



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 077**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02739579 .7**

96 Fecha de presentación : **30.05.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1392319**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54 Título: **Composiciones lípido hipotensor (prostaglandinas) y timolol y procedimiento de uso de las mismas.**

30 Prioridad: **31.05.2001 US 294845 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.07.2011

73 Titular/es: **ALLERGAN, Inc.**
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US

72 Inventor/es: **Chen, June;**
Woodward, David, F. y
Kharlamb, Alexander, B.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Composiciones lípido hipotensor (prostaglandinas) y timolol y procedimientos de uso de las mismas

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a composiciones útiles para tratar la hipertensión ocular y a su uso para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones y sus usos tales que traten eficazmente la hipertensión ocular, por ejemplo, reduzcan o al menos mantengan la presión intraocular y, preferentemente, proporcionen beneficios mejorados y/o tengan menos efectos secundarios con respecto a otras composiciones y procedimientos.

Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de varias diversas afecciones de hipertensión ocular, tales como episodios de hipertensión ocular posquirúrgicos y después de una trabeculectomía con láser, glaucoma, y como auxiliares prequirúrgicos.

El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por un aumento de la presión intraocular. Basándose en su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o de ángulo cerrado agudo o crónico. El glaucoma secundario se produce como resultado de enfermedades oculares preexistentes, tales como uveítis, tumor intraocular o una catarata agrandada.

Las causas subyacentes del glaucoma primario aún no se conocen. El aumento de la tensión intraocular se debe a la obstrucción del flujo de salida de humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está dificultado. En el glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado y el iris puede obstruir la malla trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede presionar la raíz del iris hacia delante contra el ángulo, y puede producir un bloqueo pupilar y por lo tanto precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos de la cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudo de diversos grados de gravedad.

El glaucoma secundario se produce por una interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior y posteriormente, hacia el canal de Schlemm. Una enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir la salida de humor acuoso causando una sinequia posterior completa en el iris abombado y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena central de la retina, traumatismo en el ojo, procedimientos quirúrgicos y hemorragias intraoculares.

Considerando todos los tipos conjuntamente, el glaucoma se produce en aproximadamente el 2% de todas las personas de más de 40 años de edad y puede ser asintomático durante años antes de la progresión a una pérdida rápida de la visión. En los casos en los que no está indicada la cirugía, los antagonistas tópicos de b-adrenorreceptores han sido tradicionalmente los fármacos de elección para el tratamiento del glaucoma.

Las prostaglandinas se consideraban anteriormente hipotensores oculares potentes; sin embargo, las pruebas acumuladas en las dos últimas décadas muestran que algunas prostaglandinas son agentes hipotensores oculares muy eficaces y están adaptadas idealmente para el tratamiento médico a largo plazo del glaucoma (Véase, por ejemplo, Starr, M. S. Exp. Eye Res. 1971, 11, págs. 170-177; Bito, L. Z. Biological Protection with Prostaglandins Cohen, M. M., ed., Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1985, págs. 231-252; y Bito, L. Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas Drance, S. M. y Neufeld, A. H. eds., Nueva York, Grune y Stratton, 1984, págs. 477-505). Estas prostaglandinas incluyen PGF_{2a}, PGF_{1a}, PGE₂ y ciertos ésteres liposolubles, tales como ésteres alquílicos C₁ a C₅, por ejemplo, éster 1-isopropílico, de dichos compuestos.

En la Patente de Estados Unidos Nº 4.599.353 ciertas prostaglandinas, en particular PGE₂ y PGF_{2a}, y los ésteres alquílicos C₁ a C₅ del último compuesto, se notificó que poseían actividad hipotensora ocular y se recomendaron para su uso en el tratamiento del glaucoma.

Aunque aún no se conoce el mecanismo preciso, los resultados experimentales recientes indican que la reducción inducida por prostaglandinas de la presión intraocular se debe a un aumento del flujo de salida uveoescleral [Nilsson y col., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28 (supl.), 284 (1987)].

Se ha demostrado que el éster isopropílico de PGF_{2a} tiene una potencia hipotensora significativamente mayor que el compuesto precursor, que se atribuía a su penetración más eficaz a través de la córnea. En 1987 este compuesto se describió como "el agente hipotensor ocular más potente presentado hasta ahora". [Véase, por ejemplo, Bito, L. Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987), y Siebold y col., Prodrug 5, 3 (1989)].

Aunque las prostaglandinas parecen carecer de efectos secundarios intraoculares significativos, la hiperemia de la superficie ocular (conjuntival) y la sensación de cuerpo extraño se han asociado sistemáticamente con el uso tópico ocular de estos compuestos, en particular PGF_{2a}, y sus profármacos, por ejemplo, su éster 1-isopropílico, en seres

humanos. El potencial clínico de las prostaglandinas en el tratamiento de afecciones asociadas con un aumento de la presión ocular, por ejemplo, glaucoma, está limitado en gran medida por estos efectos secundarios.

En la Solicitud de Patente Europea 0.364.417 se desvelan ciertas fenil y fenoxi mono, tri y tetra nor prostaglandinas y sus 1-ésteres como útiles en el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular.

- 5 En una serie de solicitudes de patente de Estados Unidos cedidas a Allergan, Inc., se desvelan ésteres de prostaglandinas con mayor actividad hipotensora ocular acompañada de la ausencia de efectos secundarios o de efectos secundarios sustancialmente reducidos. La Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie (USSN) 386.835 (presentada el 27 de julio de 1989), se refiere a ciertas 11-acil-prostaglandinas, tales como 11-pivaloil, 11-acetil, 11-isobutiril, 11-valeril y 11-isovaleril PGF_{2a}. En la 3USSN 357.394 (presentada el 25 de mayo de 1989) se desvelan 15-acil prostaglandinas que reducen la presión intraocular. De forma similar, se sabe que los 10 11,15- 9,15- y 9,11-diésteres de prostaglandinas, por ejemplo, 11,15-dipivaloil PGF_{2a}, tienen actividad hipotensora ocular. Véase el documento USSN 385.645 presentado el 27 de julio de 1990, ahora Patente de Estados Unidos N° 4.494.274; el documento 584.370, que es una continuación del documento USSN 386.312, y el documento USSN 585.284, ahora Patente de Estados Unidos N° 5.034.413, que es una continuación del documento USSN 386.834, 15 presentándose las solicitudes precursoras el 27 de julio de 1989. Las divulgaciones de estas solicitudes de patente se incorporan expresamente en el presente documento por referencia.

Woodward y col, Patente de Estados Unidos 5.688.819 desvela ciertos compuestos de ácido ciclopentano heptanoico, 2-cicloalquilo o arilalquilo como hipotensores oculares. Estos compuestos, que pueden caracterizarse de forma apropiada como lípidos hipotensores, son eficaces en el tratamiento de la hipertensión ocular.

- 20 La solución oftálmica de maleato de timolol, por ejemplo, comercializada con el nombre comercial TIMOPTIC® por Merck, es un agente bloqueante de receptores beta-adrenérgicos no selectivo que está indicado en el tratamiento de la presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto.

- Los lípidos hipotensores y el maleato de timolol, cuando se usan solos, son eficaces en el tratamiento de la hipertensión ocular. El maleato de timolol, cuando se usa para controlar la hipertensión ocular, puede producir uno o 25 más efectos secundarios desfavorables, tales como, dolor de cabeza, fatiga y dolor de pecho, y pueden tener efectos desfavorables sobre los sistemas cardiovascular, digestivo, inmunológico y nervioso.

Sería ventajoso proporcionar un tratamiento eficaz, preferentemente mejorado, de la hipertensión ocular, preferentemente con efectos secundarios reducidos debidos al tratamiento empleado.

- 30 El documento WO 9 730 710 desvela el uso de compuestos de ácido ciclopentano heptanoico, 2-(cicloalquilo o arilalquilo) como relajantes del músculo liso. Desvela que ciertos derivados de estos compuestos son significativamente más potentes que sus compuestos precursores respectivos, y que estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento del glaucoma.

El documento EP 0 286 903 desvela el uso de una prostaglandina en combinación con un agente bloqueante adrenérgico para la reducción de la presión intraocular.

- 35 El documento XP 001057296 desvela relaciones de estructura-actividad de prostenoides hipotensores oculares y está relacionado particularmente con el potente efecto de reducción de la presión intraocular de prostaglandinas tales como análogos de PGE y PGF.

Sumario de la Invención

- 40 Se han descubierto nuevas composiciones para tratar la hipertensión ocular. La presente invención proporciona un tratamiento eficaz de la hipertensión ocular con frecuencia usando composiciones que incluyen concentraciones reducidas de componentes activos. Se ha descubierto ventajosamente que estas composiciones son sorprendentemente eficaces en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o reducen el número y/o frecuencia y/o gravedad de efectos secundarios indeseados causados por los componentes de timolol, por ejemplo, maleato de timolol, con respecto a las composiciones y procedimientos de la técnica anterior. Las presentes composiciones son 45 relativamente sencillas, pueden producirse fácilmente, por ejemplo, usando técnicas de fabricación convencionales, y pueden ponerse en práctica de forma fácil y conveniente, por ejemplo, usando técnicas o metodologías de aplicación o administración que son sustancialmente similares a las empleadas con composiciones anteriores usadas para tratar la hipertensión ocular.

- 50 Las presentes composiciones comprenden un componente de timolol y un componente de lípido hipotensor. El componente de timolol y el componente de lípido hipotensor están presentes cada uno en la composición en una cantidad eficaz para reducir la hipertensión ocular cuando se aplica a un ojo hipertenso, es decir un ojo que tiene hipertensión ocular. Las presentes composiciones son eficaces para tratar la hipertensión ocular, por ejemplo, para mantener sustancialmente la presión intraocular o para proporcionar una reducción en la presión intraocular. Las presentes composiciones preferentemente permiten un tratamiento mejorado de la hipertensión ocular, por ejemplo, 55 una mayor reducción en la presión intraocular, con respecto a la aplicación de una composición similar que incluye el componente de timolol o el componente de lípido hipotensor, pero no ambos, a dos veces la concentración de las

composiciones usadas en los presentes procedimientos. Las presentes composiciones preferentemente son eficaces para proporcionar al menos un efecto secundario reducido con respecto a la aplicación de una composición similar que incluye el componente de timolol, pero no el componente de lípido hipotensor, para proporcionar el mismo tratamiento de hipertensión ocular, por ejemplo, la misma reducción de presión intraocular.

- 5 Sin intención de limitar la invención a ninguna teoría o modo de funcionamiento particular, se cree que las presentes composiciones y procedimientos aprovechan los diferentes modos de acción del componente de timolol y del componente de lípido hipotensor. Por ejemplo, el componente de timolol solo es eficaz, cuando se administra en el ojo, para reducir la velocidad de producción de humor acuoso. Por otra parte, el componente de lípido hipotensor solo es eficaz, cuando se administra en el ojo, para aumentar el flujo de salida de humor acuoso del ojo. Se cree que
- 10 la combinación de un componente de timolol y un componente de lípido hipotensor proporciona tanto una menor velocidad de producción de humor acuoso como un mayor flujo de salida de humor acuoso. Esta combinación de materiales activos es particularmente eficaz en el tratamiento de la hipertensión ocular en uno o más grupos específicos de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión ocular que responden eficazmente tanto a una menor velocidad de producción de humor acuoso como a un aumento del flujo de salida de humor acuoso.
- 15 Las presentes composiciones que contienen componente de timolol/componente de lípido hipotensor ventajosamente proporcionan una reducción igual o mejor de la presión intraocular con menores concentraciones de cada uno de estos materiales activos con respecto a composiciones similares que incluyen sólo el componente de timolol o el componente hipotensor. Las concentraciones reducidas de los materiales activos en las presentes composiciones también reducen el número y/o gravedad de efectos secundarios, en particular los efectos
- 20 secundarios producidos por el componente de timolol.

El componente de timolol preferentemente comprende una sal de ácido de timolol, más preferentemente comprende maleato de timolol. El componente de timolol está presente en las presentes composiciones en una cantidad eficaz para reducir la presión intraocular cuando la composición se aplica a un ojo con hipertensión. La cantidad preferida de componente de timolol empleada está en un intervalo de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un

25 1,0% (p/v), más preferentemente de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,2% o aproximadamente un 0,25% o aproximadamente un 0,5% (p/v).

El componente de lípido hipotensor es ciclopentano N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5 dihidroxi,[1 α ,2 β ,3 α ,5 α].

- 30 Todas y cada una de las características descritas en el presente documento, y todas y cada una de las combinaciones de dos o más de dichas características, se incluyen dentro del alcance de la presente invención siempre que las características incluidas en dicha combinación no sean mutuamente contradictorias.

Breve descripción de los dibujos

- La Fig. 1 es una representación gráfica de ciertos efectos de una combinación de lípido hipotensor/maleato de timolol sobre la presión intraocular de monos cynomolgus con hipertensión ocular inducida por láser.
- 35 La Fig. 2 es una representación gráfica de ciertos efectos distintos de una combinación de lípido hipotensor/maleato de timolol sobre la presión intraocular de monos cynomolgus con hipertensión ocular inducida por láser.

Descripción detallada de la invención

- 40 La presente invención se refiere a combinaciones de componentes de timolol y componentes de lípido hipotensor, y a su uso para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular.

El componente de timolol se clasifica como un agente bloqueante de receptores beta-adrenérgicos no selectivo. El nombre químico del maleato de timolol, un componente de timolol muy preferido en la presente invención, es maleato de (-)-1-terc-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiodiazol-3-il)oxi]-2-propanol (1:1) (sal). Pueden emplearse otras sales de ácidos farmacológicamente aceptables solas o en combinación con o sin maleato de timolol. Sin embargo, debido a su rápida disponibilidad y a su utilidad conocida en el pasado como hipotensor ocular, se prefiere el maleato de timolol para su uso en la presente invención. El maleato de timolol posee un átomo de carbono asimétrico en su estructura y preferentemente se proporciona como

45

La cantidad preferida de componente de timolol empleada está en el intervalo de aproximadamente un 0,001% a aproximadamente un 1,0% (p/v), más preferentemente de aproximadamente un 0,0005% o aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,2% o aproximadamente un 0,25% o aproximadamente un 0,5% (p/v), basada en la cantidad de timolol presente. Para ilustrarlo, cada ml de una solución que contiene un 0,25% (p/v) contiene 2,5 mg de timolol (3,4 mg de maleato de timolol).

50

Actualmente, Merck vende soluciones oftálmicas de maleato de timolol (con la marca comercial TIMOPTIC® en concentraciones del 0,25% (p/v) y 0,5% (p/v). Las presentes composiciones y procedimientos preferentemente emplean concentraciones del componente de timolol que están reducidas con respecto a estos materiales disponibles en el mercado. Se ha descubierto sorprendentemente que se consiguen niveles completamente

55

aceptables de tratamiento de hipertensión ocular con estas concentraciones reducidas de componente de timolol en combinación con los componentes de lípido hipotensor útiles actualmente, también presentes preferentemente a concentraciones relativamente reducidas. Se ha descubierto sorprendentemente que, las cantidades reducidas tanto del componente de timolol como del componente de lípido hipotensor proporcionan una mayor reducción de la presión intraocular cuando se aplican a un ojo hipertenso con respecto a la aplicación de una composición similar que contiene el doble de uno, pero no de los dos, del componente de timolol y el componente de lípido hipotensor en el ojo hipertenso. Las cantidades relativamente reducidas de componente de timolol y componente de lípido hipotensor ventajosamente proporcionan al menos un efecto secundario reducido cuando se aplican a un ojo con respecto a la aplicación de una composición similar que incluye uno, pero no los dos, del componente de timolol y el componente de lípido hipotensor a un ojo para conseguir el mismo grado de tratamiento de hipotensión ocular, por ejemplo, el mismo grado de reducción de la presión intraocular.

El componente de lípido hipotensor es

(9) ciclopentano *N*-etil heptenamida-5-*cis*-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-*trans*-pentenil)-3,5 dihidroxi,[1 α ,2 β ,3 α ,5 α].

El componente de lípido hipotensor está presente en las presentes composiciones en cantidades eficaces para reducir la presión intraocular de un ojo con hipertensión al que se aplica la composición. Debido a la presencia del componente de timolol activo, la cantidad de componente de lípido hipotensor empleada preferentemente está relativamente reducida, por ejemplo, con respecto a una composición en la que el componente de lípido hipotensor es el único hipotensor ocular, consiguiéndose la misma reducción en la presión intraocular. Dichas cantidades reducidas de componentes de lípido hipotensor utilizadas de acuerdo con la presente invención preferentemente proporcionan una reducción de al menos un efecto secundario causado por la presencia del componente de lípido hipotensor. La cantidad preferida de componente de lípido hipotensor empleada está en el intervalo de aproximadamente un 0,00005% a aproximadamente un 1,0% (p/v), más preferentemente de aproximadamente un 0,0001% a aproximadamente un 0,01% o aproximadamente un 0,1% o aproximadamente un 0,5% (p/v).

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas combinando una cantidad eficaz de cada uno de un componente de timolol y un componente de lípido hipotensor, como principios activos, con excipientes farmacéuticos oftálmicamente aceptables, y mediante la preparación de formas de dosificación unitarias adecuadas para uso tópico ocular.

Para la aplicación oftálmica, preferentemente las soluciones se preparan usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. El pH de dichas soluciones oftálmicas preferentemente se mantiene entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 8,0 con un sistema tampón apropiado, siendo más preferido, pero no esencial, un pH sustancialmente neutro. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes, tensioactivos convencionales farmacéuticamente aceptables, y uno o más componentes distintos usados convencionalmente.

Los conservantes preferidos que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, componentes de clorito, tales como dióxido de cloro estabilizado, y similares y una mezcla de los mismos. Un tensioactivo preferido es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, en las preparaciones oftálmicas de la presente invención pueden usarse diversos vehículos preferidos. Estos vehículos incluyen, pero sin limitación, alcohol polivinílico, povidona (polivinilpirrolidona), hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, ciclodextrina y agua purificada y combinaciones o mezclas de los mismos.

Cuando sea necesario o conveniente pueden añadirse agentes de ajuste de la tonicidad. Estos incluyen, pero sin limitación, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina, o cualquier otro agente de ajuste de la tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones borato y similares y mezclas de los mismos. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones cuando sea necesario.

De una forma similar, en la presente composición puede incluirse un componente antioxidante oftálmicamente aceptable. Dichos componentes antioxidantes incluyen, pero sin limitación, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetil cisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y similares y mezclas de los mismos.

Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas incluyen, sin limitación, agentes quelantes. El agente quelante preferido es EDTA disódico, aunque en lugar de o junto con el mismo pueden usarse otros agentes quelantes.

Los ingredientes están normalmente en las cantidades siguientes:

Ingredientes	Cantidad (p/%)
Componente de timolol	aproximadamente 0,001-1
Componente de lípido hipotensor	aproximadamente 0,00005-1
Conservante	0-0,10
Vehículo	0-40
Agente de ajuste de la tonicidad	0-10
Tampón	0,01-10
Agente de ajuste del pH	c.s. pH 4,5-7,5
Antioxidante	necesaria
Tensioactivo	necesaria
Agua purificada	necesaria para constituir el 100%

Las dosis reales del componente de timolol y el componente de lípido hipotensor usadas dependen de los compuestos específicos que se emplean en la afección específica que da como resultado la hipertensión ocular a tratar, de la gravedad y duración de la hipertensión ocular a tratar y de factores similares. En general, la selección de las dosis apropiadas está bien dentro del conocimiento del experto en la materia.

Las formulaciones oftálmicas de la presente invención se envasan convenientemente en formas adecuadas para la aplicación medida, tales como en recipientes equipados con un cuentagotas, para facilitar la aplicación en el ojo. Los recipientes adecuados para la aplicación gota a gota normalmente están hechos de un material plástico no tóxico, inerte, adecuado y generalmente contienen entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 ml de solución. Un envase puede contener una o más dosis unitarias.

Especialmente las soluciones sin conservantes se formulan con frecuencia en recipientes de un solo uso que contienen hasta aproximadamente diez, preferentemente hasta aproximadamente cinco dosis unitarias, en los que una dosis unitaria típica está en el intervalo de una a aproximadamente 8 gotas, preferentemente de una a aproximadamente 3 gotas. El volumen de una gota normalmente es de aproximadamente 20-35 μ l (microlitos).

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Se realizaron estudios de la presión intraocular en monos cynomolgus conscientes, entrenados para aceptar neumotonometría. Los animales se sujetaron para la neumotonometría en sillas personalizadas y se les dio fruta durante el experimento.

Se preparó una serie de cuatro (4) composiciones, mezclando los ingredientes juntos. Estas composiciones fueron las siguientes:

Ingrediente	Composiciones (A)			
	1	2	3	4
Lípido hipotensor (B)	0,001% (p/v)	-	0,001% (p/v)	-
Maleato de timolol	-	0,05% p/v	0,005% (p/v)	-
Polisorbato 80	0,01(p/v)	0,1% (p/v)	0,1%(p/v)	0,1% (p/v)
Tris HCl	10 mM	10 mM	10 mM	10 mM

A. Cada composición tenía un pH de aproximadamente 7,4 y era una solución acuosa que incluía un 0,9% (p/v) de cloruro sódico.

B. El lípido hipotensor era: ciclopentano *N*-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi,[1 α ,2 β ,3 α ,5 α].

Los tratamientos, codificados para el experimentador, se aplicaron tópicamente en el ojo glaucomatoso como una sola gota con un volumen de 25 μ l, y el otro ojo normotenso recibió 25 μ l de solución salina normal. Las soluciones se administraron a tiempo 0. Se usó proparacaína (0,1%) para proporcionar anestesia en la córnea para las mediciones de la presión intraocular que se realizaron una hora antes de la dosificación, justo antes de la dosificación y luego 1, 2, 4 y 6 horas después.

Los valores medios de presión intraocular (PIO) para los ojos glaucomatosos a tiempo 0 fueron de 40,5 mm Hg para el grupo de la Composición 1, de 38,8 mm Hg para el grupo de la Composición 2, de 40,6 mm Hg para el grupo de la Composición 3 y de 39,5 mm Hg para el grupo de la Composición 4.

En la Fig. 1 se representan las diferencias medias de PIO desde el nivel basal (DDB) para los ojos tratados (DDB de ensayo) y los ojos contrarios (DDB contrario). Los valores del DDB de ensayo eran estadísticamente significativos

para los siguientes grupos (ensayo t de Student para muestras emparejadas):

Composiciones Intervalo (mm Hg), $p < 0,05$

1	De -2,0 a -10,3
2	De +2,1 a -13,4
3	De +2,0 a -19,0
4	De +1,0 a -2,3

- 5 Los efectos del tratamiento de combinación con el líquido hipotensor y el componente de timolol (Composición 3) sobre la PIO de monos glaucomatosos se compararon con cada uno de los otros tratamientos solos (ensayo t de Student para muestras independientes, $p < 0,05$). Los valores delta-delta (DDB de ensayo – DDB contrario) para el grupo de tratamiento con combinación (Composición 3) fueron significativamente menores que los del líquido hipotensor solo (composición 1) (tiempo = 1, 2, 4, 6 h). Los valores delta-delta se representan en la Fig.2.

Se descubrió sorprendentemente que el tratamiento con combinación (Composición 3) usando dosis relativamente bajas de líquido hipotensor y maleato de timolol era más eficaz para reducir la PIO que los tratamientos con sólo uno de estos materiales (Composiciones 1 y 2) o ninguno de estos materiales (Composición 4).

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende:

- 5 (i) un componente de timolol presente en una cantidad eficaz para reducir la hipertensión ocular cuando se aplica a un ojo con hipertensión; y
 (ii) un componente de lípido hipotensor presente en una cantidad eficaz para reducir la hipertensión ocular cuando se aplica a un ojo con hipertensión, para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la hipertensión ocular, comprendiendo dicho componente de lípido hipotensor:

ciclopentano *N*-etil heptenamida-5-*cis*-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-*trans*-pentenil)-3,5 dihidroxi,[1 α ,2 β ,3 α ,5 α].

10 2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento reduce la presión intraocular en el ojo.

3. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho tratamiento mantiene la presión intraocular en el ojo.

4. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho componente de timolol comprende una sal de ácido.

5. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho componente de timolol comprende maleato de timolol.

6. Una composición que comprende:

- 15 (i) un componente de timolol presente en una cantidad eficaz para reducir la hipertensión ocular cuando se aplica a un ojo con hipertensión; y
 (ii) un componente de lípido hipotensor presente en una cantidad eficaz para reducir la hipertensión ocular cuando se aplica a un ojo con hipertensión, siendo eficaz dicha composición cuando se aplica a un ojo para tratar la hipertensión ocular, comprendiendo el componente hipotensor:

20 ciclopentano *N*-etil heptenamida-5-*cis*-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-*trans*-pentenil)-3,5 dihidroxi,[1 α ,2 β ,3 α ,5 α].

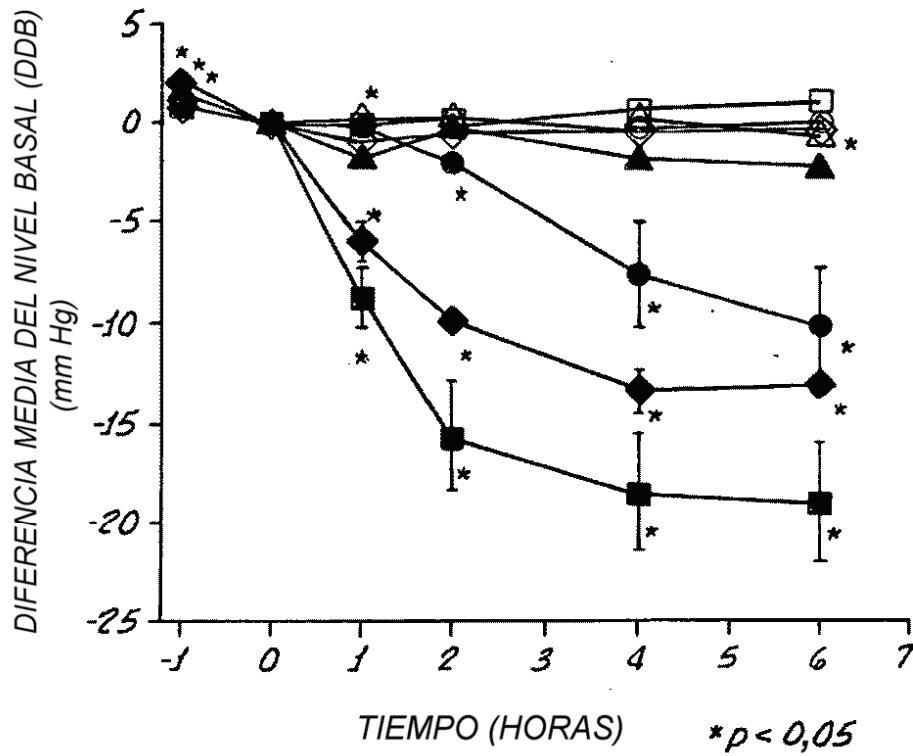
7. La composición de la reivindicación 6 que, cuando se aplica a un ojo, es eficaz para reducir la presión intraocular en el ojo.

8. La composición de la reivindicación 6 que, cuando se aplica a un ojo, es eficaz para mantener la presión intraocular en el ojo.

25 9. La composición de la reivindicación 6, en la que dicho componente de timolol comprende una sal de ácido.

10. La composición de la reivindicación 6 en la que dicho componente de timolol comprende maleato de timolol.

Fig. 1.



- ▲— VEHÍCULO
- △— SOLUCIÓN SALINA (GRUPO DE VEHÍCULO, n = 5)
- 0,001% DE LIP HIPO (n = 5)
- SOLUCIÓN SALINA (GRUPO DE 0,001% DE LIP HIPO, n = 6)
- ◆— 0,05% DE MALEATO DE TIMOLOL (n = 9)
- ◇— SOLUCIÓN SALINA (GRUPO DE 0,05% DE MALEATO DE TIMOLOL, n = 9)
- 0,001% DE LIP HIPO + 0,05% DE MALEATO DE TIMOLOL (n = 8)
- SOLUCIÓN SALINA (GRUPO DE 0,001% DE LIP HIPO + 0,05% DE MALEATO DE TIMOLOL, nx8)

Fig. 2.

