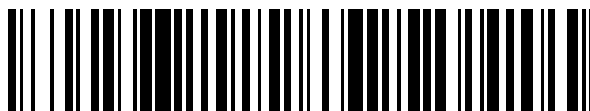


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 334**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/542** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2006 E 06780961 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1905452**

54 Título: **Agente para la prevención o el tratamiento del glaucoma**

30 Prioridad:

**12.07.2005 JP 2005203352**

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

**31.07.2013**

73 Titular/es:

**KOWA COMPANY. LTD. (100.0%)  
6-29, NISHIKI 3-CHOME NAKA-KU  
NAGOYA-SHI, AICHI 460-8625, JP**

72 Inventor/es:

**MIZUNO, KEN y  
MATSUMOTO, JIRO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 416 334 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

Agente para la prevención o el tratamiento del glaucoma

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un agente preventivo o curativo para el glaucoma o la hipertensión ocular.

10 **Técnica anterior**

10 El glaucoma es una enfermedad que se caracteriza por la elevación de la presión intraocular (PIO) debido a una patogenicia diversa que da lugar a lesión y atrofia del nervio óptico, lo que da como resultado un campo de visual anormal, por lo que la agudeza visual se reduce gradualmente. Como el nervio óptico no se recupera una vez se produce la atrofia, el glaucoma es una enfermedad refractaria, en el sentido de que no sólo se pierde la visión si no se trata el glaucoma, sino también de que la lesión se mantiene incluso después de un tratamiento efectivo, y no se puede esperar una recuperación. Más aún, la hipertensión ocular, que puede dar lugar al desarrollo de glaucoma a lo largo de mucho tiempo aun en ausencia de defectos del campo visual, tiene también un riesgo similar.

20 El glaucoma se clasifica en tres tipos: glaucoma congénito (del desarrollo), glaucoma secundario y glaucoma primario. Los pacientes con glaucoma congénito (del desarrollo) nacen con una deficiencia en el crecimiento del ángulo iridocorneal y la obstrucción del flujo acuoso hacia el exterior provoca este tipo de glaucoma. El glaucoma secundario surge como resultado de inflamación o lesión y tiene causas tales como uveítis o traumatismo ocular, así como hemorragia debida a diabetes, uso a largo plazo de hormonas esteroideas para el tratamiento de otras enfermedades y similares. El glaucoma primario es un nombre genérico de tipos de glaucoma con causas poco claras, con una elevada incidencia entre personas de mediana edad y ancianas. El glaucoma primario y el glaucoma secundario se subdividen a su vez en dos tipos, el glaucoma de ángulo abierto y el glaucoma con cierre de ángulo, dependiendo del bloqueo del flujo acuoso hacia el exterior. Aunque muchos pacientes desarrollan un glaucoma de tensión normal en ausencia de una PIO elevada, el objetivo primario del tratamiento del glaucoma es reducir la PIO.

30 Para el tratamiento del glaucoma, se realiza un tratamiento con láser (trabeculoplastia con láser), una terapia quirúrgica (trabeculectomía o trabeculotomía) o similar cuando no se puede controlar la PIO con un fármaco o un paciente con glaucoma con cierre de ángulo tiene un ataque agudo de glaucoma, pero se usa terapia con fármacos como terapia de primera línea.

35 Los fármacos utilizados en la terapia farmacológica del glaucoma incluyen estimulantes de los nervios simpáticos (estimulantes no selectivos, tales como la epinefrina, y  $\alpha_2$ -bloqueantes, tales como la apraclonidina), bloqueantes de los nervios simpáticos ( $\beta$ -bloqueantes, tales como el timolol, el befunolol, el carteolol, el nipradilol, el betaxolol, el levobunolol y el metipranolol, y  $\alpha_1$ -bloqueantes, tales como el clorhidrato de bunazosina), agonistas de los nervios parasimpáticos (pilocarpina, etc.), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, etc.), prostaglandinas (isopropilunoproston, latanoprost, travoprost, bimatoprost, etc.), etc.

De éstos, se sabe que los inhibidores de la anhidrasa carbónica reducen la PIO por uso interno o instilación de los mismos, ya que inhiben la producción de humor acuoso en los cuerpos ciliares (Documento no de patente 1).

45 Mientras tanto, se han descubierto inhibidores de la Rho quinasa como candidatos de tratamiento para el glaucoma en base a un nuevo mecanismo de acción (Documentos de patente 1 y 2). Los inhibidores de la Rho quinasa reducen la PIO promoviendo el flujo acuoso hacia el exterior a partir de la ruta trabecular de flujo hacia el exterior (Documento no de patente 2), y se sugiere además que esta acción puede ser atribuida a cambios en el citoesqueleto de las células de la red trabecular (Documentos no de patente 2 y 3).

50 En el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular, se usan en combinación fármacos que tienen una acción hipotensora ocular para aumentar la acción hipotensora ocular. Por ejemplo, se han descrito el uso combinado de una prostaglandina y un bloqueante de los nervios simpáticos (Documento de patente 3), o una combinación de algunos fármacos que tienen una acción hipotensora ocular (Documento de patente 4), y similares. Más aún, también se han descrito el uso combinado de un inhibidor de la Rho quinasa y un  $\beta$ -bloqueante (Documento de patente 5) y un remedio para el glaucoma que incluye un inhibidor de la Rho quinasa y una prostaglandina en combinación (Documento de patente 6).

60 Sin embargo, los remedios y terapias conocidos antes mencionados para el glaucoma y la hipertensión ocular están lejos de ser satisfactorios en cuanto a la potencia del efecto hipotensor ocular y a la duración de la acción. En particular, es más difícil disminuir la PIO normal en pacientes con glaucoma de tensión normal que disminuir una PIO elevada. Los fármacos existentes antes mencionados y sus combinaciones tienen limitaciones en el tratamiento del glaucoma de tensión normal y se necesita un aumento en la acción hipotensora ocular en el marco clínico.

En tales circunstancias, no hay ninguna descripción sobre el tratamiento del glaucoma usando un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación, y no hay ninguna descripción acerca del efecto de cooperación de dicha combinación.

- 5 [Documento de patente 1] WO00/09162  
 [Documento de patente 2] JP-A-11-349482  
 [Documento de patente 3] Patente Japonesa N° 2726672  
 [Documento de patente 4] WO02/38158  
 [Documento de patente 5] JP-A-2004-182723  
 10 [Documento de patente 6] JP-A-2004-107335  
 [Documento no de patente 1] Journal of the Eye, 15(4), 481-485 (1998)  
 [Documento no de patente 2] IOVS, 42(1), 137-144 (2001)  
 [Documento no de patente 3] IOVS, 42(5), 1029-1037 (2001)

### 15 Descripción de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar un agente preventivo o curativo para el glaucoma o la hipertensión ocular con un potente efecto hipotensor ocular y una prolongada duración de acción.

20 Los inventores de la presente invención realizamos diversas investigaciones con objeto de alcanzar el anterior objeto. Como resultado, hemos visto que se ejerce un potente efecto hipotensor ocular mediante la administración de un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación y que se prolonga la duración de acción.

25 Específicamente, la presente invención se relaciona con lo siguiente.

- 1) Un agente preventivo o curativo para el glaucoma consistente en un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación.
- 2) Un agente preventivo o curativo para la hipertensión ocular consistente en un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación.
- 3) Uso de un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación para la producción de un agente preventivo o curativo para el glaucoma.
- 4) Uso de un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación para la producción de un agente preventivo o curativo para la hipertensión ocular.
- 35 5) Un método para prevenir o tratar el glaucoma, donde el método consiste en administrar un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación.
- 6) Un método para prevenir o tratar la hipertensión ocular, donde el método consiste en administrar un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación.

40 Según la presente invención, se puede disponer de un agente preventivo o curativo para el glaucoma o la hipertensión ocular con un potente efecto hipotensor ocular y una prolongada duración de acción.

### Breve descripción de los dibujos

45 La Fig. 1 es un gráfico que muestra los cambios en la PIO a lo largo del tiempo en cada grupo de tratamiento. Se muestra la PIO como un cambio con respecto a la PIO inicial (media  $\pm$  error estándar). O, grupo de brinzolamida sola;  $\square$ , grupo de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina sola;  $\Delta$ , grupo de brinzolamida más (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina.

50 La Fig. 2 es un gráfico que muestra los cambios en la PIO a lo largo del tiempo en cada grupo de tratamiento. Se muestra la PIO como un cambio con respecto a la PIO inicial (media  $\pm$  error estándar). O, grupo de brinzolamida sola;  $\Delta$ , grupo de hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina sola;  $\square$ , grupo de brinzolamida más hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina.

### 55 Mejor modo de realización de la invención

En la presente invención, "inhibidor de la Rho kinasa" se refiere a una substancia que inhibe la Rho kinasa, una enzima que fosforila la "Rho", conocida como una de las proteínas de unión a GTP de bajo peso molecular.

60 Como ejemplos de dichos inhibidores de la Rho kinasa, se incluyen los derivados de isoquinolina descritos en JP-A-11-349482 (el anteriormente mencionado Documento de patente 2), los compuestos descritos en WO05/37198, WO05/37197, WO05/35501, WO05/35506, WO05/35503, WO05/34866, WO04/84813, JP-A-2004-250410, WO04/39796, WO04/22541, WO03/59913, WO03/62227, WO01/68607 y WO01/56988, (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-

isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina (WO99/20620), hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina (Biochem. Biophys. Res. Commun. 262(1), 211-215 (1999)), Y-39983 (BIO Clinica, 17[13], 1191-1194 [2002]; The 4th Int. Symp. Ocular Pharmacol. Pharm. [28 de Febrero de 2002, Sevilla] 2002: 2; Annu. Meet. Assoc. Res. Vision Ophthalmol. [1 de Mayo de 2005, Fort Lauderdale] 2005: Abst. 3787/B145), etc.

5 De éstos, son más preferidos la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o sus sales, la hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina o sus sales y el Y-39983, y son particularmente preferidas las sales de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina.

10 La (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina es un compuesto que tiene acciones antagonistas frente a la substancia P y el leucotrieno D4, además de una acción inhibitoria de la Rho kinasa, y puede producirse por métodos conocidos, tales como, por ejemplo, el método descrito en WO99/20620.

15 La hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina puede ser producida por métodos conocidos, tales como, por ejemplo, el método descrito en JP-A-61-227581, y puede ser además comprada y utilizada como fármaco (Eri<sup>®</sup> S Injection [denominación no patentada: clorhidrato de fasudil hidrato], Asahi Kasei Pharma).

Más aún, se sabe que Y-39983 disminuye la PIO en conejos con PIO normal a partir de 1 hora después de la instilación, que muestra el efecto hipotensor ocular máximo a las 2 a 4 horas después de la instilación y que tiene una potente acción dependiente de la concentración, produciéndose la máxima reducción de la PIO de 15 mmHg a una concentración del 0,1% (BIO Clinica, 17 [13], 1191-1194 [2002]; The 4th Int. Symp. Ocular Pharmacol. Pharm. [28 de Febrero de 2002, Sevilla] 2002: 2; Annu. Meet. Assoc. Res. Vision Ophthalmol. [1 de Mayo de 2005, Fort Lauderdale] 2005: Abst. 3787/B145).

20 Como ejemplos de sales de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina y hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina, se incluyen sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fluorhídrico y el ácido bromhídrico, y sales de ácidos orgánicos, como el ácido acético, el ácido tartárico, el ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido succínico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido naftalenosulfónico y el ácido alcanforsulfónico, y se prefieren en particular los clorhidratos.

25 La (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina y la hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina o sus sales pueden existir no sólo como formas no solvatadas, sino también como hidratos o solvatos, y la presente invención incluye todas las formas cristalinas de estos compuestos y sus hidratos o solvatos.

30 En la presente invención, "inhibidor de la anhidrasa carbónica" se refiere a un agente que inhibe la anhidrasa carbónica, que cataliza las reacciones reversibles de hidratación del CO<sub>2</sub> y deshidratación del ácido carbónico (CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O ↔ H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Se sabe que la anhidrasa carbónica tiene múltiples isoenzimas, tales como los tipos I y II, y se prefieren los inhibidores selectivos de la anhidrasa carbónica de tipo II como inhibidor de la anhidrasa carbónica usado en la presente invención.

35 Como ejemplos de dichos inhibidores de la anhidrasa carbónica, se incluyen la brinzolamida, el clorhidrato de dorzolamida, la acetazolamida, la metazolamida, etc. De éstos, se prefiere la brinzolamida.

40 Se sabe que estos inhibidores de la anhidrasa carbónica reducen la PIO por inhibición selectiva de anhidrasas carbónicas de tipo II, que tienen la mayor actividad en el cuerpo ciliar (Prog. Retin. Eye Res. Ene. 2000; 19(1): 87-112), y suprimiendo así la secreción de humor acuoso (Am. J. Ophthalmol. Sep. 1998; 126(3): 400-408), y pueden ser producidos por métodos conocidos, tales como, por ejemplo, los métodos descritos en WO91/15486, Patentes EE.UU. N° 4.797.413 y 2.554.816 y similares. Más aún, se puede usar un remedio para el glaucoma y la hipertensión ocular, tal como "AZOPT<sup>®</sup> Ophthalmic Suspension 1%" (Alcon Japan Ltd.), "Trusopt<sup>®</sup> Ophthalmic Solution 1%" (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) o similar, como preparaciones oftálmicas.

45 Cuando se usan un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación, se exhibe un potente y prolongado efecto hipotensor ocular incluso a partir de una PIO normal, como se muestra en los ejemplos que se describirán más adelante. Por lo tanto, un medicamento que contenga estos compuestos es útil como agente preventivo o curativo para el glaucoma o la hipertensión ocular. Aquí, se incluyen como ejemplos de glaucomas el glaucoma primario de ángulo abierto, el glaucoma de tensión normal, el glaucoma con forma hipersecretora excesiva, la hipertensión ocular, el glaucoma con cierre de ángulo agudo, el glaucoma con cierre de ángulo crónico, el síndrome de iris "plateau", el glaucoma de mecanismos combinados, el glaucoma por esteroides, el glaucoma con pseudoexfoliación, el glaucoma pigmentario, el glaucoma amiloide, el glaucoma con neovascularización, el glaucoma maligno, etc. Más aún, la hipertensión ocular es también denominada "presión sanguínea alta del ojo" y se refiere a un síntoma con una PIO anormalmente alta incluso en ausencia de cualquier lesión clara del nervio óptico.

Muchas condiciones de PIO elevada, tales como la PIO elevada postoperatoria, entran dentro del alcance de la presente invención.

5 El agente preventivo o curativo para el glaucoma o la hipertensión ocular que incluye un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación de la presente invención puede ser preparado en una forma de dosificación que contenga cantidades efectivas de los fármacos respectivos en una razón de mezcla adecuada como fármaco de combinación o kit, que se usa administrando preparaciones que contienen cada una una cantidad efectiva de fármaco ya sea simultáneamente o separadas por un intervalo.

10 Las preparaciones antes mencionadas pueden ser preparaciones parenterales u orales y pueden ser preparadas en forma de, por ejemplo, preparación oftalmológica, inyección, tableta, cápsula, polvo, gránulo, solución y similares. Estas preparaciones pueden ser preparadas por técnicas conocidas añadiendo adecuadamente soportes conocidos. Se usan preferiblemente, entre otras, como preparación oftalmológica, en particular preferiblemente como instilación, y dicha preparación oftálmica puede ser un colirio acuoso, un colirio no acuoso, un colirio en suspensión, un colirio en emulsión, un ungüento ocular y similares. La preparación puede ser producida por métodos de preparación conocidos para los expertos en la técnica como composición adecuada para la forma de dosificación añadiendo soportes farmacológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, agentes de tonicidad, agentes quelantes, estabilizadores, modificadores del pH, conservantes, antioxidantes, agentes solubilizantes y agentes espesantes, de ser necesario.

20 Como ejemplos de agentes de tonicidad, se incluyen sacáridos, tales como glucosa, trehalosa, lactosa, fructosa, manitol, xilitol y sorbitol; alcoholes polihídricos, tales como glicerina, polietilenglicol y propilenglicol; sales inorgánicas, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio y cloruro de calcio, etc., y la cantidad de adición de los mismos es preferiblemente del 0 al 5% en peso en base a la cantidad total de la composición.

25 Como ejemplos de agentes quelantes, se incluyen edetatos, tales como edetato disódico, edetato cálcico disódico, edetato trisódico, edetato tetrasódico y edetato de calcio; tetraacetato de etilendiamina; ácido nitrilotriacético o sus sales; hexametáfosfato de sodio; ácido cítrico, etc., y la cantidad de mezcla de los mismos es preferiblemente del 0 al 0,2% en peso en base a la cantidad total de la composición.

30 Como ejemplos de estabilizadores, se incluyen hidrógeno sulfito de sodio, etc., y la cantidad de mezcla de los mismos es preferiblemente del 0 al 1% en peso en base a la cantidad total de la composición.

35 Como ejemplos de los modificadores del pH, se incluyen ácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido carbónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido fosfórico y ácido bórico, y también hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato o hidrógeno carbonato de sodio, acetatos de metales alcalinos, tales como acetato de sodio, citratos de metales alcalinos, tales como citrato de sodio, bases, tales como trometamol, etc., y la cantidad de mezcla de los mismos es preferiblemente del 0 al 20% en peso en base a la cantidad total de la composición.

40 Como ejemplos de conservantes, se incluyen ácido sórbico, sorbato de potasio, ésteres de parahidroxibenzoato, tales como parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de butilo, gluconato de clorhexidina, sales de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, alquilpoliaminoetilglicina, clorobutanol, Polyquad, polihexametilenbiguanida, clorhexidina, etc., y la cantidad de mezcla de los mismos es preferiblemente del 0 al 0,2% en peso en base a la cantidad total de la composición.

50 Como ejemplos de antioxidantes, se incluyen hidrógeno sulfito de sodio, sulfito de sodio seco, piro-sulfito de sodio, tocoferol mixto concentrado, etc., y la cantidad de mezcla de los mismos es preferiblemente del 0 al 0,4% en peso en base a la cantidad total de la composición.

55 Como ejemplos de agentes solubilizantes, se incluyen benzoato de sodio, glicerina, D-sorbitol, glucosa, propilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol, D-manitol, etc., y la cantidad de mezcla de los mismos es preferiblemente del 0 al 3% en peso en base a la cantidad total de la composición.

60 Como ejemplos de agentes espesantes, se incluyen polietilenglicol, metilcelulosa, etilcelulosa, carmelosa sodio, goma xantano, condroitinsulfato de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, etc., y la cantidad de mezcla de los mismos es preferiblemente del 0 al 70% en peso en base a la cantidad total de la composición.

Se puede preparar una preparación oftálmica, por ejemplo, disolviendo o suspendiendo los ingredientes deseados entre los compuestos antes mencionados en un solvente acuoso, tal como agua purificada o suero fisiológico esterilizados, o en un solvente no acuoso, tal como aceite vegetal, como el aceite de semillas de algodón, el aceite

de soja, el aceite de sésamo o el aceite de cacahuete, a una presión osmótica predeterminada y sometiendo la solución o suspensión a esterilización, tal como esterilización por filtración. Cuando se prepara un ungüento ocular, se puede añadir una base de ungüento además de los diversos ingredientes antes mencionados. La base de ungüento antes mencionada no está particularmente limitada, pero como ejemplos preferidos de la misma se incluyen bases oleosas, tales como Vaselina, parafina líquida y polietileno, bases en emulsión obtenidas emulsionando la fase oleosa y la fase acuosa con un surfactante o similar, bases hidrosolubles que contienen hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol o similares, etc.

Cuando se presenta el agente preventivo o curativo para el glaucoma o la hipertensión ocular de la presente invención como un kit, éste puede estar diseñado de forma que los fármacos que incluyen cada uno un inhibidor de la Rho kinasa o un inhibidor de la anhidrasa carbónica preparados como se ha descrito anteriormente estén envasados por separado, y cada preparación de fármaco se extrae de cada envase antes de su uso. Más aún, ambas preparaciones de fármacos pueden estar envasadas en una forma adecuada para uso combinado para cada dosis.

La dosis del agente para la prevención o el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular de la presente invención varía dependiendo del peso corporal, la edad y el sexo del paciente, del síntoma, de la forma de dosis, del número de dosificaciones y similares, pero la dosis diaria habitual para un adulto de un inhibidor de la Rho kinasa es de 0,025 a 2.000 µg, preferiblemente de 0,1 a 1.000 µg, en una solución oftálmica, o de 0,1 a 1.000 mg en una preparación oral o una inyección. La dosis diaria habitual para un adulto de un inhibidor de la anhidrasa carbónica es de 10 a 2.000 µg, preferiblemente de 50 a 1.000 µg, en una solución oftálmica, o de 1 a 1.500 mg en una preparación oral o una inyección.

El número de dosificaciones no está particularmente limitado, pero es preferible administrar la dosis una vez al día o dividir la dosis en varias veces. Se pueden instilar de una a varias gotas de un colirio líquido como una dosis. Se puede administrar una preparación oral o una inyección de una a varias veces al día.

Cuando las preparaciones están envasadas como un kit, se pueden administrar las preparaciones individuales simultáneamente o con un intervalo de 5 minutos a 24 horas.

La presente invención será explicada más específicamente haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Para examinar la utilidad del uso combinado de un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica, se compararon los efectos hipotensores oculares administrando cualquiera de estos fármacos solos o ambos en combinación a animales de laboratorio.

#### 1. Preparación de las soluciones de los compuestos de ensayo

##### A. Preparación de una solución de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina

Se disolvió clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina dihidrato en suero fisiológico y se neutralizó la solución (pH 6,0) añadiendo dihidrógeno fosfato de sodio e hidróxido de sodio para preparar una solución de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina a una concentración deseada.

##### B. Preparación de una solución de hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina

Se usó la "Eiril<sup>®</sup> S Injection" comercial (Asahi Kasei Pharma) tal cual.

##### C. Preparación de una solución de brinzolamida

Se usó la "Azopt<sup>®</sup> Ophthalmic Suspension 1%" comercial (Alcon Japan Ltd.) tal cual.

#### 2. Método de ensayo

Se examinó el efecto hipotensor ocular tras el uso combinado de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina y brinzolamida. Como control, se examinó también el efecto hipotensor ocular tras el uso de brinzolamida sola o de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina sola.

De forma similar, se examinó el efecto hipotensor ocular tras el uso combinado de hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina y brinzolamida. Como control, se examinó también el efecto hipotensor ocular tras el uso de brinzolamida sola o de hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina sola.

5 A. Fármacos y animales utilizados en el ensayo

Solución de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina: solución al 0,5% (volumen de instilación, 50 µL).

10 Solución de hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina: inyección de clorhidrato de fasudil hidrato (solución al 1,5% [denominación comercial: Eri<sup>®</sup> S Injection]; volumen de instilación, 50 µL).

Solución de brinzolamida: solución oftálmica de brinzolamida ([denominación comercial: Azopt<sup>®</sup> Ophthalmic Suspension 1%]; volumen de instilación, 50 µL).

15 Animales de laboratorio: conejos blancos japoneses (conejos JW machos, 5 animales por grupo).

B. Administración y medición

20 (1) Administración de dos fármacos en combinación

1) Se instiló una gota de solución oftálmica de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% (denominación comercial: Benoxil Ophthalmic Solution 0.4%) en ambos ojos de los animales de laboratorio como anestésico local (sólo se muestran los datos para los ojos instilados).

25 2) Se midió la PIO inmediatamente antes de la administración de la solución del compuesto de ensayo como PIO inicial.

3) Se instiló la solución de brinzolamida en uno de los ojos de los animales de laboratorio, seguido de instilación de la solución de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina en el mismo ojo.

30 4) 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas y 5 horas después de la instilación de ambos fármacos, se instiló una gota de solución oftálmica de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% en ambos ojos como anestésico local y se midió la PIO.

35 (2) Administración de un solo fármaco únicamente

Se instiló la solución de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina sola o la solución de brinzolamida sola y se realizaron entonces las pruebas con los mismos tiempos de medición que en la prueba de uso combinado antes descrita.

40 Se administraron la solución de hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina y la solución de brinzolamida en combinación o cualquiera de ellas sola del mismo modo que en los puntos (1) y (2) anteriores.

3. Resultados y discusión

45 En las Figs. 1 y 2 se muestran los resultados de ensayo. Se muestran las PIO como cambios (media ± error estándar) con respecto a la PIO inicial.

Tal como se muestra en la Fig. 1, se observó un efecto hipotensor ocular superior en el grupo de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina más brinzolamida con respecto a los de los grupos de tratamiento con los fármacos individuales, es decir, el grupo de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina sola y el grupo de brinzolamida sola. Más aún, la acción se mantuvo en el grupo de tratamiento combinado incluso después de 3 ó 4 horas, cuando el efecto hipotensor ocular había desaparecido en los grupos de tratamiento con un solo fármaco, lo que muestra un mejoramiento de la acción prolongada.

55 De forma similar, en la Fig. 2, se observó un efecto hipotensor ocular superior en el grupo de hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina más brinzolamida con respecto a los grupos de tratamiento con un solo fármaco, es decir, el grupo de hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina sola y el grupo de brinzolamida sola. Más aún, la acción perduró en el grupo de tratamiento combinado incluso después de 4 y también de 5 horas, cuando el efecto hipotensor ocular había desaparecido en los grupos de tratamiento con un solo fármaco, lo que muestra un mejoramiento de prolongación de la acción.

Los anteriores resultados revelaron que se podían obtener un potente efecto hipotensor ocular y un mejoramiento de la acción prolongada utilizando brinzolamida y (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o

hexahidro-1-(5-isoquinolinosulfonil)-1H-1,4-diazepina en combinación.



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un agente preventivo o curativo para el glaucoma consistente en un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación.
2. El agente preventivo o curativo para el glaucoma según la reivindicación 1, donde el inhibidor de la Rho kinasa es la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma o un solvato de la misma.
- 10 3. El agente preventivo o curativo para el glaucoma según la reivindicación 1 ó 2, donde el inhibidor de la anhidrasa carbónica es la brinzolamida.
4. El agente preventivo o curativo para el glaucoma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un fármaco combinado.
- 15 5. El agente preventivo o curativo para el glaucoma según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un kit que contiene un fármaco que incluye un inhibidor de la Rho kinasa y un fármaco que incluye un inhibidor de la anhidrasa carbónica.
- 20 6. Un agente preventivo o curativo para la hipertensión ocular consistente en un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación.
7. El agente preventivo o curativo para la hipertensión ocular según la reivindicación 6, donde el inhibidor de la Rho kinasa es la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma o un solvato de la misma.
- 25 8. El agente preventivo o curativo para la hipertensión ocular según la reivindicación 6 ó 7, donde el inhibidor de la anhidrasa carbónica es la brinzolamida.
- 30 9. El agente preventivo o curativo para la hipertensión ocular según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que es un fármaco combinado.
10. El agente preventivo o curativo para la hipertensión ocular según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que es un kit que contiene un fármaco que incluye un inhibidor de la Rho kinasa y un fármaco que incluye un inhibidor de la anhidrasa carbónica.
- 35 11. Uso de un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación para la producción de un agente preventivo o curativo para el glaucoma.
- 40 12. Uso de un inhibidor de la Rho kinasa y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en combinación para la producción de un agente preventivo o curativo para la hipertensión ocular.

Fig. 1

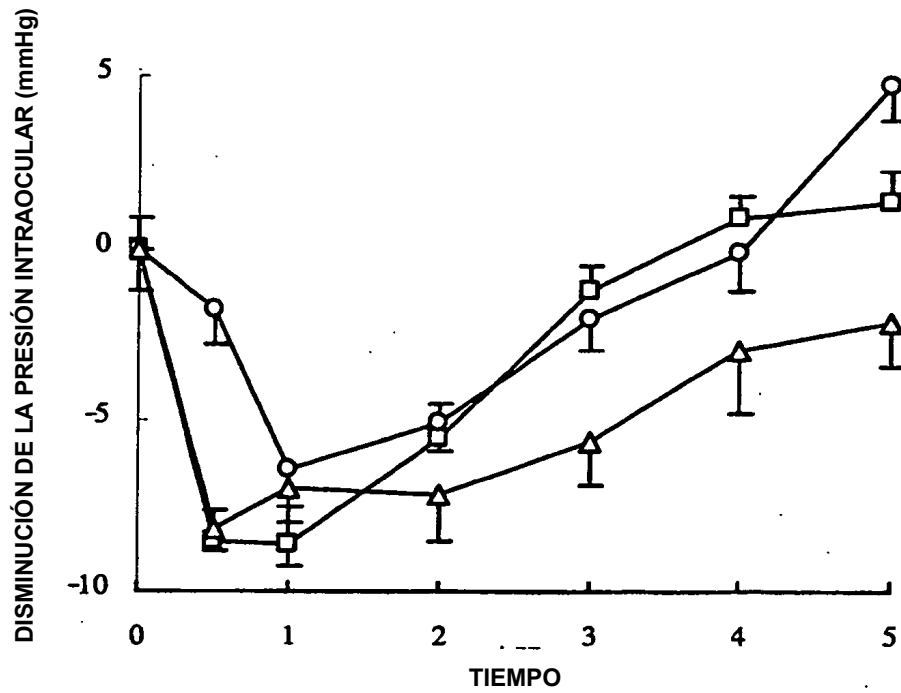


Fig. 2

