

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 351**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2012 PCT/JP2012/052448**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12105674**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2012 E 12742008 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2671586**

54 Título: **Terapia farmacológica para prevenir o tratar glaucoma**

30 Prioridad:

04.02.2011 JP 2011022619

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

02.10.2018

73 Titular/es:

**KOWA CO., LTD. (100.0%)
6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi
Aichi 460-8625, JP**

72 Inventor/es:

MIZUNO, KEN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 684 351 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

Terapia farmacológica para prevenir o tratar glaucoma

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una terapia farmacológica para la prevención o el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

10 **Antecedentes en la técnica**

El glaucoma es una enfermedad en donde una presión ocular elevada debida a diversas etiologías conduce a daño y atrofia del nervio óptico, dando como resultado un campo visual anómalo, y de ese modo la agudeza visual se reduce de forma gradual. Dado que el nervio óptico no se recupera una vez que se produce la atrofia del nervio óptico, el glaucoma es una enfermedad resistente en donde no solo se pierde la visión si no se trata el glaucoma, sino que también solo se mantiene la afección incluso después de un tratamiento con éxito, y no se puede esperar una recuperación. Además, la hipertensión ocular, que puede conducir al desarrollo de glaucoma después de un periodo prolongado de tiempo aún en ausencia de defectos del campo visual, también tiene un riesgo similar.

El glaucoma se clasifica en tres tipos: glaucoma de desarrollo, glaucoma secundario, y glaucoma primario. Los pacientes con glaucoma de desarrollo nacen con subdesarrollo de ángulo, y la obstrucción del flujo acuoso de salida causa este tipo de glaucoma. El glaucoma secundario surge como resultado de causas claras tales como inflamación o lesión y está causado por comorbilidad ocular tal como uveítis o lesión ocular así como hemorragia debida a diabetes, uso a largo plazo de hormonas esteroides para el tratamiento de otras enfermedades, y similares. El glaucoma primario es un nombre genérico de los tipos de glaucoma con causas poco claras y es el glaucoma que se produce con mayor frecuencia, con una alta incidencia entre personas de edad media y avanzada. El glaucoma primario y el glaucoma secundario se subdividen además en dos tipos, glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado, dependiendo del bloqueo del flujo acuoso de salida. Aunque numerosos pacientes desarrollan glaucoma de tensión normal en ausencia de presión intraocular elevada, el objetivo principal del tratamiento de glaucoma es disminuir la presión intraocular.

Para el tratamiento del glaucoma, se lleva a cabo tratamiento con láser (trabeculoplastia con láser), terapia quirúrgica (trabeculectomía o trabeculotomía), o similar cuando la presión intraocular no se puede controlar con un fármaco o un paciente con glaucoma de ángulo cerrado tiene un ataque agudo de glaucoma, pero se usa la terapia farmacológica como la terapia de primera línea.

Los fármacos que se usan en la terapia farmacológica de glaucoma incluyen estimulantes nerviosos simpáticos (estimulantes no selectivos tales como epinefrina y α_2 estimulantes tales como apraclonidina), bloqueantes nerviosos simpáticos (β bloqueantes tales como timolol, befunolol, carteolol, nipradilol, betaxolol, levobunolol, y metipranolol y α_1 bloqueantes tales como clorhidrato de bunazosina), agonistas nerviosos parasimpáticos (pilocarpina, etc.), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, etc.), prostaglandinas (isopropil unoprostona, latanoprost, travoprost, bimatoprost, tafluprost, etc.), y similares.

De estos fármacos, una prostaglandina es un tipo de fármaco que facilita el flujo acuoso de salida del flujo de salida uveoescleral para disminuir la presión intraocular, y también se usa habitualmente en la práctica clínica (Bibliografía de No Patente 1).

Por otra parte, se han descubierto los inhibidores de Rho quinasa como remedios candidatos para el glaucoma basados en nuevos mecanismos de acción (Bibliografías de Patente 1 y 2). Los inhibidores de Rho quinasa disminuyen la presión intraocular por estimulación del flujo acuoso de salida de la ruta de flujo de salida trabecular (Bibliografía de No Patente 2), y además se sugiere que su acción se puede atribuir a cambios en el citoesqueleto de una célula trabecular (Bibliografías de No Patente 2 y 3).

En el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular, se usan en combinación fármacos que tienen una acción de disminución de la presión intraocular para mejorar la acción de disminución de presión intraocular. Por ejemplo, también se ha informado el uso en combinación de una prostaglandina y un bloqueante nervioso simpático (Bibliografía de Patente 3), de una terapia de glaucoma a través de administración ocular de una combinación de algunos fármacos que tienen acción de disminución de la presión intraocular (Bibliografía de Patente 4), y similares. Además, también se ha informado un remedio para el glaucoma que comprende un inhibidor de Rho quinasa y una prostaglandina en combinación (Bibliografías de Patente 5 a 8).

Sin embargo, los remedios y terapias conocidos mencionados anteriormente para el glaucoma y la hipertensión ocular están lejos de ser satisfactorios en vista de la potencia del efecto de disminución de la presión intraocular y la duración de acción. En particular, es más difícil disminuir la presión intraocular normal en pacientes con glaucoma de tensión normal que con presión intraocular elevada. Los fármacos existentes mencionados anteriormente y las combinaciones de los mismos tienen limitaciones en el tratamiento de glaucoma de tensión normal, y se necesita

una mejora en la acción de disminución de la presión ocular en el ámbito clínico.

Lista de citas

5 [Bibliografía de Patente]

- [Bibliografía de Patente 1] Documento de Patente WO00/09162
 [Bibliografía de Patente 2] Documento de Patente JP-A-11-349482
 [Bibliografía de Patente 3] Documento de Patente Japonesa n.º 2726672
 10 [Bibliografía de Patente 4] Documento de Patente WO02/38158
 [Bibliografía de Patente 5] Documento de Patente JP-A-2004-107335
 [Bibliografía de Patente 6] Documento de Patente WO07/026664
 [Bibliografía de Patente 7] Documento de Patente WO08/105058
 [Bibliografía de Patente 8] Documento de Patente EP 1541151 A1

15

[Bibliografía de No Patente]

- [Bibliografía de No Patente 1] Journal of the Eye, 15(4), 475-480 (1998)
 [Bibliografía de No Patente 2] IOVS, 42(1), 137-144 (2001)
 20 [Bibliografía de No Patente 3] IOVS, 42(5), 1029-1037 (2001)

Sumario de la invención

Problema técnico

25

La presente invención proporciona una terapia farmacológica para la prevención o el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular con un efecto de disminución de presión intraocular potente y una duración de acción prolongada.

Solución al problema

30

El inventor de la presente invención ha llevado a cabo diversas investigaciones con el fin de conseguir el objetivo indicado anteriormente. Como resultado, ha descubierto que se ejerce un efecto de disminución de la presión intraocular potente por administración de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y la prostaglandina latanoprost en combinación, y se prolonga la duración de acción.

35

Específicamente, la presente invención se refiere a la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 7, en particular a las siguientes.

40

- 1) Una combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y una prostaglandina para la prevención o el tratamiento de glaucoma, donde la prostaglandina es latanoprost.
- 2) La combinación de acuerdo con 1), que se prepara en una forma de dosificación.
- 45 3) La combinación de acuerdo con 1), que es un kit que comprende un fármaco que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina y un fármaco que comprende latanoprost.
- 4) Una combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y una prostaglandina para la preparación o el tratamiento de hipertensión ocular, donde la prostaglandina es latanoprost.
- 50 5) La combinación de acuerdo con 4), que se prepara en una forma de dosificación.
- 6) La combinación de acuerdo con 4), que es un kit que comprende un fármaco que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina y un fármaco que comprende latanoprost.
- 7) Una combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y una prostaglandina adecuada para la prevención o el tratamiento de
- 55 glaucoma o hipertensión ocular, donde la prostaglandina es latanoprost.

Efectos de la invención

60

De acuerdo con la presente invención, se pueden proporcionar medios para la prevención o el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular con un potente efecto de disminución de la presión intraocular y una duración de acción prolongada.

Breve descripción de las figuras

65

[Figura 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra los cambios en la presión intraocular a lo largo del tiempo en cada grupo de tratamiento. La presión intraocular se muestra como un cambio desde la presión intraocular inicial (valor

medio \pm error estándar). □, grupo de latanoprost (indicado como "Latanoprost") solo; o, grupo de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina (indicada como "Compuesto 1") solo; ●, grupo de latanoprost (indicado como "Latanoprost") más (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina (indicada como "Compuesto 1"); análisis estadístico: *p < 0,05 frente al grupo del Compuesto 1, #p < 0,05, ##p < 0,01 frente al grupo de latanoprost.

Realización para llevar a cabo la invención

La (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina que se usa en el presente documento es un compuesto que tiene acción antagonista frente a la sustancia P y leucotrieno D4, y acción de inhibición de Rho quinasa y se puede producir mediante métodos conocidos, por ejemplo, el método que se describen el documento de Patente WO99/20620.

Algunos ejemplos de sales de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fluorhídrico, y ácido bromhídrico y sales de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, y ácido alcanforsulfónico, y son particularmente preferentes los clorhidratos.

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma puede existir no solo como formas sin solvatar, sino también como hidratos o solvatos, y son preferentes los hidratos. Sin embargo, la presente invención incluye todas las formas cristalinas de estos compuestos y los hidratos o solvatos de los mismos.

Por otra parte, la prostaglandina que tiene efecto hipotensivo ocular y es útil en el tratamiento de glaucoma que se usa como la prostaglandina de la presente invención es latanoprost, divulgada en el documento de Patente JP-A-03-501025 ((+)-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-heptenoato de isopropilo).

Cuando (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y la prostaglandina latanoprost se usan en combinación, se exhibe un efecto de disminución de la presión intraocular potente y prolongado incluso para una presión intraocular normal como se muestra en los ejemplos que se describen posteriormente. Por lo tanto, la composición es útil como preventivo o como remedio para glaucoma o hipertensión ocular. Además, tal combinación se puede usar para fabricar un remedio para la prevención o el tratamiento de glaucoma y/o hipertensión intraocular. Además, estas preparaciones de combinación se pueden administrar a un ser humano (paciente) con necesidad de prevención o tratamiento de glaucoma y/o hipertensión ocular, previniendo o tratando de ese modo el glaucoma y/o la hipertensión ocular. Aquí, los ejemplos de glaucoma incluyen glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de tensión normal, glaucoma que produce humor acuoso excesivo, hipertensión ocular, glaucoma agudo de ángulo cerrado, glaucoma crónico de ángulo cerrado, síndrome de iris en meseta, glaucoma mixto, glaucoma por esteroides, glaucoma capsular, glaucoma pigmentario, glaucoma por amiloide, y glaucoma neovascular, glaucoma maligno, y similares. Además, la hipertensión ocular también se denomina "presión sanguínea elevada en el ojo" y se refiere a un síntoma con presión intraocular anormalmente elevada incluso en ausencia de cualquier lesión clara en el nervio óptico. Numerosas afecciones de presión intraocular elevada tales como presión intraocular elevada posoperatoria entran dentro del ámbito de la presente invención.

Una combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y la prostaglandina latanoprost para la prevención o tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular de la presente invención se puede preparar en una forma de dosificación que comprende cantidades eficaces de los fármacos respectivos en una proporción de mezcla adecuada en forma de un fármaco de combinación o un kit que se usa por administración de cada preparación que comprende una cantidad eficaz de cada fármaco simultáneamente o por separado en un intervalo.

Cuando (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma se prepara a partir de la prostaglandina latanoprost y cada una se formula individualmente, cada preparación se puede preparar de acuerdo con un procedimiento conocido. Por ejemplo, una preparación que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma se puede preparar por referencia a las preparaciones, a modo de ejemplo, que se divulgan en los documentos de publicación de patente internacional anteriores (WO00/09162 y WO97/23222). Una preparación que comprende la prostaglandina latanoprost se puede preparar por referencia a las preparaciones, a modo de ejemplo, que se divulgan en los documentos de Publicación de Solicitud de Patente Sin Examinar Japonesa o de Publicación Nacional de Solicitud de Patente Internacional (JP-A-59-1418, JP-A-03-501025, JP-A-02-108, JP-A-08-501310, JP-A-10-182465, y JP-A-11-071344). Al igual que para los remedios de glaucoma existentes disponibles en el mercado, en particular, tales como latanoprost, isopropil unoprostona, bimatoprost, travoprost, y tafluprost, también se pueden usar preparaciones disponibles en el mercado.

5 Cuando se prepara una preparación que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y la prostaglandina latanoprost, la preparación también se puede preparar de acuerdo con un procedimiento conocido. Por ejemplo, se pueden usar un agente de tonicidad, un tampón, un tensioactivo, un conservante, y/o otros agentes dependiendo de la necesidad de preparar gotas oculares. El pH se puede mantener dentro de un intervalo permisible para una preparación oftálmica, y está preferentemente en un intervalo de pH 4 a 8.

10 Las preparaciones mencionadas anteriormente se pueden usar preferentemente en forma de una preparación oftálmica, de forma particularmente preferente en forma de una instilación, y tal preparación oftálmica puede ser una gota ocular acuosa, una gota ocular no acuosa, una gota ocular en suspensión, una gota ocular en emulsión, pomada ocular, y similar. Tal preparación se puede producir mediante métodos (de preparación) conocidos por los expertos en la materia en forma de una composición adecuada para la ruta de administración por adición de vehículos farmacológicamente aceptables tales como, por ejemplo, agentes de tonicidad, agentes quelantes, estabilizantes, modificadores de pH, conservantes, antioxidantes, agentes de solubilización, y agentes espesantes, si fuera necesario.

20 Se puede preparar una preparación oftálmica, por ejemplo, por disolución o suspensión de ingredientes deseados de los compuestos mencionados anteriormente en un disolvente acuoso tal como agua purificada esterilizada o solución salina fisiológica o un disolvente no acuoso tal como un aceite vegetal tal como aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de sésamo o aceite de cacahuete a una presión osmótica predeterminada y sometiendo la solución o suspensión a un tratamiento de esterilización tal como esterilización por filtración. Cuando se prepara pomada ocular, se puede añadir un vehículo de pomada además de los diversos ingredientes mencionados anteriormente. El vehículo de pomada mencionado anteriormente no se limita de forma particular, pero algunos ejemplos preferentes del mismo incluyen vehículos aceitosos tales como vaselina, parafina líquida, y polietileno, vehículos en emulsión obtenidos por emulsión de la fase aceitosa y la fase acuosa con un tensioactivo o similar, vehículos solubles en agua que comprenden hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenglicol o similar, etc.

30 Cuando un kit para la prevención o el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular incluye una combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y la prostaglandina latanoprost, cada fármaco se envasa en un envase separado, comprendiendo cada fármaco la prostaglandina o la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma formuladas de ese modo. Cada agente farmacéutico se puede sacar de cada envase en el momento de la administración, y se puede usar en este régimen. Además, las dos preparaciones farmacológicas se pueden envasar en una forma adecuada para el uso en combinación para cada dosis.

40 Cuando se combinan (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y la prostaglandina latanoprost para usarse para la prevención o el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular, la dosis varía dependiendo del peso corporal del paciente, edad, sexo, síntomas, forma de dosificación, número de dosificaciones, y similares, pero la dosis diaria habitual para un adulto de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma está en el intervalo de 0,025 a 10000 µg, preferentemente de 0,025 a 2000 µg, y más preferentemente de 0,1 a 2000 µg. La dosis diaria habitual para un adulto de la prostaglandina está el intervalo de 0,1 a 1000 µg y preferentemente de 1 a 300 µg. Algunos ejemplos específicos de la dosis de prostaglandina incluyen una dosificación diaria habitual de 1 a 5 µg de latanoprost.

50 Cuando se va a administrar una preparación que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y la prostaglandina latanoprost, la proporción de mezcla se selecciona de forma apropiada para preparar la preparación de un modo tal que cada dosis diaria esté dentro de la cantidad anterior o menos de cada componente.

55 El número de dosificaciones no se limita de forma particular, pero es preferente administrar la dosis una vez al día o dividir la dosis en varias veces. Se pueden instilar de una a varias gotas de una gota ocular líquida como una dosis. Cuando las preparaciones se envasan en forma de un kit, la preparación individual se puede administrar simultáneamente o en un intervalo de 5 minutos a 24 horas.

La presente invención se explicará más específicamente por referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, el ámbito de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

60 Ejemplos

Ejemplo 1

65 Para examinar la utilidad del uso en combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina y una prostaglandina, se compararon los efectos de disminución de la presión intraocular por administración de cualquiera de estos fármacos solos o los dos en combinación a animales de laboratorio.

1. Preparación de las soluciones de los compuestos de ensayo

A. Preparación de la solución de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina

5 Se disolvió dihidrato de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina en solución salina fisiológica, y la solución se neutralizó (pH 6,0) por adición de dihidrogenofosfato de sodio e hidróxido de sodio para preparar una solución de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina a una concentración deseada.

10 B. Preparación de la prostaglandina

Se usó como tal latanoprost disponible en el mercado (producto de Pfizer Inc., solución oftálmica al 0,005 %).

2. Método de ensayo

15 Se examinó el efecto de disminución de la presión intraocular después del uso en combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina y latanoprost. Como control, también se examinó el efecto de disminución de la presión intraocular después del uso de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o latanoprost solos.

20 A. Fármacos y animales usados en el ensayo

Solución de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina: solución al 0,4 % (volumen de inspiración, 20 µl)

25 Latanoprost: solución oftálmica al 0,005 % (volumen de inspiración, 20 µl)

Animales de laboratorio: *Macaca fascicularis* (sexo: macho, 5 animales por grupo)

B. Administración y medición

30 (1) Administración de los dos fármacos en combinación

1) Se instiló una gota de solución oftálmica de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4 % (nombre comercial: Benoxil solución oftálmica al 0,4 %) en los dos ojos de los animales de laboratorio para anestesia local (solo se muestran los datos para los ojos instilados).

35 2) Se midió la presión intraocular inmediatamente antes de la administración de la solución del compuesto de ensayo como la presión intraocular inicial.

3) Se instiló la solución de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina en un ojo de los animales de laboratorio, seguido por la instilación de la solución de latanoprost en el mismo ojo.

40 4) Después de 1 hora, 2 horas, 4 horas, y 6 horas después de la instilación de ambos fármacos, se instiló una gota de solución oftálmica de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4 % en cada uno de ambos ojos para anestesia local, y se midió la presión intraocular.

(2) Administración de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina sola

45 Se instiló la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina sola, y a continuación se llevaron a cabo ensayos con los mismos tiempos de medición que en el ensayo de uso en combinación descrito anteriormente.

(3) Administración de latanoprost solo

50 Se usó latanoprost como sustituto para la solución de ensayo anterior usada en la administración de la (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina sola anterior. A excepción de esto, se usó el mismo método para llevar a cabo el ensayo de administración sola anterior.

3. Resultados y discusión

55 Los resultados del ensayo se muestran en la Figura 1. Las presiones intraoculares se muestran como cambios desde la presión intraocular inicial. Se usó Microsoft Excel 2000 SP-3, ensayo t emparejado para el procesamiento estadístico.

60 Como se muestra en la Figura 1, se observó un efecto de disminución de la presión intraocular superior en el grupo de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina más latanoprost que los de los grupos de tratamiento farmacológico individual, es decir, el grupo de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina sola y el grupo de latanoprost solo, mostrando una mejora de la acción prolongada.

65 Los resultados anteriores revelaron que se pudo obtener un potente efecto de disminución de la presión intraocular y una mejora de la acción prolongada mediante el uso de latanoprost y (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-

metil-1,4-homopiperazina en combinación.

Aplicabilidad industrial

- 5 Una combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonyl)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y la prostaglandina latanoprost de acuerdo con la presente invención tiene un excelente efecto hipotensivo ocular y un efecto prolongado del mismo, y por lo tanto es útil como remedio para la prevención o el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y una prostaglandina para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de glaucoma, donde la prostaglandina es latanoprost.
2. La combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que se prepara en una forma de dosificación.
- 10 3. La combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, que es un kit que comprende un fármaco que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina y un fármaco que comprende latanoprost.
- 15 4. Combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y una prostaglandina para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de hipertensión ocular, donde la prostaglandina es latanoprost.
5. La combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, que se prepara en una forma de dosificación.
- 20 6. La combinación para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, que es un kit que comprende un fármaco que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina y un fármaco que comprende latanoprost.
- 25 7. Combinación de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil-1,4-homopiperazina o una sal de la misma, o un solvato de la misma, y una prostaglandina adecuada para la prevención o el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular, donde la prostaglandina es latanoprost.

Figura 1

