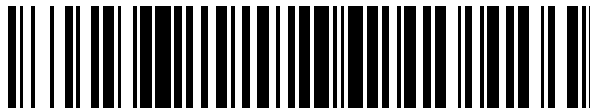


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 603**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2010 E 10175337 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2425814**

54 Título: **Una emulsión de tipo agua en aceite para tratar una enfermedad de los ojos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2013

73 Titular/es:

**NOVAGALI PHARMA S.A. (100.0%)
Bâtiment Genavenir IV 1, rue Pierre Fontaine
91000 Evry, FR**

72 Inventor/es:

**LALLEMAND, FRÉDÉRIC y
GARRIGUE, JEAN-SÉBASTIEN**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 426 603 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

Una emulsión de tipo agua en aceite para tratar una enfermedad de los ojos

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con el campo del tratamiento de las afecciones o enfermedades de los ojos a través de la administración intraocular de agentes terapéuticos.

10 Antecedentes de la invención

El tratamiento de enfermedades de los ojos mediante la inyección de un agente terapéutico directamente en la cámara vítrea mostró resultados prometedores en el pasado. Macugen® (Oligonucleótido.) y Lucentis® (anticuerpo monoclonal) son productos farmacéuticos que son eficientes para tratar las enfermedades de la retina.

15

Sin embargo, su vida media en el vítreo es relativamente corta lo que lleva a inyecciones repetidas para mantener el efecto. La rápida eliminación de estos productos se debe a la renovación del líquido vítreo en el tiempo.

20

Esta cuestión ya se abordó en el estado de la técnica: por ejemplo, W02009/046198 describe un método para administrar un agente terapéutico en el vítreo con una cinética de liberación sostenida; este método involucra la formación de una estructura macroscópica tipo gel que comprende dicho agente terapéutico, en la cámara vítrea. Además, EP2187980 describe la inyección en la cámara vítrea de un agente terapéutico combinado con un precursor polimérico, que formará *in situ* un hidrogel adecuado para la liberación controlada de dicho agente terapéutico.

25

Sin embargo, la inyección en el vítreo de un sujeto de una estructura de gel o similar a gel como se describe en estas solicitudes de patente puede provocar incomodidad visual al sujeto debido a la invasión del campo visual por dicha estructura de gel o similar a gel.

30

En otra aproximación, se inyecta un implante sólido en el ojo del sujeto, y el implante liberará el ingrediente activo durante varios meses. Sin embargo, esta forma de administración puede no ser adecuada para proteínas y anticuerpos monoclonales.

35

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de un método para la liberación sostenida en la cámara vítrea, de una composición que comprende un agente terapéutico hidrófilo, tal como, por ejemplo, una proteína o un ácido nucleico. Garantizar el confort visual del paciente cuando la composición se encuentra dentro del cuerpo vítreo es otro tema.

40

Sorprendentemente, el solicitante se dio cuenta que una emulsión de aceite en agua pudiera ser un vehículo eficiente para administrar agentes terapéuticos hidrófilos. Las emulsiones de tipo agua en aceite son sistemas bifásicos en los cuales las gotas de agua se dispersan dentro de una fase oleosa.

45

El uso de las emulsiones de tipo agua en aceite como vehículos para la liberación sostenida de agentes terapéuticos es bien conocido en la materia. Por ejemplo, WO01/89479 describe el uso de emulsiones de tipo agua en aceite para la administración parenteral de ingredientes activos hidrófilos con una cinética de liberación sostenida. Chan y otros (Int. J. Pharm. 2007 enero 2;328(1):65-71) específicamente estudió el uso de emulsiones de tipo agua en aceite para el suministro tópico de un fármaco ocular con una cinética de liberación sostenida. Sin embargo, estos documentos del estado del arte anterior no sugieren el uso de emulsiones de tipo agua en aceite para la administración intraocular de un fármaco con una cinética de liberación sostenida.

50

Esta invención se relaciona así con el uso de emulsiones de tipo agua en aceite para la administración intraocular de un agente terapéutico a un sujeto que la necesita, proporcionando una cinética de liberación sostenida, y evitando cualquier invasión del campo visual del sujeto o cuestiones de seguridad.

55

Una ventaja de la solución propuesta por el solicitante es que la emulsión de aceite en agua de la invención forma una burbuja que tiene una densidad inferior que el líquido vítreo; cuando se inyecta, la burbuja de la composición poco a poco se desplazará hacia arriba desde la ubicación de la inyección a la parte superior del vítreo. Como consecuencia, esta burbuja líquida flotará sobre el vítreo, fuera del campo visual, evitando cualquier molestia visual para el sujeto al que se le administra la composición. Además, la composición de la invención está en contacto físico con el cuerpo vítreo y los tejidos objetivos tales como, por ejemplo, la coroides o la retina, la liberación del agente terapéutico ocurrirá en el lugar exacto que se necesite.

60

Definiciones

En la presente invención los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- 5 • "Emulsión": sistema coloidal hecho de dos elementos no miscibles, por ejemplo, aceite y agua. Un elemento (la fase dispersada) está presente en forma de gotas dispersas en el otro elemento, que constituye la fase continua.
- "Emulsión de tipo agua en aceite": emulsión preparada de agua o gotas acuosas (es decir la fase dispersada) dispersa en una fase oleosa (es decir, la fase continua). Una emulsión de tipo agua en aceite además comprende surfactantes (como los definidos de aquí en lo adelante), para evitar la separación de fases.
- 10 • "Cinética de liberación sostenida": describe la cinética de liberación lenta de un compuesto, a una velocidad predeterminada y durante un periodo extendido de tiempo.
- "Administración intraocular": inyección de un producto directamente en el globo ocular, es decir, inyección en la cámara anterior o en la cavidad posterior (cavidad vítrea) del ojo.
- "Surfactante": define una sustancia que disminuye la tensión interfacial entre dos líquidos.
- 15 • "Biorreabsorbible": define un compuesto que desaparece progresivamente en un medio biológico.
- "Agente terapéutico": describe una molécula o una sustancia, preferentemente una molécula biológica tal como por ejemplo un oligonucleótido, un ARNip, un miARN, un fragmento de ADN, un aptómero, un anticuerpo y similares, o una entidad química, que tiene la capacidad, cuando se administra en una cantidad adecuada, de disminuir la velocidad o detener el progreso, empeoramiento o deterioro de uno o más síntomas de una enfermedad, o afección; alivia los síntomas de la enfermedad o afección; cura una enfermedad o afección.
- 20 • "Cantidad terapéuticamente eficaz": la cantidad de un agente terapéutico necesaria y suficiente para disminuir la velocidad o detener el progreso, empeoramiento o deterioro de uno o más síntomas de la enfermedad, o afección; aliviar los síntomas de la enfermedad o afección; curar la enfermedad o afección.
- "hidrófilo": define una molécula o una porción de una molécula que está típicamente polarizada por carga y capaz de formar enlaces de hidrógeno, lo que le permite disolverse más rápidamente en agua que en aceite u otros solventes.
- 25 • "Lipofílico": se refiere a un compuesto químico capaz de disolverse en grasas, aceites, lípidos y solventes no polares.
- "No-miscible": líquido que no se combina o mezcla con otro líquido, o que no se combina o mezcla inmediatamente con otro líquido.
- 30

Sumario

35 Esta invención se relaciona con una composición para administrar con una cinética de liberación sostenida una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico a un sujeto que la necesita para tratar enfermedades y afecciones de los ojos, en donde la composición es una emulsión de tipo agua en aceite que comprende una fase oleosa, un surfactante lipofílico disuelto en la fase oleosa, una fase acuosa dispersada en la fase oleosa, un agente terapéutico hidrófilo disuelto en la fase acuosa dispersada, en donde la composición se inyecta intraocularmente, y en donde la composición tiene una densidad menor que 1.

40 De acuerdo con una modalidad, la fase oleosa se selecciona del grupo que comprende triglicéridos tales como, por ejemplo, triglicéridos de cadena media o de cadena larga, monoglicéridos, diglicéridos, aceites vegetales o aceites minerales.

45 Preferentemente, el surfactante lipofílico se selecciona del grupo que comprende sorbitán éster tales como, por ejemplo, estearato de sorbitán, laurato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán, bentonita, monoestearato de glicerina y monolaurato de propilenglicol o mezclas de estos.

50 En una modalidad preferida, la fase acuosa está presente en la composición de la invención en una cantidad en el intervalo de 0.1 a menos de 50% en peso en relación con el peso total de la composición, preferentemente de 0.5 a 15% p/p, con mayor preferencia de 2 a 10% p/p. Preferentemente, el agente terapéutico hidrófilo se selecciona del grupo que comprende anticuerpos monoclonales (fragmento Fab o completo), tales como, por ejemplo, ranibizumab; moléculas anti-angiogénicas o anti-complemento, tales como, por ejemplo, anginex o lodamin; un inhibidor ROCK (Rho-cinasas), tal como, por ejemplo, fasudil; tetrapiridoéter contra la degeneración macular seca asociada a la edad; péptidos pequeños tal como, por ejemplo, péptido R-954 anti-B1 para proteínas tales como anti-CD160 S-HLA-G; enzimas tales como, por ejemplo, superóxido dismutasa o catalasa; proteína WNT3A que activa el WNT (sitio de interacción de Wingless) para la supervivencia de las células fotorreceptoras; factores de crecimiento tales como factores de crecimiento epiteliales (EGF), anti-EGF o TGF (factor de crecimiento transformante); ARNip tal como ARNip anti-arginasa, miARN; oligonucleótidos tales como ADN antisentido o ARN antisentido; moléculas pequeñas antioxidantes tales como la familia EUK (Eucarion), por ejemplo, mimético de la catalasa de sodio EUK-143 ; moléculas quelantes de hierro tales como deferiprona y salicilaldehído isonicotinoil hidrazona; moléculas anti-inflamatorias tales como galato de epigalocatequina; eliminadores de radicales libres tales como edaravona;

o antibióticos para la infección de la parte posterior del ojo tal como linezolid, moléculas anti-inflamatorias preferentemente seleccionadas del grupo que comprende ciclosporina A lipofílica, dexametasona y sus derivados hidrófilos, o mezclas de estos. En una modalidad de la invención, la composición que además comprende un agente terapéutico lipofílico en la fase oleosa, dicho agente terapéutico lipofílico se selecciona del grupo que comprende luteína, alfa-tocoferol y dexametasona-palmitato. De acuerdo con la invención, la composición puede comprender además agentes modificadores de la viscosidad, tales como, por ejemplo, un hidrogel, y/o agentes amortiguadores de pH, tales como, por ejemplo, tampón de fosfato, citrato, tris, histidina o acetato, y/o agentes modificadores de la osmolalidad, tales como, por ejemplo NaCl, KCl, CaCl₂, glicerina, manitol, alfa-trehalosa o propilenglicol. En una modalidad preferida, la composición de la invención es inyectable de forma intra vítea. Las enfermedades y afecciones de los ojos que pueden tratarse con la composición de la invención se seleccionan del grupo que comprende glaucoma, oxidación retinal con uveítis anterior, degeneración macular relacionada con la edad, uveítis posterior, edema macular diabético y oclusión venosa central. Esta invención se relaciona además con una composición farmacéutica que comprende la emulsión de tipo agua en aceite de la invención, y que además comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Esta invención se relaciona además con un medicamento que comprende una emulsión de tipo agua en aceite como se describió anteriormente. Esta invención además se relaciona con un dispositivo que comprende la composición o el medicamento de acuerdo con la invención. De acuerdo con una modalidad preferida, la composición, la composición farmacéutica, el medicamento o el dispositivo no son implantes.

Esta invención se relaciona además con una composición para usar en el tratamiento mediante inyección intraocular de enfermedades o afecciones de los ojos de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, en donde un volumen de 5 a 250 microlitros de la composición se inyecta en la cámara vítrea o en la cámara anterior. De acuerdo con la invención, la composición inyectada forma *in situ* una burbuja dentro de la cual la fase acuosa migra hacia la superficie de una burbuja, para la liberación sostenida del agente terapéutico en la cámara vítrea, a la cámara anterior o el tejido objetivo.

Descripción detallada

Así, la invención se relaciona con una composición para administrar con una cinética de liberación sostenida una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico a un sujeto que lo necesita para tratar enfermedades y afecciones de los ojos, en donde la composición es una emulsión de tipo agua en aceite que comprende una fase oleosa, un surfactante lipofílico disuelto en la fase oleosa, una fase acuosa dispersa en la fase oleosa y un agente terapéutico hidrófilo disuelto en la fase acuosa dispersa, la composición se inyecta intraocularmente y tiene una densidad menor que 1.

Debido al hecho de que su fase continua está prácticamente compuesta de aceite, la emulsión de tipo agua en aceite de la invención presenta una densidad inferior que la del líquido vítreo que tiene una densidad equivalente, si no igual, a la densidad del agua. Así, de acuerdo con la invención, la densidad de la emulsión de tipo agua en aceite de la invención es menor que 1. Preferentemente, la densidad de la emulsión de tipo agua en aceite está en el intervalo de 0.9 a 0.99, con mayor preferencia de 0.94 a 0.98. Por lo tanto, cuando se inyecta, la solución formará una burbuja líquida, no rompible y no miscible. Cuando se inyecta en el cuerpo vítreo, la burbuja se localizará encima del líquido vítreo.

En una modalidad de la invención, la emulsión comprende además uno o más surfactantes lipofílicos, en una cantidad suficiente para asegurar el tipo de emulsión agua-en-aceite. En una modalidad particular de la invención, dichos surfactantes lipofílicos se seleccionan del grupo que comprende sorbitán éster tal como, por ejemplo, estearato de sorbitán, laurato de sorbitán, y monopalmitato de sorbitán, bentonita, monoestearato de glicerina y monolaurato de propilenglicol o mezclas de estos.

En una modalidad particular de la invención, el HLB (balance hidrófilo - lipófilo) de los surfactantes de la composición está en el intervalo de 0 a 9, preferentemente de 2 a 8.

En una modalidad particular de la invención, la cantidad de surfactantes lipofílicos en la emulsión tipo agua en aceite está en el intervalo de 0.1 a 10% en peso en relación con el peso de la emulsión total, preferentemente de 0.5 a 5% p/p, con mayor preferencia de 1 a 2% p/p.

En una modalidad de la invención, la fase acuosa en la emulsión tipo agua en aceite está presente en una cantidad en el intervalo de 0.1 a menos de 50% en peso en relación con el peso de la emulsión total, preferentemente de 0.5 a 15% p/p, con mayor preferencia de 2 a 10% p/p. Preferentemente, dicha fase acuosa es agua o está compuesta prácticamente de agua.

En una modalidad particular de la invención, la composición incluye uno o más agentes terapéuticos hidrófilos presentes en las gotas acuosas de la emulsión de tipo agua en aceite.

En una modalidad de la invención, el agente terapéutico hidrófilo se selecciona del grupo que comprende anticuerpos monoclonales (fragmento Fab o completo), tales como, por ejemplo, ranibizumab; moléculas anti-angiogénicas o anti-

complemento, tales como, por ejemplo, anginex o lodamin; un inhibidor ROCK (Rho-cinasas), tal como, por ejemplo, fasudil; tetrapiridoéter contra la degeneración macular seca asociada a la edad; péptidos pequeños tal como, por ejemplo, péptido R-954 anti-B1 para proteínas tales como anti-CD160 S-HLA-G; enzimas tales como, por ejemplo, superóxido dismutasa o catalasa; proteína WNT3A que activa el WNT (sitio de interacción de Wingless) para la supervivencia de las células fotorreceptoras; factores de crecimiento tales como factores de crecimiento epiteliales (EGF), anti-EGF o TGF (factor de crecimiento transformante); ARNip tal como ARNip anti-arginasa, miARN; oligonucleótidos tales como ADN antisentido o ARN antisentido; moléculas pequeñas antioxidantes tales como la familia EUK (Eucarion), por ejemplo, mimético de la catalasa de sodio EUK-143; moléculas quelantes de hierro tales como deferiprona y salicilaldehído isonicotinoil hidrazona; moléculas anti-inflamatorias tales como galato de epigallocatequina; eliminadores de radicales libres tales como edaravona; o antibióticos para la infección de la parte posterior del ojo tal como linezolid, moléculas anti-inflamatorias preferentemente seleccionadas del grupo que comprende ciclosporina A lipofílica, dexametasona y sus derivados hidrófilos, o mezclas de estos.

En una modalidad de la invención, la cantidad de ingrediente terapéutico hidrófilo en la emulsión está en el intervalo de 0.01 a 10% en peso en relación con el peso de la emulsión total, preferentemente de 0.05 a 5% p/p, con mayor preferencia de 0.1 a 1% p/p.

En una modalidad de la invención, la emulsión comprende además uno o más agentes terapéuticos lipofílicos en la fase oleosa. En una modalidad preferida de la invención, dicho agente terapéutico hidrófilo se selecciona del grupo que comprende luteína, alfa-tocoferol y dexametasona-palmitato.

En una modalidad preferida de la invención, la cantidad de ingrediente terapéutico hidrófilo en la emulsión está en el intervalo de 0.01 a 10% en peso en relación con el peso total de la emulsión, preferentemente de 0.05 a 5% p/p, con mayor preferencia de 1 a 2% p/p.

La emulsión de tipo agua en aceite de la invención es eficiente para la administración de liberación sostenida de un agente terapéutico. Dicho efecto de liberación sostenida se proporciona por la migración de gotas de agua dispersas en la fase oleosa continua a la superficie de la burbuja de aceite formada por la emulsión cuando se inyecta en el ojo. En una modalidad de la invención, la cinética de liberación sostenida puede adaptarse a la necesidad exacta del paciente.

En una primera modalidad de la invención, dicha cinética de liberación sostenida puede depender de las propiedades físico-químicas de la fase oleosa. Mientras más viscosa es la fase oleosa, más prolongado puede ser el periodo de liberación. Con el aceite viscoso tal como triglicéridos de cadena larga, la liberación puede prolongarse hasta un año. En una modalidad de la invención, la fase oleosa de la emulsión de tipo agua en aceite comprende un aceite seleccionado del grupo que comprende triglicéridos tal como, por ejemplo, aceites semi-sintéticos : triglicéridos de cadena media (MCT) o triglicéridos de cadena larga; monoglicéridos, diglicéridos o aceites vegetales tales como, por ejemplo, aceite de ricino o aceite mineral. De acuerdo con una modalidad, la viscosidad de la fase oleosa está en el intervalo de 1 a 10000 mPa.s a 20°C, preferentemente de 10 a 5000 mPa.s a 20°C, aún con mayor preferencia de 25 a 1000 mPa.s a 20°C.

En una segunda modalidad de la invención, dicha cinética de liberación sostenida puede depender del tamaño de las gotas de agua dispersas en la fase oleosa. Cuanto menor sean las gotas, más larga puede ser su migración a la superficie de la burbuja inyectada, y entonces el periodo de liberación puede ser más prolongado. Por ejemplo, para composiciones comparables de la invención en términos de ingredientes, una emulsión con un tamaño de gota de más de 1 μm puede liberar el agente terapéutico aproximadamente en 1 semana a 2 meses, mientras que la liberación puede aumentar a más de 2 meses cuando el tamaño de gota está por debajo de 500 nm.

En una tercera modalidad de la invención, dicha cinética de liberación sostenida puede estar condicionada por el volumen de la emulsión de tipo agua en aceite inyectada. Cuanto más grande es la burbuja de emulsión, más prolongado puede ser el periodo de liberación. Preferentemente, se inyecta un volumen de la composición de la invención está en el intervalo de 5 a 250 μl , preferentemente de 10 a 100 μl , con mayor preferencia aproximadamente 50 μl .

En una cuarta modalidad de la invención, la viscosidad de la fase acuosa se aumenta para mejorar la liberación sostenida. En una modalidad particular de la invención, dicha viscosidad se aumenta por la adición de un hidrogel. En una modalidad preferida de la invención, dicho hidrogel se elabora de celulosa, ácido hialurónico, y/o colágeno.

En una quinta modalidad de la invención, los medios para la liberación sostenida de los agentes terapéuticos que se describen o en la primera a la quinta modalidades anteriores pueden combinarse entre sí o todos juntos para modular el efecto de liberación sostenida.

De acuerdo con una modalidad de la invención, la fase acuosa de la emulsión comprende además un agente modificador de pH o un agente amortiguador de pH. En una modalidad preferida, dicho agente amortiguador de pH se selecciona del grupo

que comprende tampones de fosfato, citrato, tris, histidina o acetato. En una modalidad preferida, dicho agente amortiguador de pH es un tampón de fosfato. En una modalidad de la invención, la cantidad de dicho agente para modificar el pH de la fase acuosa está en el intervalo de 0.05 a 10% en peso en relación con el peso total de la fase acuosa, preferentemente de 0.01 a 5% p/p, con mayor preferencia de 0.1 a 1% p/p.

5 De acuerdo con una modalidad de la invención, la fase acuosa de la emulsión comprende además un agente para modificar la osmolalidad de la fase acuosa de la emulsión. En una primera modalidad, dicho agente para modificar la osmolalidad se selecciona del grupo que comprende NaCl, KCl y CaCl₂. En una segunda modalidad, la modificación de la osmolalidad de la composición resulta de la adición de un compuesto seleccionado del grupo que comprende compuestos neutros tales como, pero sin limitarse a, glicerina, manitol, alfa-trehalosa o propilenglicol. En una modalidad preferida, la modificación de la osmolalidad de la composición resulta de la adición de 0.5-2%, preferentemente 0.9% p/p de NaCl, 0.5-10%, preferentemente 3-5% p/p de alfa-trehalosa o manitol o propilenglicol en peso con relación al peso de la emulsión total.

10 En una modalidad de la invención, si la emulsión de tipo agua en aceite es demasiado viscosa para ser inyectada, la emulsión puede ser re-emulsionada en una fase agua para formar una emulsión múltiple del tipo agua-en-aceite-en-agua.

De acuerdo con una modalidad, la composición es inyectable intraocularmente. Preferentemente, la composición se inyecta de forma intra vítea.

20 La emulsión de tipo agua en aceite de acuerdo con la invención es biorreabsorbible. En una modalidad de la invención, la burbuja oleosa es reabsorbida en un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 24 meses después de la inyección, preferentemente de 6 a 18 meses después de la inyección, con mayor preferencia aproximadamente 12 meses después de la inyección.

25 La emulsión de tipo agua en aceite de acuerdo con la invención es para el uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones de los ojos. En una modalidad de la invención, dichas enfermedades y afecciones de los ojos se seleccionan del grupo que comprende glaucoma, oxidación retinal con uveítis anterior, degeneración macular relacionada con la edad, uveítis posterior, edema macular diabético y oclusión venosa central.

30 La presente invención se relaciona además con una composición farmacéutica de acuerdo con la emulsión de tipo agua en aceite de la invención. En una modalidad de la invención, la composición farmacéutica comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 La presente invención se relaciona además con un medicamento de acuerdo con la emulsión de tipo agua en aceite de la invención.

La presente invención se relaciona además con a dispositivo para administrar la emulsión de tipo agua en aceite, la composición farmacéutica o el medicamento de acuerdo con la invención. Preferentemente, dicho dispositivo es una jeringa previamente llenada. En una modalidad de la invención, dicho dispositivo contiene la composición farmacéutica o el medicamento de acuerdo con la invención.

40 Además, la presente invención se relaciona con una composición para usar en el tratamiento mediante inyección intraocular de una afección o enfermedad de los ojos, que comprende administrar intraocularmente una cantidad terapéutica de la composición o del medicamento de la invención. Preferentemente, la invención comprende la inyección, preferentemente en la cámara vítrea, de un volumen en el intervalo de 5 a 250 µl, preferentemente de 10 a 100 µl, con mayor preferencia de aproximadamente 50 µl. En una modalidad preferida, dicha composición o medicamento se inyecta menos de una vez por semana, preferentemente menos de una vez al mes, con mayor preferencia menos de una vez en seis meses. De acuerdo con una modalidad, la composición inyectada forma *in situ* una burbuja dentro de la cual la fase acuosa migra hacia la superficie de una burbuja, permitiendo que el agente terapéutico sea liberado sostenidamente hacia la cámara vítrea o el tejido objetivo.

50 La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

Ejemplos**Ejemplo 1: composición que comprende ranibizumab**

Ingredientes	Concentración
ranibizumab	0.1%
Agua para inyección	4%
alfa dihidratada, alfa-trehalosa	3%
histidina monohidratada histidina clorhidrato	0.05%
Estearato de sorbitán	2%
Triglicérido de cadena media	csp 100%

5

Ejemplo 2: composición que comprende R-954

Ingredientes	Concentración
Péptido R-954	0.8%
Agua para inyección	5%
Monoestearato de glicerina	0.5%
Monoplamitato de sorbitán	1%
Triglicérido de cadena media	csp 100%
Palmitato de dexametasona	1.2%

REIVINDICACIONES

1. Una composición para usar en el tratamiento mediante inyección intraocular de enfermedades y afecciones de los ojos, en donde la composición es una emulsión de tipo agua en aceite que comprende una fase oleosa, un surfactante lipofílico disuelto en la fase oleosa, una fase acuosa dispersa en la fase oleosa, un agente terapéutico hidrófilo disuelto en la fase acuosa dispersa, y en donde la composición tiene una densidad menor que 1.
2. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fase oleosa se selecciona del grupo que comprende triglicéridos tal como, por ejemplo, triglicéridos de cadena media o cadena larga, monoglicéridos, diglicéridos, aceites vegetales o aceites minerales.
3. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el surfactante lipofílico se selecciona del grupo que comprende sorbitán éster tal como, por ejemplo, estearato de sorbitán, laurato de sorbitán y monopalmitato de sorbitán, bentonita, monoestearato de glicerina y monolaurato de propilenglicol o mezclas de estos.
4. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la fase acuosa está presente en una cantidad en el intervalo de 0.1 a menos de 50% en peso con relación al peso total de la composición, preferentemente de 0.5 a 15% p/p, con mayor preferencia de 2 a 10% p/p.
5. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho agente terapéutico hidrófilo se selecciona del grupo que comprende anticuerpos monoclonales (fragmento Fab o completo), tales como, por ejemplo, ranibizumab; moléculas anti-angiogénicas o anti-complemento, tales como por ejemplo anginex o lodamin; un inhibidor ROCK (Rho-cinasas), tal como por ejemplo fasudil; tetrapiridoéter contra la degeneración macular seca asociada a la edad; péptido R-954 anti-B1 para proteínas tal como anti-CD160 S-HLA-G; enzimas tales como, por ejemplo, superóxido dismutasa o catalasa; proteína WNT3A que activa el WNT (sitio de interacción de Wingless) para la supervivencia de las células fotorreceptoras; factores de crecimiento tales como factores de crecimiento epiteliales (EGF), anti-EGF o TGF (factor de crecimiento transformante); ARNip tal como ARNip anti-arginasa, miARN; oligonucleótidos tales como ADN antisentido o ARN antisentido; moléculas pequeñas antioxidantes tales como la familia EUK (Eucarion), por ejemplo, mimético de la catalasa de sodio EUK-143; moléculas quelantes de hierro tales como deferiprona y salicilaldehído isonicotinoil hidrazona; moléculas anti-inflamatorias tales como galato de epigallocatequina; eliminadores de radicales libres tales como edaravona; o antibióticos para la infección de la parte posterior del ojo tal como linezolid, moléculas anti-inflamatorias preferentemente seleccionado del grupo que comprende ciclosporina A lipofílica, dexametasona y sus derivados hidrófilos, o mezclas de estos.
6. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que además comprende un agente terapéutico lipofílico en la fase oleosa, dicho agente terapéutico lipofílico se selecciona del grupo que comprende luteína, alfa-tocoferol y dexametasona-palmitato.
7. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende agentes modificadores de la viscosidad, tal como, por ejemplo un hidrogel, y/o agentes amortiguadores de pH, tal como, por ejemplo, tampón de fosfato, citrato, tris, histidina o acetato, y/o agentes modificadores de la osmolalidad, tales como, por ejemplo NaCl, KCl, CaCl₂, glicerina, manitol, alfa-trehalosa o propilenglicol.
8. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usar en el tratamiento mediante inyección intra vítea de las enfermedades y afecciones de los ojos.
9. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dichas enfermedades y afecciones de los ojos a tratar son seleccionadas del grupo que comprende glaucoma, oxidación retinal con uveítis anterior, degeneración macular relacionada con la edad, posterior uveítis, edema macular diabético y oclusión venosa central.
10. La composición para usar en el tratamiento mediante inyección intraocular de las enfermedades y afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la cual es unacomposición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. La composición para usar en el tratamiento mediante inyección intraocular de las enfermedades y afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la cual es un medicamento.

12. La composición para usar en el tratamiento mediante inyección intraocular de las enfermedades y afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 9**, la cual está comprendida en un dispositivo.
- 5 13. La composición para usar en el tratamiento mediante inyección intraocular de las enfermedades y afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 9**, en donde un volumen de 5 a 250 microlitros de la composición se inyecta en la cámara vítrea o en la cámara anterior.
- 10 14. La composición para usar en el tratamiento mediante inyección intraocular de las enfermedades y afecciones de los ojos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 9**, en donde la composición inyectada tiene cinética de liberación sostenida debido a la formación *in situ* de una burbuja dentro de la cual la fase acuosa migra hacia la superficie de a burbuja, para la liberación sostenida del agente terapéutico hacia la cámara vítrea, la cámara anterior o el tejido objetivo.