

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 841**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01) **A61P 27/06** (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2003 E 03772800 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1568382**

54 Título: **Remedio para el glaucoma que comprende inhibidor de Rho cinasa y beta-bloqueante**

30 Prioridad:

18.11.2002 JP 2002333213

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

27.02.2014

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**HATANO, MASAKAZU;
NAKAJIMA, TADASHI;
MATSUGI, TAKESHI y
HARA, HIDEAKI**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 444 841 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 inhibidor de Rho cinasa y beta-bloqueante

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente terapéutico para el glaucoma que comprende la combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante.

10 Técnica anterior

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 el trastorno de los tejidos internos de los globos oculares (retina, un nervio óptico y similares). Un método general para tratar el glaucoma es la terapia de reducción de la presión intraocular, que se muestra a modo de ejemplo mediante farmacoterapia, terapia láser, terapia quirúrgica y similares.

15 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, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol y metipranolol y 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).

25 Recientemente, se ha descubierto que un inhibidor de Rho cinasa sirve como agente terapéutico para el glaucoma en base a un nuevo mecanismo de acción (documento WO 00/09162). En Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci., 42 (1), 137-144 (2001) se da a conocer que el inhibidor de Rho cinasa aumenta el flujo de salida de humor acuoso desde una vía de flujo de salida 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 la acción se debe a un cambio en el citoesqueleto en las células de la red trabecular.

30 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.º 2726672 notifica administración combinada del agente simpaticolítico con prostaglandinas. El documento WO 02/38158 da a conocer un método para tratar el glaucoma administrando algunos fármacos que tienen acciones reductoras de la presión intraocular en combinación a los ojos.

35 El documento WO 93/16701 se refiere a composiciones antiglaucoma tópicas que comprenden inhibidores de la anhidrasa carbónica y β -bloqueantes.

40 El documento EP 0 286 903 se refiere al uso de una prostaglandina en combinación con un agente bloqueante adrenérgico para la reducción de la presión intraocular.

45 Azuma *et al.*, The Journal of The Eye, vol. 19, n.º 2, 2002, págs. 261-266 y Otake *et al.*, The Journal of The Eye, vol. 17, n.º 5, 200, págs. 687-690 también dan a conocer la combinación de beta-bloqueantes con otros agentes antiglaucoma.

Sin embargo, ningún informe describe el inhibidor de Rho cinasa en absoluto, y naturalmente, tampoco hay ninguna descripción sobre los efectos ventajosos efectuados combinando el inhibidor de Rho cinasa con un β -bloqueante.

50 Como se ha mencionado anteriormente, hasta ahora no se han realizado estudios ni informes sobre los efectos terapéuticos sobre el glaucoma obtenidos combinando del inhibidor de Rho cinasa con el β -bloqueante, hasta la fecha.

Descripción de la invención

55 Es un objeto muy interesante encontrar utilidad como agente terapéutico para el glaucoma debido a una combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante.

60 Estudiando con precisión los efectos debidos a la combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante, los presentes inventores descubrieron que se aumentaba una acción reductora de la presión intraocular y/o mejoraba la persistencia de la acción combinando estos fármacos en comparación con un caso en el que cada fármaco se utilizaba solo y, por consiguiente, se completaba la presente invención. Los métodos de prueba detallados y sus efectos se describen más adelante en la sección de "Ensayos farmacológicos". Combinando un inhibidor de Rho cinasa con un β -bloqueante, se observó un notable aumento en la acción reductora de la presión intraocular y/o una notable mejora de la persistencia de la acción. La presente invención puede usarse adecuadamente para tratar y

65

prevenir oftalmopatías acompañadas por un aumento de la presión intraocular.

El aumento en la acción reductora de la presión intraocular y/o la persistencia de la acción se mejoran administrando la combinación del inhibidor de Rho cinasa y el β -bloqueante a los ojos. Por consiguiente, la presente invención es útil como agente terapéutico para el glaucoma.

La presente invención se refiere a un agente terapéutico para el glaucoma que comprende una combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante, en el que el inhibidor de Rho cinasa es (R)-(+)-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida, el β -bloqueante es timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol o metipranolol.

La invención también se refiere a un agente terapéutico para el glaucoma caracterizado porque comprende una combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante, y sus acciones se complementan y/o potencian entre sí, en el que el inhibidor de Rho cinasa es (R)-(+)-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida, el β -bloqueante es timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol o metipranolol.

Ventajosamente, el β -bloqueante en el agente terapéutico para el glaucoma definido anteriormente es timolol.

Para el método de administración, cada uno del inhibidor de Rho cinasa y el β -bloqueante puede estar en una preparación separada 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.

Los inhibidores de Rho cinasa y los β -bloqueantes de la presente invención incluyen sales de los mismos. 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, ácido acético o ácido maleico. 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 tal como calcio.

Además, los inhibidores de Rho cinasa y los β -bloqueantes de la presente invención pueden estar en forma de hidratos o solvatos.

La presente invención se caracteriza por el tratamiento de glaucoma con la combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante.

Por tanto, se refiere a una combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante para su uso en el tratamiento de glaucoma, en la que el inhibidor de Rho cinasa es (R)-(+)-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida, el β -bloqueante es timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol o metipranolol.

La invención también se refiere a una combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante para su uso en el tratamiento de glaucoma, caracterizada porque sus acciones se complementan y/o potencian entre sí, en la que el inhibidor de Rho cinasa es (R)-(+)-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida, el β -bloqueante es timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol o metipranolol.

Ventajosamente, en las combinaciones definidas anteriormente, el β -bloqueante es timolol.

El inhibidor de Rho cinasa utilizado en la presente invención significa un compuesto que inhibe la serina/treonina cinasa activada con activación de Rho. Ejemplos de tales compuestos son los compuestos que inhiben ROK α (ROCK-II), p160ROCK (ROK β , ROCK-I) y otros compuestos que inhiben proteínas que tienen una actividad serina/treonina cinasa. Un inhibidor de Rho cinasa específico se muestra a modo de ejemplo mediante (R)-(+)-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida dado a conocer en el documento WO 00/09162.

Los β -bloqueantes que tienen la acción reductora de la presión intraocular son timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol y metipranolol, que ya han estado en el mercado como agentes terapéuticos para glaucoma.

En la presente invención glaucoma incluye glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de tensión intraocular normal, glaucoma de hipersecreción, hipertensión ocular, glaucoma agudo de ángulo cerrado, glaucoma crónico de ángulo cerrado, glaucoma de mecanismo combinado, glaucoma por corticosteroides, glaucoma amiloide, glaucoma neovascular, glaucoma maligno, glaucoma capsular, síndrome de iris en meseta y similares.

Para llevar a cabo la presente invención, las preparaciones pueden ser dos preparaciones preparadas formulando el inhibidor de Rho cinasa y el β -bloqueante por separado o una preparación preparada mezclando estos ingredientes. No son necesarias técnicas particulares para la formulación, y las preparaciones pueden prepararse utilizando técnicas ampliamente utilizadas. Un método preferido de administración es la administración tópica ocular, y una forma farmacéutica preferida es una disolución oftálmica o una pomada ocular.

5 Cuando un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante se formulan en preparaciones por separado, cada preparaci3n puede prepararse de acuerdo con m3todos conocidos. Por ejemplo, el inhibidor de Rho cinasa puede formularse en preparaciones haciendo referencia a los ejemplos de formulaci3n descritos en las publicaciones internacionales mencionadas anteriormente (documentos WO 00/09162 y WO 97/23222). Como preparaciones del β -bloqueante pueden usarse preparaciones de timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol, metipranolol y similares. Estas formulaciones ya han estado en el mercado como agente terap3utico de glaucoma.

10 La formulaci3n que contiene un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante mezclados puede prepararse tambi3n de acuerdo con m3todos conocidos. Las disoluciones oft3lmicas pueden prepararse utilizando agentes isot3nicos tales como cloruro de sodio y glicerina concentrada; tampones tales como tamp3n fosfato de sodio y tamp3n acetato de sodio; tensioactivos tales como monooleato de sorbitano-polioxietileno, polioxilo estearato 40 y aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno; estabilizantes tales como citrato de sodio y edetato de sodio; y conservantes tales como cloruro de benzalconio y parabeno, seg3n resulte necesario.

15 El pH debe estar dentro de un intervalo oftalmol3gicamente aceptable y est3 preferentemente dentro de un intervalo de desde pH 4 hasta pH 8. A modo de referencia, un ejemplo de formulaci3n de la misma se describe m3s adelante en la secci3n de ejemplos. Sin embargo, el ejemplo de formulaci3n nunca limita el alcance de la invenci3n.

20 La presente invenci3n tambi3n se refiere a una combinaci3n de un inhibidor de Rho cinasa con un β -bloqueante para su uso en el tratamiento de glaucoma. Administrando las cantidades eficaces del inhibidor de Rho cinasa en combinaci3n con el β -bloqueante al paciente, sus acciones se complementan y/o potencian entre s3. El inhibidor de Rho cinasa que es adecuado para dicho tratamiento es (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida. Los β -bloqueantes que son adecuados para dicho tratamiento son timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol y metipranolol

25 Las dosis del inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante pueden determinarse dependiendo del s3ntoma y de la edad de los pacientes, de la forma farmac3utica, de la v3a de administraci3n y similares. A continuaci3n se describe brevemente el caso de la instilaci3n. La dosis del inhibidor de Rho cinasa var3a dependiendo del tipo de f3rmaco. El inhibidor de Rho cinasa puede administrarse de manera general dentro del intervalo de desde 0,025 hasta 10.000 μ g al d3a de una a varias veces al d3a. La dosis puede aumentarse o disminuirse apropiadamente dependiendo de la edad y del s3ntoma de los pacientes y similares.

30 La dosis de un β -bloqueante var3a dependiendo del tipo de f3rmaco. La dosis diaria usual est3 dentro de un intervalo de desde 5 hasta 5.000 μ g, que puede administrarse desde una hasta varias veces al d3a. M3s espec3ficamente, timolol se administra de manera general a una dosis diaria de 5 a 1.500 μ g, befunolol se administra a una dosis diaria de 10 a 2.000 μ g, carteolol se administra a una dosis diaria de 10 a 5.000 μ g, nipradilol se administra a una dosis diaria de 10 a 1.250 μ g, betaxolol se administra a una dosis diaria de 50 a 1.000 μ g, levobunolol se administra a una dosis diaria de 5 a 5.000 μ g y metipranolol se administra a una dosis diaria de 5 a 5.000 μ g. Dependiendo de la edad, los s3ntomas y similares de los pacientes, pueden variarse las dosis.

Bas3ndose en criterios similares, pueden determinarse las dosis de los otros β -bloqueantes.

45 Estas dosis tambi3n pueden aplicarse a la administraci3n de la combinaci3n del inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante. En caso de que el inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante vayan a administrarse en una formulaci3n, la formulaci3n debe prepararse seleccionando apropiadamente la raz3n de mezcla de los dos f3rmacos de manera que sus dosis diarias no excedan cada dosis de los f3rmacos por separado. La formulaci3n mixta puede administrarse de una a varias veces al d3a.

50 Breve descripci3n del dibujo

La figura 1 es un gr3fico que muestra los cambios de la presi3n intraocular a lo largo del tiempo en los grupos de administraci3n respectivos.

55 Mejor modo de llevar a cabo la invenci3n

En los siguientes ejemplos se muestran un ejemplo de formulaci3n y las pruebas farmacol3gicas. Los ejemplos son para una mejor comprensi3n de la invenci3n pero nunca limitan el alcance de la invenci3n.

60 Ejemplos

Ejemplo de formulaci3n

65 En la presente invenci3n se muestra a continuaci3n un ejemplo de formulaci3n general de una disoluci3n oft3lmica que comprende un inhibidor de Rho cinasa (diclorhidrato de (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-

aminoetil)benzamida) y un β -bloqueante.

Solución oftálmica (en 100 ml)

Diclorhidrato de (R)-(+)-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida	0,1 g
Maleato de timolol	0,34g
Ácido bórico	0,2 g
Glicerina concentrada	0,25 g
Cloruro de benzalconio	0,005 g
Ácido clorhídrico diluido	Cantidad suficiente
Hidróxido de sodio	Cantidad suficiente
Agua purificada	Cantidad suficiente

- 5 Pueden prepararse disoluciones oftálmicas que tienen las combinaciones deseadas y las concentraciones deseadas cambiando los tipos y las cantidades de un inhibidor de Rho cinasa y de un β -bloqueante y cambiando apropiadamente las cantidades de los aditivos.

Pruebas farmacológicas

- 10 Para estudiar la utilidad de la combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante, se administraron a animales experimentales, para examinar el efecto sobre la reducción de la presión intraocular. Como el inhibidor de Rho cinasa se utilizó diclorhidrato de (R)-(+)-N-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-benzamida [Compuesto A]. Como β -bloqueante se utilizó timolol.

- 15 Preparación de las disoluciones del compuesto de prueba

1. Preparación de las disoluciones del inhibidor de Rho cinasa

- 20 Se disolvió el inhibidor de Rho cinasa en solución salina fisiológica, y entonces se añadió hidróxido de sodio a la disolución para neutralizarla (pH 6,0 a 7,0) para preparar así las disoluciones del inhibidor de Rho cinasa con las concentraciones deseadas.

2. Preparación de las disoluciones de β -bloqueante

- 25 Se utilizó, tal cual, una disolución oftálmica de β -bloqueante disponible comercialmente, o se diluyó con solución salina fisiológica para preparar disoluciones de β -bloqueante con las concentraciones deseadas.

Método de prueba

- 30 Se estudió el efecto sobre la reducción de la presión intraocular administrando la combinación del inhibidor de Rho cinasa y el β -bloqueante. Como referencia, también se estudió el efecto sobre la reducción de la presión intraocular administrando el inhibidor de Rho cinasa solo o el β -bloqueante solo. Como control, se administró sólo un vehículo (solución salina fisiológica).

- 35 Fármacos y animales usados en las pruebas

Disolución de inhibidor de Rho cinasa: disolución del compuesto A al 0,1% (dosificación de instilación: 50 μ l)

Disolución de β -bloqueante: disolución oftálmica de timolol (nombre comercial: Timoptol 0,25%, dosificación de instilación: 50 μ l)

Animal experimental: Conejo blanco japonés (cepa: JW, sexo: macho, cuatro conejos por grupo)

Método de administración y método de medición

- 40 1. Administración de la combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante

1) Se instiló una gota de una disolución oftálmica de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% (nombre comercial: disolución de Benoxil 0,4%) en ambos ojos de cada animal de experimentación para anestesiarlo tópicamente.

- 45 2) Se midió la presión intraocular inmediatamente antes de administrar la disolución de compuesto de prueba, y la presión intraocular se denominó presión intraocular inicial.

- 50 3) Se instiló la disolución de inhibidor de Rho cinasa en un ojo de cada animal de experimentación (el otro ojo no se trató). Puesto que es imposible instilar la disolución de β -bloqueante al mismo tiempo, tras un corto periodo (aproximadamente cinco minutos), se instiló la disolución de β -bloqueante en el mismo ojo.

5 4) Una, dos y cuatro horas después de la instilación de la disolución de inhibidor de Rho cinasa, se instiló una gota de la disolución oftálmica de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% en ambos ojos para anestesiarlos tópicamente. Entonces se midió la presión intraocular tres veces para obtener el promedio de las tres mediciones.

2. Administración individual de un inhibidor de Rho cinasa

10 Se llevó a cabo cada prueba de la misma manera que en la prueba de administración de la combinación mencionada anteriormente excepto porque se sustituyó la disolución de β -bloqueante por solución salina fisiológica.

3. Administración individual de un β -bloqueante

15 Se llevó a cabo cada prueba de la misma manera que en la prueba de administración de la combinación mencionada anteriormente excepto porque se sustituyó la disolución de inhibidor de Rho cinasa por solución salina fisiológica.

4. Control

20 Se llevó a cabo cada prueba de la misma manera que en la prueba de administración de la combinación mencionada anteriormente excepto porque se sustituyeron la disolución de inhibidor de Rho cinasa y la disolución de β -bloqueante por solución salina fisiológica.

Resultados y consideración

25 Los resultados de las pruebas se muestran en la figura 1. La presión intraocular se expresa en cada cambio a partir de la presión intraocular inicial.

30 Como resulta evidente a partir de la figura 1 el grupo de combinación de inhibidor de Rho cinasa y β -bloqueante presenta una excelente acción reductora de la presión intraocular en comparación con los grupos de administración individual de cada fármaco, concretamente el grupo de administración individual del inhibidor de Rho cinasa y el grupo de administración individual de β -bloqueante, y presentaron una mejora de la persistencia de la acción.

35 Cuando se sometieron a prueba las combinaciones de los otros inhibidores de Rho cinasa y los otros β -bloqueantes dados a conocer en la memoria descriptiva, se observaron tendencias similares a los resultados de pruebas mencionados anteriormente.

40 Los resultados mencionados anteriormente muestran que se obtiene un efecto reductor más fuerte de la presión intraocular y/o una mejora de la persistencia combinando el inhibidor de Rho cinasa con el β -bloqueante.

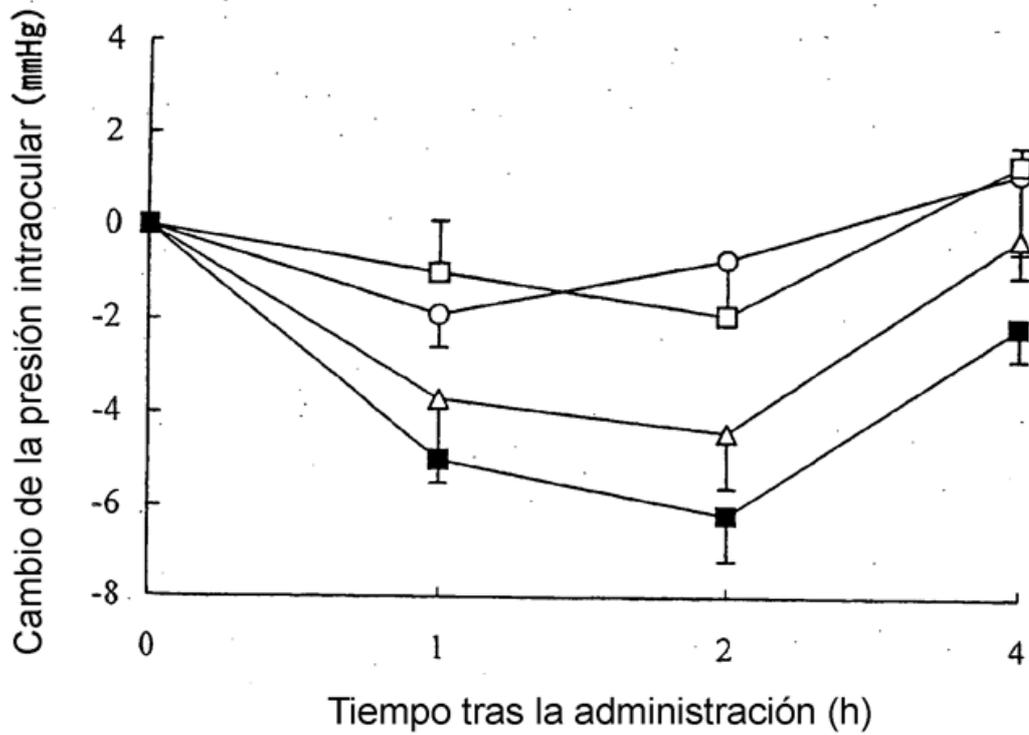
Aplicabilidad industrial

45 La presente invención proporciona un agente terapéutico para el glaucoma que comprende la combinación de un inhibidor de Rho cinasa con un β -bloqueante.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente terapéutico para el glaucoma que comprende una combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante, en el que el inhibidor de Rho cinasa es (R)-(+)-N-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida, el β -bloqueante es timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol o metipranolol.
- 10 2. Agente terapéutico para el glaucoma **caracterizado porque** comprende una combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante, y porque sus acciones se complementan y/o potencian entre sí, en el que el inhibidor de Rho cinasa es (R)-(+)-N-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida, el β -bloqueante es timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol o metipranolol.
- 15 3. Agente terapéutico para el glaucoma según la reivindicación 1 ó 2, en el que el β -bloqueante es timolol.
- 20 4. Combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante para su uso en el tratamiento de glaucoma, en la que el inhibidor de Rho cinasa es (R)-(+)-N-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida, el β -bloqueante es timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol o metipranolol.
- 25 5. Combinación de un inhibidor de Rho cinasa y un β -bloqueante para su uso en el tratamiento de glaucoma, **caracterizada porque** sus acciones se complementan y/o potencian entre sí, en la que el inhibidor de Rho cinasa es (R)-(+)-N-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida, el β -bloqueante es timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol o metipranolol.
6. Combinación para su uso según la reivindicación 4 ó 5, en la que el β -bloqueante es timolol.

Fig. 1



- : Grupo de administración de combinación de inhibidor de Rho cinasa (Compuesto A) y β -bloqueante (timolol)
- : Grupo de administración individual de inhibidor de Rho cinasa (Compuesto A)
- △ : Grupo de administración individual de β -bloqueante (timolol)
- : Grupo control