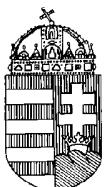


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 835 A9

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00519
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 28.
(30) Elsőbbségi adatok:
034 484 1987. 04. 03. US

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/557

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 0 286 903 országkódja: EP
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1988. 03. 28.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Bito, Laszlo Z., New York, New York (US)
Stjerschantz, Johan Wilhelm, Uppsala (SE)

(73) Szabadalmazók:

The Trustees of Columbia University in the City
of New York, New York, New York (US)
PHARMACIA AB., Uppsala (SE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Prosztaglandin és adrenerg blokkoló kombinációjának alkalmazása
intraokuláris nyomás csökkentésére**

Az átmeneti oltalom az 1–14. igénypontokra vonatkozik.

A találmány háttere

A jelen találmányt a Nemzeti Szemészeti Intézettől („National Eye Institute”), Nemzeti Egészségügyi Intézettől („National Institute of Health”) és az Egészségügyi és Szociális Minisztériumtól („Department of Health and Human Services”) kapott, EY 00333 számú állami támogatás felhasználásával dolgoztuk ki. A kormánynak vannak bizonyos jogai a találmány vonatkozásában.

A glaukóma olyan szembetegség, amely a különböző emlősöket, köztük a főemlősöket sújtja, és amelyre a megnövekedett belső szemnyomás (okuláris hipertenzio) jellemző. Emberben az ilyen okuláris hipertenziót a ciliáris epitélium vizes váladéka hátsó szemkamrába történő kiválasztásának sebessége és a váladék első szemkamrából – főleg a Schlemm-csatornán keresztül – történő kiáramlási sebesség közötti egyensúlyzavar okozza. Általános az a feltételezés hogy az egyensúlyzavar elsődleges oka a kiáramlással szembeni megnövekedett ellenállás, melyet a vizes váladék elvezetésére szolgáló csatornák eltömődése okoz.

A krónikus glaukóma tipikusan a látómezők lassú, fokozatos beszűkülésével jár, és kezelés hiányában végül vakághoz vezet. A glaukóma kezdeti kezelése általában magában foglalja az autonóm neuroeffektorok agonistái és antagonistái, elsősorban a pilocarpine és a timolol helyi alkalmazását. Amennyiben az ilyen helyi kezelés hatástalan marad, szénsav anhidráz inhibitorokat lehet szisztémásan alkalmazni. Ha mindezen kezeléseket hatástalannak bizonyulnak, a glaukómát lehet hogy műtétilag vagy lézerrel kell kezelni.

Az eikozanoidok és származékaik között számos biológiai hatású vegyület található. A természetben előforduló ciklikus zsírsavakról, prosztaglandin (PG) családról például közismert, hogy sokféle biológiai aktivitással rendelkeznek. A prosztaglandinokról – melyeket először juhok szemínális vezikulumaiból és humán spermiumból, zsírolható extraktumként izoláltak – kimutatták, hogy a legtöbb emlős szövetben termelődnek.

A különböző prosztaglandinok aktivitásai között megemlíthetjük a következőket: simaizom stimulálás és relaxálás, kis artériák dilatációja, bronchiális dilatáció, vérnyomáscsökkentés, gyomorszekréció, lipolízis és vérlemezke-aggregáció gátlása, valamint vajúadás, abortusz és menstruáció serkentése.

Egyre egyértelműbbé válik, hogy a PG-k csökkentik a belső szemnyomást az uveoszklerális kiáramlás sebességének fokozása révén. Ez igaz mind az F-, mind az A-típusú PG-kre, és így feltehetőleg az E- és B-típusúakra is. Lásd az 1986. július 8-án megadott, 4 599 353 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom leírását, valamint az EP-A-242 580 számú európai szabadalmi leírást.

A ciliáris izom összehúzódása, melyet például pilocarpine indukálhat, csökkenti vagy blokkolja az uveoszklerális kiáramlást, ugyanakkor az uveoszklerális kiáramlás feltételezhetően fokozódik a ciliáris izom relaxációjának hatására. Ez azért van így, mert az uveoszklerális kiáramlás útja keresztül halad a ciliáris test izomrészén, azaz ennek az izomnak a relaxációja

megnöveli a szövetben az izomszálak közötti extracelluláris teret, az izom kontrakciója viszont csökkenti ugyanezt a teret, és így módon szűkíti vagy elzárja a kiáramlás útját.

5 A PG-k feltehetőleg a következő két mechanizmus valamelyike útján képesek a ciliáris izom relaxációját okozni: vagy a ciliáris izomban található adrenerg idegvégződéseket készíttetik katekolaminok kiválasztására, vagy pedig közvetlenül a ciliáris izomra hatnak, és az izomszálak felszínén található PG-receptorokkal kölcsönhatásba lépve okoznak relaxációt. Amennyiben az első feltételezés a helyes, az adrenerg blokkolók, különösen a béta-blokkolók kell hogy gátolják az uveoszklerális kiáramlás PG okozta fokozódását. Ha a második feltételezés a helyes, a béta-blokkolók nem gátolhatják a PG-k előnyös szemnyomáscsökkentő hatását.

10 Eppen ezért, ha a helyileg alkalmazott PG-k a szemnyomáscsökkentést a ciliáris izom katekolaminok felszabadítása útján történő relaxáltatásával idézik elő, a PG-k és adrenerg blokkolók kombinációjában történő alkalmazása nemkívánatos hatású lenne, mivel az adrenerg blokkoló gátolná a PG szemnyomáscsökkentő hatását. Ha azonban a PG-k közvetlenül a ciliáris izomra hatnának, katekolaminok közvetítése nélkül, az adrenerg blokkolók nem zavarnák a PG-k szemnyomáscsökkentő hatását.

20 A belső szemnyomás csökkentésének leghatásosabb módja az, ha az alábbi szemnyomás egyenlet mindkét oldalát befolyásoljuk: $P = F \times R$, ahol R a vizes váladék kifolyási ellenállása, F a beáramlás sebessége (ami pedig megegyezik a vizes váladék kiválasztási sebességével), P pedig az ellenállás helyén fellépő effektív nyomásgradiens (azaz a belső szemnyomás vagy episzklerális vénás nyomás). A jelenleg elfogadott feltételezések szerint a vizes váladék a szemből két helyen távozik: a trabekuláris hálózaton keresztüli hagyományos kiáramlás és a fent említett uveoszklerális kiáramlás a ciliáris izmon keresztül. A pilocarpine a trabekuláris hálózaton keresztüli hagyományos kiáramlási csatornában csökkenti az ellenállást, ezért hatásosan alkalmazható adrenerg blokkolóval kombinációban. Ugyanakkor azonban a pilocarpine csökkenti az uveoszklerális kiáramlást, a ciliáris izom összehúzása révén. A glaukóma bizonyos eseteiben, amikor a trabekuláris hálózaton keresztüli kiáramlás olyan mértékben csökkent, hogy az már pilocarpine-nal hatásosan nem fokozható, a pilocarpine-nak igen csekély pozitív hatása van, és az is előfordulhat, hogy előnyös hatás helyett – a ciliáris izom keresztül vezető maradék kiáramlási csatornák átjárhatóságának csökkentése révén – inkább káros hatást fejt ki. Eppen ezért a vizes váladék kiválasztási sebességének csökkenését előidéző gyógyszerkombináció vagy sok gyógyszer együttes alkalmazása, például egy adrenerg blokkoló és egy PG együttes alkalmazása ideális lenne, feltéve, hogy kimutatható, hogy az adrenerg blokkoló nem gátolja a PG-k szemnyomáscsökkentő hatását.

55 Az elmondottak értelmében a glaukóma orvosi kezelésében a kombinációs terápia alkalmazása gyakran szükséges, mivel sok esetben hatásos szemnyomás-
60

szinttartás nem valósítható meg egyetlen gyógyszer alkalmazásával. A jelen leírásban bemutatott kísérletek alátámasztják, hogy egy adrenerg blokkoló és egy PG kombinációban történő alkalmazása fiziológiásan rendkívül előnyös, mivel a bemutatott kísérletekből kiderül, hogy az adrenerg blokkolók nem gátolják a PG-k szemnyomáscsökkentő hatását, és mivel ezek a blokkolók a vizes váladék kiválasztási sebességének csökkentése révén, a PG-k pedig – ahogy azt a fentiekben kifejtettük – az uveoszklerális kiáramlás sebességének fokozása útján hatnak. Ezen felül, adrenerg blokkolók és prosztaglandinok kombinációban történő alkalmazása – amikor is mindkettőt kisebb koncentrációban alkalmazzuk, mint ami akkor lenne szükséges, ha önállóan alkalmaznánk őket okuláris hipertenzió vagy glaukóma kezelésére – a mellékhatások – mint például kellemetlen érzés a szemben, irritáció, konjunktivális hiperémia és kardiovaszkuláris tünetek – jelentős csökkenéséhez vezetne.

A találmány szerinti megoldás összefoglalása

A találmány tárgya gyógyászati készítmény okuláris hipertenzió vagy glaukóma helyi kezelésére, amely egy béta-adrenerg blokkoló és egy A, E vagy F típusú prosztaglandin keverékének belső szemnyomás csökkentésében hatékony mennyiségét oftalmikusan kompatibilis hordozóban tartalmazza.

Az ábrák rövid leírása

1. ábra Az ábrán 2%-os timolol oldat, valamint 2%-os timolol oldat és 0,5 µg PGF_{2α}-1-izopropil-észter kombinációjának hatását láthatjuk macskák belső szemnyomására. Ha 2%-os timolol oldattal kezelt szemekbe 0,5 µg PGF_{2α}-1-izopropil-észtert juttatunk, a belső szemnyomás további szignifikáns csökkenése következik be, egy órán belül.
2. ábra Az ábra a timololt (2% koncentrációban) és PGF_{2α}-1-izopropil-észtert (0,002% végkoncentrációban) is tartalmazó oldat, valamint a kizárólag timololt tartalmazó oldat macskák szemén mérhető szemnyomáscsökkentő hatásának összehasonlítását mutatja.
3. ábra Az ábra a PGF_{2α}-1-izopropil-észter (végkoncentráció: 0,002%) 2 órával előbb, 0,5%-os betaxolol oldattal előkezelt macskaszemekén mérhető szemnyomáscsökkentő hatását mutatja.
4. ábra Az ábra a PGF_{2α}-1-izopropil-észter 2 órával előbb, 0,5%-os levobunolol oldattal előkezelt macskaszemekén mérhető szemnyomáscsökkentő hatását mutatja.

A találmány szerinti megoldás részletes kifejtése

A találmány tárgya gyógyászati készítmény, szem belső nyomásának csökkentésére és a csökkentett nyomás fenntartására, amely készítmény egy béta-adrenerg blokkoló és egy A, E vagy F típusú prosztaglandin keverékének belső szemnyomás csökkentésében hatékony mennyiségét oftalmikusan kompatibilis hordozóban tartalmazza.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazott adrenerg blokkoló béta-blokkoló. A jelenleg előnyösnek tartott béta-blokkolók vagy béta-adrenerg blokkolók sorrendben a következők: timolol-maleát, betaxolol-hidroklorid és levobunolol-hidroklorid. A találmány szerinti készítményekben alkalmazott A, E vagy F típusú prosztaglandinok közül jelenleg a PGF_{2α}-t és a PGF_{2α}-származékokat, különösen pedig a PGF_{2α}-1-izopropil-észtert tartjuk előnyösnek.

- 5
 - 10
 - 15
- Továbbá, a béta-adrenerg blokkolók széles koncentrációtartományban alkalmazhatók a találmány szerinti készítményekben. Mindazonáltal a keverékben a béta-blokkoló mennyisége előnyösen 0,01 µg és 100 µg közötti, előnyösebben pedig körülbelül 5 µg és 500 µg közötti.

A keverékben jelenlévő prosztaglandin jelenleg előnyösnek tartott hatásos mennyisége 0,01 µg és 1000 µg közötti, előnyösebben pedig 0,1 µg és 50 µg közötti.

- 20
 - 25
- Az oftalmikusan kompatibilis hordozó lehet bármely közismert hordozó. Jelenleg a találmány szerinti készítmények vonatkozásában a vizes oldatokat tartjuk előnyösnek, mint például az oftalmikusan kompatibilis tartósítószer, felületaktív anyagot és viszkozitást növelő hatóanyagot – például vízdoldható polimert – tartalmazó sóoldatot. A találmány egyik előnyös megvalósítási módja szerint a hatóanyag-keverék fel van oldva az oftalmikusan kompatibilis hordozóban.

- 30
 - 35
- A találmány szerinti készítmények különböző kezelési eljárások alapján alkalmazhatók a kezelt személy okuláris hipertenziójának vagy glaukómájának kezelésére. A találmány szerinti megoldás egyik előnyös megvalósítási módja szerint a készítményt periodikusan érintkezésbe hozzuk a szem felszínével, azaz a korneával, előnyösen legalább naponta, hogy a belső szemnyomást csökkentjük és a csökkentett szemnyomást fenntartsuk.

Kifejezetten a találmány tárgyát képezi egy gyógyászati készítmény okuláris hipertenzió vagy glaukóma helyi kezelésére, amely levobunolol-hidroklorid és PGF_{2α}-1-izopropil-észter keverékének belső szemnyomás csökkentésében hatásos mennyiségét oftalmikusan kompatibilis hordozóban oldva tartalmazza.

Kísérleti eredmények

Anyagok

- 45
 - 50
- A találmány szerinti megoldás kidolgozásához használt következő anyagok kereskedelmi forrásokból beszerezhetők: timolol-maleát (TimopticTM néven a Merck and Co. Inc., West Point, PA Merck Sharp & Dohme nevű leányvállalatától), betaxolol-hidroklorid (Betoptic néven az Alcon Laboratoriestől, Fort Worth, Texas) és a levobunolol-HCl (BetaganTM néven az Allergan America-tól, Hormigueros, Puerto Rico).

Az alkalmazott eljárás

- 55
 - 60
- Olyan idomított aneszteziálatlan (1,5–3 kg-os) macskákat használtunk minden kísérlethez, melyekről biomikroszkópos vizsgálat során kiderült, hogy olyan szemgyulladást hordoznak, mint az első kamra gyulladás vagy a celluláris invázió. Minden kísérletsorozat-

ban 8 macskát használtunk. A belső szemnyomást („intraocular pressure”: IOP) Alcon gyártmányú, lebegő hegyű („floating tip”) applanációs feumatonográf-fal mértük. A pupilla vízszintes szélességét milliméter beosztású pupillamérővel állapítottuk meg. Az IOP és pupillaszélesség értékeket megmértük a hatóanyag alkalmazása előtt és néhány ízben azután is. Az első kamra biomikroszkópos vizsgálatát a PG alkalmazása előtt, valamint 3, 6 és 24 órával azután végeztük el. A $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észtert (pi) a Pharmacia AB-től (Uppsala, Svédország) szereztük be, 0,5% poliszorbát-80-at és 0,01% benzalkónium-kloridot tartalmazó normál sóoldatban oldva. Minden hígítást ebben a törzsolatban végeztünk.

A timolol-maleát port a Merck Sharp & Dohme-től (West Point, PA) szereztük be, és 0,5% poliszorbát-80-at és 0,01% benzalkónium-kloridot tartalmazó normál sóoldatban oldottuk (40 mg/ml-es és 20 mg/ml-es oldatokat készítettünk). A betaxolol-hidroklorid (Betoptic: Alcon, Fort Worth, TX) 0,5% (5 mg/ml) koncentrációban és a levobunolol-hidrokloridot (Betagan: Allergan, Irvine, CA) 0,5% (5 mg/ml) koncentrációban gyógyszer-tárból szereztük be.

A legtöbb kísérletben (melyeket az 1., 3. és 4. ábrán mutatunk be) közvetlenül az IOP alapvonal felvétele és a pupillaátmérő meghatározása után először 25 μl térfogatban egy béta-adrenerg blokkolót (500 μg Betoptic-ot vagy 125 μg Betagan-t) juttattunk az összes macska mindkét szemébe. Két óra elteltével, közvetlenül egy másik IOP- és pupillaátmérő-meghatározása után 0,5 μg (0,002%) pi-t juttattunk 25 μl térfogatban az összes macska egyik szemébe, míg a macskák másik szemébe 25 μl hordozó oldatot juttattunk. Az IOP- és pupillaátmérő-meghatározásokat, valamint az első kamra biomikroszkópos vizsgálatát a fent leírtak szerint végeztük.

Az egyik 8 macskából álló csoport esetén (az eredményeket a 2. ábra mutatja) 4% timolol és 0,004% $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter 1:1 arányú keverékéből alkalmaztunk 25 μl -es alikvotokat melyek 500 μg timololt és 0,5 μg pi-t tartalmaztak dózisonként, minden 25 μl 2%-os timolol (500 μg) oldatban az IOP- és pupillaátmérő-meghatározásokat a fentiek szerint végeztük.

Az eredmények értékelése

A béta-blokkoló timolol-maleát nem gátolta a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter szemnyomáscsökkentő hatását. Amint az a 2. ábrán látható, ha a megfelelő vizes hordozóban készített 2%-os timolololdatot a macskák mindkét szemébe juttattuk, két óra elteltével mindkét szemben kimutatható volt bizonyos belső nyomáscsökkenés. Azokban a szemekben azonban, amelyeket azután 0,5 μl $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észterrel kezeltünk (ami ennél a fajnál a $\text{PGF}_{2\alpha}$ szemnyomáscsökkentő dózisának küszöbértéke), egy órán belül rendkívül szignifikáns további belső szemnyomáscsökkenést tapasztaltunk. A macskák másik szemében, melyeket csak timolollal kezeltünk két órával korábban a belső szemnyomás csak nagyon csekély további csökkenést mutatott az első két órában mérthez képest.

Továbbá, ahogy az a 2. ábrán látható, szignifikáns nyomáscsökkenést tapasztaltunk azokban a macskaszemekben, melyeket mind timolol-maleátot (2,0% végkoncentrációban) mind $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észtert (0,002% végkoncentrációban) tartalmazó hordozó oldat 25 μl -ével kezeltünk, azokhoz a szemekhez képest, amelyeket azonos térfogatú, csak timolol-maleátot tartalmazó oldattal kezeltünk. Meg kell jegyeznünk, hogy a macskák adrenerg receptorai a többi fajéival azonos sajátságúak, ezért a timolol-maleátot ennél a fajnál is adrenerg blokkolóként kell tekinteni. Mindazonáltal közismert, hogy a timolol-maleát macskák esetén kevésbé hatásos szemnyomáscsökkentő szer, mint emberekénél. Ebből következően a timolol és egy PG kombinációjának emberek esetén nagyobb hatása kell hogy legyen, mint macskáknál. Mivel a timolol-maleát emberekben, csakúgy mint macskákban a vizes váladék termelődési sebességének csökkentése révén hat, a PG pedig az uveoszklerális kiáramlás sebességének növelése útján, az említett két hatóanyag együttes hatása legalábbis additív kell hogy legyen, ha csak a timolol nem gátolja a PG-k ciliáris izmokra kifejtett relaxáló hatását.

A betaxolol-hidrokloridot és a levobunolol-hidrokloridot szintén alkalmaztuk a találmány szerinti megoldás kidolgozásakor, 25 μl klinikailag használt Betoptic és Betagen oldat adagolásával. Amint az a 3. és 4. ábrán látható, sem a betaxolol-hidroklorid, sem a levobunolol-hidroklorid nem gátolja a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter szemnyomáscsökkentő hatását. Éppen ezért a levobunolol-hidroklorid feltehetőleg igen alkalmas lesz kombinációs terápiában való alkalmazásra, mivel az ezzel a béta-blokkolóval kezelt szemekben 0,5 μg $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter helyi alkalmazását egy órán belül követően még jelentősebb szemnyomáscsökkenés volt tapasztalható, mint ahogy az ilyen dózis $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter alkalmazása után általában történni szokott. Lásd például az ilyen dózissal alkalmazott $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter által betaxolol-hidrokloriddal előkezelt szemekben kiváltott sokkal kisebb szemnyomáscsökkenési választ (3. ábra), összehasonlítva a levobunolol-hidrokloriddal előkezelt szemekben kiváltott válasszal (4. ábra).

A levobunolol-hidroklorid és a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter közötti pozitív kölcsönhatás arra utal, hogy lehetséges, hogy a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter 0,5 μg alatti dózisban is képes hatékony szemnyomáscsökkentésre. Bár a 0,5 μg is meglehetősen kis dózis $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észterből, ezen dózis további csökkentésének nagy klinikai jelentősége lehet, mivel Alm és Villumssen emberi szemeken folytatott tanulmányai kimutatták, hogy a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter dózisának 2,5 μg -ról 0,5 μg -ra történő csökkentése elégséges a mellékhatások, elsősorban a konjunktivális hiperémia jelentős csökkentéséhez [Proc. of the Int. Soc. for Eye Res., IV. kötet 18, 15, „Seventh International Congress of Eye Research”, Nagoya, Japan (1986)]. Ezért a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter dózisának csökkentése levobunolollal vagy más béta-blokkolóval végzett kombinációs terápia útján jelentősen csökkenteni fogja a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter nemkívánatos mellékhatásait.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati készítmény okuláris hipertenzió vagy glaukóma helyi kezelésére, amely egy béta-adrenerg blokkoló és egy A, E vagy F típusú proszttaglandin keverékének belső szemnyomás csökkentésében hatékony mennyiségét oftalmikusan kompatibilis hordozóban tartalmazza.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely béta-adrenerg blokkolóként timolol-maleátot tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely béta-adrenerg blokkolóként betaxolol-hidrokloridot tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely béta-adrenerg blokkolóként levobunolol-hidrokloridot tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely F-típusú proszttaglandinként proszttaglandin- $F_{2\alpha}$ -t vagy proszttaglandin- $F_{2\alpha}$ -észter tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, amely proszttaglandin- $F_{2\alpha}$ -észterként PGF $_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter tartalmaz.

7. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely a béta-adrenerg blokkolót a keverékben 0,01 μ g és 1000 μ g közötti mennyiségben tartalmazza.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, amely a béta-adrenerg blokkolót a keverékben 0,01 μ g és 50 μ g közötti mennyiségben tartalmazza.

9. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely az A, E vagy F típusú proszttaglandint a keverékben körülbelül 0,01 μ g és 1000 μ g közötti mennyiségben tartalmazza.

10. A 9. igénypont szerinti készítmény, amely az A, E vagy F típusú proszttaglandint a keverékben körülbelül 0,1 μ g és 50 μ g közötti mennyiségben tartalmazza.

11. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely oftalmikusan kompatibilis hordozóként vizes oldatot tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, amely vizes oldatként oftalmikusan kompatibilis tartósítószer, felületaktív anyagot, és viszkozitás növelő hatóanyaga-

got, például vízoldható polimert tartalmazó sóoldatot tartalmaz.

13. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely a keveréket az oftalmikusan kompatibilis hordozóban feloldva tartalmazza.

14. Gyógyászati készítmény okuláris hipertenzió vagy glaukóma helyi kezelésére, amely levobunolol-hidroklorid és PGF $_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter keverékének belső szemnyomás csökkentésében hatásos mennyiségét oftalmikusan kompatibilis hordozóban oldva tartalmazza.

15. Egy béta-adrenerg blokkoló és egy A, E vagy F típusú proszttaglandin alkalmazása okuláris hipertenzió vagy glaukóma helyi kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

16. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a béta-adrenerg blokkoló timolol-maleát.

17. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a béta-adrenerg blokkoló betaxolol-hidroklorid.

18. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a béta-adrenerg blokkoló levobunolol-hidroklorid.

19. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az F-típusú proszttaglandin proszttaglandin- $F_{2\alpha}$ vagy proszttaglandin- $F_{2\alpha}$ -észter.

20. A 19. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a proszttaglandin- $F_{2\alpha}$ -észter PGF $_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter.

21. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a béta-adrenerg blokkoló mennyisége a keverékben 0,01 μ g és 1000 μ g közötti.

22. A 21. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a béta-adrenerg blokkoló mennyisége a keverékben 0,01 μ g és 50 μ g közötti.

23. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az A, E vagy F típusú proszttaglandin mennyisége a keverékben körülbelül 0,01 μ g és 1000 μ g közötti.

24. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az A, E vagy F típusú proszttaglandin mennyisége a keverékben körülbelül 0,01 μ g és 50 μ g közötti.

25. Levobunolol-hidroklorid és PGF $_{2\alpha}$ -1-izopropil-észter alkalmazása okuláris hipertenzió vagy glaukóma helyi kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

HU 211 835 A9
Int. Cl.⁶: A 61 K 31/557

HU 211 835 A9
Int. Cl.⁶: A 61 K 31/557

HU 211 835 A9
Int. Cl.⁶: A 61 K 31/557

HU 211 835 A9
Int. Cl.⁶: A 61 K 31/557

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Gyurcsikné Philipp Clarisse osztályvezető
ARCANUM Databases – BUDAPEST