

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 654**

51 Int. Cl.:

A61K 31/164 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2015 PCT/EP2015/076865**
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16079142**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2015 E 15801709 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3220905**

54 Título: **Combinaciones de prostaglandinas y donantes de óxido nítrico**

30 Prioridad:

19.11.2014 EP 14193883

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

04.06.2020

73 Titular/es:

**NICOX S.A. (100.0%)
Drakkar 2, Bat D 2405 Route des Dolines
CS 10313 Sophia Antipolis - Valbonne, FR**

72 Inventor/es:

**ALMIRANTE, NICOLETTA;
STORONI, LAURA;
BASTIA, ELENA y
IMPAGNATIELLO, FRANCESCO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 764 654 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

Combinaciones de prostaglandinas y donantes de óxido nítrico

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden un derivado de isomanida que libera óxido nítrico y un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$. Más específicamente, la invención divulga composiciones para disminuir la presión intraocular que se asocia con el glaucoma o con otras enfermedades oculares.

10 El glaucoma, incluyendo glaucoma hipertensivo y normotensivo, constituye una enfermedad del ojo que se caracteriza por una pérdida progresiva del campo visual debido al daño irreversible al nervio óptico hasta el punto en el que, si no se trata de manera adecuada, el glaucoma puede conducir a ceguera o pérdida significativa de la visión.

15 El tratamiento del glaucoma de la técnica anterior consiste en disminuir la presión intraocular mediante la administración de fármacos que ya sea reducen la producción de humor acuoso en el ojo o aumentan el drenaje de líquido, tal como bloqueadores beta adrenérgicos, agonistas α , agentes colinérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica y análogos de la prostaglandina.

20 De estos fármacos, los análogos de la prostaglandina facilitan el humor acuoso a partir del flujo uveoescleral, disminuyendo así la presión intraocular, y se usan comúnmente de este modo para el tratamiento del glaucoma. Sin embargo, los análogos de la prostaglandina tales como, por ejemplo, bimatoprost, latanoprost, travoprost, tafluprost e isopropil unoprostone, pueden producir efectos oculares secundarios, tales como irritación ocular, hiperemia conjuntival, iritis, uveítis, edema macular y aumento de la pigmentación del iris a dosis terapéuticamente efectivas (Martindale, Trigésima tercera edición, p. 1445).

25 En el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular, los fármacos que tienen una acción de disminución de la presión intraocular se usan en combinación para mejorar la acción de disminución de la presión intraocular. Por ejemplo, EP 0 286 903 divulga el uso de combinaciones de prostaglandina y un agente de bloqueo beta adrenérgico, US2013/0116254 divulga la combinación de los agentes de disminución intraocular bimatoprost, brimonidina, y timolol.

30 Además, WO 2013/060673, WO2014/170264 y WO2014/063923 divulgan el uso de donantes de óxido nítrico a base de quinona de manera individual y en combinaciones con análogos de la prostaglandina para tratamiento del glaucoma y la presión intraocular. Los donantes de óxido nítrico a base de quinona se divulgan para uso oftálmico. Sin embargo, las solicitudes de patente no proporcionan evidencia en cuanto a los efectos que se producen al combinar los donantes de óxido nítrico a base de quinona con análogos de la prostaglandina.

35 EP 2 238 143B divulga derivados de isohexida que liberan óxido nítrico. Los compuestos han sido divulgados para su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, inflamación, dolor, enfermedades respiratorias, enfermedades vasculares nefropatías y otras afecciones patológicas que incluyen el glaucoma y la hipertensión ocular. Sin embargo, la patente no proporciona evidencia sobre los efectos de la combinación de un derivado de isohexida que libera óxido nítrico y un análogo de la prostaglandina.

40 US 7,816,399 divulga el uso de una mezcla de latanoprost y un donante de óxido nítrico (NO) para tratamiento o prevención de la hipertensión ocular o el glaucoma.

45 La patente divulga que las combinaciones de latanoprost con nipradilol o nitroprusiato de sodio aumentan la tensión ocular reduciendo el efecto cuando se lo compara con los compuestos que se usan de manera individual.

50 Se ha encontrado de manera inesperada que la administración de derivados de isomanida que liberan óxido nítrico y análogos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ en combinación ejerce una mayor disminución de la presión intraocular y una disminución de la presión intraocular más prolongada con respecto a la misma dosis de cualquiera de los dos compuestos administrados por separado.

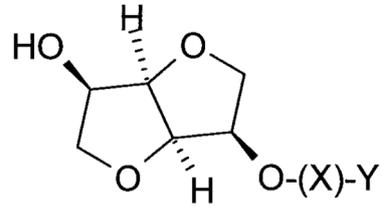
55 El efecto sinérgico en la reducción de la presión intraocular a continuación de la administración conjunta del derivado de isomanida que libera óxido nítrico y del análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ permitirá reducir la dosis del análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ disminuyendo o eliminando de este modo, los efectos secundarios que se asocian normalmente con la aplicación tópica de análogos de la prostaglandina.

60 De acuerdo con esto, estas combinaciones resultan útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular mediante la disminución de la presión intraocular.

65 Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones oftálmicas efectivas para el tratamiento y/o prevención del glaucoma y la hipertensión ocular que tienen efectos secundarios reducidos y, por lo tanto, mejor conformidad del paciente.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden

(i) un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de la siguiente fórmula (I) o un estereoisómero de este:



(I)

5

X es -CO- o -COO-;

Y es

10

– cadena alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificada, que se sustituye con uno o dos -ONO₂; o

– alquilenoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₅ en el que el grupo alquilo se sustituye con uno o dos grupos -ONO₂.

15

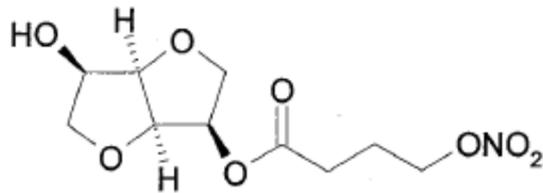
(ii) un análogo de la prostaglandina F_{2α} que se selecciona a partir del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost o isopropil unoproston, preferiblemente el análogo de la prostaglandina F_{2α} es travoprost o bimatoprost.

Una realización preferida de la invención proporciona composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden:

20

(i) un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) que se selecciona a partir del grupo:

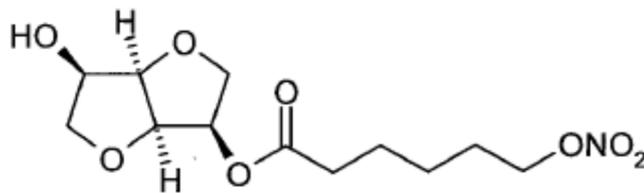
– 4-(nitrooxi)butanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (1))



(1)

25

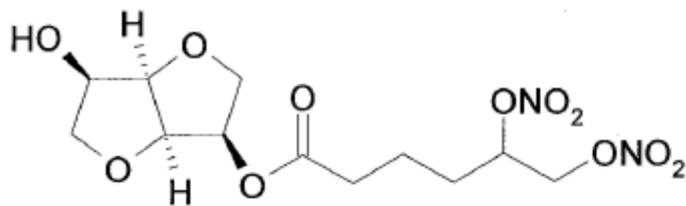
– 6-(nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (2))



(2)

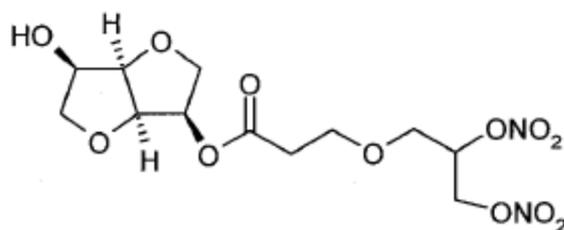
30

– 5,6-bis (nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (3))



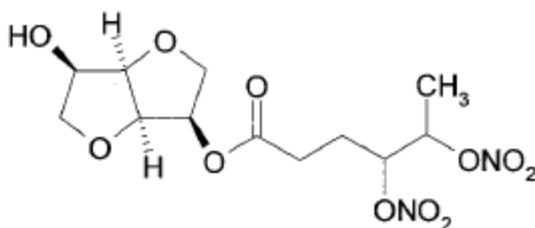
(3)

- 5 – 3-(2,3-bis(nitrooxy)propoxy)propanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (compuesto (4))



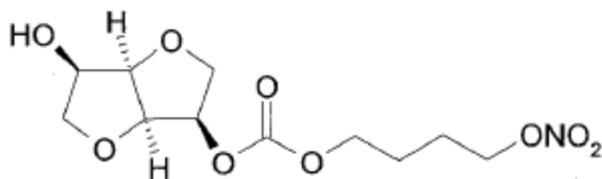
(4)

- 10 – 4,5-bis (nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (5))



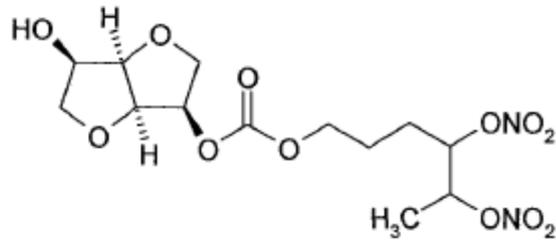
(5)

- (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 4-(nitrooxi)butilo (Compuesto 6))



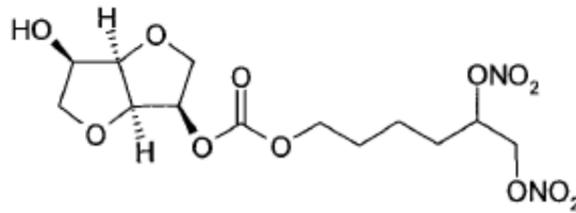
(6)

- 15 – (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 4,5-bis(nitrooxi)hexilo (Compuesto 7))



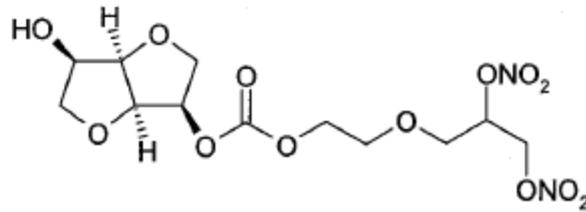
(7)

- 5 – (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 5,6-bis(nitroso)hexilo (Compuesto 8))



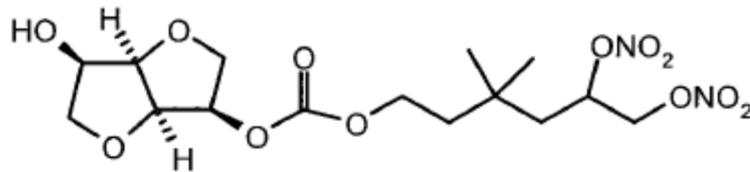
(8)

- 10 – (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 2-(2,3-bis(nitroso)propoxi)etilo (Compuesto 9))



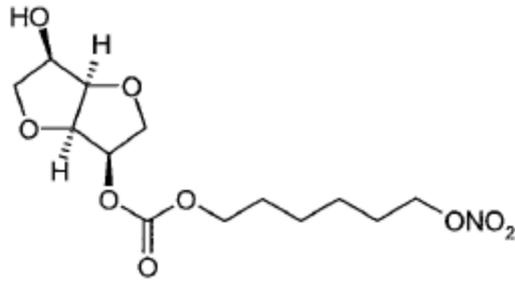
(9)

- 15 – (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 3,3-dimetil-5,6-bis(nitroso)hexilo (Compuesto 10))



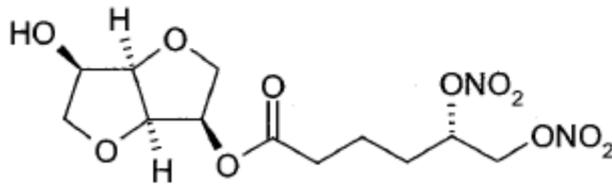
(10)

- 20 – (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 6-(nitroso)hexilo (Compuesto 11))



(11)

- 5 – 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (Compuesto 12))



(12)

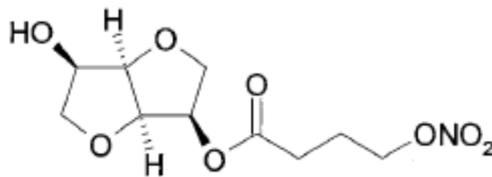
10 y estereoisómeros de estos

(ii) un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ que se selecciona a partir del grupo que consiste en: latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafloprost e isopropil unoprostona.

Otra realización de la invención proporciona composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden:

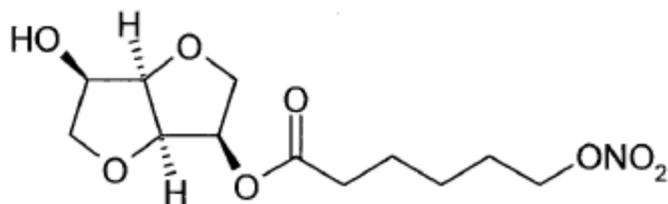
15 (i) un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) que se selecciona a partir del grupo:

- 4-(nitrooxi)butanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (1))



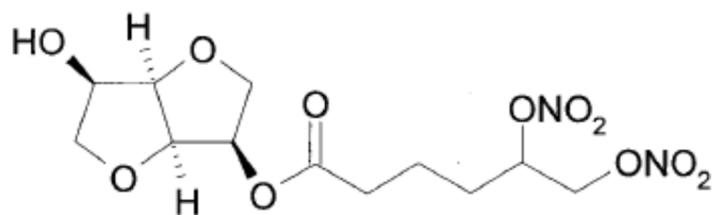
(1)

- 20 – 6-(nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (2))



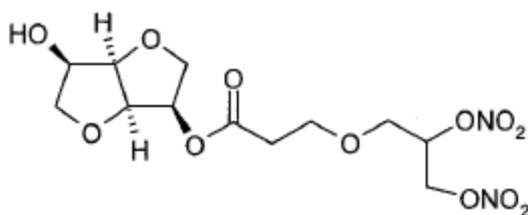
(2)

- 5,6-bis (nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (3))



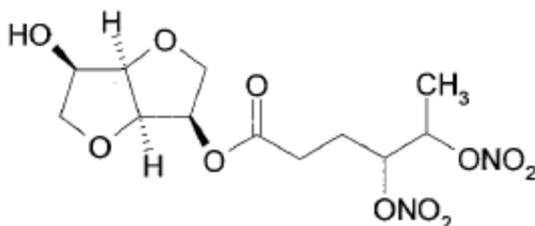
(3)

- 5
- 3-(2,3-bis(nitrooxi)propoxi)propanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (4))



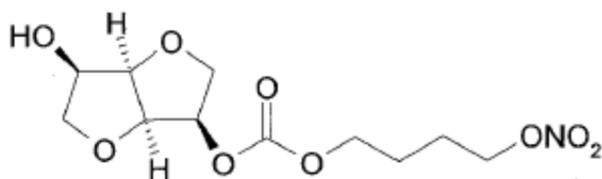
(4)

- 10
- 4,5-bis (nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (5))



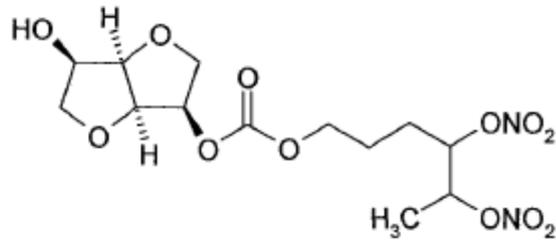
(5)

- 15
- (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 4-(nitrooxi)butilo (Compuesto 6))



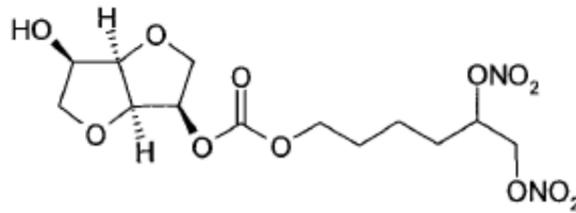
(6)

- 20
- (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 4,5-bis(nitrooxi)hexilo (Compuesto 7))



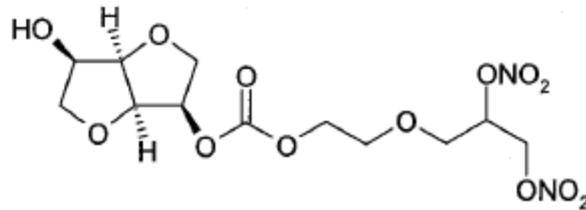
(7)

- 5 – (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 5,6-bis(nitrooxi)hexilo (Compuesto 8))



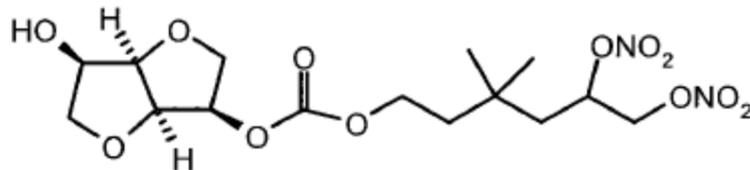
(8)

- 10 – (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 2-(2,3-bis(nitrooxi)propoxi)etilo (Compuesto 9))



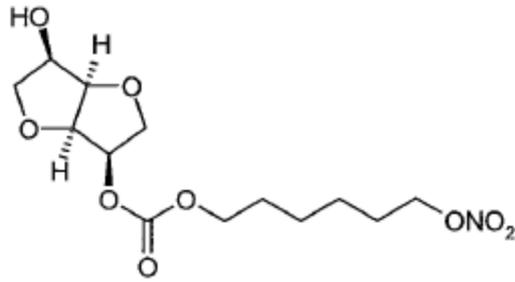
(9)

- 15 – (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 3,3-dimetil-5,6-bis(nitrooxi)hexilo (Compuesto 10))



(10)

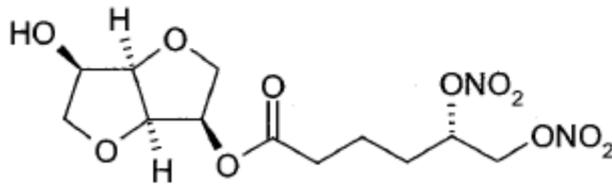
- 20 – 3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 6-(nitrooxi)hexilo (Compuesto 11))



(11)

5

- 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (Compuesto 12))



(12)

y estereoisómeros de estos

10

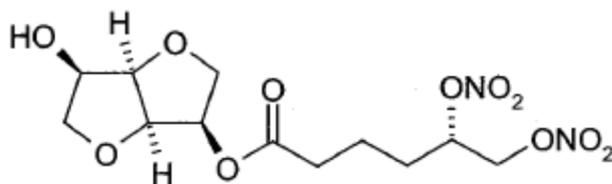
- (ii) un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ que es travoprost o bimatoprost.

Otra realización de la invención proporciona composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden:

15

- (i) un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) que es:

- 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (Compuesto 12))



(12)

20

y

- (ii) un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ que se selecciona a partir del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost e isopropil unoprostone.

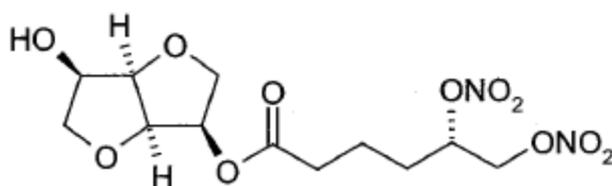
25

Otra realización de la invención proporciona composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden:

- (ii) un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) que es

30

- 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (Compuesto 12))



(12)

y

5

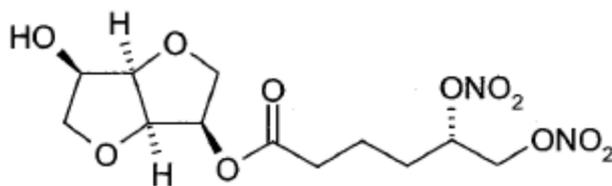
(ii) un análogo de la prostaglandina F_{2α} que es travoprost.

Otra realización de la invención proporciona composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden:

10

(i) un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) que es

– 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (Compuesto 12))



(12)

15

y

(ii) un análogo de la prostaglandina F_{2α} que es bimatoprost.

20

La proporción en peso del derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) con respecto al análogo de la prostaglandina F_{2α} es de manera general 1:1 a 10000:1 y es preferiblemente 5:1 a 1000:1.

25

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) y un análogo de la prostaglandina F_{2α} según se define anteriormente, para el tratamiento del glaucoma, la hipertensión ocular y para disminuir la presión intraocular que se asocia con enfermedades oculares.

30

Otra realización de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica oftálmica que comprende al menos un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) según se define anteriormente, un análogo de la prostaglandina F_{2α} y al menos un excipiente oftálmico.

35

Los excipientes oftálmicos pueden incluir, por ejemplo, reguladores, agentes de tonicidad, agentes quelantes, potenciadores de la viscosidad, agentes solubilizantes, tensioactivos, antioxidantes, conservantes o vehículos oftálmicos.

40

La formulación farmacéutica oftálmica de la presente invención puede encontrarse en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, dispersiones, gotas oculares tópicas o lágrimas en gel.

De manera general, la formulación farmacéutica oftálmica de la presente invención incluirá los compuestos de fórmula (I) en una cantidad entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10% por ciento en peso (% p/v) y el análogo de la prostaglandina F_{2α} en una cantidad entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 0,2% p/v.

45

Se prefiere usar derivados de isomanida que liberan óxido nítrico de fórmula (I) en una cantidad entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 2,0% p/v, y se prefiere usar especialmente una cantidad entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,5% p/v. Se prefiere usar el análogo de la prostaglandina F_{2α} en una cantidad entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 0,1% p/v, lo que depende de la potencia de la prostaglandina.

Una combinación de un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) y un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ de acuerdo con la presente invención puede prepararse en una forma de dosis oftálmica que comprende cantidades efectivas de los compuestos respectivos en una proporción de mezcla adecuada o como un kit farmacéutico oftálmico que se usa mediante la administración de cada preparación que comprende una cantidad efectiva de cada compuesto de manera simultánea o por separado en un intervalo.

Los derivados de isomanida que liberan óxido nítrico de fórmula (I) se describen en EP 2 238 143B; esta patente describe estructuras, preparaciones y propiedades físicas de estos compuestos.

Los análogos de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ que se usan en las composiciones de la invención se conocen como agentes para tratamiento del glaucoma y son:

el latanoprost es ácido 5-heptenoico, 7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-3,5-dihidroxi-2-[(3*R*)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]-, 1-metiletil éster, (5*Z*) -;

bimatoprost es 5-heptenamida, 7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-3,5-dihidroxi-2 - [(1*E*, 3*S*)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]ciclopentil]-*N*-etil-, (5*Z*) -;

travoprost es ácido 5-heptenoico, 7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-3,5-dihidroxi-2 - [(1*E*, 3*R*)-3-hidroxi-4-[3-trifluorometil]fenoxi] - 1-buten-1-il]ciclopentil]-, 1-metiletil éster, (5*Z*) -;

tafluprost es ácido 5-heptenoico, 7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-2-[(1*E*)-3,3-difluoro-4-fenoxi-1-buten-1-il]-3,5-dihidroxíciclopentilo] -, 1-metiletil éster, (5*Z*) -;

la isopropil unoprostone es ácido 5-heptenoico, 7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-3,5-dihidroxi-2-(3-oxodecil)ciclopentil] -, 1-metiletil éster, (5*Z*) -.

El latanoprost, el bimatoprost, el travoprost, el tafluprost o la isopropil unoprostone se disponen comercialmente.

Ejemplos

Ejemplo 1

Actividad de disminución de la presión intraocular (IOP) en conejos normotensos oculares blancos de Nueva Zelanda (NZW)

La actividad de disminución de la presión intraocular (IOP) de la combinación del compuesto (12) (0,1%) y travoprost (0,004%) se evaluó en conejos normotensos oculares.

Se usaron conejos de NZW machos adultos que pesaban 1,8-2,0 kg en los experimentos.

La IOP se midió usando un neumotonómetro 30 CLASSIC™ antes de la aplicación tópica (basal) y en diferentes puntos de tiempo (30, 60, 120, 180, 240 y 300 min) a partir de entonces. El travoprost (0,004%) o vehículo (cremophor-EL al 5%; DMSO al 0,3%; BAC 0,2 mg/ml en PBS de pH 6,0) se administraron tópicamente 5 minutos antes del compuesto (12) (0,1%) o vehículo (igual que el anterior) como gotas para los ojos en el bolsillo de la conjuntiva. Los ojos se asignaron a diferentes grupos de tratamiento de manera aleatoria. Se instiló una gota de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% (Novesine, Sandoz) en cada ojo inmediatamente antes de cada conjunto de mediciones de presión ocular.

Los resultados se informan en la tabla en la que la actividad hipotensiva ocular de la combinación, del compuesto (12) y del travoprost se expresan como cambio de IOP (a los 30, 60, 120 y 300 minutos después de la administración tópica) versus el vehículo y versus la IOP a nivel basal (media \pm error estándar).

La combinación del compuesto (12) (0,1%) y del travoprost (0,004%) da como resultado una mayor actividad de disminución de la IOP en comparación con cualquiera de los compuestos (12) (0,1%) o travoprost (0,004%) administrados de manera individual. Además, los efectos de la combinación duran significativamente más que cualquiera de los compuestos (12) (0,1%) de manera individual o travoprost (0,004%) de manera individual.

Los resultados que se mencionan anteriormente revelaron que un efecto mejorado de disminución de la presión intraocular y una mejora de la duración de la acción de disminución de la presión intraocular podría obtenerse al usar un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) y un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ en combinación. El efecto de disminución de la presión intraocular es mayor que la simple adición, especialmente en duraciones más prolongadas.

	Cambio de IOP (mmHg)				
	30 minutos	60 minutos	120 minutos	180 minutos	300 minutos
Compuesto (12)	-1,4 ± 0,6	-2,1 ± 0,4	-0,3 ± 0,3	0,1 ± 0,5	1,1 ± 0,8
Travoprost	-1,6 ± 1,6	-0,9 ± 1,0	-1,1 ± 1,2	-0,8 ± 0,4	-0,6 ± 0,1
Compuesto (12) + travoprost	-3,9 ± 0,8	-2,6 ± 0,9	-3,2 ± 0,6	-3,4 ± 0,5	-2,6 ± 0,7

Ejemplo 2

5 Actividad de disminución de la presión intraocular (IOP) en conejos normotensos oculares blancos de Nueva Zelanda (NZW)

La actividad de disminución de la presión intraocular (IOP) de la combinación del compuesto (12) (0,3%) y el travoprost (0,004%) se evaluó en conejos normotensos oculares.

10 Se usaron conejos de NZW machos adultos que pesaban 1,8-2,0 kg en los experimentos.

Los conejos de NZW se inyectaron con 0,1 ml de solución salina hipertónica (5%) en el humor vítreo de ambos ojos. La IOP se midió usando un Tono-Pen AVIA Vet® en diferentes puntos de tiempo (30, 60, 120 y 240 min) continuando con inyección de solución salina hipertónica al igual que con la aplicación tópica de fármacos (basal) anterior.

15 El travoprost (0,004%) o vehículo (cremophor-EL al 5%; DMSO al 0,3%; BAC 0,2 mg/ml en PBS de pH 6,0) se administraron tópicamente 15 minutos antes de cada inyección de solución salina hipertónica.

20 El compuesto (12) (0,3%) o vehículo (cremophor-EL al 5%; DMSO al 0,3%; BAC 0,2 mg/ml en PBS de pH 6,0) se administraron tópicamente inmediatamente después de la inyección de solución salina hipertónica. Los ojos se asignaron para diferentes grupos de tratamiento de manera aleatoria.

25 Se instiló una gota de clorhidrato de oxibuprocaina al 0,4% (Novesine, Sandoz) en cada ojo inmediatamente antes de cada conjunto de mediciones de presión ocular.

Los efectos hipotensores oculares (a los 30, 60, 120 y 300 minutos a continuación de la administración tópica) del travoprost, el compuesto (12) y la combinación del compuesto (12) y el travoprost se informan en la tabla 2.

30 Los resultados que se informan en la tabla 2 se expresan como cambio de IOP (a los 30, 60, 120 y 300 minutos a continuación de la administración tópica) versus el vehículo y versus la IOP a nivel basal (media ± error estándar).

35 Los resultados muestran que la combinación del compuesto (12) y el travoprost tiene una mayor actividad de disminución de la IOP en comparación con cualquiera del compuesto (12) o travoprost administrados de manera individual y que la combinación del compuesto (12) y el travoprost induce un efecto de disminución de la presión intraocular mejorado y sostenido en puntos de tiempo más prolongados.

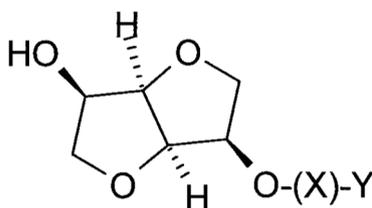
	Cambio de IOP (mmHg)			
	30 minutos	60 minutos	120 minutos	240 minutos
Travoprost	-2,4 ± 0,5	-5,0 ± 0,8	-5,1 ± 0,7	-1,7 ± 0,4
Compuesto (12)	-2,4 ± 0,6	-7,7 ± 0,5	-6,4 ± 0,5	-1,8 ± 0,6
Compuesto (12) + travoprost	-2,5 ± 0,8	-9,6 ± 1,0	-9,6 ± 0,8	-3,2 ± 0,7

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oftálmica que comprende:

5

(i) un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de la siguiente fórmula (I) o un estereoisómero de este:



(I)

10

X es -CO- o -COO-;

Y es

15

- cadena alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificada, que se sustituye con uno o dos -ONO₂; o

- alquilenoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₅ en el que el grupo alquilo se sustituye con uno o dos grupos -ONO₂.

20

(ii) un análogo de la prostaglandina F_{2α} que se selecciona a partir del grupo que consiste en latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost o isopropil unoprostona.

2. La composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el análogo de la prostaglandina F_{2α} es travoprost o bimatoprost.

25

3. La composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que (i) el derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) se selecciona a partir del grupo:

- 4-(nitrooxi)butanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (1))

30

- 6-(nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (2))

- 5,6-bis (nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (3))

35

- 3-(2,3-bis(nitrooxi)propoxi)propanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (4))

- 4,5-bis (nitrooxi)hexanoato de (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo (Compuesto (5))

- (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 4-(nitrooxi)butilo (Compuesto (6))

40

- (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 4,5-bis(nitrooxi)hexilo (Compuesto (7))

- (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 5,6-bis(nitrooxi)hexilo (Compuesto (8))

45

- (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 2-(2,3-bis(nitrooxi)propoxi)etilo (Compuesto (9))

- (3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 3,3-dimetil-5,6-bis(nitrooxi)hexilo (Compuesto (10))

50

- 3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il carbonato de 6-(nitrooxi)hexilo (Compuesto (11))

- 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (Compuesto (12))

y estereoisómeros de estos.

55

4. La composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

(i) el derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) es - 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (Compuesto 12)).

5 5. La composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

(i) el derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) es - 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (Compuesto 12))

10 (ii) el análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ es travoprost.

6. La composición farmacéutica oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

15 (i) el derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) es - 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato de (S)-((3R,3aR,6R,6aR)-6-hidroxihexahidrofuro[3,2-b]furan-3-ilo) (Compuesto 12))

(ii) el análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ es bimatoprost.

20 7. Las composiciones farmacéuticas oftálmicas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en las que la proporción en peso del derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) con respecto al análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ es 1:1 a 10000:1.

25 8. Las composiciones farmacéuticas oftálmicas de acuerdo con la reivindicación 7, en las que la proporción en peso del derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) con respecto al análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ es 5:1 a 1000:1.

9. Las composiciones farmacéuticas oftálmicas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamento.

30 10. Las composiciones farmacéuticas oftálmicas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.

35 11. Las composiciones farmacéuticas oftálmicas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en la disminución de la presión intraocular que se asocia con enfermedades oculares.

12. Formulaciones farmacéuticas oftálmicas que comprenden una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y al menos un excipiente oftálmico.

40 13. Un kit farmacéutico oftálmico que comprende: un derivado de isomanida que libera óxido nítrico de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y un análogo de la prostaglandina $F_{2\alpha}$ de acuerdo con la reivindicación 1 para administración de los compuestos de manera simultánea o por separado en un intervalo.