

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 086**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08	(2006.01) A61P 31/12	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/573	(2006.01) A61P 37/06	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01)	
A61K 47/32	(2006.01)	
A61K 47/36	(2006.01)	
A61P 27/02	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 31/04	(2006.01)	
A61P 31/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03705377 .4**
- 96 Fecha de presentación: **21.02.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1484054**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

54 Título: **Sistema de administración de fármaco destinado a la administración subconjuntival de granos finos**

30 Prioridad:

22.02.2002 JP 2002046355

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

18.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

18.12.2012

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**KUWANO, MITSUAKI y
YAMADA, KAZUHITO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 393 086 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

Sistema de administración de fármaco destinado a la administración subconjuntival de granos finos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un sistema de administración de fármaco a los segmentos posteriores tales como la retina, la coroides y el nervio óptico.

10 **Antecedentes de la técnica**

15 Las enfermedades de los segmentos posteriores, tales como la retina, la coroides y el nervio óptico son a menudo intratables, y un desarrollo de un método de tratamiento eficaz se desea con impaciencia. Aunque la oftalmopatía es la más generalmente tratada por instilación de fármacos, apenas se administran fármacos a los segmentos posteriores tales como la retina, la coroides y el nervio óptico. Incluso si se administran fármacos a los segmentos posteriores, es muy difícil mantener una concentración de fármaco en esos tejidos.

20 Por lo tanto, una inyección intravenosa, la administración oral y una inyección en el vítreo, intentan administrar los medicamentos para las enfermedades de los segmentos posteriores. Sin embargo, la inyección intravenosa y la administración oral pueden administrar sólo una cantidad muy pequeña de los medicamentos a los segmentos posteriores que son los sitios diana, y algunas veces provoca fuertes acciones generales inesperadas (efectos secundarios) de los fármacos.

25 En el caso de la inyección en el vítreo, ya que el medicamento se inyecta directamente en los ojos, la cantidad de medicamento que debe administrarse a los segmentos posteriores es mayor que la de la inyección intravenosa y la administración oral. La administración a los segmentos posteriores de la inyección en el vítreo se resume en *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, (2001) 17/4, 393-401 como reseña. Sin embargo, la inyección en el vítreo es un método de administración que requiere un procedimiento experimentado y es acompañado de un dolor considerable. En consecuencia, las cargas sobre los pacientes son pesadas, y es muy difícil de administrar el fármaco varias veces.

30 A diferencia de estos métodos de administración, una inyección bajo la conjuntiva, cuyo procedimiento es relativamente fácil, apenas causa trastornos de los tejidos oftálmicos y las cargas en los pacientes son ligeras, en comparación con la inyección en el vítreo. Se describió la administración de un fármaco a los segmentos posteriores después de la inyección bajo la conjuntiva (*Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 18 (3) 250-255, 1979), pero su vida media fue notablemente corta, y era difícil mantener una concentración de fármaco en los tejidos del segmento posterior durante un largo período. Por consiguiente, es necesaria la administración frecuente a fin de mantener la concentración de fármaco en los tejidos, pero la frecuente administración aumenta la carga sobre los pacientes.

40 Los procedimientos conocidos para mantener la concentración del fármaco en los ojos sin hacer la administración frecuente se ilustran por un procedimiento de administración de un conjugado de un fármaco con un polímero por vía intravenosa (*Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 40 (1), 2690-2696, 1999), un procedimiento de inyección de una microesfera que contiene un fármaco en el cuerpo vítreo (publicación de patente japonesa expuesta al público nº 247871/2000).

45 Dado que era difícil mantener la concentración del fármaco inyectado bajo la conjuntiva en los tejidos por las técnicas convencionales como se ha mencionado anteriormente, se deseó desarrollar un sistema de administración mantenida de fármacos a los segmentos posteriores por inyección bajo la conjuntiva.

50 **Descripción de la invención**

55 Estudiando minuciosamente, se descubrió que la administración subconjuntival de partículas finas de liberación lenta que contienen un fármaco es muy útil como un sistema de administración mantenida de fármacos a los segmentos posteriores.

60 La presente invención se refiere al sistema de administración de fármaco a los segmentos posteriores para ser utilizado para administrar las partículas finas que contienen el fármaco bajo la conjuntiva. La presente invención también se refiere a una inyección bajo la conjuntiva que comprende las partículas finas que contienen el fármaco y permite administrar el fármaco a los segmentos posteriores. La administración de fármacos a la parte posterior es excelente y efectos secundarios generales apenas se provocan por la administración de las partículas finas que contienen el fármaco en comparación con una inyección intravenosa y administración oral. El procedimiento es fácil y las cargas sobre los pacientes son ligeras en comparación con una inyección en el humor vítreo. Además, una concentración de fármaco en el tejido diana puede mantenerse durante un largo período utilizando las partículas finas que contiene el fármaco.

65

Los materiales utilizados para formar las partículas finas en la presente invención son polímeros biodegradables o biosolubles, y ejemplos específicos de los mismos son polímeros biodegradables tales como poli(ácido láctico), copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico, copolímeros de ácido láctico-caprolactona, polianhídridos, poli (orto-éster), poli-ε-caprolactona, polyacrílicoacrilatos, polihidroxialcanoatos, polifosfoésteres, poliaminoácidos y poli α-hidroxiácidos; polímeros naturales tales como gelatina, colágeno, ácido hialurónico, dextrano, almidón, alginato sódico, agar-agar, pululano, albúmina, carragenina, pectina, goma xantana, goma gelán, caseína, quitosano y fibrinógeno, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido metacrílico, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polividona, polietilenglicol y poli N-alquilacrilamida.

El peso molecular de estas sustancias poliméricas no está particularmente restringido y puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de fármaco contenido en las partículas finas, una concentración de fármaco eficaz para el tratamiento, un período de liberación del fármaco o similares.

El diámetro de partícula de las partículas finas en la presente invención es 50 nm a 150 μm. Es difícil producir partículas finas con un diámetro de partícula de 50 nm o menos. El diámetro de partícula de 150 μm o más es demasiado grande para utilizar las partículas finas en forma de inyecciones. Un diámetro de partícula más preferido es 200 nm a 75 μm.

El sistema de administración de fármaco de la presente invención se utiliza para el tratamiento o prevención de enfermedades de la retina, de la membrana coroides y del nervio óptico. Los ejemplos específicos de enfermedades son la inflamación debida a diversas causas, infecciones víricas o bacterianas, enfermedades debidas a angiogenia de retina-coroides, enfermedades debidas a la isquemia de la retina y los trastornos del nervio óptico debido a glaucoma. Más ejemplos específicos de enfermedades son la uveítis, retinitis por citomegalovirus, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferante, desprendimiento de retina, degeneración retiniana pigmentaria, oclusión de la vena central de la retina y oclusión de la arteria central de la retina.

Los medicamentos contenidos en las partículas finas no están particularmente limitados, y los fármacos adecuados para enfermedades objeto pueden seleccionarse. Los ejemplos específicos de fármacos son esteroides o derivados de los mismos tales como betametasona, dexametasona, triamcinolona, prednisolona, fluorometolona, hidrocortisona y progesterona; antiinflamatorios tales como bromofenaco y diclofenaco; inhibidores de citocinas tales como FNT-α, inhibidores de PDE-IV e inhibidores de ICE; inmunosupresores tales como ciclosporina y tacrólimo; antivíricos tales como ganciclovir, aciclovir e interferón-β; antimicrobianos tales como ofloxacina, claritromicina y eritromicina; agentes carcinostáticos tales como fluorouracilo, metotrexato e inhibidores de MMP; inhibidores de angiogenia tales como endostatina, inhibidores de VEGF, oligonucleótido complementario, inhibidores de PKC, inhibidores del factor de adhesión y esteroide del reposo vascular; protectores neuronales - factores neuronales de nutrición, tales como MK-801, timolol, creatina, taurina y BDNF; inhibidores de carbonato deshidratasa tales como acetazolamida; y fármacos trombolíticos tales como urocinasa. Las formas preferidas de las partículas finas que contienen el fármaco son una matriz tipo en el que el fármaco está dispersado uniformemente en las partículas finas y una cápsula tipo en la que el fármaco como un núcleo se encapsula con las partículas finas.

Una cantidad del fármaco contenido en las partículas finas pueden aumentarse o reducirse de manera apropiada dependiendo del tipo de fármaco, la concentración de fármaco eficaz para el tratamiento, el periodo de liberación del fármaco, los síntomas de las enfermedades o similares. Un contenido de fármaco es de 0,01 a 95% en peso, preferentemente de 0,1 a 20% en peso en las partículas finas.

Las partículas finas pueden ser producidas por un método de molienda utilizando un molino, un método de separación de fases (un método de coacervación), un método de liofilización, un método de fluido supercrítico, un método de deposición interfacial o un método de reacción interfacial, que se conoce, y el método no se limita a éstos. Los ejemplos más específicos de los métodos son un método de secado sumergido, que es el método de deposición interfacial (*J. Control. Release*, 2, 343-352, (1985)), un método de polimerización interfacial, que es un método de reacción interfacial (*Int. J. Pharm.*, 28, 125-132 (1986)) y un método de difusión en disolvente por autoemulsificación (*J. Control. Release*, 25, 89-98 (1993)). Un procedimiento apropiado para la producción se puede seleccionar entre estos procedimientos de producción considerando el diámetro de partícula de las partículas finas, el tipo, propiedades o un contenido del fármaco contenido o similar.

Un ejemplo práctico de producción de partículas finas que contienen fármaco se ilustrará a continuación, en el que las partículas finas contienen betametasona, un antiinflamatorio, y el material de las partículas finas es el ácido poliláctico.

Los efectos de la presente invención se describirán a continuación con detalle en el apartado "concentración de fármaco en los ensayos de medición en retina-coroides". Al administrar las partículas finas que contienen betametasona bajo la conjuntiva y medir una concentración de fármaco en una retina-coroides, se observó que se mantiene la concentración de fármaco en la retina-coroides.

Las partículas finas en el sistema de suministro de fármacos de la presente invención se administran de manera subconjuntival. La administración subconjuntival puede llevarse a cabo utilizando una inyección ordinaria de manera subconjuntival. El procedimiento de la inyección bajo la conjuntiva es relativamente fácil, y las cargas sobre los pacientes son leves como se describe en el apartado "Antecedentes de la técnica".

5 Además, puesto que el fármaco puede ser administrado eficazmente a los segmentos posteriores tales como la retina, la coroides y el nervio óptico utilizando el sistema de la presente invención, la dosis de fármaco puede reducirse, y por consiguiente los efectos secundarios también se pueden reducir.

10 Para administrar bajo la conjuntiva las partículas finas que se utilizarán para el sistema de administración de fármaco de la presente invención, las formas galénicas son las inyecciones. Las inyecciones se pueden preparar mediante técnicas de formulación de inyecciones muy utilizadas. Por ejemplo, los preparados pueden prepararse añadiendo un aditivo que suele utilizarse tal como un regulador de la presión osmótica tal como cloruro sódico, un tampón tal como fosfato sódico, un tensioactivo tal como polisorbato 80 o un espesante tal como metilcelulosa y partículas finas a agua destilada para inyectables. Cuando se utiliza una jeringuilla sin aguja de alta presión, las partículas finas se pueden administrar a medida que están sin proveerlas la inyección.

15 Un ejemplo de producción de partículas finas, un ejemplo de preparación y los resultados de las pruebas de medición de concentración de fármacos y de las pruebas de inhibición de la neovascularización coroidea se ilustran a continuación.

Mejor modo de poner en práctica la invención

1. Procedimiento para la producción de partículas finas que contienen fármacos

25 Un ejemplo de producción de partículas finas que pueden utilizarse para un sistema de administración de fármaco de la presente invención se ilustra a continuación.

30 La Betametasona (0,025 g) y el ácido poliláctico (0,25 g) que tiene un peso molecular promedio en peso de 20.000 se disolvieron en alcohol bencílico (1,5 ml). La solución obtenida se denominó solución de fármaco/polímero. Una de solución acuosa al 2,0% (p/v) de alcohol polivinílico (30 ml) se homogeneizó con un homogeneizador (5.000 rpm), y la solución de fármaco/polímero se añadió gota a gota a la solución homogeneizada. La mezcla se homogeneizó durante cinco minutos después de acabar el goteo para preparar una emulsión O/W. Se agitó (300 rpm) con un agitador agua ultrapura (300 ml), añadiéndose gota a gota la emulsión O/W preparada seguida de agitación durante una hora después de terminar el goteo. Tras la agitación, se centrifugó la suspensión obtenida, y el sobrenadante resultante se retiró. Para lavar el precipitado resultante, se añadió al precipitado agua ultrapura (30 ml) para dispersarlo, la dispersión se centrifugó de nuevo, y se retiró el sobrenadante resultante. Esta operación se repitió una vez más. El precipitado lavado se tamizó para dar partículas que tienen diámetros de partícula de 50 nm a 75 µm. Las partículas obtenidas se liofilizaron para proporcionar microesferas que contienen betametasona.

40 2. Procedimiento para preparar el preparado

Se dispersaron microesferas en polvo que contienen betametasona (442 mg) en un disolvente (4 ml de una solución acuosa que contiene 0,4% (p/v) de polisorbato 80 y 2,6% (p/v) de glicerina). La dispersión obtenida se denominó inyección de microesferas que contiene betametasona.

3. Medición de la concentración de fármaco en la retina-coroides

50 Utilizando la inyección de microesferas que contienen betametasona, se midió la concentración de betametasona en la retina-coroides según el método siguiente. Como referencia, utilizando una suspensión de betametasona, se midió una concentración de la misma manera. Una concentración de betametasona en la retina-coroides de un grupo de administración de microesferas se comparó con la de un grupo de administración de la suspensión. La suspensión de betametasona se preparó poniendo en suspensión betametasona en un disolvente (solución acuosa que contiene 0,4% (p/v) de polisorbato 80 y 2,6% (p/v) de glicerina).

55 1) Una solución oftálmica de hidrocloreuro de oxibuprocaina al 0,5% (p/v) se instiló en ambos ojos de conejos blancos japoneses para anestesiar las superficies oculares.

60 2) La inyección de microesferas que contiene betametasona se administró de manera subconjuntival a una parte superior en una cantidad de 100 µl por ojo con una jeringuilla equipada con una aguja calibre 27. Como el contenido de betametasona en las microesferas era de 4,6% (p/v), la dosis de betametasona fue aproximadamente 500 µg. Una suspensión de betametasona al 1% (p/v) se administró bajo la conjuntiva a una parte superior de un grupo de referencia en una cantidad de 50 µl en cada ojo con la jeringuilla equipada con la aguja calibre 27.

3) Se mataron los conejos al 2º, 7º, 14º, 21º y 28º días después de la administración respectivamente. Tras la enucleación del globo ocular, se recuperaron la retina-coroides. A continuación, se midieron las concentraciones de betametasona en la retina-coroides con un cromatógrafo de líquidos de alta resolución.

5 Los resultados de los cambios en la concentración de fármaco con el tiempo se muestran en la Tabla 1. Como se aprecia a partir de la Tabla 1, en el caso de la suspensión de betametasona, la concentración de betametasona en la retina-coroides era aproximadamente 0,96 µg/g de tejido después de siete días, pero era un límite de detección o inferior después de 14 días. Por el contrario, en el caso de la microesfera que contiene betametasona, la concentración de betametasona en la retina-coroides era aproximadamente 0,09 µg/g de tejido, incluso después de 28 días, y la concentración del fármaco en la retina, coroides se mantuvo.

Tabla 1: Concentraciones de betametasona en retina· coroides (µ g/g de tejido)

	Grupo de referencia (suspensión)	Inyección de microesferas
Dos días después de la administración	0,54 ± 0,35	0,70 ± 0,26
Siete días después	0,96 ± 0,54	0,18
14 días después	≤ Límite de detección	0,17 ± 0,06
21 días después	≤ Límite de detección	0,10 ± 0,02
28 días después	≤ Límite de detección	0,09 ± 0,02

(En la Tabla 1, las concentraciones de betametasona en la retina-coroides representan la media de tres o cuatro ojos ± desviación estándar. El valor después de siete días de la inyección de microesferas representa la media de dos ojos ya que las concentraciones se encontraban en el límite de detección o inferior en dos de cada cuatro ojos).

4. Pruebas de inhibición de la neovascularización coroidea

Los efectos inhibidores de la inyección de microesferas que contienen betametasona sobre la neovascularización coroidea se estudiaron mediante el procedimiento siguiente utilizando modelos de neovascularización coroidea de rata inducida por láser. Como referencia, utilizando una inyección de microesferas que contiene sólo el disolvente (solución acuosa al 0,4% (p/v) de polisorbato 80 y 2,6% (p/v) de glicerina), la operación se llevó a cabo de la misma manera.

1) Un ml/kg de solución mixta (7:1) de una inyección de hidrocloreuro de ketamina al 5% (p/v) y una inyección de hidrocloreuro de xilazina al 2% (p/v) se les administraron por vía intramuscular a ratas para anestesarlas generalmente. Una solución oftálmica de tropicamida al 0,5% (p/v)/hidrocloreuro de fenilefrina al 0,5% (p/v) se instiló en los ojos para provocar midriasis, y a continuación, se llevó a cabo la fotocoagulación con un aparato de fotocoagulación con láser de criptón. La fotocoagulación se llevó a cabo en una sección posterior del fondo ocular en ocho puntos por ojo dispersos evitando vasos gruesos de la retina y centrándose en la profundidad de la retina (condiciones de la coagulación: tamaño del punto: 100 µm, salida: 100 mW, tiempos de coagulación: 0,1 s). Después de la fotocoagulación, el fondo ocular se fotografió para confirmar los sitios de irradiación con láser.

2) Inmediatamente después de la fotocoagulación, una inyección de microesferas que contienen betametasona se administró bajo la conjuntiva a la parte superior de cada rata en una cantidad de 50 µl por ojo con una microjeringuilla equipada con una aguja calibre 30. La inyección de microesferas que contiene sólo el disolvente (solución acuosa que contiene 0,4% (p/v) de polisorbato 80 y 2,6% (p/v) de glicerina) se administró bajo la conjuntiva a una parte superior del grupo de referencia en una cantidad de 50 µl por ojo.

3) Catorce y 28 días después de la fotocoagulación, 0,1 ml de una solución acuosa al 10% (p/v) de fluoresceína se inyectaron en una vena de la cola, y se realizó la angiografía con fluoresceína. En la angiografía con fluoresceína, un punto donde no se observó diapédesis por fluorescencia se interpretó como negativo, y un punto donde se observó la diapédesis por fluorescencia se interpretó como positivo. Cada tasa de exposición a la neovascularización (%) se calculó a partir de una tasa de un número de puntos positivos a ocho puntos irradiados con el láser según la ecuación de cálculo siguiente. Con respecto a los puntos que presentan una fluorescencia ligeramente excesiva, la formación de dos puntos se juzgó como positivo de un recuento.

Tasa de exposición a la neovascularización (%) = (número de puntos de diapédesis por fluorescencia/número de puntos de irradiación con láser) x 100

Los resultados obtenidos se expresan por la media ± desviación estándar. La prueba de la t de Student se utilizó para el análisis estadístico. Cada nivel de significación se tomó como 5% en ambos lados.

5 Los efectos inhibidores de las microesferas que contienen betametasona en la neovascularización coroidea se muestran en la Tabla 2. Mientras que una tasa de exposición a la neovascularización del grupo de referencia 14 días después de la fotocoagulación fue $60,9 \pm 4,4\%$, una tasa de exposición a la neovascularización de un grupo de microesferas que contiene betametasona fue de $12,5 \pm 2,4\%$, y las microesferas que contiene betametasona presentaban una acción inhibidora estadísticamente significativa sobre la neovascularización coroidea. Incluso 28 días después de la fotocoagulación, mientras que una tasa de exposición a la neovascularización del grupo de referencia fue de $73,4 \pm 6,0\%$, una tasa de exposición de la neovascularización del grupo de microesferas que contienen betametasona fue de $12,5 \pm 2,4\%$, y las microesferas que contienen betametasona presentaban la acción inhibidora estadísticamente significativa en la neovascularización coroidea. Los resultados mencionados anteriormente significan que la betametasona que contiene microesferas administrada bajo la conjuntiva presenta la acción inhibidora de la neovascularización coroidea incluso 14 y 28 días después de la administración.

Tabla 2: Tasas de exposición a neovascularización (%) microesferas que contienen betametasona

	Grupo de referencia	Grupo de microesferas
Después de 14 días	$60,9 \pm 4,4$	$12,5 \pm 2,4$
Después de 28 días	$73,4 \pm 6,0$	$12,5 \pm 2,4$

15 (En la Tabla 2, las tasas de exhibición de neovascularización de los respectivos grupos representan el promedio de ocho ojos \pm desviación estándar).

Aplicabilidad industrial

20 La presente invención puede proporcionar un sistema de administración de fármaco excelente para los segmentos posteriores mediante una administración subconjuntival.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema de administración de fármaco caracterizado porque comprende una inyección que comprende partículas finas con un diámetro de partícula de 50 nm a 150 µm, que están realizadas en un polímero biodegradable o biosoluble y que contienen un fármaco, para su utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de un segmento posterior, en el que dicho sistema de administración de fármaco se administra de manera subconjuntival.
- 10 2. Inyección subconjuntival que comprende partículas finas con un diámetro de partícula de 50 nm a 150 µm, que están realizadas en un polímero biodegradable o biosoluble y que contienen un fármaco, para su utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad de un segmento posterior, en la que dicha inyección subconjuntival permite administrar el fármaco a un segmento posterior.
- 15 3. Sistema de administración de fármaco según la reivindicación 1 e inyección subconjuntival según la reivindicación 2, en los que el segmento posterior es la retina, la coroides, el nervio óptico, el cuerpo vítreo o el cristalino.
- 20 4. Sistema de administración de fármaco según la reivindicación 1 e inyección subconjuntival según la reivindicación 2, en los que el fármaco es un fármaco para el tratamiento o la prevención de una enfermedad de la retina, de la coroides, del nervio óptico, del cuerpo vítreo o del cristalino.
- 25 5. Sistema de administración de fármaco según la reivindicación 1 e inyección subconjuntival según la reivindicación 2, en los que el fármaco es un fármaco antiinflamatorio, inmunosupresor, antivírico, anticanceroso, un inhibidor de angiogenia, un agente antitrombótico, un protector del nervio óptico, un agente antimicrobiano o antifúngico.
- 30 6. Sistema de administración de fármaco según la reivindicación 1 e inyección subconjuntival según la reivindicación 2, en los que el fármaco es un esteroide o derivado del mismo.
- 35 7. Sistema de administración de fármaco según la reivindicación 1 e inyección subconjuntival según la reivindicación 2, en los que el diámetro de partícula de las partículas finas es de 50 nm a 75 µm.
- 40 8. Sistema de administración de fármaco según la reivindicación 1 e inyección subconjuntival según la reivindicación 2, en los que las partículas finas están realizadas en poli(ácido láctico) o copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico.
9. Sistema de administración de fármaco según la reivindicación 1 e inyección subconjuntival según la reivindicación 2, en los que el fármaco es un esteroide o derivado del mismo, el diámetro de partícula de las partículas finas es de 50 nm a 75 µm, y las partículas finas están realizadas en poli(ácido láctico) o copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico.