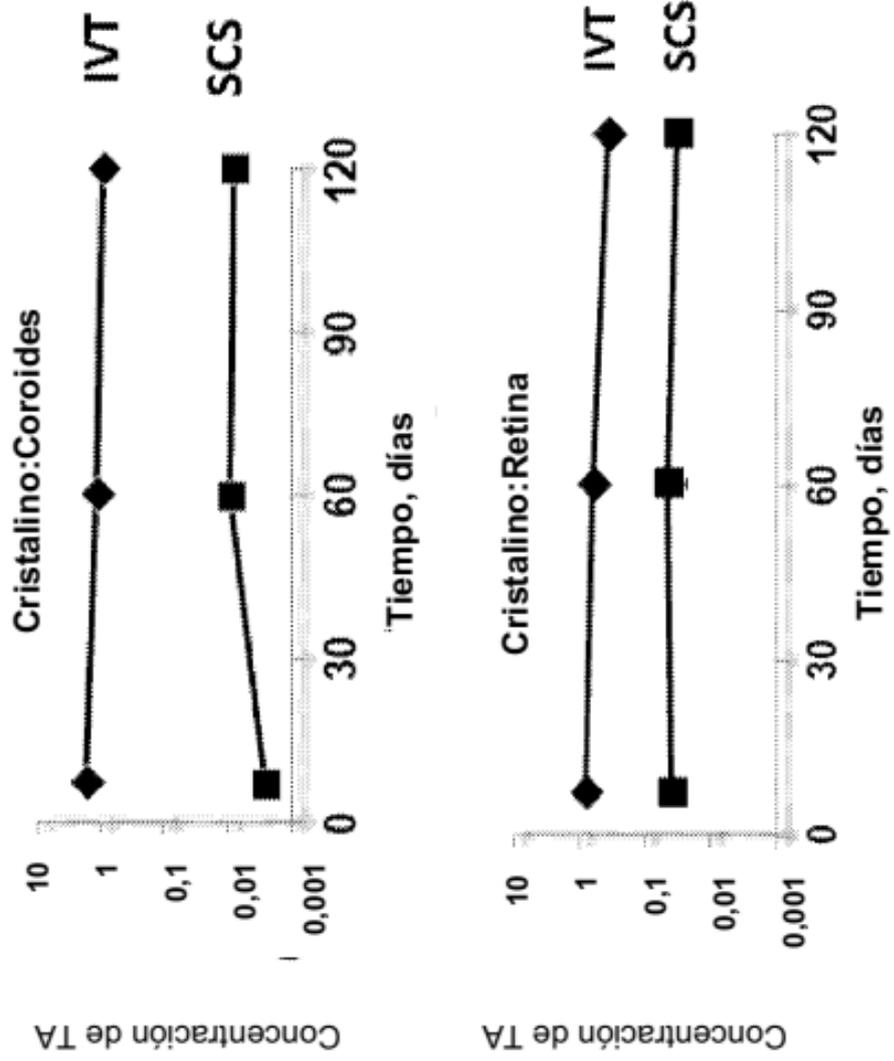


Figura 20A

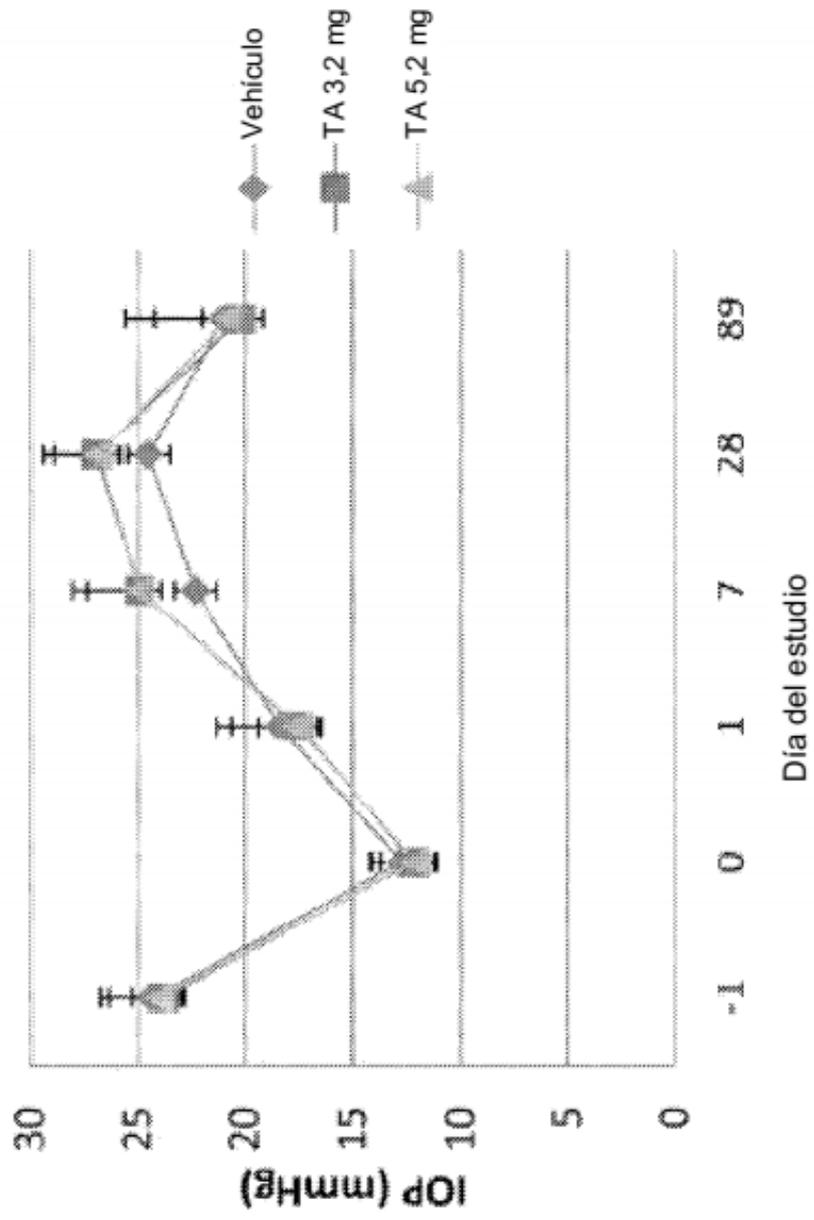


Figura 20B

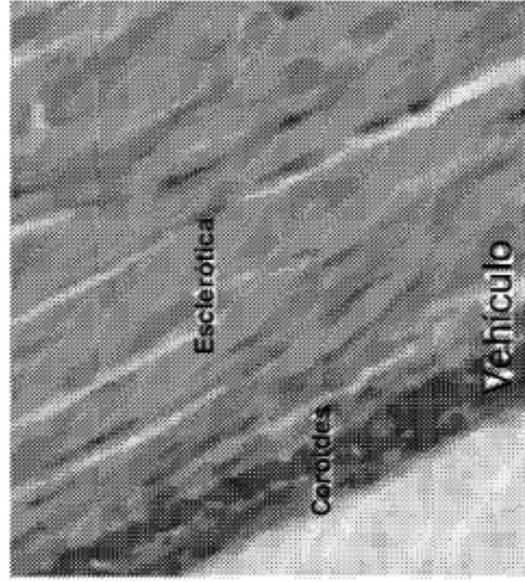
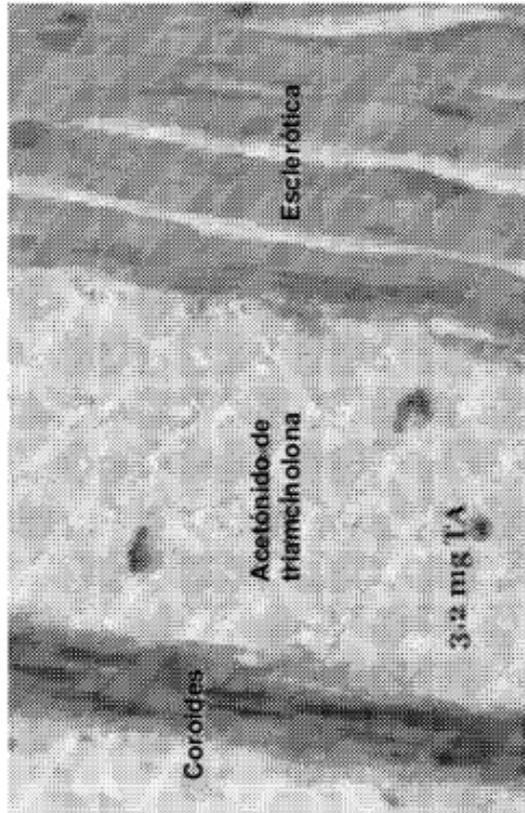


Figura 20C  
 Toxicología de dosis únicas de GLP en conejos  
 Exposición sistémica, n=10 conejos

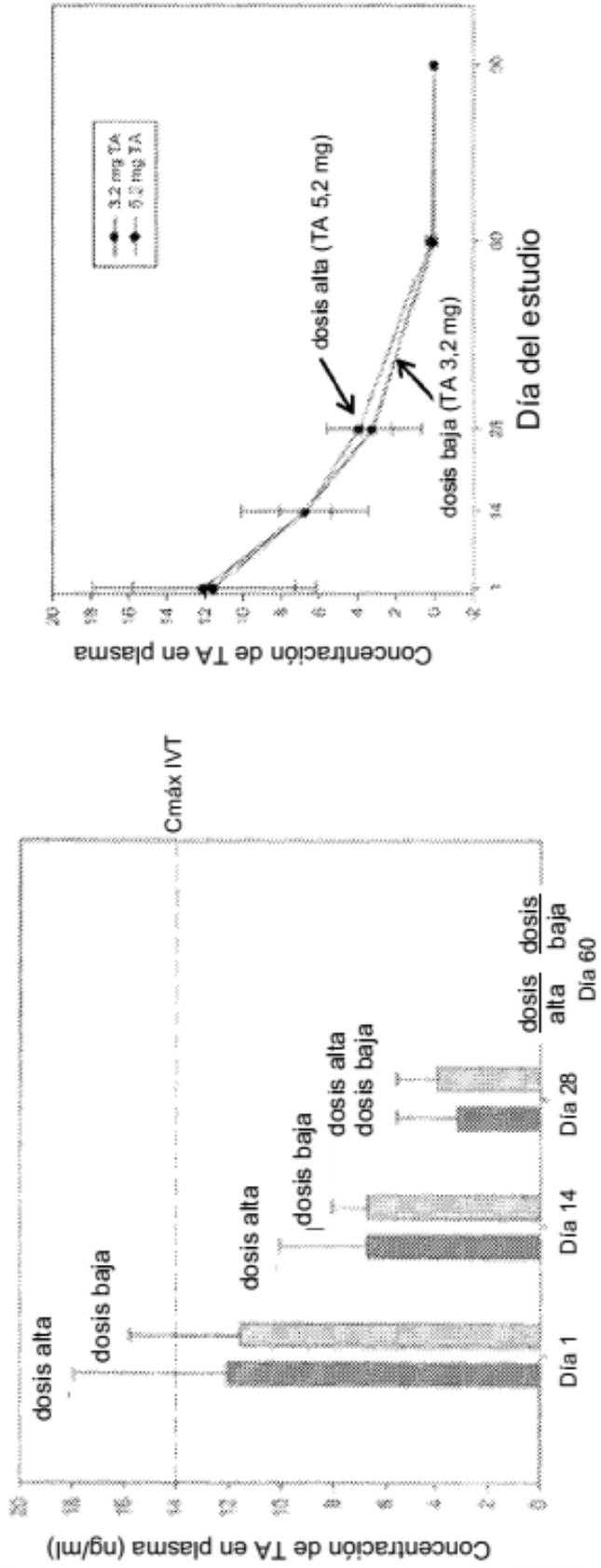


Figura 20D  
 Niveles en tejidos oculares de conejo después de  
 inyección de TA

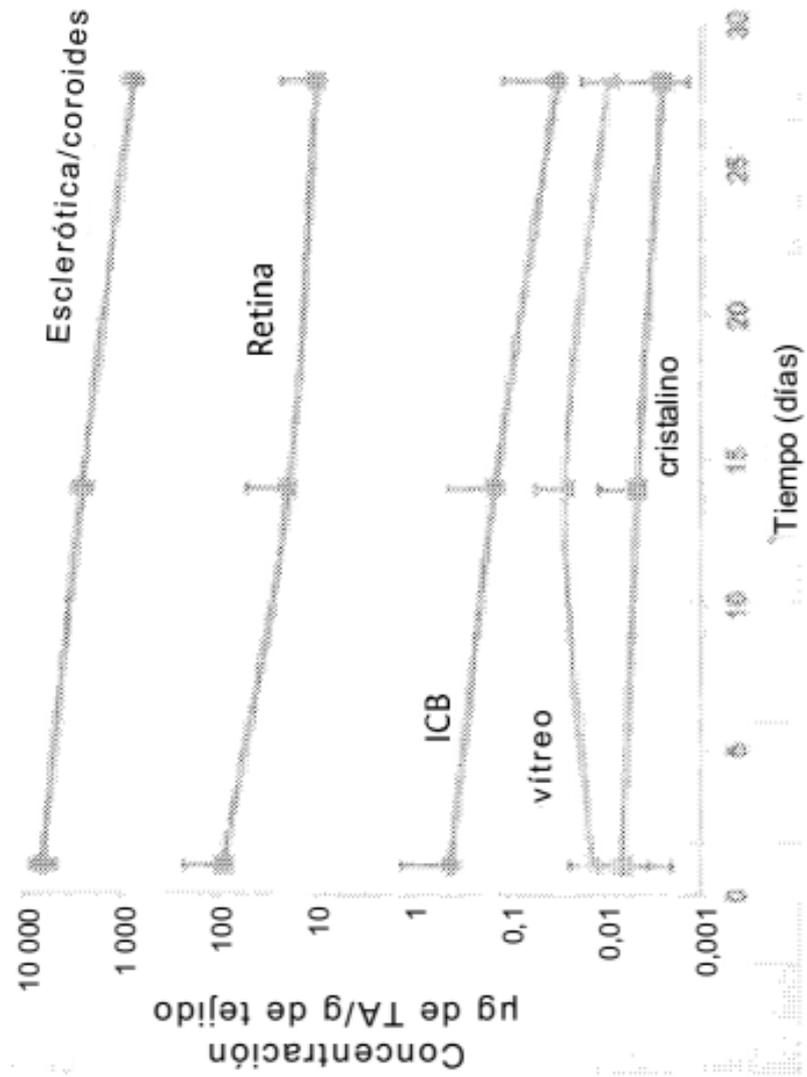


Figura 20F

Triamcinolona (TA) en la retina

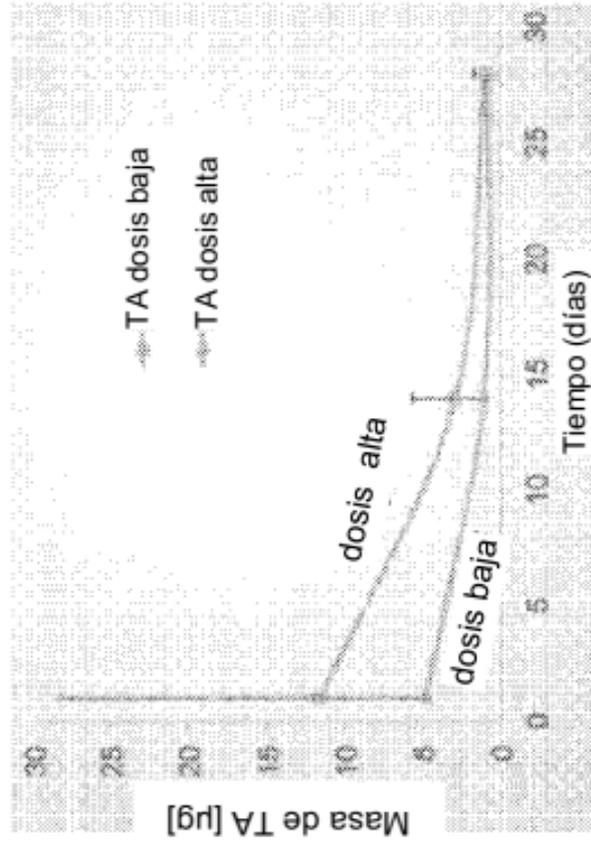


Figura 20E

Triamcinolona (TA) en la esclerótica-corooides

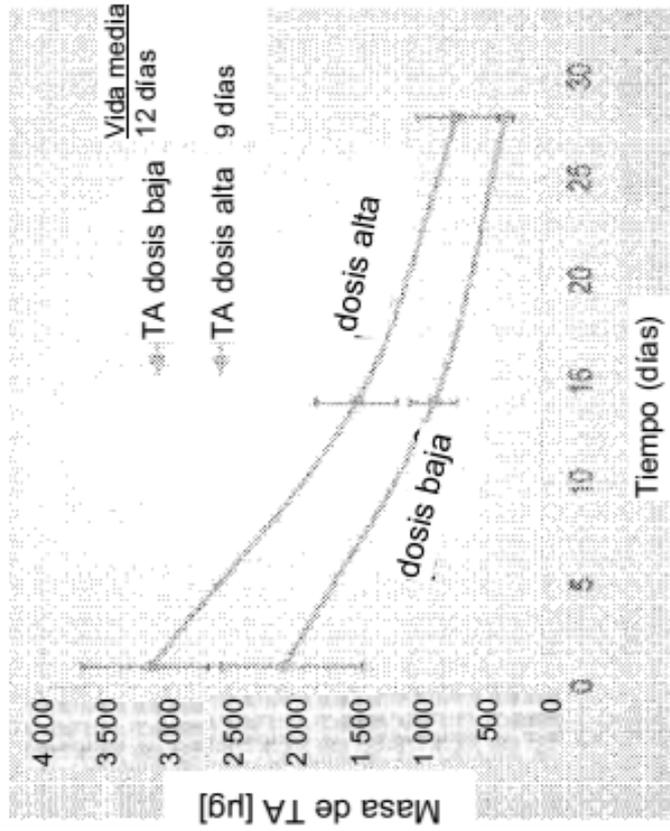


Figura 21B

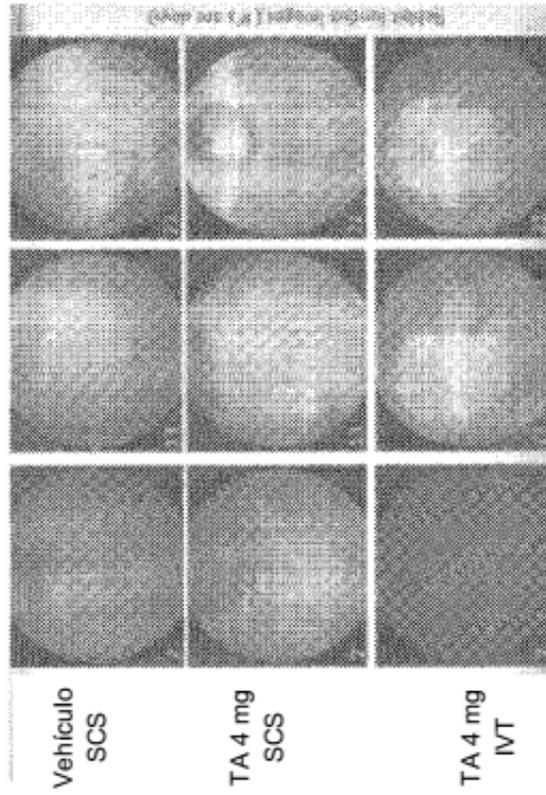


Figura 21A  
Modelo de uveítis en conejos:  
Puntuaciones detalladas

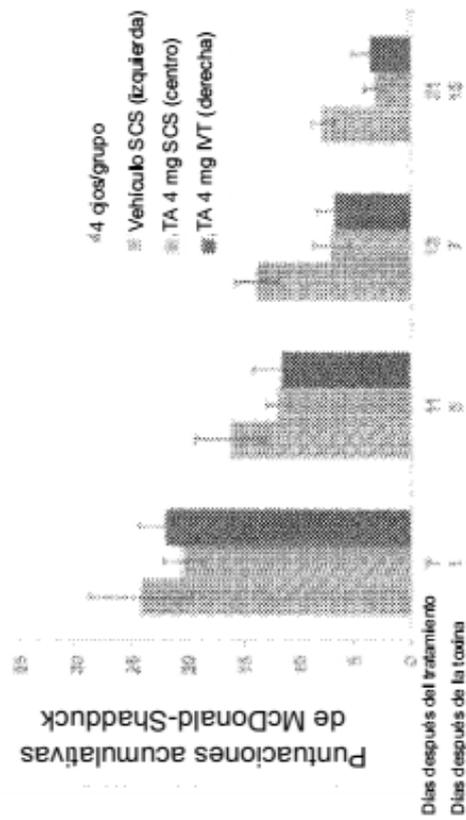


Figura 21D

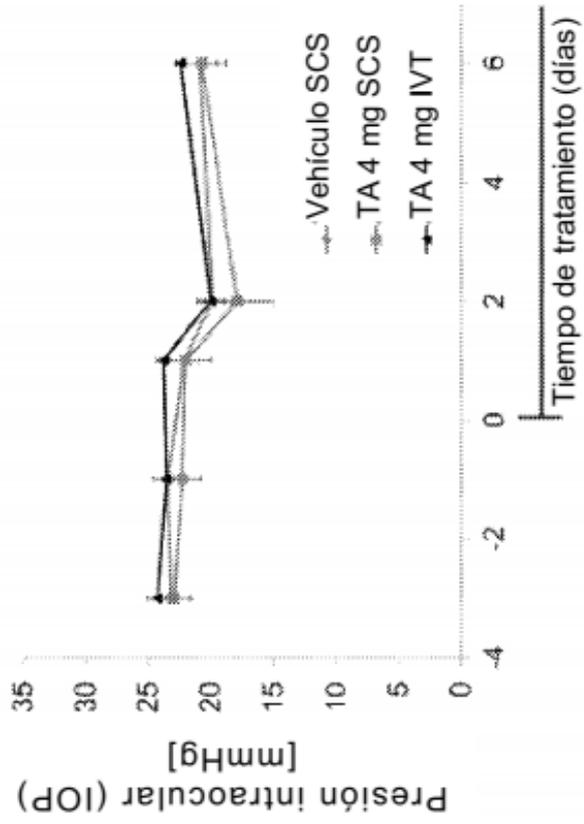


Figura 21C

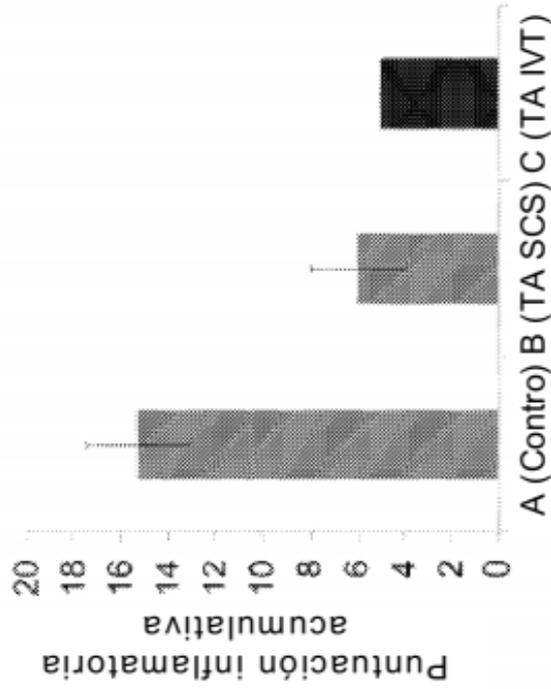


Figura 22B

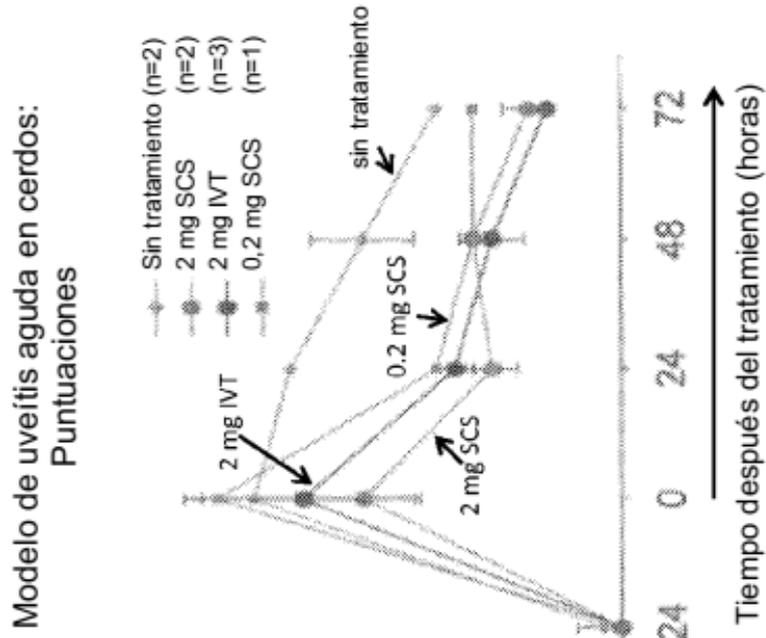


Figura 22A

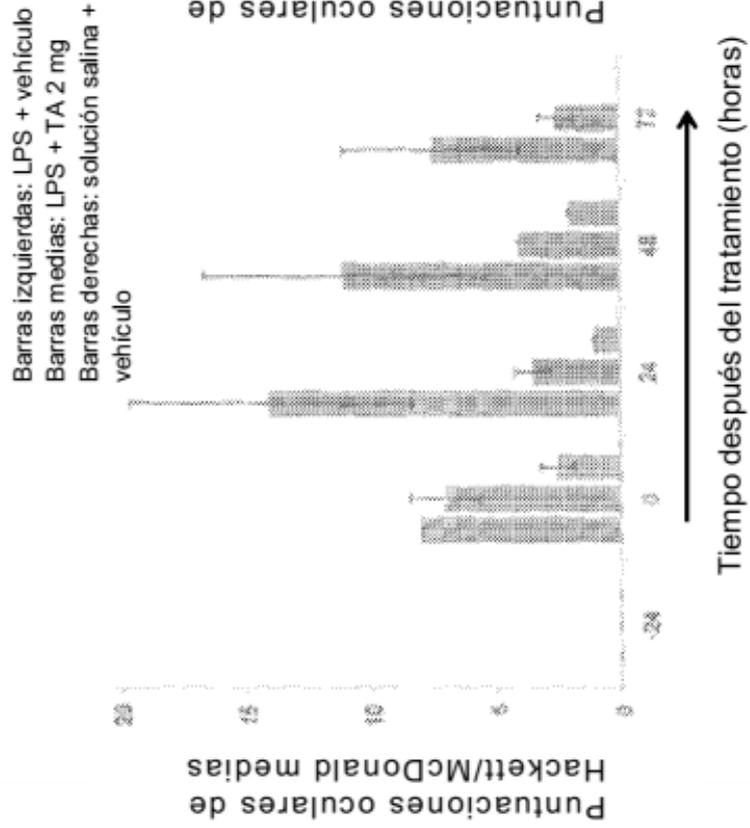


Figura 23

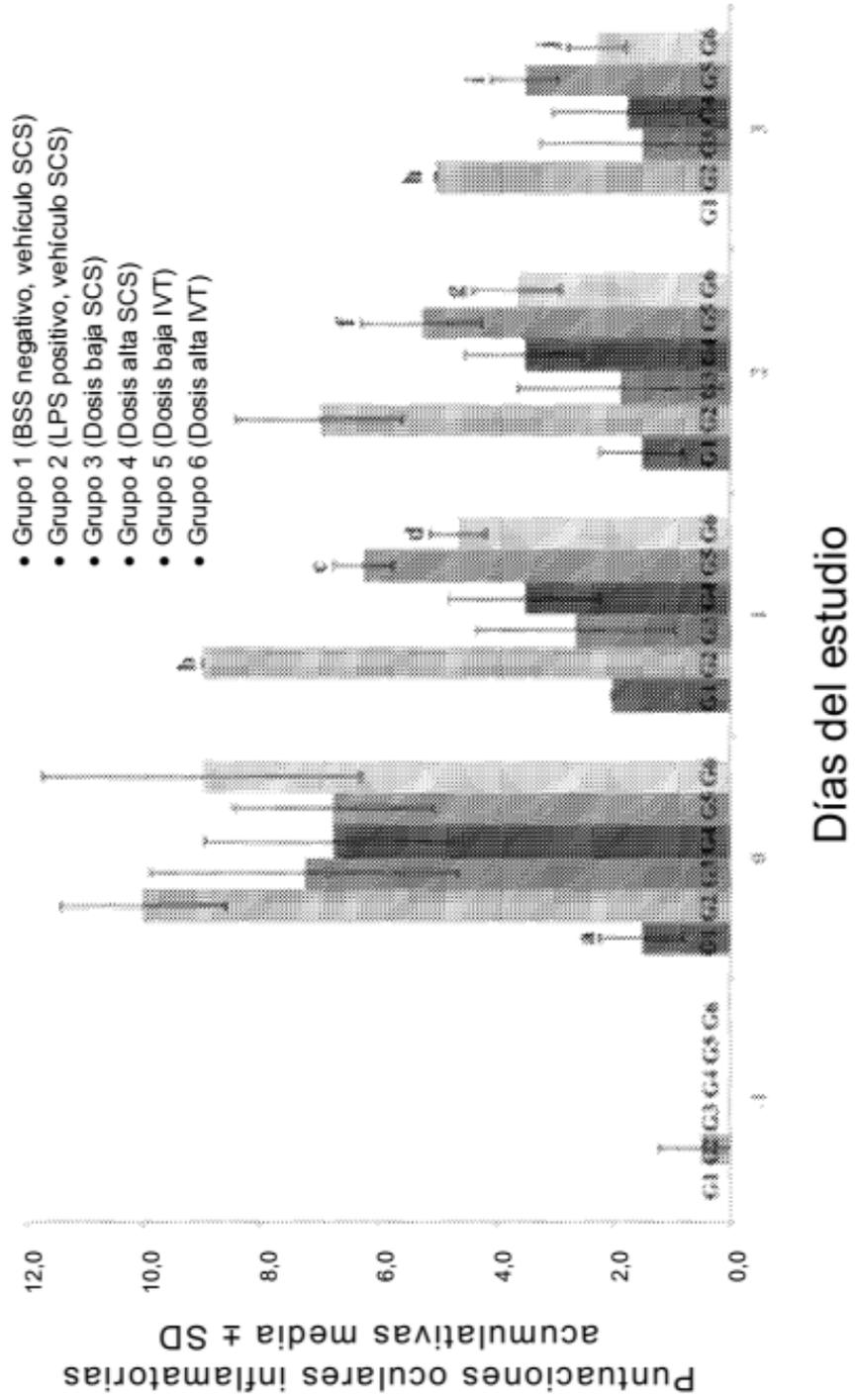


Figura 24

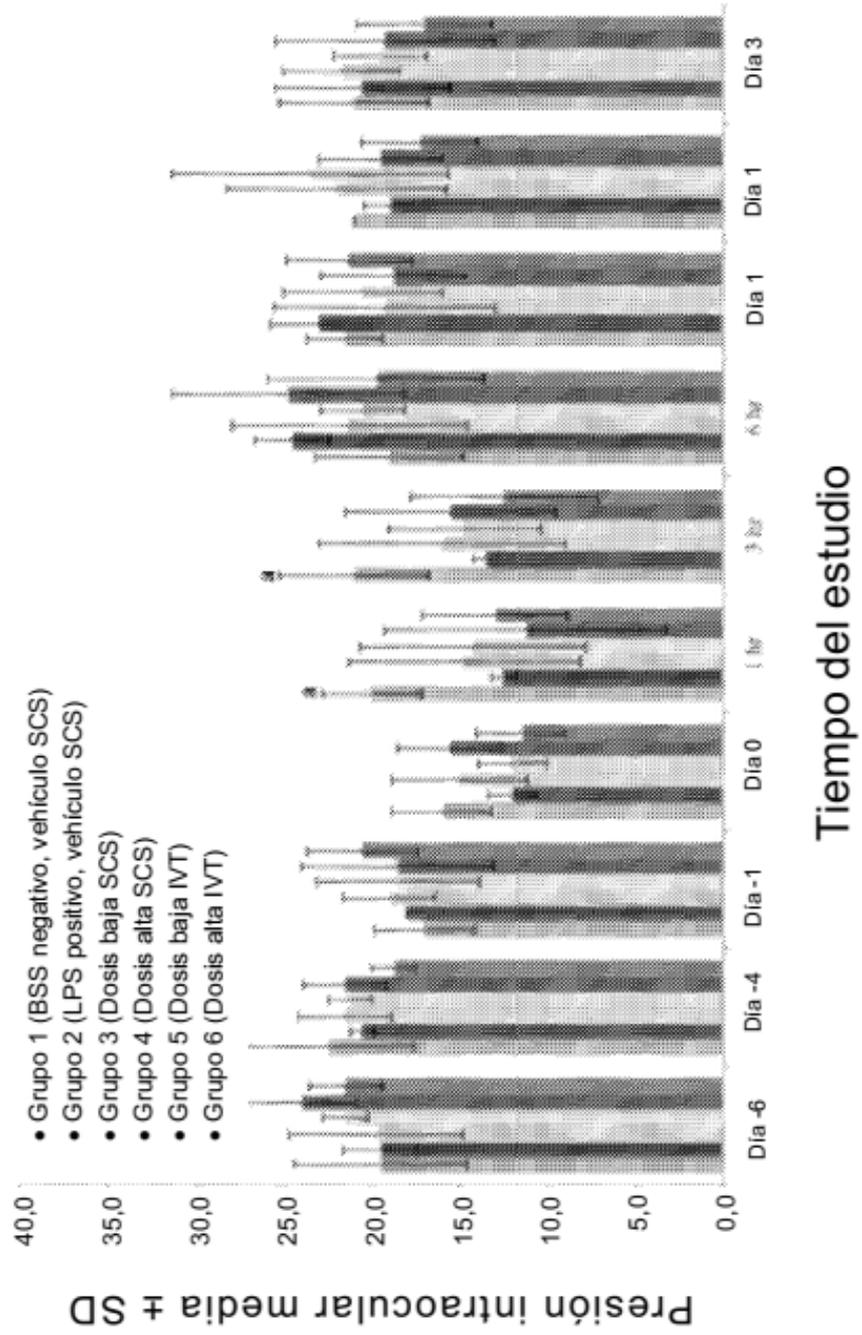


Figura 25A

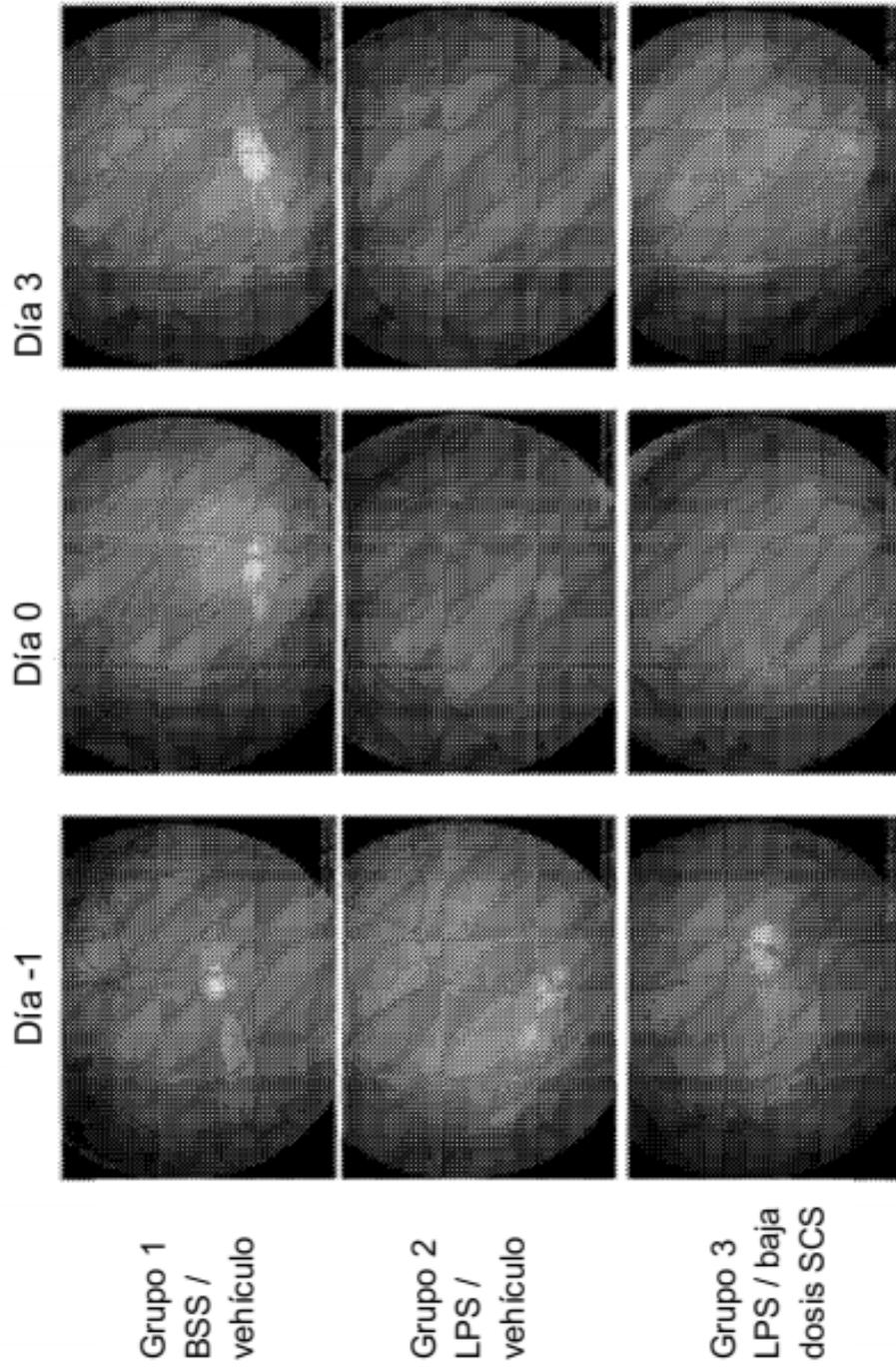


Figura 25B

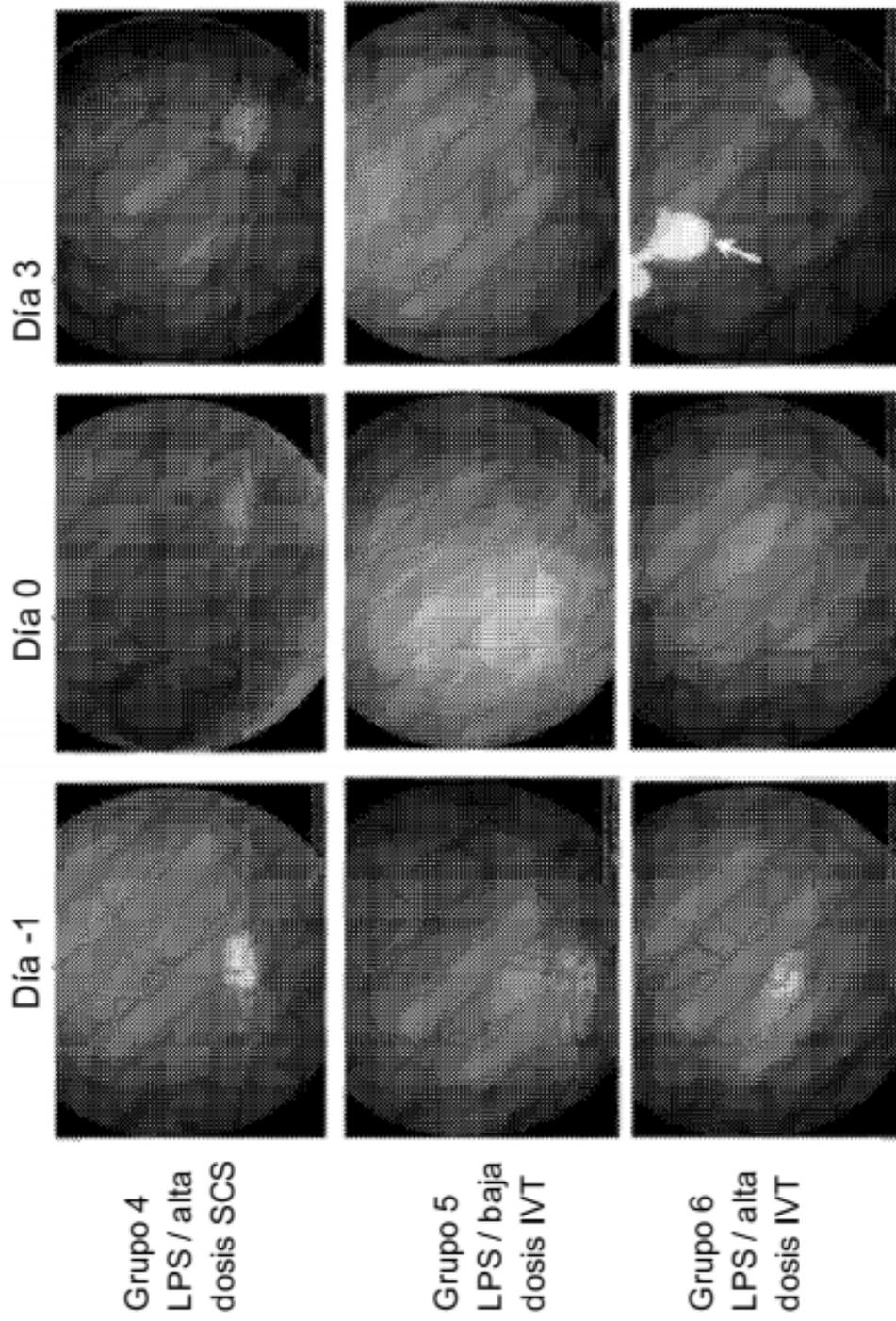


Figura 26

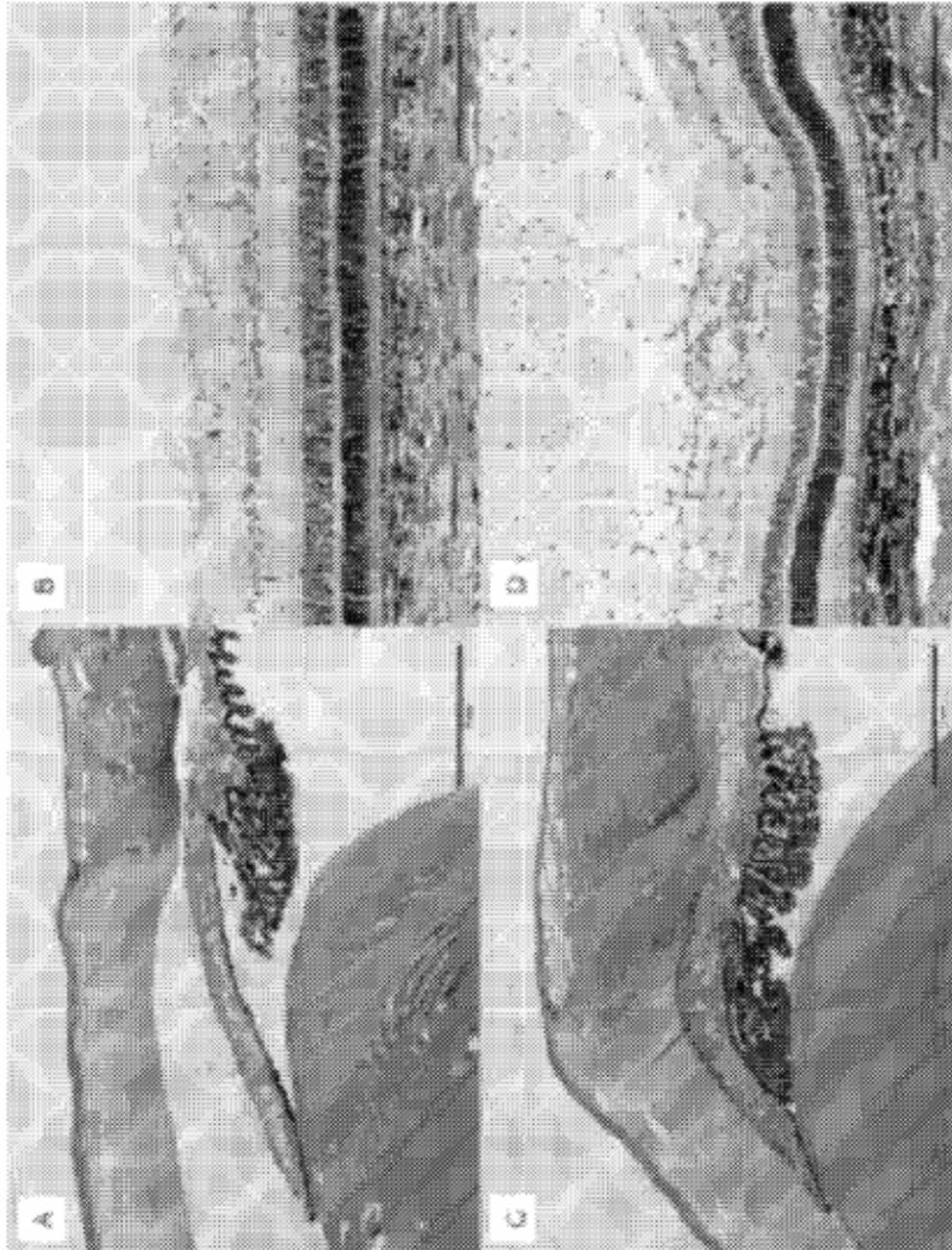


Figura 26

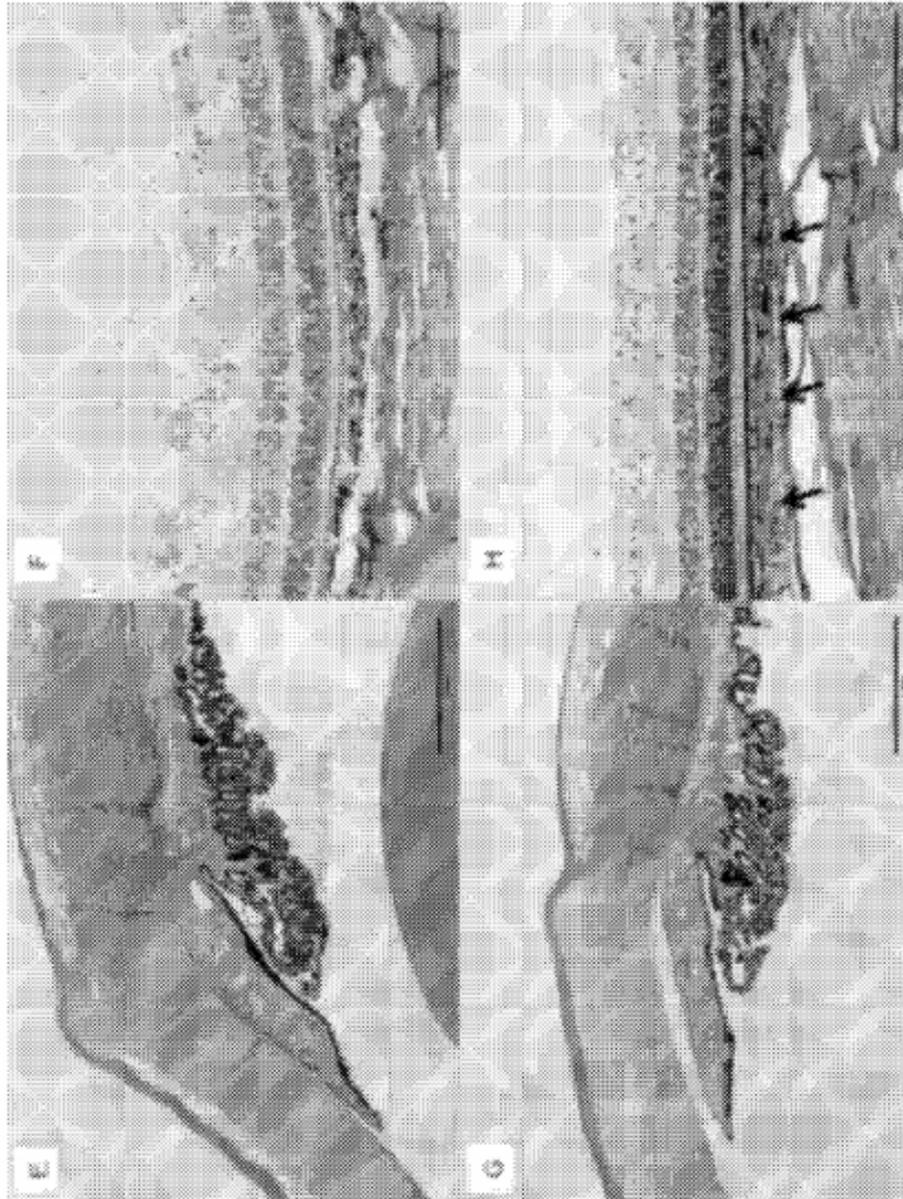


Figura 26

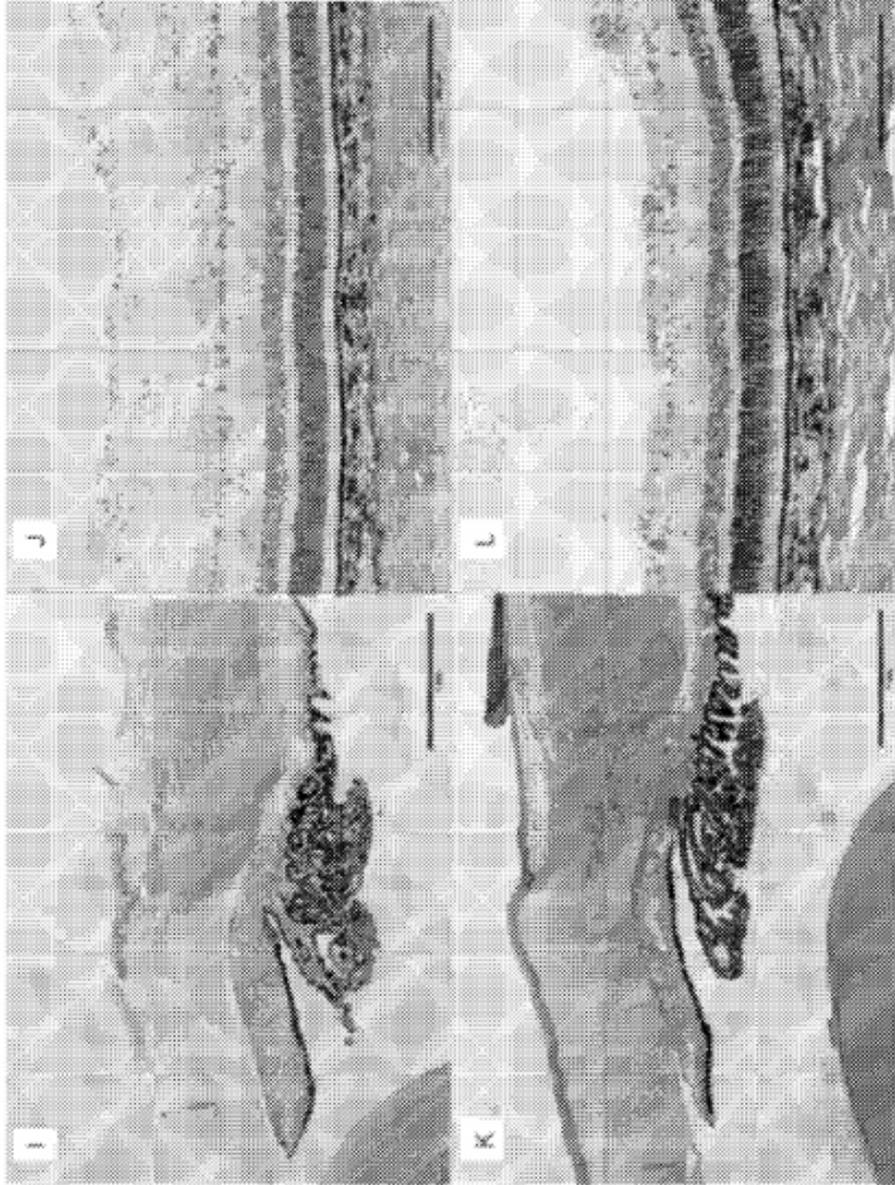


Figura 27

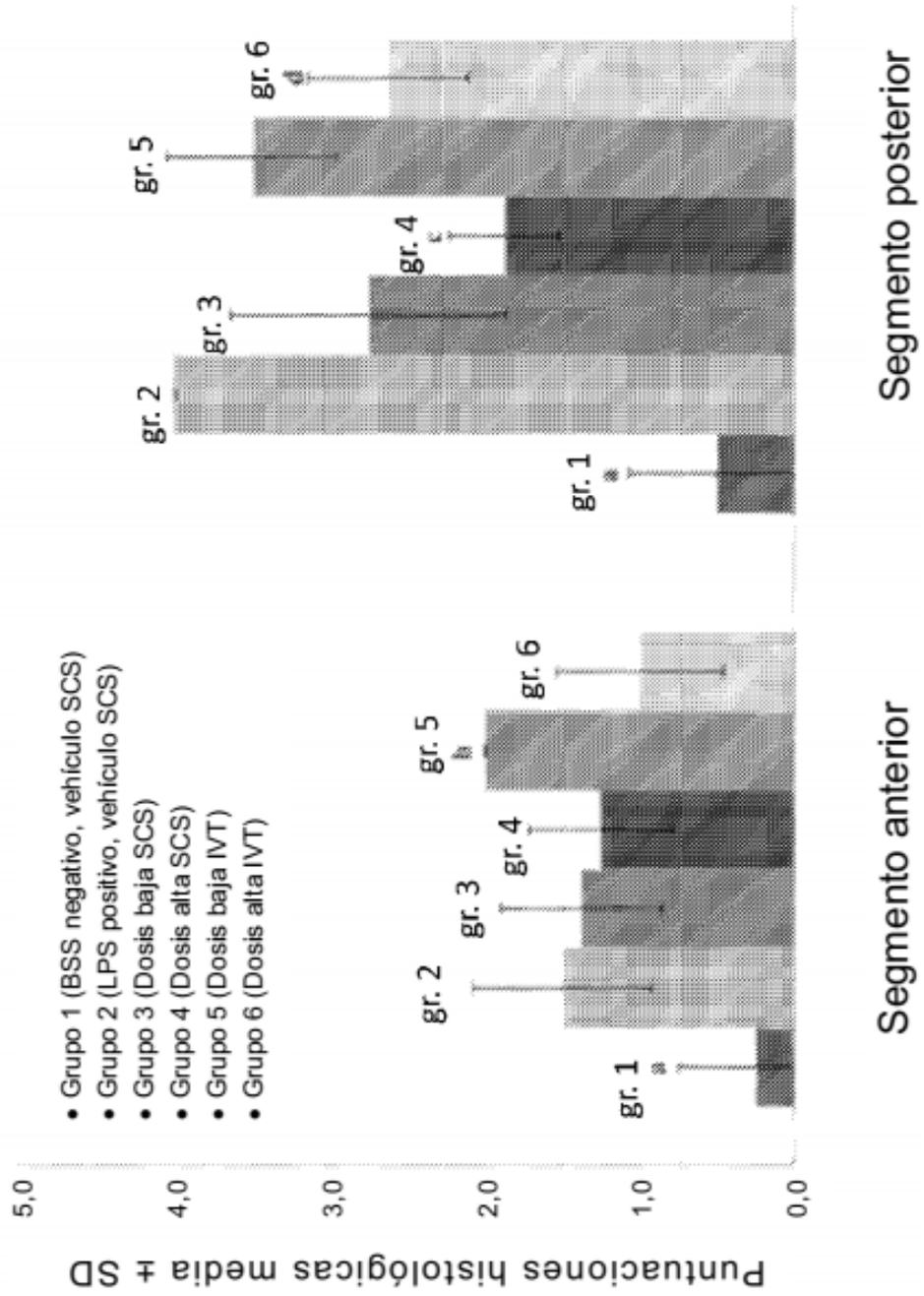


Figura 28

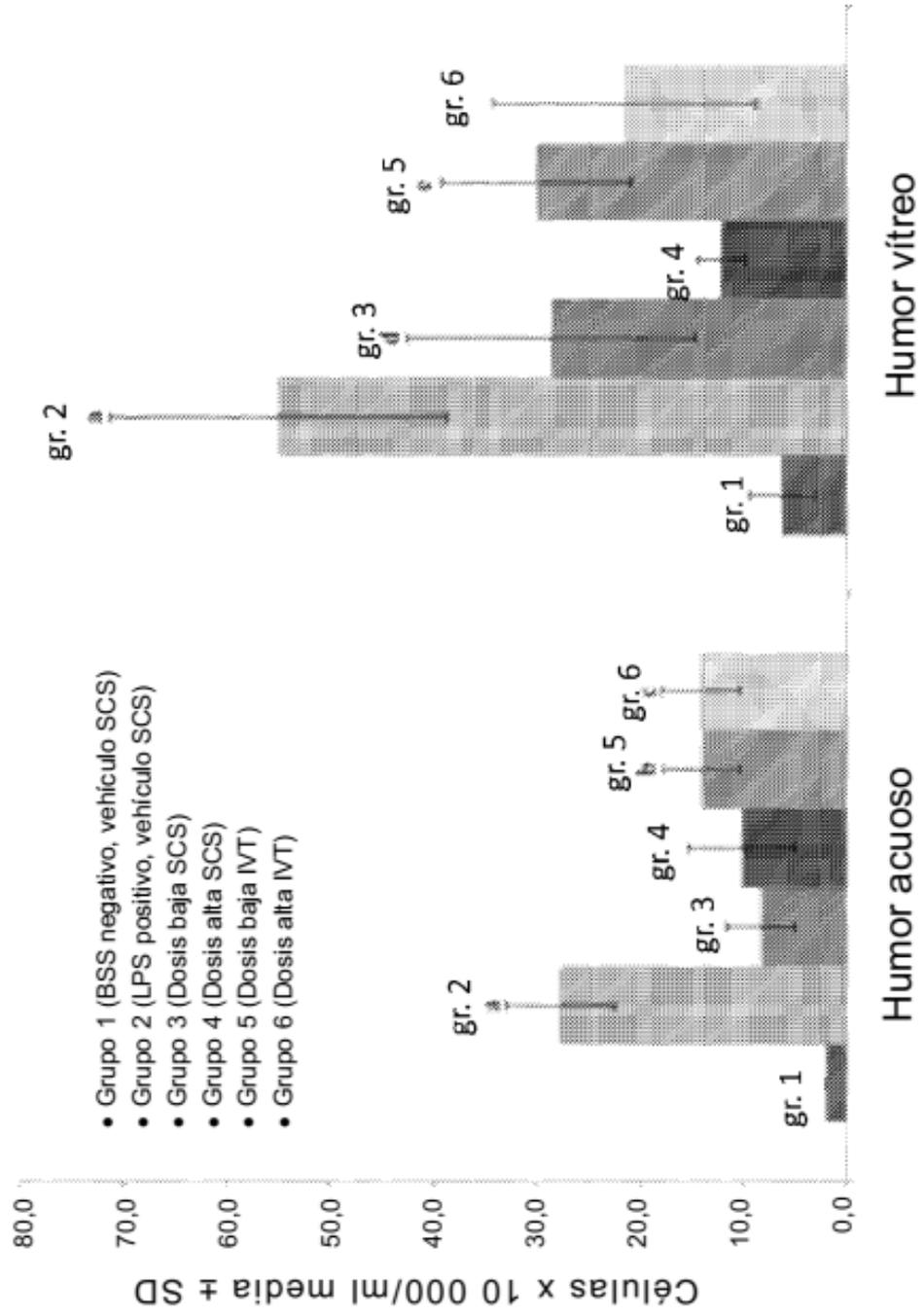


Figura 29

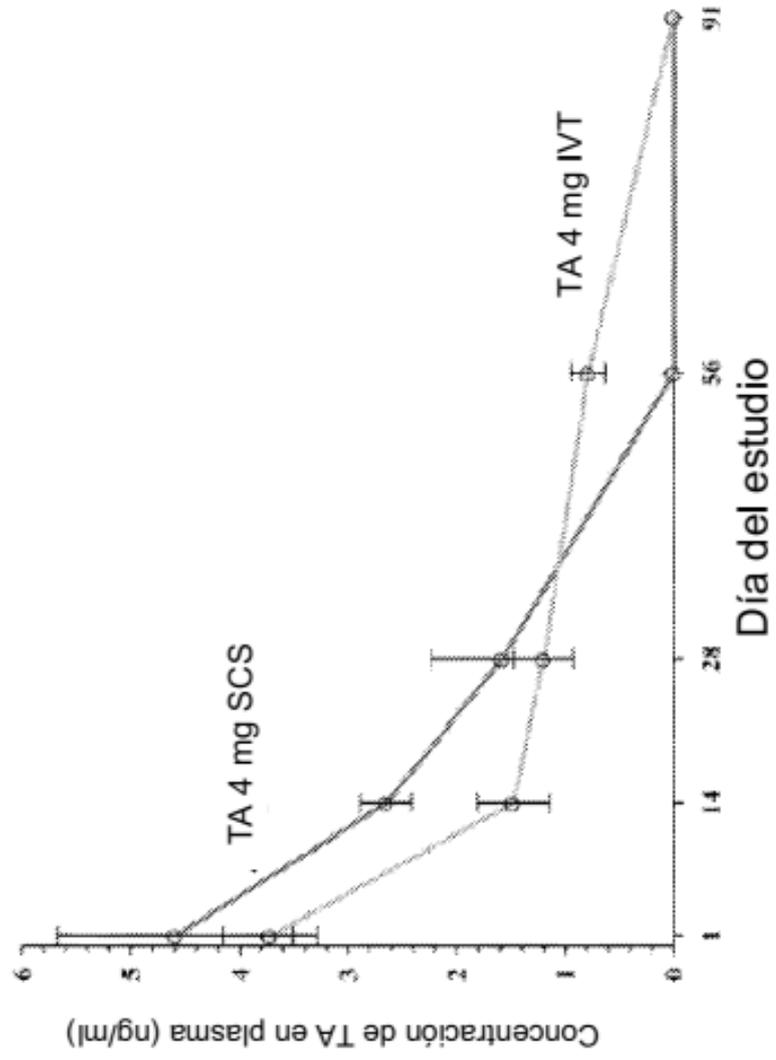


Figura 30



Figura 31

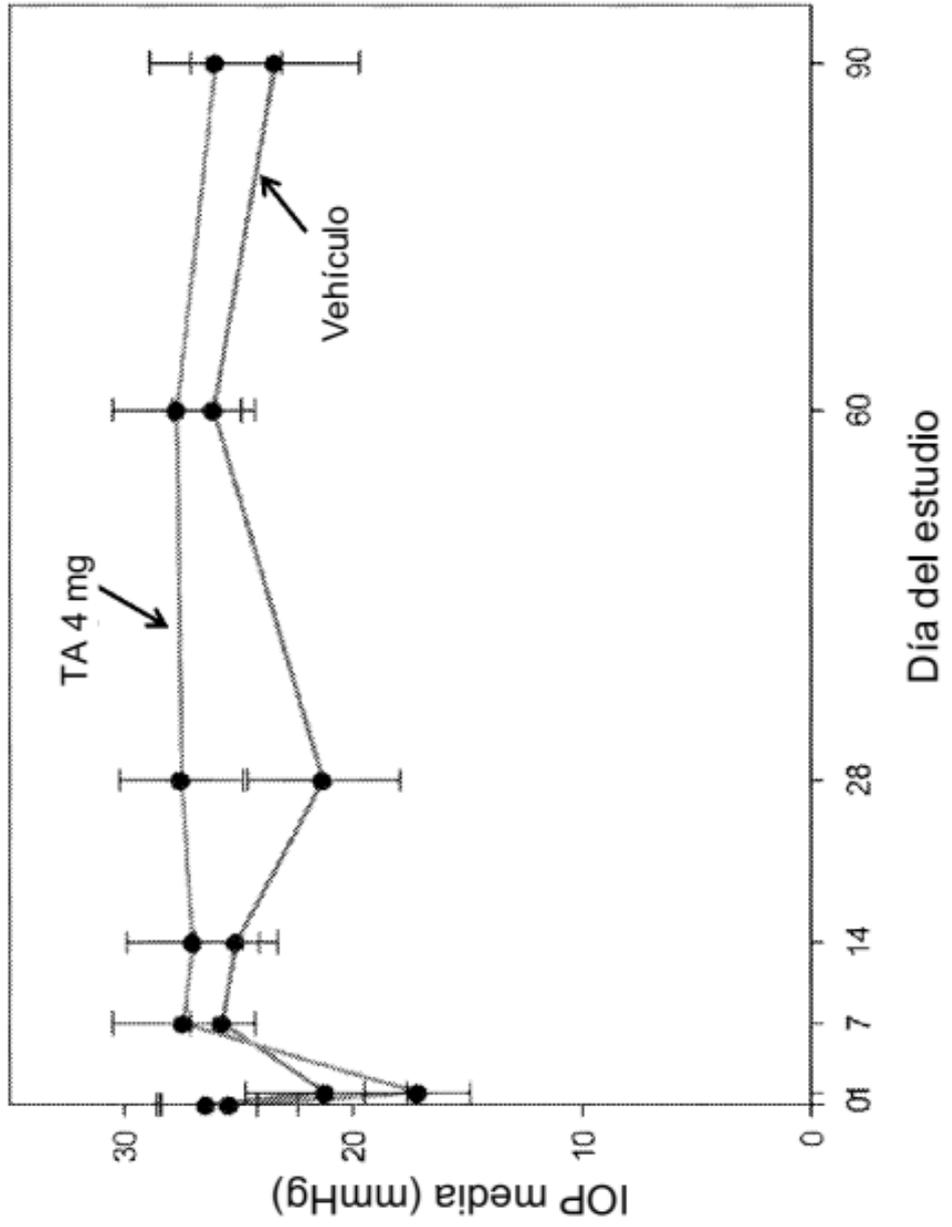


Figura 32

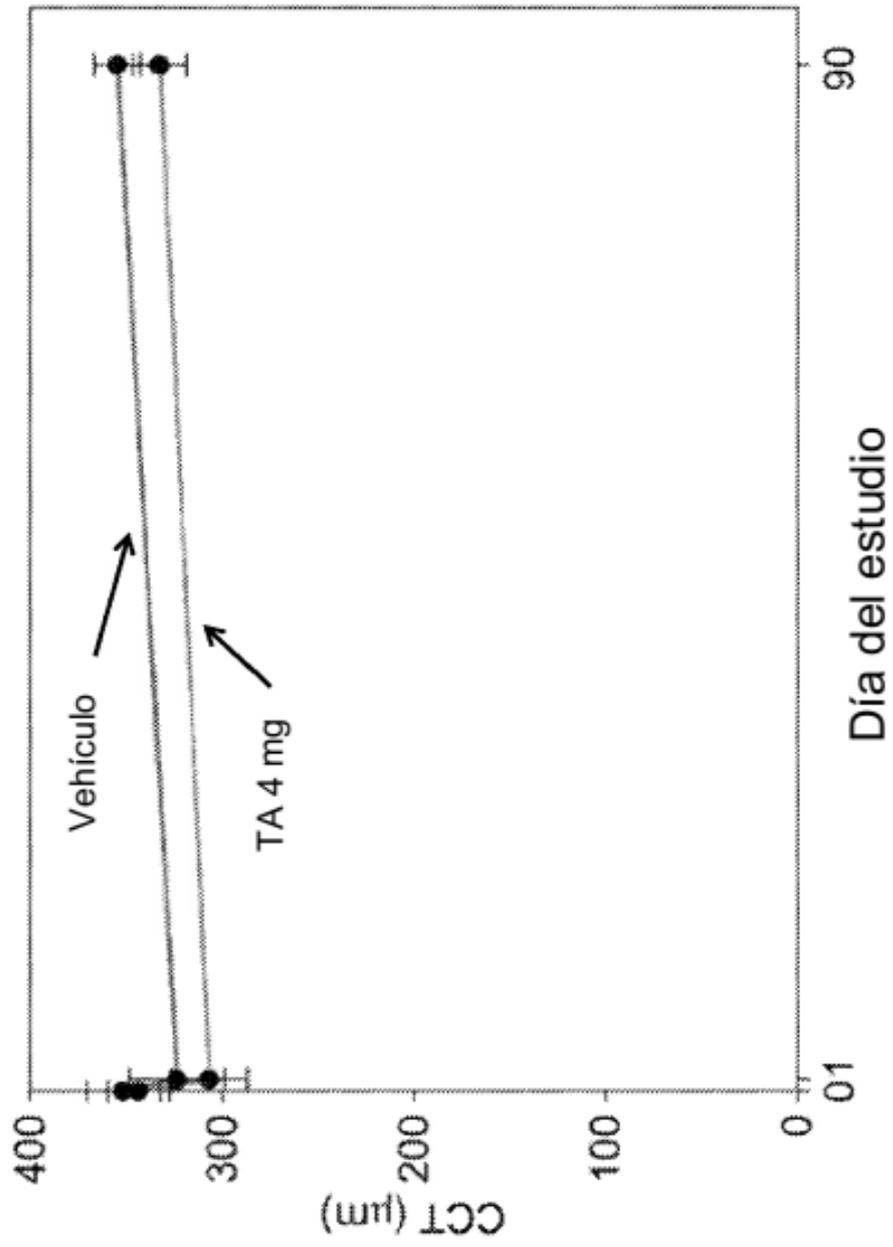


Figura 33

