

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 733**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03791404 .1**

96 Fecha de presentación: **29.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1541151**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Remedio para el glaucoma que comprende un inhibidor de la Rho quinasa y prostaglandinas**

30 Prioridad:
29.08.2002 JP 2002250223

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2012

73 Titular/es:
**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP**

72 Inventor/es:
**NAKAJIMA, Tadashi;
MATSUGI, Takeshi y
HARA, Hideaki**

74 Agente/Representante:
Ruo, Alessandro

ES 2 382 733 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

Remedio para el glaucoma que comprende un inhibidor de la Rho quinasa y prostaglandinas

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere a un agente terapéutico para el glaucoma que comprende la combinación de un inhibidor de la Rho quinasa y una prostaglandina.

10 **Técnica anterior**

[0002] El glaucoma es una enfermedad ocular intratable con un riesgo de ceguera, que implica el aumento de la presión intraocular debido a diversos factores y la afectación de los tejidos internos de los globos oculares (retina, un nervio óptico y similar). Un procedimiento general para tratar el glaucoma es la terapia de reducción de la presión intraocular, que se ilustra mediante farmacoterapia, terapia láser, terapia quirúrgica y similar.

[0003] Para la farmacoterapia, se han utilizado fármacos tales como agentes simpaticomiméticos (estimulantes no selectivos tales como epinefrina, estimulantes α_2 tales como apraclonidina), agentes simpaticolíticos (β bloqueantes tales como timolol y befunolol, α_1 bloqueantes tales como clorhidrato de bunazosina), agentes parasimpaticomiméticos (pilocarpina y similares), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida y similares) y prostaglandinas (unoprostona isopropilo, latanoprost, travoprost, bimatoprost y similares).

[0004] Recientemente, se ha descubierto que un inhibidor de la Rho quinasa sirve como agente terapéutico para el glaucoma en base a un nuevo mecanismo de acción (WO 00/09162). En Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci., 42 (1), 137-144 (2001) se desvela que el inhibidor de la Rho quinasa aumenta la secreción de humor acuoso desde una vía de secreción de la red trabecular reduciendo así la presión intraocular y en Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci., 42 (1), 137-144 (2001) e Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci., 42(5), 1029-1037 (2001) se sugiere que el mecanismo de acción es la reconstrucción del citoesqueleto en las células de la red trabecular.

[0005] El uso combinado de fármacos que tienen acciones de reducción de la presión intraocular para tratar el glaucoma ya ha sido estudiado y existen algunos informes sobre los estudios. Por ejemplo, la patente japonesa N° 2726672 informa acerca de la administración combinada del agente simpaticolítico con prostaglandinas. El documento WO 02/38158 desvela un procedimiento para tratar el glaucoma administrando en combinación a los ojos determinados fármacos que poseen acciones reductoras de la presión intraocular.

[0006] Sin embargo, los informes no describen el inhibidor de la Rho quinasa en absoluto, y naturalmente, tampoco hay ninguna descripción sobre los efectos ventajosos efectuados por la combinación del inhibidor con prostaglandinas.

[0007] Como se ha mencionado anteriormente, hasta ahora no se han realizado estudios ni informes sobre los efectos terapéuticos en el glaucoma obtenidos por la combinación del inhibidor de la Rho quinasa con prostaglandinas.

Divulgación de la invención

[0008] Es un tema muy interesante encontrar utilidad como agente terapéutico para el glaucoma debido a una combinación de un inhibidor de la Rho quinasa y una prostaglandina.

[0009] Estudiando con precisión los efectos debidos a la combinación de un inhibidor de la Rho quinasa y una prostaglandina, los autores de la presente invención descubrieron que se aumentaba una acción reductora de la presión intraocular y/o mejoraba la persistencia de la acción por la combinación de estos fármacos en comparación con un caso en el que cada fármaco se utilizaba en solitario y, por consiguiente, se completaba la presente invención. Los procedimientos detallados de los ensayos y sus efectos se describen más adelante en la sección de "Ensayos farmacológicos". Combinando un inhibidor de la Rho quinasa con una prostaglandina se observó un notable aumento en cuanto a la acción reductora de la presión intraocular y/o en cuanto a una mejora notable de la persistencia de la acción.

[0010] La presente invención se refiere a un agente terapéutico para el uso en el tratamiento del glaucoma que comprende la combinación de un inhibidor de la Rho quinasa, (R)-(+)-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida y latanoprost. Estos fármacos se complementan mutuamente y/o potencian sus acciones.

[0011] Para el modo de administración, cada uno de inhibidor de la Rho quinasa y prostaglandina puede estar en una preparación por separado y estos fármacos pueden administrarse en combinación. De manera alternativa, estos fármacos pueden formularse en una única preparación para su administración. En otras palabras, estos fármacos pueden administrarse en mezcla.

5 **[0012]** Los inhibidores de Rho quinasa y las prostaglandinas de la presente invención incluyen sus sales. Cuando estos compuestos tienen un grupo básico tal como un grupo amino, pueden ser sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido nítrico o con un ácido orgánico con ácido oxálico, ácido succínico o ácido acético. Cuando tienen un grupo ácido tal como un grupo carboxilo, pueden ser sales con un metal alcalino tal como sodio o potasio o con un metal alcalinotérreo como calcio.

10 **[0013]** El inhibidor de la Rho quinasa utilizado en la presente invención es un compuesto que inhibe la serina/treonina quinasa activada con activación de Rho. En el documento WO 00/09162I se desvela (R)-(+)-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida. Por otro lado, la prostaglandina tiene la acción de reducir la presión intraocular y puede utilizarse convenientemente en el tratamiento del glaucoma. El latanoprost se describe en la traducción japonesa publicada de PCT N° 501025/1991.

15 **[0014]** Son ejemplos de glaucoma en la presente invención el glaucoma primario de ángulo abierto, el glaucoma de tensión intraocular normal, el glaucoma de hipersecreción, la hipertensión ocular, el glaucoma agudo de ángulo cerrado, el glaucoma crónico de ángulo cerrado, el glaucoma de mecanismo combinado, el glaucoma por corticosteroides, el glaucoma amiloide, el glaucoma neovascular, el glaucoma maligno, el glaucoma capsular, el síndrome de iris en meseta y similares.

20 **[0015]** La invención también se refiere al uso de una combinación de (R)-(+)-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida y latanoprost en la fabricación de un agente terapéutico para el glaucoma.

[0016] También se refiere al uso de dicha combinación en la fabricación de un agente terapéutico para el glaucoma, caracterizado porque sus acciones se complementan y/o se potencian mutuamente.

25 **[0017]** Para llevar a cabo la presente invención, las preparaciones pueden ser dos preparaciones preparadas por formulación del inhibidor de la Rho quinasa y la prostaglandina por separado o una preparación preparada mezclando estos ingredientes. Son innecesarias técnicas concretas para la formulación, y las preparaciones pueden prepararse utilizando técnicas ampliamente utilizadas. Un procedimiento preferente de administración es la administración tópica ocular, y una forma de dosificación preferida es una solución oftálmica o una pomada ocular.

30 **[0018]** Cuando el inhibidor de la Rho quinasa y la prostaglandina se formulan en preparaciones por separado, cada preparación puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, el inhibidor de la Rho quinasa puede formularse en preparaciones haciendo referencia a los ejemplos de formulación descritos en la publicación internacional WO 00/09162 anteriormente mencionada. La prostaglandina puede formularse en preparaciones haciendo referencia a los ejemplos de formulación descritos en la traducción japonesa publicada de PCT N° 501025/1991 anteriormente mencionada y como preparaciones comercialmente disponibles de la misma.

35 **[0019]** La formulación que contiene el inhibidor de la Rho quinasa y la prostaglandina mezclados puede prepararse también de acuerdo con procedimientos conocidos. Las soluciones oftálmicas pueden prepararse utilizando agentes isotónicos tales como cloruro de sodio y glicerina concentrada; tampones tales como tampón fosfato sódico y tampón acetato sódico; tensioactivos tales como monooleato polioxietileno de sorbitán, estearato de polioxilo 40 y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno; estabilizantes tales como citrato sódico y edetato sódico; y conservantes tales como cloruro de benzalconio y parabeno, según resulte necesario. El pH debe estar dentro de un intervalo oftalmológicamente aceptable y está preferentemente dentro de un intervalo de pH 4 a pH 8. A modo de referencia, un ejemplo de formulación de la misma se describe más adelante en la sección de Ejemplo. Sin embargo, el ejemplo de formulación nunca limita el alcance de la invención.

40 **[0020]** La dosis de inhibidor de la Rho quinasa y de prostaglandina puede determinarse dependiendo del síntoma y de la edad de los pacientes, de la forma de dosificación, de la vía de administración y similares. Más adelante se describe brevemente el caso de la instilación. La dosis de inhibidor de la Rho quinasa varía dependiendo del tipo de fármaco. El inhibidor de la Rho quinasa puede administrarse generalmente dentro de los 0,025 a 10.000 µg diariamente de una a varias veces al día. La dosis puede aumentarse o disminuirse adecuadamente dependiendo de la edad y de los síntomas de los pacientes y similares.

45 **[0021]** La dosis diaria habitual de la prostaglandina está dentro de un intervalo de 0,1 a 1.000 µg, que puede administrarse de una a varias veces al día. Más concretamente, el latanoprost se administra generalmente a una dosis diaria de 1 a 5 µg y a una dosis diaria de 30 a 300 µg, respectivamente. Dependiendo de la edad y de los síntomas de los pacientes y similares, las dosis se modifican.

50 **[0022]** Estas dosis también son aplicables a la administración de la combinación del inhibidor de la Rho quinasa y la prostaglandina. En caso de que el inhibidor de la Rho quinasa y la prostaglandina vayan a administrarse en una formulación, esta debe prepararse seleccionando apropiadamente la proporción de mezcla de los dos fármacos de manera que sus dosis diarias no excedan cada dosis de los fármacos por separado. La formulación mixta puede administrarse de una a varias veces al día.

65

Breve descripción del dibujo

[0023] La Fig. 1 es un gráfico que muestra los cambios de la presión intraocular a lo largo del tiempo en los grupos de administración respectivos. La presión intraocular se expresa en cambio de la presión intraocular inicial. El símbolo □ representa el grupo de administración de la combinación de un Compuesto A (dicho inhibidor de la Rho quinasa) y latanoprost, ■ representa un grupo de administración único del Compuesto A, Δ representa un grupo de administración único de latanoprost, y ○ representa un grupo de control.

Mejor modo de realizar la invención

[0024] En los siguientes ejemplos se muestran un ejemplo de formulación y los ensayos farmacológicos. Los ejemplos son para una mejor comprensión de la invención pero nunca limitan el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo de formulación

[0025] Este ejemplo no se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones y no forma parte de la invención. Es solamente para fines ilustrativos.

[0026] A continuación se muestra un ejemplo de formulación general de una solución oftálmica que comprende el inhibidor de la Rho quinasa diclorhidrato de ((R)-(+)-N-(1H-pirrololo[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida) y la prostaglandina en la presente invención.

Solución oftálmica (en 100ml)

Diclorhidrato de (R)-(+)-N-(1H-pirrololo[2,3-b]-piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida	0,3 g
Unoprostona Isopropilo	0,06g
Ácido bórico	0,2 g
Glicerina concentrada	0,25 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Ácido clorhídrico diluido	Cantidad suficiente
Hidróxido sódico	Cantidad suficiente
Agua purificada	Cantidad suficiente

[0027] Pueden prepararse soluciones oftálmicas con las combinaciones y concentraciones deseadas cambiando los tipos y las cantidades del inhibidor de la Rho quinasa y de la prostaglandina y cambiando apropiadamente las cantidades de los aditivos.

Ensayos farmacológicos

[0028] Para estudiar la utilidad de la combinación de un inhibidor de la Rho quinasa y una prostaglandina, se le administró a conejos blancos japoneses (cepa: JW, sexo: masculino) o monos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*, sexo: masculino), para examinar el efecto sobre la reducción de la presión intraocular. Como inhibidor de la Rho quinasa se utilizó diclorhidrato de (R)-(+)-N-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida [Compuesto A], como prostaglandina se utilizó latanoprost.

Preparación de las soluciones del compuesto de ensayo

1. Preparación de las soluciones del inhibidor de la Rho quinasa

[0029] El inhibidor de la Rho quinasa se disolvió en solución salina fisiológica, y a continuación se añadió hidróxido sódico a la solución para neutralizarla (pH 6,0 a 7,0) para preparar así las soluciones del inhibidor de la Rho quinasa con las concentraciones deseadas.

2. Preparación de las soluciones de prostaglandina

[0030] Se utilizó, tal cual, una solución oftálmica de latanoprost disponible en el mercado (nombre comercial: Xalatan solución oftálmica) o se diluyó con solución salina fisiológica para preparar las soluciones de prostaglandina con las concentraciones deseadas.

Procedimiento de ensayo

[0031] Se estudió el efecto sobre la reducción de la presión intraocular administrando la combinación de inhibidor de la Rho quinasa y prostaglandina. Como referencia, al administrar el inhibidor de la Rho quinasa individualmente o la prostaglandina individualmente, también se estudió el efecto sobre la reducción de la presión intraocular. Como control, se administró solo un vehículo (solución salina fisiológica). Como animales de experimentación, se utilizaron

conejos blancos japoneses (cepa: JW, sexo: masculino) o monos *Cynomolgus* (sexo: masculino).

Procedimiento de administración y procedimiento de medición

5 **[0032]**

1. Administración de la combinación de un inhibidor de la Rho quinasa y prostaglandina

- 10
- 15
- 20
- 1) Se instiló una gota de una solución oftálmica de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% en ambos ojos de cada animal de experimentación para anestesiario tópicamente.
 - 2) Se midió la presión intraocular inmediatamente antes de administrar la solución de los compuestos de ensayo, y la presión intraocular se denominó presión intraocular inicial.
 - 3) Se instiló la solución de inhibidor de la Rho quinasa en un ojo de cada animal de experimentación (el otro ojo no se trató). Puesto que es imposible instilar la solución de prostaglandina al mismo tiempo, tras un corto periodo (aproximadamente cinco minutos), se instiló la solución de prostaglandina en el mismo ojo.
 - 4) Dos, cuatro, seis y ocho horas después de la instilación de la solución de inhibidor de la Rho quinasa, se instiló una gota de la solución oftálmica clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% en ambos ojos para anestesiario tópicamente. A continuación se midió la presión intraocular tres veces para obtener el promedio de las tres mediciones.

2. Administración en solitario de un inhibidor de la Rho quinasa

25 **[0033]** Cada ensayo se llevó a cabo de la misma manera que en el ensayo de administración de la combinación mencionado anteriormente excepto que la solución de prostaglandina se sustituyó por solución salina fisiológica.

3. Administración en solitario de una prostaglandina

30 **[0034]** Cada ensayo se llevó a cabo de la misma manera que en el ensayo de administración de la combinación mencionado anteriormente excepto que la solución de inhibidor de la Rho quinasa se sustituyó por solución salina fisiológica.

4. Control

35 **[0035]** Cada ensayo se llevó a cabo de la misma manera que en el ensayo de administración de la combinación mencionado anteriormente excepto que la solución de inhibidor de la Rho quinasa y la solución de prostaglandina se sustituyeron por solución salina fisiológica.

40 Ensayo 1. En la Tabla 1 se muestran la solución del inhibidor de la Rho quinasa, las soluciones de prostaglandina y los animales de experimentación a utilizar en el ensayo.

[0036] El Ensayo 1 se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de ensayo, y el procedimiento de administración y el procedimiento de medición mencionados anteriormente.

45

Tabla 1

	Soluciones del inhibidor de la Rho quinasa	Soluciones de prostaglandina	Animales de experimentación
Ensayo 1	Solución de Compuesto A al 0,1% (20 µl)	Solución de latanoprost al 0,006% (20 µl)	Mono <i>Cynomolgus</i> (tres monos por grupo)

Resultados y evaluación

50 **[0037]** Los resultados del Ensayo 1 se muestran en la Fig. 1. La presión intraocular se expresa en cada cambio a partir de la presión intraocular inicial.

55 **[0038]** Como se pone de manifiesto a partir de la Fig. 1 el inhibidor de la Rho quinasa y el latanoprost muestran excelentes acciones reductoras de la presión intraocular en comparación con los grupos de administración de cada fármaco en solitario, es decir la administración del inhibidor de la Rho quinasa o la administración de prostaglandina, y muestran una mejora de la persistencia de las acciones. Los resultados anteriormente mencionados demuestran que se obtiene un efecto reductor más fuerte de la presión intraocular y/o una mejora de la persistencia combinando el inhibidor de la Rho quinasa con la prostaglandina.

Aplicabilidad industrial

5 **[0039]** Una acción sobre la reducción de la presión intraocular se ve aumentada y/o la persistencia de la acción se ve mejorada mediante la administración a los ojos del inhibidor de la Rho quinasa en combinación con la prostaglandina. Por consiguiente, la combinación resulta útil como un agente terapéutico para el glaucoma.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un agente terapéutico para el uso en el tratamiento del glaucoma que comprende una combinación de (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida y latanoprost.
- 10 **2.** Un agente terapéutico para el uso en el tratamiento del glaucoma comprende una combinación de (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida y latanoprost, y complementan y/o potencian sus acciones mutuamente.
- 15 **3.** El uso de una combinación de (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida y latanoprost, en la fabricación de un agente terapéutico para el glaucoma.
- 4.** El uso de una combinación de (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida y latanoprost en la fabricación de un agente terapéutico para el glaucoma, **caracterizado por que** sus acciones se complementan y/o se potencian mutuamente.

Fig. 1

