

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 479**

51 Int. Cl.:

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2006 E 06290901 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1864667**

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2013

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:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 433 479 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 administración ocular intravítrea

5 La presente invención se refiere a los campos de la oftalmología, más precisamente al tratamiento de enfermedades o afecciones oftálmicas, especialmente enfermedades o afecciones que afectan al segmento posterior del ojo.

La presente invención se refiere a la liberación sostenida in vivo de un agente activo mediante la liberación invasiva intraocular de un profármaco del mismo.

10 Los tratamientos de enfermedades o afecciones que afectan al segmento posterior del ojo son complicados por la falta de accesibilidad a la parte posterior del ojo para los medicamentos de aplicación tópica.

15 Los tratamientos de las enfermedades de la parte posterior del ojo requieren inyecciones intravítreas o perioculares o la administración sistémica de fármacos. Normalmente se prefieren las inyecciones locales a la administración sistémica de fármacos porque la barrera hematorretiniana impide el paso de la mayoría de los fármacos desde la circulación sanguínea sistémica al interior del ojo. Por tanto se necesitan grandes dosis para tratar las enfermedades oculares posteriores, que a menudo tienen como resultado toxicidades sistémicas.

20 Existen enfermedades para las cuales las inyecciones perioculares no permiten la liberación de cantidades eficaces en los sitios diana. Para estas enfermedades las inyecciones intravítreas son necesarias. No obstante, la corta semivida de la mayoría de los compuestos inyectados en el cuerpo vítreo, solo unas pocas horas, requiere administraciones frecuentes.

25 Las repetidas inyecciones intravítreas son responsables de efectos secundarios tales como desprendimiento de retina o cataratas. Además, estas inyecciones son mal aceptadas por los pacientes, incapaces de tratar con el dolor y las molestias.

30 Se han realizado algunas investigaciones o dispositivos de implantes con el fin de abordar este problema técnico. Por ejemplo, el documento US20050244469 divulga un procedimiento para tratar una afección ocular que comprende la inserción de un implante en un sitio ocular de un paciente con una enfermedad ocular, más preferentemente en el cuerpo vítreo del ojo de un paciente para tratar una afección o enfermedad del segmento posterior del ojo. La solicitud de patente WO2005/107727 y un estudio propuesto por Holekamp et al. (Optometry - J. Am. Optometric Association, 2005, 76(10), 566) también se refieren a la administración de esteroides mediante el uso de implantes oculares.

35 No obstante, existe la necesidad de soluciones alternativas para proporcionar tratamiento terapéutico de una afección ocular, tal como una afección ocular posterior. En particular, existe la necesidad de un tratamiento prolongado, por ejemplo durante periodos de tiempo que se extienden hasta 30 días, 60 días, 90 días, 120 días, 6 meses, 8 meses, 12 meses o más. También existe la necesidad de reducir la frecuencia de las inyecciones de un modo tal que el número de inyecciones sea igual o inferior a una vez al mes, preferentemente igual o inferior a una vez cada dos meses, más preferentemente igual o inferior a una vez cada tres meses, lo más preferentemente igual o inferior a una vez cada cuatro, cinco o seis meses,

45 Una ventaja reconocida de proporcionar un procedimiento para un tratamiento prolongado es evitar la recurrencia de la afección inflamatoria o de otro tipo ocular posterior que se está tratando. También puede minimizar el número de intervenciones quirúrgicas requeridas por el paciente en el tiempo para tratar una afección ocular.

50 Es un objetivo de la presente invención proporcionar una liberación sostenida de una cantidad terapéutica de un agente activo para una duración prolongada, como se ha descrito en el presente documento anteriormente, con una menor cantidad de inyecciones.

En la técnica se han publicado estudios relativos a la administración intraocular de profármacos, especialmente profármacos de antivirales, tales como, por ejemplo, en las referencias siguientes:

- 55
- Cheng Lingyun et al., "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 et al., "Treatment or prevention of herpes simplex virus retinitis with intravitreally injectable crystalline 1-O-hexadecylpropadeniol-3-phospho-ganciclovir", IOVS, 2002, 43(2), 515-521;

60

 - Taskintuna I et al., "valuation 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 et al., "Pharmacokinetics of intravitreal 5-fluorouracil prodrugs in silicone oil: experimental studies in pigs", Acta Ophthalm. Scandinavia, 2005, 83(2), 184-190;
 - Yang et al., "An intravitreal sustained-release triamcinolone and 5-fluorouracil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy", Archives of Ophthalmol., 1998, 116(1), 69-77;

65

 - Macha Sreeraj et al., "Ocular disposition of ganciclovir and its monoester prodrugs hollowing intravitreal

administration using microdialysis", Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 2002, 30(6), 670-675;

- Documento US 2006/094700;
- Documento WO 2004/058272;
- Documento WO 2005/011741.

La administración tópica del profármaco palmitato de dexametasona también se publicó en el documento WO 99/11270. En esta solicitud de patente eran necesarias varias instilaciones cada pocas horas para observar un efecto sobre la uveítis experimental, por lo que no se proporciona una duración prolongada.

Más precisamente, la invención se refiere al uso de profármaco para la fabricación de un medicamento o una composición oftálmica útil para tratar una enfermedad ocular que afecta al segmento posterior del ojo, en un sujeto que lo necesite, donde el profármaco es una composición inyectada en el cuerpo vítreo, y la frecuencia de las inyecciones no supera una inyección al mes, preferentemente la frecuencia de la inyección es una vez cada dos meses, más preferentemente una vez cada seis meses o más. La invención también se refiere al uso de un profármaco para proporcionar un tratamiento de duración prolongada de una enfermedad ocular que afecta al segmento posterior del ojo, en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho uso administrar una cantidad de profármaco que permita la liberación sostenida de una cantidad terapéutica de dicho fármaco durante al menos un mes, preferentemente al menos dos meses, más preferentemente al menos seis meses.

De acuerdo con una realización de la invención, no se puede detectar fármacos en el cuerpo vítreo, o la proporción molar entre el profármaco y el fármaco en el cuerpo vítreo, dos meses después de administrar una única inyección de dicho profármaco, es superior a 60.

De acuerdo con una realización de la invención, no se puede detectar fármacos en el cuerpo vítreo, o la proporción molar entre el profármaco y el fármaco en el cuerpo vítreo, dos meses después de administrar una única inyección de dicho profármaco, es superior a 60.

De acuerdo con una realización de la invención, la proporción molar entre el profármaco y el fármaco en la coroides, dos meses después de administrar una única inyección de dicho profármaco, es inferior a 60.

En una realización más preferida, la proporción molar entre el profármaco y el fármaco en el cuerpo vítreo dos meses después de administrar una inyección de dicho profármaco es superior al 60 y la proporción molar entre el profármaco y el fármaco en la retina y/o en la coroides dos meses después de administrar una inyección de dicho profármaco es inferior a 60.

De forma ventajosa, el profármaco se inyecta en el cuerpo vítreo en una cantidad que permita la liberación sostenida de una cantidad terapéutica de dicho profármaco durante al menos un mes, preferentemente al menos 2 meses, más preferentemente al menos 6 meses.

De acuerdo con una realización, el profármaco se inyecta con una frecuencia de una inyección cada dos meses. En esta realización, la liberación del profármaco y su transformación en el fármaco es tal que hay presente una cantidad terapéutica en el sitio diana, por ejemplo la retina o la coroides, durante dos meses, siendo el profármaco liberado de forma sostenida durante este periodo de tiempo.

De acuerdo con otra realización de la invención, el profármaco se inyecta con una frecuencia de una inyección cada seis meses.

Preferentemente, el profármaco está dentro de una composición en la que dicho profármaco está en combinación con cualquier excipiente o vehículo adecuado para uso oftálmico. De acuerdo con una primera realización, el vehículo es oleoso. Ejemplos de vehículos oleosos adecuados son aceites minerales tales como silicona, parafina o aceites vegetales tales como triglicéridos de cadena media, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de palma o cualquier otro aceite adecuado para inyección intraocular.

De acuerdo con otra realización, el vehículo es una emulsión, preferentemente una emulsión de aceite en agua, más preferentemente una emulsión aniónica. En la realización en la que el vehículo es una emulsión aniónica, se prefiere que dicha emulsión comprende partículas coloidales que tengan un núcleo oleoso rodeado por una película interfacial, comprendiendo la película agentes de superficie activa, lípidos o ambos, donde al menos parte de los agentes de superficie activa o de los lípidos en la película interfacial tienen grupos polares con carga negativa y las partículas coloidales tienen un potencial zeta negativo. Preferentemente, el profármaco está comprendido dentro de la emulsión en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso/peso de la composición. De acuerdo con una realización, el profármaco está comprendido en la cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3% en peso/peso de la composición. En una realización preferida, el profármaco está comprendido en una cantidad de aproximadamente 2% en peso/peso de la composición. En otra realización preferida de la presente invención, el profármaco está comprendido en una cantidad de aproximadamente 1% en peso/peso de la composición.

El solicitante realizó un número de pruebas y observó que la invención tenía la ventaja adicional de que no podía detectar ninguna liberación de fármaco en plasma, lo que puede significar que no hay nada o poca transmisión del fármaco liberado a través del sistema general del sujeto y, en cualquier caso, no se observa ningún efecto secundario relacionado.

5

En el contexto de la presente invención, inyectar en el cuerpo vítreo significa realizar una inyección intravítrea.

De acuerdo con la invención, la hidrólisis del profármaco tiene como resultado cantidades terapéuticas del fármaco en el sitio de acción objetivo, preferentemente en la retina y/o la coroides.

10

De acuerdo con una realización preferida de la invención, la semivida del profármaco en el tejido diana es de al menos 15 días, preferentemente de al menos 30 días, preferentemente de al menos 60 días, preferentemente de al menos 6 meses.

15

La presente invención pretende proponer soluciones para tratar varias afecciones y enfermedades oculares u oftálmicas. La presente invención está especialmente diseñada para el tratamiento de afecciones oculares posteriores, lo que implica cualquier enfermedad, malestar o afección que afecte principalmente o implique a la zona posterior del ojo, como la coroides o la esclerótica (en una posición posterior a un plano a través de la pared posterior de la cápsula del cristalino), el cuerpo vítreo, la cámara vítrea, la retina, el nervio óptico (incluida la papila óptica) y los vasos sanguíneos y nervios que irrigan o inervan una zona posterior del ojo. Una afección ocular posterior puede incluir una enfermedad, malestar o afección. Ejemplos de dichas afecciones incluyen, entre otras, trastornos maculares tales como miopía, degeneración macular no exudativa relacionada con la edad (seca), degeneración macular exudativa relacionada con la edad (húmeda), edema de las membranas neovasculares coroideas (que no sean la DMRE) y macula cistoide; trastornos inflamatorios tales como enfermedad retiniana uveítica, endoftalmitis, retinocoroiditis toxoplásmica, trastornos generales sistémicos asociados con a uveítis retiniana o síndromes retinocoroideos (sífilis, tuberculosis, enfermedad de Lyme, enfermedad de Chung Strauss, LED, etc), neuroretinitis, neuritis óptica; trastornos vasculares tales como retinopatía diabética (todos los estadios), edema macular diabético, oclusión arterial, oclusión venosa, distrofias retinianas hereditarias tales como enfermedad de Stargardt, flavimaculatus del fondo de ojo, otras distrofias maculares hereditarias; traumatismos causados por láser, terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía; agujero macular; enfermedad retiniana asociada con tumores, melanoma uveal posterior, retinoblastoma y metástasis coroidea.

20

25

30

Como se usa en el presente documento, "cantidad eficaz" y "cantidad suficiente" se pueden usar de forma intercambiable y hacen referencia a una cantidad de un ingrediente que es suficiente para alcanzar un efecto fisiológico deseado. Por tanto, una "cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente activo para alcanzar resultados terapéuticos en el tratamiento de una afección para la cual se sabe que el agente es eficaz. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad del experto en la técnica de las ciencias farmacéuticas y la medicina en cuanto a que puede depender de varios factores biológicos o variaciones individuales y respuestas a los tratamientos.

35

40

Como se usa en el presente documento, "sujeto" hace referencia a un mamífero que se puede beneficiar de la administración de una composición como se cita en el presente documento. Con mayor frecuencia, el sujeto será un ser humano pero puede ser cualquier animal.

45

Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" significa alrededor de o casi y en el contexto de un valor o intervalo numérico indicado en el presente documento ± 100 del valor o intervalo numérico citado o reivindicado.

50

Como se usa en el presente documento, "administración" y "administrando" se refiere al modo en el que se presenta un profármaco a un sujeto.

Como se usa en el presente documento, "invasivo" se refiere a una forma de administración que rompe o perfora una membrana o estructura biológica con un medio mecánico a través del cual se libera un profármaco.

55

Como se usa en el presente documento, "agente activo" o "fármaco" se refiere a dexametasona.

De acuerdo con una realización de la invención, el fármaco tiene una actividad terapéutica fisiológica oftálmica, mientras que el profármaco es inactivo.

60

De acuerdo con otra realización de la invención, el profármaco se prepara a partir de un fármaco que estaba injertado con un grupo.

65

Como se usa en el presente documento, "profármaco" se refiere a un precursor de un fármaco que tras su administración libera el fármaco in vivo mediante algún proceso químico o fisiológico. De acuerdo con una realización de la invención, el profármaco es inactivo. De acuerdo con una realización de la invención, el profármaco libera el fármaco mediante una reacción biológica, tal como mediante una escisión enzimática. El profármaco es una

composición que incluye el ingrediente proactivo, en última instancia en combinación con cualquier excipiente adecuado, especialmente cualquier excipiente inyectable en el cuerpo vítreo del ojo. El término composición no debe interpretarse como un dispositivo implantable.

- 5 De acuerdo con una realización de la invención, la enzima implicada en la transformación del profármaco en el fármaco puede ser:

10 Oxidorreductasas que actúan sobre los grupos CH, CH₂, CH-OH, aldehído, oxo, CH-CH, CH-NH₂, CH-NH, azufre, fósforo, arsénico o hemo de donantes: oxidorreductasas que actúan sobre NADH o NADPH; oxidorreductasas que actúan sobre compuestos nitrogenados, difenoles y sustancias relacionadas o hidrógeno como donantes; oxigenasas; oxidorreductasas que actúan sobre los radicales peróxido o superóxido como aceptores, oxidorreductasas que actúan sobre las proteínas de hierro-azufre como donantes.
 15 Transferasas que transfieren un grupo carbono, alquilo, arilo, nitrógeno, aldehído o cetona; transferasas; aciltransferasas: glicosiltransferasas: transferasas que transfieren grupos que contienen fósforo, selenio o azufre. Liasas tales como carbono-carbono, carbono-oxígeno, carbono –nitrógeno, carbono-azufre, carbono-haluro o fósforo-oxígeno liasas.
 20 Isomerasas tales como racemasas y epimerasas, oxidorreductasas intramoleculares, transferasas intramoleculares o liasas intramoleculares.
 Ligasas tales como carbono-oxígeno, carbono-azufre, carbono –nitrógeno, carbono-carbono, éster fosfórico o enlaces de nitrógeno-metales.

25 Enzimas preferidas son las hidrolasas que actúan sobre los enlaces éster o éter: las hidrolasas que actúan sobre los enlaces carbono-nitrógeno, carbono-carbono, haluro, fósforo-nitrógeno, azufre-nitrógeno, carbono-fósforo, azufre-azufre o carbono azufre; glicolasas; peptidasas; hidrolasas que actúan sobre los anhídridos ácidos.

Profármacos preferidos son ésteres de profármacos, en los que el grupo éster es de fórmula –COOR, en la que T es una cadena de alquilo larga, preferentemente una cadena alquilo C4-C16, más preferentemente de cualquier cadena lipófila.

30 Como se usa en el presente documento, alquilo significa hidrocarburo saturado de cadena lineal o hidrocarburo saturado de cadena ramificada. Grupos alquilo preferidos son aquéllos que comprenden más de 4 átomos de carbono, preferentemente más de 8 átomos, más preferentemente más de 12 átomos.

35 La invención se ilustra adicionalmente por medio del ejemplo siguiente, que no deben considerarse de ningún modo como una limitación del alcance de la protección.

Ejemplo

40 *1. Procedimientos de análisis para la determinación simultánea de dexametasona y palmitato de dexametasona en tejidos oculares*

Se desarrolló un procedimiento de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas para la determinación simultánea de dexametasona y palmitato de dexametasona en tejidos oculares. De los tejidos se extrajeron analitos y patrones internos (roxitromicina) usando acetonitrilo y se separaron mediante cromatografía de líquidos de fase inversa con una columna C8 y una fase móvil de gradiente. Los compuestos se detectaron mediante detección por espectrometría de masas (ionización a presión atmosférica) con monitorización iónica (SIM) seleccionada (393,0 para dexametasona y 631,5 para palmitato de dexametasona). El procedimiento fue selectivo para ambos compuestos y los límites de cuantificación fueron 32,7 ng/g de retina y 71,6 ng/g de la coroides. Se aplicó un modelo lineal sin ponderar.

50 *2. Farmacocinética intraocular del palmitato de dexametasona y de la dexametasona tras la administración intravítrea*

Procedimientos:

55 Una única inyección unilateral de una emulsión al 0,8% (8 mg/ml) de palmitato de dexametasona se administró por vía intravítrea (100 µl) a conejos. Los animales fueron sacrificados los días 1, 7, 14, 21, 28 o 60 días (n= 4/punto temporal). Se determinaron los niveles de dexametasona (D) y de palmitato de dexametasona (PD). Todas las concentraciones se expresan en ng/g.

60

Resultados:

		Día 1		Día 7		Día 14		Día 28		Día 60	
		Media	sd	Media	sd	Media	sd	Media	sd	Media	sd
Retina	PD (nmol/g)	106	74	93	38	136	19	146	109	55	37
	D (nmol/g)	7	2	11	4	6	4	4	1	2	2
	D/PD	0,660		0,118		0,044		0,027		0,036	
Coroides	PD (nmol/g)	191	69	103	77	22	11	143	61	52	22
	D (nmol/g)	12	6	12	7	9	4	4	1	3	2
	D/PD	0,063		0,117		0,409		0,028		0,057	
Humor acuoso	PD (nmol/g)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	0
	D (nmol/g)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	1
ND: no determinado.											

- 5 Tras la inyección IVT de una dosis de 800 g de profármaco, los niveles terapéuticos de dexametasona de aproximadamente 1000 ng/g se mantuvieron durante al menos 2 meses en los tejidos diana. Además, en la retina y la coroides siguió habiendo cantidades abundantes del profármaco dexpalmitato tanto en la retina como en la coroides, lo que indica una liberación todavía más prolongada.
- 10 Al mismo tiempo, las cantidades de esteroides en el cuerpo vítreo y el plasma eran indetectables, lo que sugiere menos efectos secundarios (si se produce alguno) en los sitios adyacentes. Este último efecto se corroboró mediante determinaciones de la PIO, que eran normales 2 meses después de la inyección.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Profármaco para uso en un procedimiento para tratar una enfermedad ocular que afecta al segmento posterior del ojo, en un sujeto que lo necesite, mediante la inyección de dicho profármaco en el cuerpo vítreo con una frecuencia de inyecciones no superior a una inyección al mes, que se **caracteriza por que** dicho profármaco es un éster de alquilo C4-C16 de dexametasona, estando dicho éster dentro de una composición y que es una emulsión, y estando presente en una cantidad de 0,01% a 10% en peso del peso total de la composición.
- 10 2. El profármaco de acuerdo con la **reivindicación 1, donde** el profármaco se inyecta como máximo una vez cada dos meses, más preferentemente como máximo una vez cada seis veces.
- 15 3. El profármaco de acuerdo con la reivindicación **1** o la reivindicación **2**, donde el profármaco es palmitato de dexametasona.
- 20 4. El profármaco de acuerdo con la reivindicación **1** o la reivindicación **2**, donde el profármaco es un éster de alquilo C4 de un fármaco activo para tratar dicha enfermedad ocular, siendo dicho fármaco dexametasona.
- 25 5. El profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **4**, donde el profármaco está en combinación con cualquier excipiente adecuado o vehículo adecuado para uso oftálmico.
- 30 6. El profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **5**, donde el profármaco está dentro de una emulsión de aceite en agua.
- 35 7. El profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **6**, donde el tratamiento o prevención de un trastorno que afecta al segmento posterior del ojo comprende el tratamiento de cualquier enfermedad, malestar o afección que afecta principalmente o implica a la zona posterior del ojo, tal como la coroides o la esclerótica, el cuerpo vítreo, la cámara vítrea, la retina, el nervio óptico y los vasos sanguíneos y nervios que irrigan e inervan una zona posterior del ojo.
- 40 8. El profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **7**, donde el trastorno es uno o más de los siguientes: trastornos maculares tales como miopía, degeneración macular no exudativa relacionada con la edad (seca), degeneración macular exudativa relacionada con la edad (húmeda), edema de las membranas neovasculares coroideas (que no sean la DMRE) y macula cistoide; trastornos inflamatorios tales como enfermedad retiniana uveítica, endoftalmitis, retinocoroiditis toxoplásmica, trastornos generales sistémicos asociados con a uveítis retiniana o síndromes retinocoroideos (sífilis, tuberculosis, enfermedad de Lyme, enfermedad de Chung Strauss, LED, etc), neuroretinitis, neuritis óptica; trastornos vasculares tales como retinopatía diabética (todos los estadios), edema macular diabético, oclusión arterial, oclusión venosa, distrofias retinianas hereditarias tales como enfermedad de Stargardt, flavimaculatus del fondo de ojo, otras distrofias maculares hereditarias; traumatismos causados por láser, terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante cirugía; agujero macular; enfermedad retiniana asociada con tumores, melanoma uveal posterior, retinoblastoma y metástasis coroidea.
9. El profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **1** a **8**, para la liberación sostenida de dicho fármaco.