

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 976**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 47/48** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2006 E 06290902 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1864668**

54 Título: **Uso de profármacos para la administración intravítrea ocular**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.04.2013**

73 Titular/es:

**NOVAGALI PHARMA S.A. (100.0%)  
BATIMENT GENAVENIR IV 1, RUE PIERRE  
FONTAINE  
91000 EVRY, FR**

72 Inventor/es:

**RABINOVICH-GUILATT, LAURA y  
LAMBERT, GRÉGORY**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 399 976 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**

Uso de profármacos para la administración intravítrea ocular

5 La presente invención se refiere al campo del tratamiento de las enfermedades oftálmicas, particularmente de las enfermedades intraoculares de un ser humano o un animal, por al menos un corticosteroide.

10 La invención se centra particularmente en composiciones o dispositivos oftálmicos, preferentemente emulsiones oftálmicas, que comprenden al menos un corticosteroide. La invención se refiere además a la administración de tales composiciones oftálmicas, y particularmente a su administración por vía intraocular. La invención se refiere además a la liberación controlada de corticosteroides intraocularmente, particularmente en el segmento posterior del ojo.

15 Una afección ocular posterior es una enfermedad que afecta principalmente un sitio ocular posterior tal como la coroides o la esclerótica, el humor vítreo, la cámara vítrea, la retina, el nervio óptico, y vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan un sitio ocular posterior.

20 Los esteroides ya se usan ampliamente para el tratamiento de enfermedades oftálmicas que afectan a la cámara posterior del ojo, particularmente la oclusión de la vena central de la retina (CRVO), la oclusión de la rama venosa retiniana (BRVO), el edema macular coroidal (CME), el edema macular diabético (DME), la retinopatía macular diabética, la uveítis, y la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD). Generalmente estos tratamientos implican su administración sistémica, provocando efectos secundarios conocidos, que son significativos, con respecto a las enfermedades oftálmicas a tratar. Estos efectos secundarios disminuyen singularmente el interés por el tratamiento de estas enfermedades oftálmicas mediante la administración sistémica de esteroides.

25 Se han buscado otros modos de administración tópica, supracoroidal, subconjuntival, retrobulbar, e intravítreo. Con respecto a la aplicación tópica, la penetración de la dexametasona en el humor vítreo después de la aplicación tópica repetida es despreciable (menos de 2 ng/ml después de 1 gota de 0.1% de fosfato de dexametasona cada hora durante 10 horas) (Weijtens, Ophthalmology, 2002). En comparación, se observan niveles séricos y vítreos de 60 y 5 ng/ml respectivamente después de una administración oral única de 7.5 mg de dexametasona (Weijtens, Am J Ophthalmol, 30 1998).

Además se demostró que las concentraciones subretinales de dexametasona después de una inyección subconjuntival o peribulbar fueron 120 y 13 veces más elevadas que después de una administración oral (Weijtens y otros, Ophthalmology, 2000). Así, la administración intraocular local es altamente preferida.

35 Sin embargo, la inyección de esteroides en cantidades significativas en el ojo, implica un aumento repentino y masivo de su concentración en todas las estructuras oculares, y además puede conducir a efectos secundarios locales oculares e indeseables, particularmente un aumento significativo en la presión intraocular que puede conducir al desarrollo de glaucoma, o a la aparición o el desarrollo de cataratas.

40 Especialmente se observó que la presencia de los corticosteroides en el segmento anterior del ojo se relacionó particularmente con la aparición de estos efectos secundarios, y de esta manera era indeseado.

45 Quedó claro entonces la necesidad de administrar los corticosteroides lo más localmente posible, por lo tanto de manera selectiva en el sitio de la enfermedad, en cantidades eficaces.

50 La eficacia del tratamiento se relaciona particularmente con la presencia del compuesto activo y consecuentemente con la vida media del fármaco. Un corticosteroide conocido, la dexametasona, tiene una vida media de 3.5 horas cuando se inyecta intraocularmente (Kwak, Arch Ophthalmol, 1992). Así, las inyecciones deben repetirse para mantener un efecto terapéutico.

55 Sin embargo, las inyecciones repetidas son difíciles de afrontar en los pacientes que sufren de enfermedades largas o crónicas. Asimismo, las inyecciones repetidas pueden aumentar los efectos secundarios nocivos, tales como desprendimiento de la retina, endoftalmia, y cataratas.

En vista de los efectos secundarios adicionales causados por las inyecciones repetidas, se han desarrollado los implantes intraoculares de esteroides:

60 RETISERT(TM) (implante intravítreo de acetónida de fluocinolona, Bausch & Lomb) 0.59 mg es un implante estéril diseñado para liberar acetónida de fluocinolona localmente en el segmento posterior del ojo. El RETISERT(TM) se aprobó recientemente por la FDA y se indica para el tratamiento de la uveítis crónica no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo. Sin embargo, los ensayos clínicos de este implante resultan sistemáticamente en un aumento de la presión intraocular (IOP) y cataratas como principales efectos adversos. Holekamp y otros encontraron

que después de un seguimiento a largo plazo, altas dosis intraoculares de acetónida de fluocinolona resultan en una tasa de complicaciones significativas, con el 100% de los ojos desarrollando una IOP elevada y el 30% mostrando una oclusión no isquémica de la vena central de la retina. Estas complicaciones requieren la extracción del implante en casi el 60% de los ojos (Am J Ophthalmol 2005). La implantación de 0.59 mg o 2.1 mg de acetónida de fluocinolona en 5 pacientes con uveítis posterior no infecciosa aumenta en 5 veces la necesidad de agentes que disminuyen la IOP (Jaffe, Ophthalmology, 2005). En un ensayo clínico aleatorio de un implante intravítreo de 0.59 mg de acetónida de fluocinolona en pacientes con edema macular diabético, los efectos adversos más comunes incluyeron una progresión seria de las cataratas (43.1%) y un serio aumento de la presión intraocular (8.6%) (Pearson, ISOPT communication, Berlín, 2006). En base a los ensayos clínicos con el RETISERT, en 34 semanas después de la implantación, 10 aproximadamente el 60% de los pacientes requerirán medicamentos que disminuyen la IOP para controlar la presión intraocular. En un período promedio de aproximadamente 2 años posterior a la implantación, se espera que aproximadamente el 32% de los pacientes requieran procedimientos de filtrado para controlar la presión intraocular. Asimismo, en un periodo promedio de aproximadamente 2 años posterior a la implantación, se espera que casi todos los ojos fáquicos desarrollen cataratas y requieran de una cirugía de cataratas (fuente Bausch & Lomb).

El Posurdex es otro dispositivo intraocular desarrollado por Allergan que contiene 700 microgramos de dexametasona que se liberan durante el primer mes posterior a la implantación. Su eficacia se ha evaluado en casos de edema macular persistente (Williams, ISOPT communication, 2006) y para efectos antiinflamatorios después de la cirugía de 20 cataratas (Tan, Ophthalmology, 2004). Sin embargo, un estudio clínico de seguridad y eficacia de un implante de 700 microgramos de dexametasona para el tratamiento del edema macular mostró aumentos significativos en la IOP (a  $\geq$  25 mm Hg) en el 15% de los pacientes (Williams, ISOPT communication, Berlín, 2006).

El uso fuera de las indicaciones de acetónida de triamcinolona (Kenalog 40(TM), Bristol Myers Squib) intraocularmente resulta indirectamente en la liberación lenta del fármaco, ya que el esteroide insoluble precipita luego de la inyección en la cavidad vítrea y solo se solubiliza gradualmente. Por lo tanto, puede considerarse igual que una formulación esteroidea de liberación sostenida. Sin embargo, esta formulación que no se desarrolló originalmente para uso 25 intraocular puede causar serias complicaciones tales como endoftalmitis infecciosa y endoftalmitis estéril, toxicidad de la retina y depósitos cristalinos en la retina. No obstante, se ha usado por vía intravítrea para tratar la inflamación ocular, así como el edema macular debido a numerosas causas. Adicionalmente, el análisis retrospectivo de los casos de 30 acetónida de triamcinolona subtenoniana revela además un aumento de presión intraocular en 21% de los pacientes (Bui Quoc, J Fr Ophthalmol, 2002).

En la investigación se desarrollan otros dispositivos que contienen esteroides como los implantes de acetónida de triamcinolona / policaprolactona (Beeley, J Biomed Mater Res A, 2005), los implantes de triamcinolona/alcohol de polivinilo (Ciulla, Br J Ophthalmol, 2003), los implantes poliméricos de betametasona (Kato, IOVS, 2004 y Okabe, IOVS, 2003), los implantes poliméricos biodegradables de esteroides (documento WO 2005/107727) y otros.

Este análisis de los implantes intraoculares que contienen corticosteroides muestra que la duración prolongada de la presencia de los corticosteroides en el segmento posterior del ojo causa efectos secundarios no deseados, aún cuando el efecto terapéutico es indudable.

Por lo tanto se necesita de un dispositivo o composición oftálmica que logre la entrega del compuesto activo no solo durante un periodo continuo en el ojo, sino más específicamente en el sitio de la enfermedad.

A partir de esta suposición, los inventores buscaron vías terapéuticas alternativas para una administración eficiente de los corticosteroides en el interior del ojo: esta invención se refiere al uso de profármacos de corticosteroides, para la preparación de un medicamento o una composición oftálmica diseñada para el tratamiento de una afección o enfermedad ocular de un ser humano o un animal, siendo dicho medicamento o composición oftálmica administrada por 50 medios invasivos, preferentemente por inyección intraocular, con mayor preferencia mediante inyección intravítrea, para la liberación sostenida in situ de agentes terapéuticos eficaces.

En la materia se han publicado estudios relacionados con la administración intraocular de profármacos, especialmente profármacos de antivirales, como en las referencias siguientes:

- Cheng Lingyun y otros, "Characterization of a novel intraocular drug-delivery system using crystalline lipid antiviral prodrugs of ganciclovir and cyclic cidofovir", IOVS, 2004, 45(11), 4138-4144;
- Cheng Lingyune y otros, "Treatment or prevention of herpes simplex virus retinitis with intravitreally injectable crystalline 1-O-hexadecylpropadeniol-3-phospho-ganciclovir", IOVS, 2002, 43(2), 515-521;
- Taskintuna I y otros, "Evaluation of a novel lipid prodrug for intraocular drug delivery: effect of acyclovir diphosphate dimyristoylglycerol in a rabbit model with herpes simplex virus-1 retinitis", Retina, 1997, 17, 57-64;

- Schmidt Laugesen Caroline y otros, "Pharmacokinetics of intravitreal 5-fluorouracil prodrugs in silicone oil: experimental studies in pigs", Acta Ophthalm. Scandinavia, 2005, 83(2), 184-190;
- Yang y otros, "An intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluororacil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy", Archives of Ophthalmol., 1998, 116(1), 69-77;
- 5 • Macha Sreeraj y otros, "Ocular disposition of ganciclovir and its monoester prodrugs following intravitreal administration using microdialysis", Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 2002, 30(6), 670-675;
- US 2006/094700;
- Documento WO 2004/058272;
- 10 • Documento WO 2005/011741.

La administración tópica del profármaco palmitato de dexametasona se publicó en el documento WO 99/11270. En esta solicitud de patente, se necesitaron instilaciones repetidas con pocas horas de intervalo para observar un efecto sobre la uveítis experimental.

15 Los inventores observaron que la inyección intraocular, más especialmente la intravítrea, del palmitato de dexametasona, un profármaco de corticosteroides, resultó en la liberación in situ de la dexametasona.

20 Sin querer estar vinculados por esta teoría, los inventores suponen que podría haber una captación selectiva del profármaco esteroideo, preferentemente un éster lipofílico de un esteroide, por las células inflamatorias oculares (macrófagos). El aumento de la actividad de los macrófagos en los sitios inflamados puede resultar en un clivaje selectivo de la porción activa sólo en el lugar de la enfermedad, sin liberación inespecífica. Por lo tanto, se espera observar menor cantidad de efectos secundarios ocasionados por el agente terapéutico. El fármaco sería liberado en el mismo lugar de la enfermedad, lo que resulta en una disminución de los efectos adversos no deseados en otras estructuras oculares donde el profármaco no se hidroliza. La invención permite además mantener el efecto deseado en la afección ocular por un período prolongado de tiempo durante el que una cantidad del profármaco está presente en el sitio ocular de tal manera que permite la liberación de una cantidad eficaz del fármaco activo durante un período prolongado de tiempo, el que es preferentemente al menos un mes.

30 Por profármaco en la invención se entiende palmitato de dexametasona. De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, el profármaco no tiene ningún efecto terapéutico directo y/o fisiológico, y por lo tanto se denomina "inactivo", mientras que el fármaco liberado por la hidrólisis del profármaco tiene un efecto terapéutico fisiológico.

35 La invención se dirige al uso de una composición que comprende al menos un profármaco de un corticosteroide, para la preparación de una composición oftálmica diseñada para el tratamiento de una afección o enfermedad ocular de un ser humano o un animal.

40 En una modalidad de la invención, la composición comprende un profármaco de la dexametasona, con mayor preferencia palmitato de dexametasona.

45 Preferentemente, el profármaco está comprendido en la emulsión en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% p/p de la composición. De acuerdo con una modalidad, el profármaco está comprendido en la cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% p/p de la composición. En una modalidad preferida, el profármaco está comprendido en una cantidad de aproximadamente 2% p/p de la composición. En otra modalidad preferida de la presente invención, el profármaco está comprendido en una cantidad de aproximadamente 1% p/p de la composición.

50 De acuerdo con la invención, la composición de la invención incluye al menos un profármaco esteroideo disuelto en un aceite oftalmológicamente aceptable.

55 De acuerdo con otra modalidad de la invención, la composición de la invención incluye al menos un profármaco esteroideo disuelto en un aceite fisiológicamente aceptable el que se emulsiona en una emulsión de aceite-en-agua mediante diferentes técnicas tales como alto cizallamiento y homogeneización a alta presión con emulsionantes adecuados; la preparación final puede esterilizarse por filtración o en autoclave.

60 De acuerdo con una modalidad de la invención, la composición comprende al menos un profármaco como se definió anteriormente, en combinación con cualquier excipiente o vehículo oftalmológicamente aceptable. El vehículo puede seleccionarse de un aceite, vesículas de fosfolípidos, emulsiones de aceite-en-agua o agua-en-aceite oftalmológicamente aceptables o cualquier otro vehículo adecuado de aproximadamente 20, al menos aproximadamente 30 o al menos aproximadamente 40 por ciento en peso de la composición / emulsión, preferentemente 10% de la emulsión.

Las características consideradas del excipiente incluyen, pero no se limitan a, la biocompatibilidad y biodegradabilidad en el sitio de implantación, la compatibilidad con el profármaco de interés, y las temperaturas de procesamiento.

5 Cuando el excipiente o el vehículo es una emulsión, de acuerdo con una modalidad de la invención, la fase oleosa comprende al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 30 o al menos aproximadamente 40 por ciento en peso de la composición. En una modalidad preferida, el aceite representa el 10 por ciento en peso de la composición.

10 En el sentido de esta invención, el término "aproximadamente" significa alrededor de o casi y en el contexto de un valor numérico o intervalo que se expone en la presente descripción significa +/-10% del valor numérico o intervalo citado o reivindicado.

15 De acuerdo con una modalidad de la invención, la composición de la invención se administra a través de una inyección intraocular, con mayor preferencia a través de una inyección intravítrea.

De acuerdo con otra modalidad de la invención, la composición de la invención se administra a través de la colocación de un implante intraocular que contiene o se combina con la composición de la invención.

20 De acuerdo con otra modalidad de la invención, la composición comprende además un agente activo seleccionado de ciclosporina, anti-VEGF, y/o un antibiótico.

De acuerdo con otra modalidad de la invención, en donde la composición comprende palmitato de dexametasona y al menos un agente activo seleccionado a partir del grupo que consiste de ciclosporina, anti-VEGF, y un antibiótico.

25 De acuerdo con una modalidad, la composición de la presente invención se usa en un método para el tratamiento de una afección o enfermedad oftálmica humana o animal que comprende la administración intraocular de la composición de la invención.

30 De acuerdo con una modalidad, un profármaco esteroideo de acuerdo con la invención se administra en un sitio ocular de un paciente que sufre de una afección o enfermedad ocular. El profármaco puede administrarse solo o en un vehículo oftalmológicamente adecuado para la administración intraocular. El vehículo puede ser un aceite, vesículas de fosfolípidos o emulsión de aceite-en-agua, o cualquier otro vehículo adecuado.

35 El profármaco administrado se liberará gradualmente a través de su hidrólisis por enzimas endógenas in situ, para generar los niveles terapéuticos del fármaco activo. Esto resulta en la mejora de las afecciones oculares mediante la acción del fármaco activo en el sitio mismo de la inflamación debido a la afección o enfermedad ocular.

40 De acuerdo con una modalidad de la invención, la frecuencia de administración de la composición de la invención a través de una inyección es una vez al mes, preferentemente una vez cada dos meses, con mayor preferencia una vez cada seis meses. Es una ventaja de la presente invención proporcionar una menor frecuencia de la administración repetida.

45 De acuerdo con una modalidad de la invención, la cantidad administrada de la composición de la invención es tal que, después de un mes, la relación molar fármaco/profármaco en el tejido diana, preferentemente en la coroides o en la retina, es igual o menor que 1, preferentemente que 0.5, con mayor preferencia que 0.1.

50 La mejora de la afección ocular obtenida por el uso de una composición de acuerdo con la presente invención, puede determinarse mediante la observación: una mejor agudeza visual, una mejor sensibilidad de contraste visual, una disminución de los derrames de los vasos sanguíneos de la retina o la coroides, una disminución del grosor macular o de la retina, o una reducción del número de células en el humor vítreo o acuoso, o mediante la determinación de un reflejo reducido.

55 De acuerdo con una modalidad de la invención, la administración de la composición de la invención es un procedimiento invasivo. Con mayor preferencia, la composición de la invención se administra a través de un implante o a través de una inyección intraocular, preferentemente intravítrea.

60 Las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de afecciones o enfermedades que afectan el interior del ojo, preferentemente de la parte posterior del ojo. Estas composiciones son especialmente útiles para el tratamiento de las siguientes afecciones o enfermedades: uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de la retina, tumores oculares, infecciones bacterianas, fúngicas excepto virales, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreoretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal, y oclusión vascular.

En una modalidad preferida, la composición de la invención está dentro de un dispositivo implantable y después usado para el tratamiento de la uveítis, edema macular, afecciones vasculares oclusivas, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), y otras diversas retinopatías.

5 La invención se ilustra además mediante el siguiente ejemplo, que no debe considerarse en modo alguno como una limitación del alcance de la protección.

**Ejemplo**

10 **1. Métodos analíticos para la determinación simultánea de dexametasona y palmitato de dexametasona en los tejidos oculares**

15 Se desarrolló un método de espectrometría de masa - cromatografía líquida para la determinación simultánea de dexametasona y palmitato de dexametasona en los tejidos oculares. Los analitos y el estándar interno (roxitromicina) se extrajeron de los tejidos usando acetonitrilo y se separaron por cromatografía líquida de fase inversa con una columna C8 y una fase móvil en gradiente. Los compuestos se detectaron por espectrometría de masas (ionización a presión atmosférica) con monitoreo de iones seleccionados (SIM) (393.0 para la dexametasona y 631.5 para el palmitato de dexametasona). El método fue selectivo para ambos compuestos y los límites de cuantificación fueron de 32.7 ng/g de retina y de 71.6 ng/g de coroides. Se aplicó el modelo lineal no ponderado.

20 **2. Farmacocinéticas intraoculares del palmitato de dexametasona y de la dexametasona tras una administración intravítrea**

**Métodos:**

25 Una inyección intravítrea unilateral única de una emulsión de 0,8% (8 mg/ml) de palmitato de dexametasona a conejos (100 µl). Sacrificio los días 1, 7, 14, 21, 28 o 60 días (n = 4 / punto de tiempo). Se determinó la dexametasona (D) y palmitato de dexametasona (DP) en los tejidos. Todas las concentraciones se expresan en nmol/g de tejido

30 **Resultados**

		Día 1		Día 7		Día 14		Día 28		Día 60	
		Promedio	sd	Promedio	sd	Promedio	sd	Promedio	sd	Promedio	sd
	DP (nmol/g)	106	74	93	38	136	19	146	109	55	37
Retina	D (nmol/g)	7	2	11	4	6	4	4	1	2	2
	D/DP	0.660		0.118		0.044		0.027		0.036	
	DP (nmol/g)	191	69	103	77	22	11	143	61	52	22
Coroides	D (nmol/g)	12	6	12	7	9	4	4	1	3	2
	D/DP	0.063		0.117		0.409		0.028		0.057	
	DP (nmol/g)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	0
Humor acuoso	D (nmol/g)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	1

ND: No determinado.

35 Tras la inyección IVT de una dosis de 800 µg del profármaco, dexametasona se mantuvieron en más de 800 ng/g (más alto que los niveles terapéuticos) durante al menos 2 meses en los tejidos diana. Asimismo, cantidades considerables del profármaco dexapalmitato se mantuvieron tanto en la retina como en las coroides, indicando una liberación aún más prolongada.

40 Al mismo tiempo, la cantidad de esteroides en el humor acuoso fue indetectable, lo que sugiere menor cantidad de efectos secundarios (si hubo alguno) en sitios adyacentes. Este último hecho se corroboró por mediciones de la IOP, que resultaron normales 2 meses después de la inyección.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición que comprende al menos un profármaco de un esteroide para usar en un método para el tratamiento de una afección o enfermedad ocular de un ser humano o un animal, dicha composición se administra por inyección intravítrea, en donde dicho profármaco es palmitato de dexametasona, y dicha composición es para una liberación sostenida *in situ* de dexametasona.
- 10 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el profármaco está comprendido en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% p/p preferentemente de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% p/p, con mayor preferencia de aproximadamente 2 % p/p o aproximadamente 1% p/p de la composición, y en donde el término aproximadamente significa +/- 10% del valor numérico o el intervalo en cuestión.
- 15 3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho profármaco está en combinación con cualquier excipiente o vehículo oftálmicamente aceptable.
- 20 4. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el vehículo se selecciona a partir de un aceite, vesículas de fosfolípidos, una emulsión de aceite-en-agua o de agua-en-aceite oftálmicamente aceptables o cualquier otro vehículo adecuado.
- 25 5. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el vehículo es un aceite oftálmicamente aceptable, emulsionado en una emulsión de aceite-en-agua.
- 30 6. Composición de acuerdo con la reivindicación 5 en donde la fase oleosa representa al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 30 o al menos aproximadamente 40 por ciento en peso de la emulsión, preferentemente 10% de la composición, en donde el término aproximadamente significa +/- 10% del valor numérico o el intervalo en cuestión.
- 35 7. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el profármaco administrado se liberará gradualmente a través de su hidrólisis *in situ* por enzimas endógenas, para generar los niveles terapéuticos del fármaco activo.
- 40 8. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho profármaco se administra a través de una inyección intravítrea cada uno, dos o seis meses.
- 45 9. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad administrada de la composición de la invención es tal que, después de un mes, la relación molar fármaco/profármaco en la retina o la coroides es igual o menos que 1, preferentemente que 0.5, con mayor preferencia que 0.1.
- 50 10. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la enfermedad es una afección o enfermedad del interior del ojo, preferentemente de la parte posterior del ojo.
11. Composición de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada además porque dichas enfermedades son: uveítis, edema macular, degeneración macular, desprendimiento de la retina, tumores oculares, infecciones bacterianas, fúngicas excepto virales, coroiditis multifocal, retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), oftalmia simpática, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH), histoplasmosis, difusión uveal, y oclusión vascular.
12. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la composición comprende además un agente activo seleccionado de ciclosporina, anti-VEGF, y / o un antibiótico.