



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 134**

51 Int. Cl.:
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02761551 .7**
86 Fecha de presentación : **03.09.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1423125**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

54 Título: **Uso de estrógenos no feminizantes como agentes protectores de la retina para el tratamiento del glaucoma.**

30 Prioridad: **05.09.2001 US 317225 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **Alcon, Inc.**
Bösch 69
6331 Hünenberg, CH

72 Inventor/es: **Pang, Iok-Hou y**
Clark, Abbot, F.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Uso de estrógenos no feminizantes como agentes protectores de la retina para el tratamiento del glaucoma.

5 **Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo del glaucoma. Más específicamente, la invención ofrece un método de protección en la retinopatía glaucomatosa, utilizando composiciones que comprenden al menos un estrógeno no feminizante.

2. Descripción de la técnica relacionada

Los “glaucomas” constituyen un grupo de enfermedades que debilitan el ojo, y que son la causa principal de ceguera susceptible de prevención en los Estados Unidos y otros países desarrollados. El Glaucoma Primario de Ángulo Abierto (POAG, en sus siglas en inglés) es la forma más común de glaucoma. La enfermedad se caracteriza por la degeneración de la malla trabecular (TM, en sus siglas en inglés), dando lugar a la obstrucción de la capacidad normal del humor acuoso para salir del ojo sin el cierre del espacio (por ejemplo, el “ángulo”) entre el iris y la córnea (Langham (1979); Segawa (1979); Rohen (1983)). Una característica de tal obstrucción en esta enfermedad es un aumento de la presión intraocular (IOP, en sus siglas en inglés), que tiene como consecuencia una progresiva pérdida visual y la ceguera, si no se trata adecuadamente y a su debido tiempo. Se estima que la enfermedad afecta a entre 0,4% y 3,3% de los adultos mayores de 40 años (Leske *et al.* (1994, 1997, 2001); Bengtsson (1989); Strong (1992)). Adicionalmente, la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad hasta ser mayor que 6% en las personas de 75 o más años de edad (Strong (1992)).

Otra forma de POAG, el glaucoma de presión normal, se distingue por una grave neuropatía óptica en ausencia de una IOP anormalmente elevada. Los pacientes con glaucoma de presión normal muestran tensiones dentro del intervalo normal, aunque a menudo dentro del intervalo normal alto (Tanna y Jampel (2000)).

Dado que una IOP elevada es una característica fácilmente mensurable de glaucoma, el diagnóstico de la enfermedad se basa, en gran medida, en un incremento de la IOP que, por lo general, se determina por tonometría (Strong (1992); Greve y Chisholm (1993)). Desgraciadamente, tal como resulta evidente con el glaucoma de presión normal, la retinopatía glaucomatosa y las lesiones del nervio óptico se pueden producir en ausencia de una IOP anormalmente alta (Yamamoto y Kitazawa (1998); Tanna y Jampel (2000)). Por el contrario, la hipertensión ocular no siempre conduce directamente a lesiones de la retina o del nervio óptico. Alrededor de 5 millones de norteamericanos exhiben una IOP elevada sin sufrir lesiones del nervio óptico ni pérdida del campo visual. Debido a que la relación entre presión y lesiones del nervio óptico y de la retina no es necesariamente directa, en la actualidad se considera que la IOP alta representa solamente un factor de riesgo y no una característica esencial de la enfermedad. Por esta razón, a menudo se llevan a cabo exploraciones adicionales tales como el examen directo del disco óptico y una determinación del grado de pérdida del campo visual de un paciente para mejorar la precisión del diagnóstico (Greve y Chisholm (1993)). Por el mismo motivo también, el objetivo final del tratamiento del glaucoma es conservar la visión mediante la protección contra los cambios patológicos en la retina y el nervio óptico.

La terapia actual del glaucoma se dirige a reducir la IOP. Se ha propuesto que diversos agentes terapéuticos tienen capacidad de reducir la IOP elevada. Estas terapias disminuyen la IOP, pero no atacan directamente a los mecanismos patogénicos que tienen lugar en la retina y el nervio óptico, y la enfermedad sigue evolucionando. Adicionalmente, muchos de estos agentes suelen asociarse con efectos adversos. Actualmente, no existe ningún método terapéutico aceptado universalmente para tratar la retinopatía glaucomatosa y la neuropatía óptica. Sería deseable disponer de productos capaces de ofrecer propiedades protectoras de la retina.

Resumen de la invención

La presente invención supera estos y otros inconvenientes de la técnica anterior, al proporcionar composiciones que comprenden al menos un estrógeno no feminizante, y métodos para su uso en el tratamiento de la retinopatía glaucomatosa. En particular, la invención proporciona métodos de protección de la retina mediante la administración al paciente que lo requiere de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye al menos un compuesto estrógeno no feminizante. Tal como se usa en este documento, la expresión “compuesto estrógeno no feminizante” hace referencia a compuestos que tienen escasa o nula actividad feminizante, o relacionada con el sexo.

Se prevé que prácticamente cualquier compuesto estrógeno no feminizante es de utilidad en los métodos de la invención. Típicamente, el compuesto estrógeno no feminizante que se utilizará en los métodos de la invención serán compuestos policíclicos con un grupo fenólico terminal, en una estructura que contiene al menos un segundo anillo, con un peso molecular menor que 1000 Daltons. Ejemplos de tales compuestos incluyen estratrien-3-ol, 3,17 α -estradiol, estrona, estriol. De forma especialmente preferida, el compuesto estrógeno no feminizante es estratrien-3-ol.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

Es sabido que durante la menopausia aumenta la incidencia de hipertensión ocular y de glaucoma primario de ángulo abierto (Qureshi (1996); Worda y Sator (2000)), lo que puede estar relacionado con un súbito descenso de la concentración circulante de estrógenos en la mujer postmenopáusica. La administración de estrógenos, junto con progestina, ha demostrado reducir la IOP (Meyer *et al.* (1966); Caramazza *et al.* (1968); Treister y Manor (1970); Sator *et al.* (1998)). Treister y Mannor han observado, igualmente, un efecto reductor de la IOP con la administración exclusiva de estrógeno (1970). La reducción inducida por estrógenos de la IOP se correlaciona con un aumento de la capacidad de salida del humor acuoso. Sin embargo, con independencia del efecto reductor de la IOP, se ha demostrado que los estrógenos protegen contra diversas afecciones cerebrales (Cyr *et al.* (2000); Emilien *et al.* (2000); Granholm (2000); Green *et al.* (2000); Henderson (1997); McMillan y Dorsa (1999); Monk y Brodaty (2000); Simpkins *et al.* (2000); Woolly (1999)). En la retina se han detectado receptores de estrógeno (Kobayashi *et al.* (1998); Ogueta *et al.* (1999); Wickham *et al.* (2000)), y una proteína fijadora de estrógeno (Rao (1998)). Es posible que el receptor de estrógeno intervenga en trastornos de la retina que afectan a la visión. Los presentes inventores observan, por primera vez, que los estrógenos son de utilidad en la prevención, el tratamiento o la reducción de lesiones de la retina y del nervio óptico asociadas con el glaucoma, independientemente de sus efectos sobre la IOP.

Los estrógenos clásicos o sus metabolitos no resultan prácticos como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades de la retina, debido a que sus efectos feminizantes no son aceptables para muchos pacientes. Los compuestos estrógenos no feminizantes son compuestos relacionados con los estrógenos que carecen sustancialmente de efectos relacionados con el sexo en el sujeto. Simpkins *et al.* (Patente de EE.UU. N° 6.197.833; Patente de EE.UU. N° 5.877.169; Patente de EE.UU. N° 5.843.934) analizan el uso de estos compuestos para el tratamiento de pacientes con una serie de trastornos degenerativos, o de afecciones resultantes de lesiones isquémicas del cerebro. Simpkins *et al.* no estudian el uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades de tipo oftálmico. El documento EP 1236469 se refiere a esteroides angiostáticos.

El estrógeno se presenta en al menos dos formas isómeras, incluidos el estrógeno α y el estrógeno β . Los estrógenos β son moléculas pleotrópicas con múltiples actividades biológicas. Sus usos clínicos incluyen tratamiento de la osteoporosis, síntomas de menopausia, y control de la fertilidad. En comparación con el estrógeno β , se considera que el estrógeno α , por lo general, es al menos 100-1000 veces menos potente en actividad estrogénica. En la bibliografía se han comunicado numerosos ejemplos que demuestran que el isómero α no comparte los efectos biológicos del estrógeno β . De hecho, en la técnica, el estrógeno α se utiliza típicamente como control negativo del estradiol β .

Simpkins *et al.* (Patente de EE.UU. N° 5.843.934) demostraron que el estrógeno α tiene una actividad comparable a la del estrógeno β en la neuroprotección. Esta actividad proporciona al estrógeno α una serie de ventajas sobre el estrógeno β en el tratamiento de enfermedades degenerativas, traumatismos y envejecimiento relacionado con el sistema nervioso central. Estas ventajas se ponen de manifiesto en situaciones en las que se requiere tratamiento de pacientes de sexo masculino en el que se debe evitar el desarrollo de rasgos femeninos, y en el tratamiento de mujeres en el que la paciente muestra un aumento de susceptibilidad al cáncer de endometrio, de mama y cervical. Los presentes inventores demuestran, por primera vez, que los estrógenos no feminizantes son útiles en el tratamiento de la retinopatía glaucomatosa.

La Patente de EE.UU. N° 5.521.168 analiza el uso de metabolitos de estrógeno para reducir la presión intraocular. Los compuestos descritos en esta patente son metabolitos de estrógeno, algunos de los cuales pueden carecer de acciones farmacológicas relacionadas con el sexo. Sin embargo, la Patente de EE.UU. N° 5.521.168 no estudia el uso de estos metabolitos de estrógeno ni de ningún estrógeno no feminizante en el tratamiento de lesiones de la retina y del nervio óptico relacionadas con el glaucoma.

Se prevé que prácticamente cualquier compuesto estrógeno no feminizante es de utilidad en los métodos según la invención. Típicamente, el compuesto estrógeno no feminizante a utilizar en los métodos de la invención será un compuesto policíclico con un grupo fenólico terminal, en una estructura que contiene al menos un segundo anillo, con un peso molecular menor que 1000 Daltons. Ejemplos de estos compuestos incluyen estratrien-3-ol, 3,17 α -estradiol, estrona y estriol. De forma especialmente preferida, el compuesto estrógeno no feminizante es estratrien-3-ol.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica podrán apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos siguientes constituyen técnicas descubiertas por los inventores, que funcionan correctamente en la práctica de la invención y que, por consiguiente, se puede considerar que representan modos preferidos para su práctica.

Las composiciones de la presente invención comprenden uno o múltiples estrógenos no feminizantes y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en este documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación que es aceptable, es decir, segura, y ofrece el suministro apropiado para la vía de administración deseada de una cantidad eficaz de uno o múltiples estrógenos no feminizantes. Las composiciones

de la presente invención se pueden administrar de una variedad de formas, incluidas la sistémica (por ejemplo, administración oral, inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección intravenosa, administración transdérmica y administración transmucosa), la tópica, y por inyección intraocular, perfusión intraocular, inyección periocular o inyección retrobulbar (bajo la cápsula de Tenon).

La dosificación exacta del o de los estrógenos no feminizantes es variable, pero será determinada por los médicos con experiencia en la técnica. Los diversos factores que afectan a la cantidad de dosificación incluyen la enfermedad que se debe tratar, la gravedad del trastorno, el estado de salud del paciente, la potencia y eficacia específica del estrógeno no feminizante, etc. No obstante, la cantidad administrada será eficaz para prevenir, tratar o mejorar una enfermedad o trastorno ocular, por ejemplo, los que se describen en este documento; dicha cantidad se define en este documento como "cantidad eficaz". En general, la dosificación diaria de estrógenos no feminizantes estará dentro del intervalo de 0,001 y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal y día (mg/kg/día) y, preferentemente, entre aproximadamente 0,01 y 5,0 mg/kg/día.

Los estrógenos no feminizantes de la presente invención pueden estar contenidos en diversos tipos de composiciones oftálmicas, de acuerdo con técnicas de formulación que son conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos pueden estar incluidos en soluciones, suspensiones y otras formas de dosificación adaptadas para el uso tópico, intravítreo o intracameral.

Por lo general, se prefieren composiciones acuosas, debido a la facilidad de formulación y a su compatibilidad fisiológica. Sin embargo, los estrógenos no feminizantes de la presente invención se pueden incorporar fácilmente en otros tipos de composiciones tales como suspensiones y geles viscosos o semiviscosos, u otros tipos de composiciones sólidas y semisólidas para administración tópica o inyección retrobulbar. Las composiciones oftálmicas de la presente invención pueden incluir también otros ingredientes adicionales tales como tampones, conservantes, co-disolventes y coadyuvantes de viscosidad.

Para evitar variaciones de pH bajo las condiciones de almacenamiento, es posible agregar un sistema tampón apropiado (por ejemplo, fosfato sódico, acetato sódico o borato sódico).

Los productos oftálmicos tópicos se presentan, típicamente, en formas multidosis. Por lo tanto, se requieren conservantes para evitar la contaminación microbiana durante su uso. Conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, clorobutanol, metil-parabeno, propil-parabeno, alcohol fenil-etílico, edetato disódico, ácido sórbico, policuaternio-1, u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. No obstante, algunos de estos conservantes pueden ser inapropiados para aplicaciones particulares (por ejemplo, el cloruro de benzalconio puede resultar inadecuado para la inyección intraocular). Estos conservantes se emplean, típicamente, en un nivel de 0,001 a 1,0% en peso/volumen ("%p/v").

Para la administración tópica de estrógenos no feminizantes, la dosificación típica estará comprendida, por lo general, dentro del intervalo de aproximadamente 1-2 gotas administradas al ojo 1-4 veces al día, de una composición que comprende 0,001 y 5% en peso/volumen ("p/v") y, preferentemente, entre 0,1 y 1% (p/v) de uno o múltiples estrógenos no feminizantes. Se prefieren soluciones, suspensiones, ungüentos, geles, jaleas y otras formas de dosificación adaptadas a la administración tópica. Adicionalmente, los estrógenos no feminizantes se pueden suministrar de forma lenta, en el tiempo, al tejido afectado del ojo a través del uso de lentes de contacto. Por lo general, este régimen se lleva a cabo sumergiendo inicialmente las lentes en una solución de estrógeno no feminizante y aplicando, seguidamente, las lentes de contacto en el ojo para su uso normal.

Las composiciones de la presente invención se ilustran, adicionalmente, en los siguientes ejemplos de formulación. Los estrógenos no feminizantes de la presente invención se representan, de manera genérica en los ejemplos, como "estrógeno no feminizante".

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 289 134 T3

Ejemplo 1

Composición oftálmica de uso tópico, útil para tratar vasculopatías de la retina

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Estrógeno no feminizante	0,1
Fosfato sódico dibásico	0,2
HPMC	0,5
Polisorbato 80	0,05
Cloruro de benzalconio	0,01
Cloruro sódico	0,75
Edetato disódico	0,01
NaOH/HCl	c.s.p. pH 7,4
Agua purificada	c.s.p. 100%

Ejemplo 2

Solución estéril para inyección intraocular, útil para tratar vasculopatías de la retina

Ingrediente	Concentración (% p/v)
Estrógeno no feminizante	0,05-5,0
Cremophor® EL	10
Trometamina	0,12
Manitol	4,6
EDTA disódico	0,1
Ácido clorhídrico o hidróxido sódico	c.s.p. pH a 7,4
Agua para inyección	c.s.p. 100%

Ejemplo 3

Formulación en comprimidos adecuada para administración oral, y útil para tratar vasculopatías de la retina

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
Estrógeno no feminizante	200
Almidón de maíz	50
Lactosa	145
Estearato de magnesio	5

Ejemplo 4

Solución inyectable sistémica, útil para tratar vasculopatías de la retina

Ingrediente	Cantidad
Estrógeno no feminizante	200 mg
Solución 0,4M de KH_2PO_4	2 ml
Solución 1N de KOH	c.s.p. pH 7,0
Agua para inyección	c.s.p. 20 ml

Bibliografía

Patentes de Estados Unidos

Patente de EE.UU. N° 5.521.168

Patente de EE.UU. N° 5.843.934

Patente de EE.UU. N° 5.877.169

Patente de EE.UU. N° 6.197.833.

Libros

Green and **Simpkins** “*Neuroprotective effects of phenolic A ring oestrogens*”, In NEURONAL AND COGNITIVE EFFECTS OF OESTROGENS, Wiley & Sons, New York, pp 202-220 (2000).

Langham ME, “*The physiology and pathology of the intraocular pressure*”, In GLAUCOMA: CONTEMPORARY INTERNATIONAL CONCEPTS, Ed. Bellows, JG, Masson Publishing, New York, pp 24-48 (1979).

Segawa K, (1979) “*Electron microscopic changes in the trabecular tissue in primary open angle glaucoma*”, In GLAUCOMA: CONTEMPORARY INTERNATIONAL CONCEPTS, Ed. Bellows JG, Masson Publishing, New York, pp 17-23 (1979).

Simpkins JW, **Green** PS, Gridley KE, Shi J, Monck EK, “*Neuroprotective effects of estrogens*”, In BIOLOGY OF MENOPAUSE, Ed. Bellino FL, Springer-Verlag, New York, pp 103-111 (2000).

Otras Publicaciones

Bengtsson, “*Incidence of manifest glaucoma*”, BR J OPHTHALMOL, vol 73, pp 483-487 (1989).

Caramazza et al, “*Le modificazioni indotte da una associazione estrogeno-progestinica sulla dinamica dell'umor acqueo nel glaucoma semplice*”, ANN OTTAL, vol 94, pp 299-311 (1968).

Cyr et al, “*Drugs with estrogen-like potency and brain activity: Potential therapeutic application for the CNS*”, CURR PHARM DESIGN, vol 6, pp 1287-1312 (2000).

Emilien et al, “*Prospects for pharmacological intervention in Alzheimer disease*”, ARCH NEUROL, vol 57, pp 454-459 (2000).

Granholm, “*Oestrogen and nerve growth factor - Neuroprotection and repair in Alzheimer's disease*”, EXPERT OPIN INVEST DRUGS, vol 9, pp 685-694 (2000).

Greve and **Chisholm**, “*Comparison of the oculokinetic perimetry glaucoma screener with two types of visual field analyser*”, CAN J OPHTHALMOL, vol 28, pp 201-6 (1993).

Henderson, “*Estrogen replacement therapy for the prevention and treatment of Alzheimer's disease*”, CNS DRUGS, vol 8, pp 343-351 (1997).

Kobayashi et al, “*Estrogen receptor expression in bovine and rat retinas*”, INVEST OPHTHALMOL Vis SCI, vol 39, pp 2105-2110 (1998).

Leske et al, "The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma", *ARCH OPHTHALMOL*, vol 112, pp 821-829 (1994).

Leske et al, "Distribution of intraocular pressure. The Barbados Eye Study", *ARCH OPHTHALMOL*, vol 115, pp 1051-1057 (1997).

Leske et al, "Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group", *ARCH OPHTHALMOL*, vol 119, pp 89-95 (2001).

McMillan and Dorsa, "Estrogen actions in the central nervous system", *CURR OPIN ENDOCRINOL DIABETES*, vol 6, pp 33-37 (1999).

Meyer et al, "influence of norethynodrel with mestranol on intraocular pressure in glaucoma", *ARCH OPHTHALMOL*, vol 75, pp 157-161 (1996).

Monk and Brodaty, "Use of estrogens for the prevention and treatment of Alzheimer's disease", *DEMENTIA GERIATR COGN DISORD*, vol 11, pp 1-10 (2000).

Ogueta SB, Schwartz SD, Yamashita CK, Farber DB, "Estrogen receptor in the human eye: influence of gender and age on gene expression", *INVEST OPHTHALMOL VIS SCI*, vol 40, pp 1906-1911 (1999).

Qureshi, "Ocular hypertensive effect of menopause with and without systemic hypertension", *ACTA OBSTET GYNE-COL SCAND*, vol 75, pp 266-269 (1996).

Rao, "Isolation and characterization of an estrogen binding protein which may integrate the plethora of estrogenic actions in non-reproductive organs", *J STEROID BIOCHEM MOL BIOL*, vol 65, pp 3-41 (1998).

Rohen, "Why is intraocular pressure elevated in chronic simple glaucoma? Anatomical considerations", *OPHTHAL-MOLOGY*, vol 90, pp 758-765 (1983).

Sator et al, "Reaction of intraocular pressure in a glaucoma patient undergoing hormone replacement therapy", *MATURITAS*, vol 29, pp 93-95 (1998).

Strong, "How optometrists screen for glaucoma: a survey", *OPHTHALMIC PHYSIOL OPT*, vol 12, pp 3-7 (1992).

Tanna and Jampel, "Normal-tension glaucoma", *OPHTHALMOL CLINICS NORTH AM*, vol 13, pp 455-464 (2000).

Treister and Mannor, "intraocular pressure and outflow facility = effect of estrogen and combined estrogen-progestin treatment in normal human eyes", *ARCH OPHTHALMOL*, vol 83, pp 311-318 (1970).

Wang et al., "Estrogen provides neuroprotection in transient forebrain ischemia through perfusion-independent mechanisms in rats", *STROKE*, vol 30, pp 630-637 (1999).

Wickham et al., "Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye", *ACTA OPHTHALMOL SCAND*, vol 78, pp 146-153 (2000).

Woolley, "Electrophysiological and cellular effects of estrogen on neuronal function", *CRIT REV NEUROBIOL*, 13: 1-20 (1999).

Worda & Sator, "Hormone replacement therapy and its effect on the eye", *J MENOPAUSE*, vol 3, pp 24-27 (1999).

Yamamoto and Kitazawa, "Vascular pathogenesis of normal-tension glaucoma: a possible pathogenetic factor, other than intraocular pressure, of glaucomatous optic neuropathy", *PROG RETIN EYE RES*, vol 17, pp 127-43 (1998).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un compuesto estrógeno no feminizante para la fabricación de un medicamento dirigido al tratamiento de lesiones de la retina o del nervio óptico relacionadas con el glaucoma.
2. Uso según la reivindicación 1, en donde dicho glaucoma es un glaucoma primario de ángulo abierto.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1, en donde dicho glaucoma es un glaucoma de presión normal (conocido también como glaucoma de baja presión).
4. Uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto estrógeno no feminizante es un compuesto policíclico que comprende al menos un primer anillo y un segundo anillo, y que tiene un grupo fenólico terminal, en donde dicho compuesto policíclico tiene un peso molecular menor que 1000 Daltons.
- 15 5. Uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto estrógeno no feminizante se selecciona del grupo consistente en estratrien-3-ol, 3,17 α -estradiol, estrona, estriol.
- 20 6. Uso según la reivindicación 1, en donde dicho medicamento se fabrica para ser administrado simultánea o secuencial con uno o múltiples agentes farmacéuticos reductores de la IOP.
7. Uso según la reivindicación 1, en donde dicho medicamento se fabrica para ser administrado simultánea o secuencial con uno o múltiples procedimientos quirúrgicos dirigidos a reducir la IOP.
- 25 8. Uso según la reivindicación 1, en donde dicho medicamento se fabrica para ser administrado simultánea o secuencial con uno o múltiples agentes protectores de la retina.

30

35

40

45

50

55

60

65