

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 045**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61K 31/498** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2003 E 03726234 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1496912**

54 Título: **Combinación de brimonidina y timolol para uso oftálmico tópico**

30 Prioridad:

**19.04.2002 US 126790**

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

**25.03.2013**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 DUPONT DRIVE  
IRVINE CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**CHANG, CHIN-MING;  
BECK, GARY, J.;  
PRATT, CYNTHIA, C. y  
BATOOSINGH, AMY, L.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 399 045 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**

Combinación de brimonidina y timolol para uso oftálmico tópico

**Antecedentes de la invención**

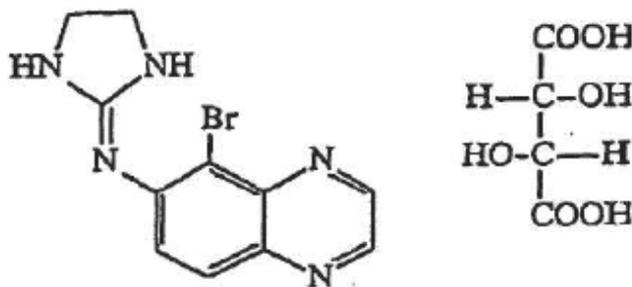
5 Esta invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica para uso en un método de tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo la composición una cantidad eficaz de tartrato de brimonidina y una cantidad eficaz de maleato de timolol en un vehículo farmacéuticamente aceptable para ello. Dichas combinaciones o formulaciones están disponibles para uso separado en la técnica oftálmica y se han combinado en aplicación seriada durante el curso del tratamiento del glaucoma. Sin embargo, existen preocupaciones y cautelas expresadas en la comunidad oftálmica acerca del cumplimiento del paciente cuando se requiere que el paciente se administre medicaciones separadas para tratar una única enfermedad o afección tal como el glaucoma. Existe, además, una necesidad anhelada desde hace tiempo de una composición oftálmica tópica eficaz y segura que incluya tartrato de brimonidina y maleato de timolol que tenga una estabilidad incrementada y que requiera una concentración eficaz menor de conservante comparada con los agentes individuales tomados solos. Finalmente, existe una necesidad de incrementar la eficacia de muchos agentes oftálmicos tópicos, sin incrementar la concentración sistémica de dichos agentes tópicos, ya que se sabe que muchos de dichos agentes oftálmicos aplicados tópicamente causan efectos secundarios sistémicos, por ejemplo, somnolencia, efectos cardiacos etc. Inesperadamente, se ha descubierto que el tartrato de brimonidina en combinación con maleato de timolol cumple estos criterios.

El tartrato de brimonidina se describe en la Patente U.S. 3.890.319. El uso del tartrato de brimonidina para proporcionar neuroprotección al ojo se describe en las Patentes U.S. 5.856.329; 6.194.415 y 6.248.741.

20 El maleato de timolol, como un fármaco oftálmico, se describe en las Patentes U.S. 4.195.085 y 4.861.760.

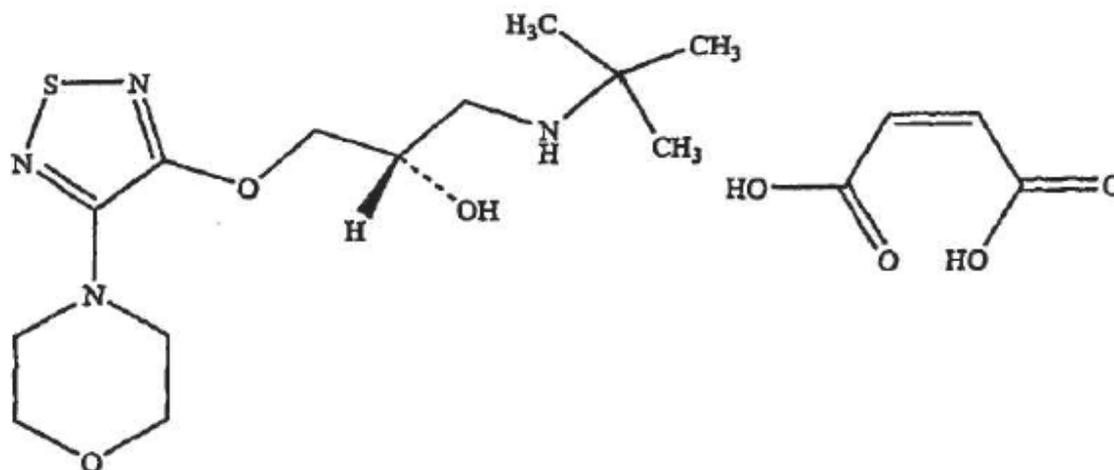
**Descripción de la invención**

El tartrato de brimonidina es un agonista alfa adrenérgico representado por la fórmula siguiente:



El nombre químico para el tartrato de brimonidina es L-Tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinilidenamino)quinoxalina.

25 El maleato de timolol es un agente beta adrenérgico representado por la fórmula siguiente:



El tartrato de brimonidina está disponible en Allergan, Inc., Irvine, California, como un producto farmacéutico oftálmico que tiene el nombre de Alphagan®. El maleato de timolol está disponible en varias fuentes, incluyendo Merck Co., Rahway, Nueva Jersey.

- 5 Las composiciones de la presente invención se administran tópicamente. La dosificación es preferiblemente 0,001 a 1,0, por ejemplo, mg/por ojo BID; en el que las figuras de masa citadas representan la suma de los dos componentes, tartrato de brimonidina y maleato de timolol. Las composiciones de la presente invención pueden administrarse como disoluciones en un vehículo oftálmico adecuado.

10 Para formar las composiciones para administración tópica, las mezclas se formulan preferiblemente como disolución 0,01 a 0,5 por ciento en peso de tartrato de brimonidina y 0,1 a 1,0 por ciento en peso de maleato de timolol en agua a un pH de 4,5 a 8,0, por ejemplo, aproximadamente 6,9. Aunque el régimen preciso se deja a criterio del médico, se recomienda que la disolución se aplique tópicamente poniendo una gota en cada ojo dos veces al día. Otros ingredientes que puede ser deseable usar en las preparaciones oftálmicas de la presente invención incluyen conservantes, co-disolventes y agentes que incrementan la viscosidad.

15 Conservante antimicrobiano:

Los productos oftálmicos se envasan típicamente en forma multidosis. Por lo tanto, se requieren conservantes para prevenir la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, feniletil alcohol, edetato disodio, ácido sórbico, Onamer M u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. En los productos oftálmicos de la técnica anterior, típicamente dichos conservantes se emplean a un nivel de 0,004% a 0,02%. En las composiciones de la presente solicitud, el conservante, preferiblemente cloruro de benzalconio, puede emplearse a un nivel de 0,001% a menos de 0,01%, por ejemplo, de 0,001% a 0,008%, preferiblemente aproximadamente 0,005% en peso. Se ha encontrado que una concentración de cloruro de benzalconio de 0,005% es suficiente para preservar a la composición de la presente invención de ataque microbiano. Esta concentración puede compararse ventajosamente con el requerimiento de 0,01% de cloruro de benzalconio para preservar el timolol en los productos oftálmicos individuales disponibles comercialmente. Además, se ha encontrado que se obtenía una disminución adecuada de la presión intraocular cuando se administraban las composiciones de esta invención dos veces al día comparado con el régimen aprobado por la FDA en el que una disolución oftálmica de brimonidina, es decir disolución oftálmica Alphagan®, se administra tres veces al día y una disolución oftálmica de timolol, es decir disolución oftálmica Timoptic®, se administra dos veces al día. Esto resulta en la exposición del paciente a 67% y 50% de cloruro de benzalconio, con las composiciones de esta invención, comparado con la administración de Alphagan® y Timoptic®, respectivamente. En la terapia adyuvante aprobada por la FDA, en la que Alphagan® y Timoptic® se administran seriadamente, el paciente está expuesto a casi tres veces la concentración de cloruro de benzalconio comparado con la administración de las composiciones de esta invención dos veces al día. (Se indica que se sabe que el cloruro de benzalconio a altas concentraciones es citotóxico. Por lo tanto, es claramente deseable minimizar la exposición del paciente a cloruro de benzalconio, a la vez que se proporcionan los efectos conservantes que rinde el cloruro de benzalconio).

20  
25  
30  
35

Co-disolventes:

5 La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede aumentarse por un tensioactivo u otro co-disolvente apropiado en la composición Dichos codisolventes incluyen polisorbato 20, 60 y 80, Pluronic F68, F-84 y P-103, ciclodextrina, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Típicamente, dichos co-disolventes se emplean a un nivel de 0,01% a 2% en peso.

Agentes de viscosidad:

10 La viscosidad incrementada por encima de la de las disoluciones acuosas simples puede ser deseable para incrementar la absorción ocular del compuesto activo, para disminuir la variabilidad en la dispensación de la formulación, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y/o para mejorar de otra forma la formulación oftálmica. Dichos agentes que incrementan la viscosidad incluyen como ejemplos polivinil alcohol, polivinil pirrolidona, metil celulosa, hidroxil propil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxil propil celulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Dichos agentes se emplean típicamente a un nivel de 0,01% a 2% en peso.

15 La presente invención comprende además un artículo de fabricación que comprende material de envasado y un agente farmacéutico contenido en dicho material de envasado, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para disminuir la presión intraocular y en el que el material de envasado comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico puede usarse para disminuir la presión intraocular y en el que dicho agente farmacéutico comprende una cantidad eficaz de brimonidina y una cantidad eficaz de timolol.

20 El ejemplo siguiente es una composición farmacéutica representativa de la invención para uso tópico cuando se indica para tratar glaucoma.

### Ejemplo I

La combinación de ingredientes farmacéuticos activos es como sigue: Tartrato de Brimonidina 0,20% (p/v) y Maleato de Timolol 0,68% (p/v) (Equivalente a 0,50% (p/v) timolol).

25 La formulación de la combinación Brimonidina-Timolol presentada en la Tabla, a continuación, es una disolución acuosa estéril, conservada. El vehículo de la formulación se basa en una disolución oftálmica de timolol que contiene un sistema de tampón fosfato isotónico a pH 6,9. El conservante de la formulación es cloruro de benzalconio (BAK) a una concentración de 0,005% (p/v) (50 ppm). La formulación aprueba los criterios reglamentarios requeridos de ensayo de eficacia de conservantes (PET) para USP (Farmacopea de los Estados Unidos) y EP (Farmacopea Europea A y B) durante 24 meses.

30 Tabla

Ingrediente	Función	Concentración, % (p/v)
Tartrato de Brimonidina	Activo	0,2
Maleato de Timolol, EP	Activo	0,68 <sup>1</sup>
Cloruro de Benzalconio, NF, EP	Conservante	0,005
Fosfato Sódico, monobásico monohidrato, USP	Tampón	0,43
Fosfato Sódico, dibásico heptahidrato, USP	Tampón	2,15
Hidróxido Sódico, NF	Ajuste de pH	Ajuste de pH a 6,9
Ácido Clorhídrico, NF	Ajuste de pH	Ajuste de pH a 6,9
Agua Purificada, USP, EP	Disolvente	c.s.p

<sup>1</sup>Equivalente a 0,5% (p/v) Timolol, base libre

La composición farmacéutica del Ejemplo I se usa en el estudio clínico mostrado a continuación.

## Ejemplo II

### Objetivos:

- 5 Comparar la seguridad y eficacia de la combinación de disolución oftálmica de tartrato de brimonidina 0,2%/timolol 0,5% dosificada dos veces al día (referida de aquí en adelante como Combinación) con las de disolución oftálmica de timolol 0,5% dosificada dos veces al día (referida de aquí en adelante como Timolol) y ALPHAGAN® (disolución oftálmica de tartrato de brimonidina) 0,2% dosificada tres veces al día (referida de aquí en adelante como Brimonidina) administrada durante tres meses (más 9 meses de ampliación enmascarada) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular.

### Metodología:

Estructura: multicentro, doble enmascarado, aleatorizado, de grupos paralelos, control activo

- 10 Aleatorización: los pacientes se aleatorizaron en uno de los 3 grupos de tratamiento enmascarados (Combinación, Brimonidina o Timolol) tomando como base una asignación uniforme en cada sitio

Programa de visitas: pre-estudio, línea base (día 0), semana 2, semana 6, mes 3, mes 6, mes 9 y mes 12

Número de pacientes (planeado y analizado):

- 15 560 planeados para reclutamiento; 586 reclutados (Combinación= 193, Brimonidina= 196, Timolol= 197); 502 completados. Edad media (intervalo): 62,4 (23 a 87) años; 46,1% (270/586) hombres, 53,9% (316/586) mujeres.

Diagnóstico y criterios principales para la inclusión:

Diagnóstico: hipertensión ocular, glaucoma crónico de ángulo abierto, glaucoma crónico de ángulo cerrado con iridotomía patente, glaucoma pseudoexfoliativo o glaucoma pigmentario y que requiere tratamiento bilateral.

- 20 Criterios de inclusión clave:  $\geq 18$  años, presión intraocular (IOP) en el día 0 (posterior al lavado)  $\geq 22$  mm Hg y  $\leq 34$  mm Hg en cada ojo y asimetría de IOP  $\leq 5$  mm Hg, mejor agudeza visual corregida en el Estudio de Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS) equivalente a una puntuación Snellen de 20/100 o mejor en cada ojo.

- 25 Criterios de exclusión clave: enfermedad sistémica incontrolada, presión sanguínea o frecuencia de pulso anormalmente baja o alta para la edad o contraindicación de terapia con antagonista de beta-adrenorreceptor, alteración prevista de la terapia crónica existente con agentes que podrían tener un efecto sustancial en IOP, contraindicación de terapia con brimonidina, alergia o sensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la medicación en estudio, uso previsto de lentes de contacto durante el estudio, cirugía con láser, cirugía intraocular con filtro o cualquier otra cirugía ocular en los 3 meses anteriores o uso crónico requerido de otras medicaciones oculares durante el estudio (se permitió el uso intermitente de producto de lágrima artificial).

Producto de ensayo, dosis y modo de administración, número de lote:

- 30 Disolución oftálmica de combinación tartrato de brimonidina 0,2%/timolol 0,5% una gota (~35  $\mu$ L) instilada en cada ojo BID por la mañana y por la noche; y vehículo de la disolución oftálmica de Combinación, una gota (~35  $\mu$ L) instilada en cada ojo una vez al día (QD) por la tarde (para propósitos de enmascaramiento).

Duración del tratamiento: 3 meses (con una ampliación enmascarada de 9 meses)

Terapia de referencia, dosis y modo de administración, número de lote:

- 35 Control activo ALPHAGAN® (disolución oftálmica de tartrato de brimonidina) 0,2%, una gota (~35  $\mu$ L) instilada en cada ojo TID por la mañana, por la tarde y por la noche. Control activo disolución oftálmica de timolol 0,5%, una gota (~35  $\mu$ L) instilada en cada ojo BID por la mañana y por la noche; y vehículo de la disolución oftálmica de Combinación, una gota (~35  $\mu$ L) instilada en cada ojo una vez al día (QD) por la tarde (para propósitos de enmascaramiento).

Criterios para la evaluación:

- 40 Eficacia:

IOP (horas 0, 2, 7 y 9), cuestionario sobre la satisfacción del paciente, cuestionario sobre la comodidad del paciente con la medicación en estudio, evaluación farmacoeconómica por el investigador

Seguridad:

Eventos adversos (AE), biomicroscopía, agudeza visual (VA), campo visual, oftalmoscopia, relación copa/disco, frecuencia cardiaca, presión sanguínea, hematología, química sérica, análisis de orina y prueba de embarazo.

Otros:

- 5 Cuantificación de las concentraciones plasmáticas de brimonidina y timolol (en sitios seleccionados), utilización de recursos (debe indicarse después de la finalización del estudio de 1 año).

Métodos estadísticos:

- 10 Todos los datos se resumieron con estadística descriptiva, tablas de frecuencia y/o listados de datos. Los análisis de seguridad incluyeron a todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de la medicación en estudio. Los análisis se realizaron para la variable de eficacia primaria IOP usando la población por intención de tratar (ITT) con la última observación arrastrada (LOCF) y la población por protocolo con casos observados.

- 15 Las variables categóricas ordinales se analizaron por el ensayo de suma de rangos de Wilcoxon. Las variables categóricas nominales se analizaron usando los ensayos exacto de Fisher o de chi cuadrado de Pearson. Los cambios intragrupo respecto a la línea base para las variables categóricas se analizaron usando el ensayo de rangos con signo de Wilcoxon. Las variables continuas (por ejemplo, IOP) se analizaron usando análisis de varianza (ANOVA). Los cambios intragrupo respecto a la línea base para las variables continuas se analizaron usando ensayos t apareados.

- 20 Se usó un modelo ANOVA de 2 vías con factores para tratamiento e investigador para el análisis de IOP. Se hicieron comparaciones entre la Combinación y cada una de las 2 monoterapias en parejas usando contrastes del modelo ANOVA, con el mismo término de error. Se empleó un modelo ANOVA separado en cada medición de IOP de hora/visita. Cada una de las 2 hipótesis nulas (Combinación frente a Timolol y Combinación frente a Brimonidina) se ensayó en el nivel de significancia 0,05. Las estimaciones puntuales de las diferencias medias de tratamiento, así como los intervalos de confianza (CI) al 95% bilaterales de la diferencia, se proporcionaron en cada punto de tiempo.

Resumen-conclusiones:

Eficacia:

- 25 En la línea base, los valores medios de IOP diurna variaron de 22,2 mm Hg a 24,9 mm Hg en el grupo Combinación, 22,5 mm Hg a 25,0 mm Hg en el grupo Brimonidina y 22,3 mm Hg a 24,8 mm Hg en el grupo Timolol. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

Los cambios medios respecto a la IOP diurna en la línea base en la semana 2, semana 6 y mes 3 variaron de:

- 30 -5,2 a -7,9 mm Hg en el grupo Combinación  
-3,5 a -5,7 mm Hg en el grupo Brimonidina  
-4,5 a -6,4 mm Hg en el grupo Timolol

Las disminuciones medias respecto a IOP diurna de la línea base fueron estadísticamente significativas en cada grupo de tratamiento en cada punto de tiempo del seguimiento ( $p < 0,001$ ).

- 35 La disminución media respecto a la IOP diurna de la línea base fue estadísticamente significativamente mayor con Combinación que con Brimonidina a las horas 0, 2 y 7 en todas las visitas de seguimiento ( $p < 0,001$ ). Además, se observaron diferencias clínicamente significativas de más de 1,5 mm Hg en el cambio medio respecto a la IOP de la línea base favoreciendo la Combinación sobre Brimonidina en las horas 0, 2 y 7 en todas las vistas de seguimiento. En la hora 9, las disminuciones respecto a la IOP diurna de la línea base fueron mayores para el grupo Combinación que para el grupo Brimonidina en todas las visitas de seguimiento, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p \geq 0,104$ ).

- 40 La disminución media respecto a la IOP diurna de la línea base fue estadísticamente significativamente mayor con Combinación que con Timolol en las horas 0, 2, 7 y 9 en todas las visitas de seguimiento ( $p \leq 0,041$ ). Además, se observaron diferencias clínicamente significativas de más de 1,5 mm Hg en el cambio medio respecto a la IOP de la línea base favoreciendo la Combinación sobre Timolol en la semana 2 (horas 0, 2 y 7), semana 6 (horas 2 y 7) y mes 3 (horas 0 y 2).

- 45 Los valores medios de IOP diurna en la semana 2, semana 6 y mes 3 variaron de:

15,9 a 18,1 mm Hg en el grupo Combinación

17,4 a 21,5 mm Hg en el grupo Brimonidina

17,5 a 18,9 mm Hg en el grupo Timolol

5 Los valores medios de IOP diurna fueron estadísticamente significativamente menores con Combinación que con Brimonidina en las horas 0, 2 y 7 en todas las visitas de seguimiento ( $p < 0,001$ ) y en la hora 9 en la semana 6 y el mes 3 ( $p \leq 0,011$ ). Los valores medios de IOP en la hora 9 en la semana 2 fueron menores para el grupo Combinación que para el grupo Brimonidina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,205$ ). Además, se observaron diferencias clínicamente significativas de más de 1,5 mm Hg en la IOP media favoreciendo la Combinación sobre la Brimonidina en las horas 0, 2 y 7 en todas las visitas de seguimiento y en la hora 9 en el mes 3.

10 Los valores medios de IOP diurna fueron estadísticamente significativamente menores con Combinación que con Timolol en la hora 0 en la semana 2 y el mes 3; y en las horas 2, 7 y 9 en todas las visitas de seguimiento ( $p \leq 0,050$ ). Los valores medios de IOP en la hora 0, semana 6, fueron menores para el grupo Combinación que para el grupo Timolol, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,102$ ). Además, se observaron diferencias clínicamente significativas de más de 1,5 mm Hg en la IOP media favoreciendo la Combinación sobre el Timolol en la semana 2 (horas 0, 2 y 7), semana 6 (horas 2, 7 y 9) y mes 3 (horas 2 y 9).

15 En el mes 3 o visita de salida, se registró una respuesta "si" estadísticamente significativamente mayor en la Evaluación Farmacoeconómica del Investigador para pacientes que recibieron Combinación (91,1%, 173/190) que para pacientes que recibieron Brimonidina (73,4%, 141/192,  $p < 0,001$ ). Se registró una respuesta "si" para 92,7% (179/193) de los pacientes que recibieron Timolol. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio respecto a la línea base en la comodidad del tratamiento entre Combinación y cada uno de los grupos de monoterapia.

20 La satisfacción con el tratamiento fue mejor que en la línea base para un porcentaje estadísticamente significativamente mayor de pacientes en el grupo Combinación (23,4%, 36/154) que en el grupo Brimonidina (13,2%, 20/151,  $p = 0,005$ ). Un total de 19,9% (30/151) de los pacientes en el grupo Timolol indicaron una satisfacción con el tratamiento mejor que en la línea base.

25 Seguridad:

30 A lo largo del mes 3 del estudio, 53,4% (103/193) de los pacientes en el grupo Combinación, 61,7% (121/196) del grupo Brimonidina y 50,8% (100/197) del grupo Timolol experimentaron uno o más eventos adversos, independientemente de la causalidad. Las incidencias de sequedad oral, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño y foliculosis conjuntival fueron estadísticamente significativamente menores con la Combinación que con Brimonidina ( $p \leq 0,034$ ), mientras que el ardor y escozor fueron estadísticamente significativamente mayores con la Combinación que con Brimonidina ( $p \leq 0,028$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos entre la Combinación y Timolol, excepto para una incidencia estadísticamente significativamente mayor de secreción ocular con la Combinación (2,6%, 5/193) comparado con Timolol (0%, 0/197;  $p = 0,029$ ). Los eventos adversos indicados más frecuentemente ( $> 3\%$  en cualquier grupo de tratamiento) fueron como sigue, tabulados en orden descendente en el grupo Combinación:

	Combinación	Brimonidina	Timolol
<u>Término Preferido</u>	<u>N = 193</u>	<u>N = 196</u>	<u>N = 197</u>
sensación de ardor en el ojo	23 (11,9%)	11 (5,6%)	25 (12,7%)
hiperemia conjuntival	16 (8,3%)	23 (11,7%)	11 (5,6%)
sensación de escozor en el ojo	13 (6,7%)	4 (2,0%)	11 (5,6%)
infección (cuerpo en conjunto)	11 (5,7%)	6 (3,1%)	8 (4,1%)
alteración visual	6 (3,1%)	11 (5,6%)	3 (1,5%)
epífora	5 (2,6%)	8 (4,1%)	3 (1,5%)
sequedad oral	4 (2,1%)	19 (9,7%)	1 (0,5%)
prurito ocular	3 (1,6%)	13 (6,6%)	3 (1,5%)

conjuntivitis alérgica	3 (1,6%)	7 (3,6%)	0 (0,0%)
astenia	3 (1,6%)	6 (3,1%)	1 (0,5%)
sensación de cuerpo extraño	2 (1,0%)	10 (5,1%)	5 (2,5%)
foliculosis conjuntival	2 (1,0%)	9 (4,6%)	1 (0,5%)
somnolencia	2 (1,0%)	7 (3,6%)	0 (0,0%)

Los eventos adversos dieron lugar a la discontinuación del 3,6% (7/193) de los pacientes en el grupo Combinación, similar al 3,0% (6/197) de los pacientes en el grupo Timolol y estadísticamente significativamente menor que el 14,3% (28/196) de los pacientes en el grupo Brimonidina ( $p < 0,001$ ). Se indicaron eventos adversos graves para el 1,0% (2/193) de los pacientes en el grupo Combinación, 2,0% (4/196) de los pacientes en el grupo Brimonidina y 2,0% (4/197) de los pacientes en el grupo Timolol. Dos pacientes que recibieron Timolol tuvieron 4 eventos adversos graves (enfisema en un paciente; náusea, sudoración y taquicardia en el otro paciente) que se consideró que estaban relacionados posiblemente con el fármaco en estudio. Hubo 1 muerte en el grupo Brimonidina, posiblemente debida a complicaciones de la cirugía cardíaca y no relacionada con el fármaco en estudio. No hubo diferencias clínicamente relevantes entre la Combinación y cualquiera de los componentes individuales en el cambio medio respecto a la línea base hasta el mes 3 para ningún parámetro de hematología, química o análisis de orina. Se encontraron cambios intragrupo estadísticamente significativos ( $p \leq 0,048$ ) respecto a la línea base, pero fueron pequeños y no clínicamente relevantes.

Se observaron reducciones medias en la frecuencia cardíaca pequeñas pero estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ) que variaron de -2,1 a -3,7 bpm con la Combinación, similar a Timolol. Se observaron reducciones medias en la presión sanguínea pequeñas pero estadísticamente significativas ( $p \leq 0,003$ ) en la hora 2 (postdosis) con la Combinación, similar a Brimonidina. Estos cambios pequeños en la frecuencia cardíaca y presión sanguínea medias estuvieron asociados con síntomas clínicos sólo en unos pocos pacientes.

Los incrementos respecto a la línea base en la gravedad de eritema conjuntival y folículos conjuntivales en biomicroscopía fueron estadísticamente significativamente menores con la Combinación que con Brimonidina ( $p \leq 0,011$ ). La mayoría de los pacientes en cada grupo de tratamiento mostró un cambio de menos de 2 líneas respecto a la agudeza visual de la línea base. No hubo diferencias significativas intergrupo para cambios en los campos visuales o relación copa/disco.

#### Farmacocinética:

Se dispuso de muestras de sangre de 55 pacientes en el grupo Combinación, 49 pacientes en el grupo Brimonidina y 54 pacientes en el grupo Timolol. Todas las muestras se ensayaron tanto para brimonidina (límite inferior de cuantificación [LLOQ] 5 pg/mL) como para timolol (LLOQ 5 pg/mL). Las concentraciones plasmáticas de brimonidina y timolol no fueron cuantificables en todas salvo 1 muestra en el día 0, hora 0 tanto para los grupos de tratamiento Combinación como el de monoterapia.

En el grupo Combinación, las concentraciones plasmáticas medias  $\pm$  desviación estándar (SD) de brimonidina 1 hora postdosis en la semana 2 y mes 3 fueron  $49,7 \pm 36,1$  y  $52,8 \pm 46,7$  pg/mL, respectivamente. En el grupo Brimonidina, las concentraciones plasmáticas medias  $\pm$  SD de brimonidina en la semana 2 y mes 3 fueron  $81,0 \pm 63,8$  y  $78,6 \pm 48,9$  pg/mL, respectivamente. En el grupo Combinación, las concentraciones plasmáticas medias  $\pm$  SD de timolol en la semana 2 y mes 3 fueron  $0,499 \pm 0,327$  y  $0,586 \pm 0,580$  ng/mL, respectivamente. En el grupo Timolol, las concentraciones plasmáticas medias  $\pm$  SD de timolol en la semana 2 y mes 3 fueron  $0,950 \pm 0,709$  y  $0,873 \pm 0,516$  ng/mL, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas de brimonidina y timolol 1 hora postdosis fueron estacionarias y no se incrementaron durante los 3 meses de duración del estudio. Las concentraciones de brimonidina fueron 39%, 34% y 39% menores en el grupo Combinación que en el grupo monoterapia en la semana 2 ( $p = 0,004$ ), mes 3 ( $p = 0,013$ ) y mes 12, respectivamente. Las concentraciones de timolol fueron 47% y 33% menores en el grupo Combinación que en el grupo monoterapia en la semana 2 ( $p < 0,001$ ) y mes 3 ( $p = 0,011$ ), respectivamente.

Las concentraciones de timolol también fueron significativamente menores en el grupo de tratamiento con combinación que el grupo de tratamiento de monoterapia con Timolol ( $p = 0,0006$ ). Las concentraciones de timolol fueron 49%, 32% y 21% menores en el grupo combinación que en el grupo monoterapia en la semana 2, mes 3 y mes 12, respectivamente.

5 La concentración plasmática de brimonidina en los hombres fue estadísticamente significativamente menor que en las mujeres para el grupo Brimonidina (37% menor en la semana 2 [ $p = 0,034$ ] y 37% menor en el mes 3 [ $p = 0,017$ ]); la diferencia no fue estadísticamente significativa en el grupo Combinación. La concentración plasmática de timolol en los hombres fue estadísticamente significativamente menor que en las mujeres tanto en el grupo Combinación (no estadísticamente significativa en la semana 2; 52% menor en el mes 3 [ $p = 0,012$ ]) como en el grupo Timolol (45% menor en la semana 2 [ $p = 0,006$ ] y 39% menor en el mes 3 [ $p = 0,003$ ]).

10 La concentración plasmática de brimonidina en el grupo de mayor edad no fue significativamente diferente del grupo joven para los datos combinados de los grupos de tratamiento con combinación y Brimonidina (valor  $p = 0,1323$ ). Sin embargo, la concentración plasmática de timolol en el grupo joven fue significativamente menor que en el grupo de mayor edad para los datos combinados de los grupos de tratamiento con combinación y Timolol (valor  $p = 0,0005$ ).

Conclusiones:

15 El tratamiento Combinación (tartrato de brimonidina 0,2%/timolol 0,5%) administrado BID durante 3 meses fue superior a Timolol (timolol 0,5%) BID y Brimonidina (tartrato de brimonidina 0,2%) TID para disminuir la IOP elevada de pacientes con glaucoma o hipertensión ocular. La Combinación administrada BID demostró un perfil de seguridad favorable que fue comparable a Timolol BID y mejor que Brimonidina TID respecto a la incidencia de eventos adversos y discontinuación debida a eventos adversos.

**REVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica oftálmica para uso en un método de tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo la composición una cantidad eficaz de tartrato de brimonidina y una cantidad eficaz de maleato de timolol en un vehículo farmacéuticamente aceptable para ello.
- 5 2. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la concentración de tartrato de brimonidina es 0,01 a 0,5 por ciento en peso y la concentración de maleato de timolol es 0,1 a 1,0 por ciento en peso.
3. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la concentración de tartrato de brimonidina es 0,2 por ciento en peso y la concentración de maleato de timolol es 0,5 por ciento en peso.
- 10 4. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que comprende además de 0,001% a menos de 0,01% de cloruro de benzalconio.