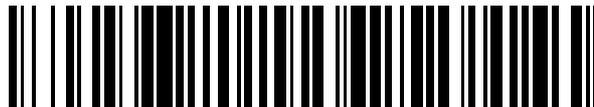


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 524**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 47/48** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2006 E 10177375 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2322183**

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

30 Prioridad:

**01.06.2006 EP 06290901**

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

**14.11.2014**

73 Titular/es:

**SANTEN SAS (100.0%)  
1, rue Pierre Fontaine, Bâtiment Genavenir IV  
91000 Evry, FR**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 522 524 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 intravenosa ocular.

5 La presente invención involucra los campos de oftalmología, más exactamente el tratamiento de enfermedad o condiciones oculares, especialmente enfermedad o condición que afecta el segmento posterior del ojo.

10 La presente invención se relaciona con la liberación sostenida in vivo de un agente activo a través del suministro invasivo intraocular de un profármaco de este.

Los tratamientos de enfermedades o condiciones que afectan al segmento posterior del ojo son complicados por la accesibilidad del ojo posterior a medicamentos tópicamente aplicados.

15 Los tratamientos de las enfermedades del ojo posterior requieren inyecciones intravítreas o perioculares o la administración de un fármaco sistémico. Las inyecciones locales son usualmente preferidas a la administración de fármaco sistémico en razón a que la barrera de la sangre/retina impide el paso de la mayoría de los fármacos desde la sangre que circula sistémicamente al interior del ojo. Por lo tanto se requieren grandes dosis sistémicas para tratar las enfermedades posteriores del ojo, que a menudo dan como resultado en toxicidades sistémicas.

20 Existen enfermedades para las cuales las inyecciones perioculares no permiten el suministro de cantidades eficaces a los sitios objetivo. Para estas enfermedades, son necesarias las inyecciones intravítreas. Sin embargo, la corta vida media de la mayoría de los compuestos inyectados en el vítreo, solo unas pocas horas, requiere administraciones frecuentes.

25 Las inyecciones intravítreas repetidas son responsables de efectos colaterales tales como la separación de la retina o la catarata. Más aun, estas inyecciones son pobremente aceptadas por los pacientes incapaces de tratar con el dolor y la incomodidad.

30 Se ha conducido alguna investigación sobre dispositivos de implante con el fin de manejar este problema técnico. Por ejemplo, el documento US 2005 024 4469 describe un método para tratar una condición ocular que comprende la inserción de un implante en un sitio ocular de un paciente con una condición ocular, mas preferiblemente en el cuerpo vítreo del ojo de un paciente para tratar una condición o enfermedad del segmento posterior del ojo. La solicitud de patente WO 2005/107727 y un estudio propuesto por Holekamp et al. (Optometry – J. Am. Optometric Association, 2005, 76(10), 566) también se relaciona con la administración de esteroides a través del uso de implantes intra oculares.

35 Sin embargo, existe la necesidad de soluciones alternativas para suministrar tratamiento terapéutico de una condición ocular, tal como la condición ocular posterior. En particular, subsiste la necesidad de tratamiento durante un periodo prolongado, por ejemplo, periodo 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 tal manera que el número de inyecciones deba ser o igual menor a una vez al mes, preferiblemente igual o menor a dos veces cada 2 meses, mas preferiblemente igual o menor a una vez cada tres meses, mas preferiblemente igual o menor a una vez cada cuatro, cinco, o seis meses.

45 Una ventaja reconocida de suministrar un método para un tratamiento prolongado es evitar la recurrencia de la condición inflamatoria u otra condición ocular posterior tratada. Se puede minimizar el número de intervenciones quirúrgicas requeridas por el paciente durante el tiempo para tratar una condición ocular.

Es una meta de esta invención suministrar una liberación sostenida de una cantidad terapéutica de un agente activo durante un periodo extendido tal como se describe anteriormente, con una cantidad reducida de inyecciones.

50 Los estudios relativos a la administración intraocular de profármacos, especialmente profármacos de antivirales, se han reportado en la técnica, tal como por ejemplo en las siguientes referencias:

- 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;
- 55 - Cheng Lingyune et al., "Treatment or prevention of herpes simplex virus retinitis with intravitreally injectable crystalline 1-0 hexadecylpropadeniol-3-phospho - ganciclovir", IOVS, 2002, 43(2), 515-521;
- Taskintuna et al., "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 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-fluororacil codrug in the treatment of experimental proliferative vitreoretinopathy", Archives of Ophthalmol., 1998, 116(1), 69-77;
- Macha Sreeraj et al., "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;
- WO 2044/058272

La administración tópica del profármaco dexametasona palmitato también se reportó en la WO 99/11270. En esta solicitud de patente, fueron necesarias instalaciones repetidas a unas pocas horas de intervalo para observar el efecto de la uveítis experimental, no suministrando por lo tanto una duración prolongada.

Más exactamente, la invención se relaciona con el uso del profármaco para la elaboración de un medicamento o una composición oftálmica útil para tratar una enfermedad ocular que afecta el segmento posterior del ojo, en un sujeto necesitado del mismo, en donde el profármaco es una composición inyectada en el cuerpo vítreo, y la frecuencia de inyecciones no excede una inyección por mes, preferiblemente la frecuencia de la inyección es una vez cada dos meses, mas preferiblemente una vez cada seis meses o más.

La invención también se relaciona con el uso de un profármaco para suministrar una duración prolongada de tratamiento de una enfermedad ocular que afecta el segmento posterior del ojo, en un sujeto necesitado del mismo, dicho uso comprende administrar una cantidad de un profármaco que posibilita la liberación sostenida de una cantidad terapéutica de dicho fármaco para una duración de al menos un mes, preferiblemente al menos dos meses, mas preferiblemente al menos seis meses.

De acuerdo con una realización de la invención, no se puede detectar fármaco en el vítreo o la proporción molar del profármaco al fármaco, en el vítreo, dos meses después de una única inyección de dicho profármaco, es más de 60.

De acuerdo con otra realización de la invención, la proporción molar del fármaco al fármaco, en la retina, dos meses después de una única inyección de dicho profármaco es menos de 60.

De acuerdo con una realización de la invención, la proporción molar del fármaco al fármaco, en la coroides, dos meses después de una única inyección de dicho profármaco, es menos de 60.

En una realización más preferida, la proporción molar del fármaco al fármaco, en el vítreo, dos meses después de una inyección de dicho profármaco, es más de 60 y la proporción molar del profármaco al fármaco, en la retina y/o en el coroides, dos meses después de una única inyección de dicho profármaco, es menos de 60.

De manera ventajosa, el profármaco se inyecta en el vítreo en una cantidad que posibilita la liberación sostenida de una cantidad terapéutica de dicha fármaco para una duración de al menos un mes, preferiblemente al menos dos meses, mas preferiblemente al menos seis 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 la cantidad terapéutica del fármaco está presente en el sitio objetivo, por ejemplo la retina o el coroides, durante dos meses, el profármaco es liberado de manera 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.

Preferiblemente, el profármaco está dentro de una composición, en donde dicho profármaco está en combinación con un excipiente o portador adecuado para uso oftálmico. De acuerdo con una primera realización, el portador es aceitoso. Ejemplos de portadores aceitosos adecuados son los aceites minerales tales como la silicona, parafina o aceites vegetales tales como los triglicéridos de cadena media, el aceite de castor, el aceite de oliva, el aceite de maíz, el aceite de palma o cualquier otro aceite adecuado para inyección intraocular.

De acuerdo con otra realización, el portador es una emulsión, preferiblemente una emulsión de aceite en agua, mas preferiblemente una emulsión aniónica. En la realización donde el portador es una emulsión aniónica, se prefiere que dicha emulsión comprenda partículas coloidales que tienen un núcleo aceitoso rodeado por una película interfacial, la película comprende agentes de superficie activa, lípidos o ambos, a menos parte de los agentes de superficie activa o lípidos en la película interfacial tienen grupos polares cargados negativamente, y las partículas de coloide tienen un potencial zeta negativo. Preferiblemente, el profármaco está comprendido dentro de la emulsión en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% p/p de la composición. De acuerdo con una realización, el profármaco está comprendido en

una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 3% p/p de la composición. En una realización preferida, el profármaco está comprendido de una cantidad de aproximadamente 2% p/p de la composición. En otra realización preferida de la presente invención, el profármaco está comprendido de una cantidad aproximadamente 1% p/p de la composición.

5 El solicitante efectuó un número de pruebas y notó que la invención tenía una ventaja adicional que no podía detectar ninguna liberación del fármaco en el plasma, lo que puede significar que no existe paso o poco paso del fármaco liberado a través del sistema general del sujeto, y en cualquier evento, no se observó ningún efecto colateral relacionado.

10 En el contexto de esta invención, inyectar el cuerpo vítreo significa efectuar una inyección intravítrea.

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

15 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la vida media del profármaco en el tejido objetivo es de al menos 15 días, preferiblemente de al menos 30 días, preferiblemente de al menos 60 días, preferiblemente de al menos 6 meses.

20 La presente invención pretende proponer soluciones para tratar varias condiciones y enfermedades oftálmicas u oculares. La presente invención se designa especialmente para el tratamiento de condiciones oculares posteriores, lo que significa cualquier enfermedad, dolencia o condición que principalmente afecta o involucra el sitio ocular posterior tal como el coroides o la esclera (en una posición posterior al plano a través de las pared posterior de la cápsula de los lentes) el vítreo, la cámara vítrea, la retina, el nervio óptico (incluyendo el disco óptico), y los vasos sanguíneos y los nervios que vascularizan o inervan un sitio ocular posterior. Una condición ocular posterior puede incluir una enfermedad, dolencia o condición. Ejemplos de tales condiciones incluyen sin limitación Trastornos Maculares tales como la miopía, degeneración macular relacionada con la edad no exudativa (seca) Degeneración Macular Relacionada con la Edad Exudativa (Húmeda) Membranas Neo Vasculares Coroidales (diferentes de ARMD) y Edema Macular Cistoide; Trastornos Inflamatorios tales como Enfermedad Uveítica de la Retina, Endoftalmitis, Retinocoroiditis Toxoplásmica, Trastornos Generales Sistémicos Asociados con Uveítis de la Retina o Síndromes retinocoroidales (Sífilis, Tuberculosis, Enfermedad de Lime, Enfermedad de Churg Strauss, LED, (etc.), Neuroretinitis, Neuritis Óptica; Trastornos Vasculares tales como Retinopatía Diabética (todas las etapas), Edema Macular Diabético, Oclusión Arterial, Oclusión Venosa; Distrofias Heredo Retinales tales como Enfermedad de Stargardt, Fundus Flavimaculatus, otra Distrofia Heredomacular Trauma causado por Laser, Terapia Fotodinámica, Fotocoagulación, Hipo perfusión Durante Cirugía; Huevo Macular; Enfermedad de la Retina Asociada con Tumores, Melanoma Uveal Posterior, Retinoblastoma, y Metástasis Coroidal.

35 Como se utiliza aquí, "cantidad efectiva", y "cantidad suficiente" se puede utilizar de manera intercambiable y se refiere a la cantidad de un ingrediente que es suficiente para lograr un efecto fisiológico pretendido. Así, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad no tóxica, pero suficiente de un agente activo, para lograr resultados terapéuticos para tratar una condición para la cual se conoce que el agente activo es efectivo. La determinación de una cantidad efectiva le corresponde a la persona experta en la técnica en ciencias farmacéuticas y medicina, ya que esto puede depender de varios factores biológicos o la variación individual y la respuesta a los tratamientos.

40 Como se utiliza aquí, "sujeto" se refiere a un mamífero que se puede beneficiar de la administración de una composición tal como se cita aquí. Más a menudo, el sujeto será un humano pero puede ser cualquier animal.

45 Como se utiliza aquí, "alrededor" significa aproximadamente o cercanamente en el contexto de un valor numérico o el rango establecido aquí significa + - 10% del valor numérico o rango citado o reivindicado.

Como se utiliza aquí, "administración" y "administrar" se refiere a la manera en la cual se presenta el profármaco aun sujeto.

50 Como se utiliza aquí, "invasivo" se refiere a la forma de administración que rompe o punciona una membrana biológica o estructura con medios mecánicos a través de la cual está siendo suministrado el profármaco.

55 Como se utiliza aquí, "agente activo" o "fármaco" antiinflamatorio seleccionado del grupo que comprende alclometasona dipropionato, amcinonida, amcinafel, amcinafide, beclometasona, betametasona, betametasona dipropionato, betametasona valerato, clobetasona propionato, cloroprednisona, clocortelona, cortisol, cortisona, cortodoxona, difluorosonediacetato, descinolona, desonida, difluprednato, dihidroxicortisona, desoximetasona, dexametasona, deflazacort, diflorasona, diflorasona diacetato, diclorisonisteres de betametasona, fluazacort, flucetonida, flucoronida, fludrotisona, fluorocortisona, flumetasona, flunisolida, fluocinonida, fluocinolona, fluocinolona acetona, fluocortolona, fluoperolona, fluprednisolona, fluoandrenolona acetona, fluocinolona acetona, flurandrenolida, fluorometolona, fluticasona propionato, hidrocortisona, hidrocortisona butirato, hidrocortisona valerato, hidrocortamato, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisona, metilprednisolona, mometasona, furoato, parametasona, parametasona acetato, prednisona, prednisolona, prednidona, triamcinolona acetona, triamcinolona hexacetona, y triamcinolona.

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

5 De acuerdo con otra realización de la invención el profármaco se prepara de un fármaco, que fue injertado con el grupo éster

10 Como se utiliza aquí, "profármaco" se refiere a precursores de fármacos que luego de la administración, liberan el fármaco in vivo por vía de 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 clivaje enzimático. El profármaco es una composición que incluye un ingrediente proactivo, eventualmente en combinación con cualquier excipiente adecuado especialmente cualquier excipiente inyectable en el cuerpo vítreo del ojo. El término composición no se debe considerar como un dispositivo implantable.

15 De acuerdo con una realización de la invención, la enzima involucrada en la transformación del profármaco en el fármaco puede ser:

20 Oxidoreductasas que actúan sobre el CH, CH<sub>2</sub>, CH-OH aldehído, oxo, CH-CH, CH-NH<sub>2</sub>, CH-NH azufre, fosforo, arsénico o grupos heme de donadores, oxido reductasas que actúan sobre el NADH o NADPH; oxido reductasa que actúa sobre compuestos nitrogenosos, difenoles, y sustancias relacionadas o hidrogeno como donadores; oxigenasas; oxidoreductasas que actúan sobre peroxidasa o radicales superóxido como aceptadores; oxidoreductasas que actúan sobre proteínas hierro-azufre como donadores;

25 transferasas que transfieren un carbono o, alquilo, arilo, nitrógeno, aldehído o grupos cetona; transferasas; aciltransferasas; glicosil transferasas; transferasas que transfieren grupos que contienen fosforo, selenio o azufre;

Liasas tales como carbono- carbono, carbono-oxígeno, carbono-nitrógeno, carbono-azufre, carbono-haluro o fósforo-oxígeno;

30 Isomerasas tales como racemasos y epimerasas; oxido reductasas intramoleculares; transferasas intramoleculares o liasas intramoleculares;

35 ligasas que forman enlaces carbono-oxígeno, carbono-azufre, carbono-nitrógeno, carbono-carbono, éster fosfórico o nitrógeno-metal.

Las enzimas preferidas son hidrolasas que actúan sobre enlaces éster o éter; hidrolasas que actúan sobre enlaces carbono-nitrógeno, carbono-carbono, haluro, fosforo-nitrógeno, azufre-nitrógeno, carbono-fósforo, azufre-azufre o carbono azufre; glicosilasas, peptidasas; hidrolasas que actúan sobre anhídridos ácidos.

40 Los profármacos preferidos son ésteres de fármacos, en donde el grupo éster es de fórmula -COOR, en donde R es una cadena de alquilo larga, preferiblemente una cadena de alquilo C4-C16, mas preferiblemente cualquier cadena lipofílica adecuada.

45 Como se utiliza aquí, alquilo significa hidrocarburo saturado de cadena recta o hidrocarburo saturado ramificado. Los grupos alquilo preferidos son aquellos que comprenden más de 4 átomos de carbono, preferiblemente más de 8 átomos, más preferiblemente más de 12 átomos.

La invención se ilustra adicionalmente por medio del siguiente ejemplo, que no debe ser considerado de ninguna manera como una limitación del alcance de la protección.

50 Ejemplo

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

55 Se desarrolló un método espectrométrico de cromatografía líquida- de masa para la determinación simultánea de dexametasona y dexametasona palmitato en tejidos oculares. Los analitos y el estándar interno (roxitromicina) se extrajeron del tejido utilizando acetonitrilo y se separó mediante cromatografía líquida de fase inversa con una columna C8 y una fase móvil de gradiente. Los componentes se detectaron mediante detección espectrométrica de masa (ionización a presión atmosférica) con un monitoreo de ion seleccionado (SIM) (393,0 para dexametasona y 631,5 para dexametasona palmitato). El método fue selectivo para ambos compuestos y los límites de cuantificación fueron 32,7 ng/g de retina y 71,6 ng/g de coroides. Se aplicó un modelo lineal no ponderado.

2. Farmacocinética Intraocular de dexametasona palmitato y dexametasona luego de la administración intravítrea.

Métodos:

Una inyección unilateral única de 0,8% (8 mg/ml) de emulsión de dexametasona palmitato se administró intra vítreamente (100µL) a conejos. Los animales fueron sacrificados en los días 1, 7, 14, 21, 28 o 60 días (n = 4/punto de tiempo). Se determinó la dexametasona (D) y dexametasona palmitato (DP). Todas las concentraciones se expresan en ng/g.

Resultados:

Retina		Día 1		Día 7		Día 14		Día 28		Día 60	
		Media	de	Media	de	Media	de	Media	de	Media	de
	DP (nmol/g)	106	74	93	38	136	19	146	109	55	37
	DP (nmol/g)	7	2	11	4	6	4	4	1	2	2
	D/DP	0,660		0,118		0,044		0,027		0,036	
Coroide	DP (nmol/g)	191	69	103	77	22	11	143	61	52	22
	DP (nmol/g)	12	6	12	7	9	4	4	1	3	2
	D/DP	0,063		0,117		0,409		0,028		0,057	
Humos acuoso	DP (nmol/g)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	0
	DP (nmol/g)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0	1

ND: No determinado

Luego de la inyección IVT de una dosis de 800 g de profármaco, niveles terapéuticos de dexametasona de aproximadamente 1000 ng/g se mantuvieron durante al menos dos meses en los tejidos objetivo. Más aún, cantidades considerables del profármaco dexatamitato permanecieron tanto en la retina como en el coroides, indicando una liberación de aún más larga duración.

Al mismo tiempo, las cantidades de esteroide en el vítreo y el plasma fueron indetectables, sugiriendo más pocos efectos colaterales en los sitios adyacentes (si es que existe alguno). Este último hecho se corroboró mediante mediciones IOP que fueron normales dos meses luego de la inyección.

Reivindicaciones

- 5 1. Profármaco para uso en un método para tratar una enfermedad ocular que afecta el segmento posterior del ojo, en un sujeto necesitado del mismo, a través de inyección de dicho profármaco en el cuerpo vítreo, con una frecuencia de inyecciones que no exceda una inyección por mes, caracterizada por que dicho profármaco es un alquil éster de un fármaco activo para tratar dicha enfermedad ocular, dicho alquilo comprende más de 4 átomos de carbono, dicho profármaco está dentro de una composición en combinación con un portador para uso oftálmico, dicho portador es aceitoso o una emulsión de aceite en agua, en donde el fármaco se selecciona en el grupo que comprende antiinflamatorios escogidos del grupo que comprende alclometasona dipropionato, amcinonida, amcinafel, amcinafida, 10 beclometasona, betametasona, betametasona dipropionato, betametasona valerato, clobetasona propionato, cloroprednisona, clocortelona, Cortisol, cortisona, cortodoxona, difluorasona, diacetato, descinolona, desonida, difluprednato, dihidroxicortisona, desoximetasona, dexametasona, deflazacort, diflorasona, diflorasona diacetato, diclorisona, ésteres de betametasona, fluazacort, flucetonida, flucoronida, fludrotisona, fluorocortisona, flumetasona, flunisolida, fluocinonida, fluocinolona, fluocinolona acetonida, fluocortolona, fluperolona, fluprednisolona, 15 fluoandrenolona acetonida, fluosinolona acetonida, flurandrenolida, fluorometolona, fluticasona propionato, hidrocortisona, hidrocortisona butirato, hidrocortisona valerato, hidrocortamato loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisona, metilprednisolona, mometasona furoato, parametasona, parametasona acetato, prednisona, prednisolona, prednidona, triamcinolona acetonida, triamcinolona hexacetona, y triamcinolona, sales, y mezclas de los mismos.
- 20 2. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el profármaco se inyecta a lo sumo una vez cada dos meses, más preferiblemente a lo sumo una vez cada 6 meses.
- 25 3. El profármaco de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el profármaco es dexametasona palmitato.
4. El profármaco de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el profármaco es un alquil éster C16 de un fármaco.
- 30 5. El profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el profármaco está en combinación con un excipiente adecuado o un portador adecuado para uso oftálmico.
6. El profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el profármaco está dentro de un portador aceitoso.
- 35 7. El profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tratamiento o prevención del trastorno que afecta el segmento posterior del ojo comprende el tratamiento de cualquier enfermedad, dolencia o condición que afecta principalmente o involucra un sitio ocular posterior tal como el coroides o esclera, el vítreo, la cámara vítrea, retina, nervio óptico, y los vasos sanguíneos y nervios que vascularizan o inervan el sitio ocular posterior.
- 40 8. El profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el trastorno es uno o más de los siguientes: Degeneración Exudativa Macular relacionada con la Edad, Membranas Neovasculares Coloidales, y Edema Macular Cistoide; Trastornos Inflamatorios tales como Enfermedad Uveítica de la Retina, Trastornos Vasculares tales como Retinopatía Diabética, Edema Macular Diabético, Oclusión Arterial, Oclusión Venosa, Distrofias Heredo Retinales tales como enfermedad de Stargardt.
- 45 9. El profármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la liberación sostenida de dicho fármaco.