



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 265 166**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/557 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **98945530 .8**

(86) Fecha de presentación : **30.09.1998**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0979652**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2000**

(54) Título: **Composición para tratamiento de hipertensión intraocular o glaucoma.**

(30) Prioridad: **13.10.1997 JP 9-278540**

(73) Titular/es: **R-Tech Ueno, Ltd.**
4-8, Koraibashi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0043, JP

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2007

(72) Inventor/es: **Ueno, Ryuji**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2007

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 265 166 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

Composición para tratamiento de hipertensión intraocular o glaucoma.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona una composición para tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma. En particular, la invención proporciona una composición que puede potenciar sinérgicamente el efecto de compuestos conocidos y puede reducir la aparición de efectos secundarios desfavorables.

10 **Técnicas relacionadas**

La isopropil unoprostone (nombre común), un compuesto que se emplea como componente (a) de la presente invención es (+)-isopropil-Z-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-(3-oxodecil)ciclopentil]hept-5-enoato. En la Patente EP-A-0308135 (que corresponde a JP-A-02-108) se describe la actividad hipotensora ocular de este compuesto. El Latanoprost (nombre común), un compuesto que se utiliza como un componente (b) de la presente invención es (+)-isopropil-Z-7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-heptenoato. En EP-A-0364417 (que corresponde a JP-A-03-501025) se describe la actividad hipotensora ocular de este compuesto.

20 Sin embargo, ninguna de las técnicas anteriores señala que en la administración combinada de los componentes (a) y (b) de la presente invención, el efecto puede incrementarse sinérgicamente, ni que pueden reducirse los efectos secundarios adversos por la combinación.

25 **Compendio de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma, especialmente una composición que puede proporcionar un efecto sinérgico y reducir efectos secundarios adversos.

30 Durante un estudio exhaustivo sobre la posibilidad de mejorar el efecto por combinación del componente (a) de la presente invención con una diversidad de compuestos, el autor de la presente invención encontró que se puede potenciar sinérgicamente el efecto por combinación con el componente (b) de la presente invención, y que se pueden reducir los efectos secundarios adversos por tal administración. Según esto, la presente invención proporciona una composición útil para el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma que comprende: (a) isopropil unoprostone, y (b) Latanoprost.

35 La isopropil unoprostone (nombre común), el compuesto utilizado para el componente (a) es (+)-isopropil-Z-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-(3-oxodecil)ciclopentil]hept-5-enoato. Este compuesto tiene actividad hipotensora ocular, y es diferente de PGs naturales, no induce aumento transitorio de la presión intraocular. Por tanto, la composición de la presente invención se puede aplicar para el tratamiento de varias enfermedades y estados en los que se deseé la reducción de presión intraocular, por ejemplo glaucoma, hipertensión ocular y otras enfermedades a las que acompaña la presión intraocular incrementada. El término "tratamiento" o "tratar" en esta memoria descriptiva y reivindicaciones se refiere a cualquier medio de control, incluyendo la prevención o curado de la enfermedad, alivio del estado patológico y detención del desarrollo de este estado.

40 45 El Latanoprost (nombre común), compuesto utilizado como componente (b) de la presente invención, es (+)-isopropil-Z-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-heptenoato. Este compuesto se conoce por tener actividad hipotensora ocular, y también por tener algunos efectos secundarios adversos tales como el aumento transitorio de la presión intraocular, hiperemia de la conjuntiva, irritación ocular y pigmentación del iris.

50 55 Según la presente invención, la administración combinada del componente (a) y (b) proporciona un efecto sinérgico. Es decir, dado que la combinación potencia los efectos deseados de cada uno de los componentes (a) y (b) sinérgicamente, la dosis de cada componente puede disminuir, y por tanto reducirse eficazmente los efectos secundarios adversos de cada componente.

En la presente composición, no está limitada la relación de (a):b) pero en general es de aproximadamente 1:0,005-1:2, preferiblemente aproximadamente 1:0,01-1.

60 65 La dosis de cada componente en la presente composición puede variar dependiendo del estado del paciente que se está tratando, de la gravedad de su estado, del objeto del tratamiento, del diagnóstico hecho por el doctor, y de la cantidad total que se administra. Típicamente, la cantidad de componente (a) en la composición es de aproximadamente 0,005-2% en peso, preferiblemente, 0,01-1% en peso. La cantidad de componente (b) en la composición es de aproximadamente 0,0001-2% en peso, preferiblemente 0,0005-1% en peso. Los componentes (a) y (b) se pueden administrar o simultáneamente o individualmente.

La composición de la presente invención se puede formular para contener los dos componentes (a) y (b) en una forma de dosificación unitaria, o puede consistir en un envase con unidades de dosificación separadas que contengan

cada una un componente por separado. La composición de la presente invención puede contener además cualquier compuesto convencional utilizado en composiciones oftalmológicas tales como un vehículo o substancia auxiliar.

La composición de la presente invención puede formularse como líquido tal como solución, emulsión y suspensión, 5 o como semisólido tales como gel o pomada oftálmica.

Entre los ejemplos de diluyente para una solución o suspensión acuosa se incluye agua destilada y solución salina fisiológica. Entre los ejemplos de diluyente para una solución o suspensión no acuosa se incluyen aceite vegetal, parafina líquida, aceite mineral, propilen glicol y p-octildodecanol y similares.

10 Además, la presente composición puede contener agentes isotónicos, tales como cloruro de sodio, ácido bórico y citrato de sodio para hacerla isotónica con el fluido lagrimal, y agentes tampón, tales como tampón borato y tampón fosfato para mantener el pH a aproximadamente 5,0 a 8,0. Además, la composición puede contener agentes estabilizantes tales como sulfato de sodio y etilen glicol, agentes quelantes tales como edetato de sodio, agentes espesantes tales como glicerina, carboximeticelulosa y polímero carboxivinílico, y conservantes tales como metil parabeno, propil parabeno. Los ingredientes se esterilizan, por ejemplo, por hacerlos pasar a través de un filtro bacteriano o por calor.

20 La pomada oftálmica puede contener vaselina, Zelen 50, Plastibase o Macrogol como componentes base y un agente superficialmente activo para incrementar la hidrofilicidad. Además, la composición puede contener agentes de gelificación tales como carboximeticelulosa, metilcelulosa, polímero carboxivinílico, también.

25 Además, la composición de la presente invención puede contener antibióticos tales como cloramfenicol y penicilina para prevenir o tratar la infección bacteriana.

25 La presente invención proporciona además la utilización de (a) isopropil unoprostone y (b) Latanoprost para la fabricación de una composición farmacéutica para tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 (A) muestra el curso en el tiempo de la presión intraocular que sigue a una sola instilación de gotas para los ojos de isopropil unoprostone al 0,06%.

35 La Figura 1(B) muestra el curso en el tiempo de la presión intraocular seguido de una sola instilación de gotas para los ojos de Latanoprost al 0,003% a las 10 de la mañana.

La Figura 1(C) muestra el curso en el tiempo de la presión intraocular seguido de una sola instilación de gotas para los ojos de Latanoprost al 0,003% a la hora 22.

40 La Figura 1(D) muestra el curso en el tiempo de la presión intraocular a continuación de la instilación combinada de 0,003% de gotas para ojos de Latanoprost al 0,003% a la hora 22 e isopropil unoprostone al 0,06% 12 horas después.

El mejor modo de realización de la presente invención

45 La presente invención se ilustra a continuación con más detalle con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo de ensayo

50 1. *Substancia de ensayo*
Con el fin de estudiar el efecto de hipotensión ocular de la administración combinada de isopropil unoprostone y Latanoprost, se prepararon por separado gotas de ojos de isopropil unoprostone al 0,06% y gotas de ojos de Latanoprost al 0,003%. Cada concentración de los ingredientes activos es aproximadamente la mitad de la composición clínica convencional.

2. *Animal de ensayo*

60 Se utilizaron monos cinomolgus macho normales (peso corporal 4,5-6,5 kg) que tenían buena salud y buen estado de los ojos, previamente.

3. *Esquema de administración*

65 Se les administró tópicamente a los respectivos monos gotas de ojos de unoprostone y gotas de ojos de Latanoprost por medio de una micropipeta (Gilson) en una cantidad de 30 μ l en cada ojo a las 10 de la mañana. Para uso clínico, el Latanoprost estaba destinado a ser administrado directamente una vez al día por la noche y se había señalado, basándose en el examen a un grupo de voluntarios normales, que el decrecimiento máximo de la presión intraocular

ES 2 265 166 T3

tendría lugar aproximadamente 12 horas después de la administración. Por eso, en este ejemplo se determinó también el efecto de las gotas para ojos de Latanoprost sobre la presión intraocular cuando se administraban a la hora 22. Para la administración combinada de isopropil unoprostone y Latanoprost, se administraron gotas de ojos de Latanoprost a la hora 22 y luego gotas de ojos de isopropil unoprostone a las 10 de la mañana siguiente, es decir 12 horas después de la administración de Latanoprost.

4. *Medida de la presión intraocular*

Los monos se anestesiaron intramuscularmente con 5,0-7,5 mg/kg de Ketamin (Sankyo Pharmaceuticals Co., Ltd. 10) Se determinó el curso en el tiempo de la presión intraocular bajo anestesia tópica por aplicación de gotas de hidrocloruro de oxibuprocaina (Santen Pharmaceutical Co. Ltd.) a los ojos por medio de pneumatonografo de aplanación (Nippon Alcon).

5. *Resultados*

15 Cambios en la presión intraocular (Δ IOP), de cada grupo de administración, de la presión determinada antes de la administración, que se muestran en las Figuras 1(A)-(D).

20 La administración ocular única de gotas de ojos de isopropil unoprostone al 0,06% no presentó cambio significativo en la presión intraocular (IOP) cuando se compara con el grupo de control (sin tratamiento) (Figura 1(A)).

25 La administración ocular única de Latanoprost al 0,003% a las 10 de la mañana (Figura 1(B)) y a la hora 22 (Figura 1(C)) no presenta ningún cambio significativo en la IOP cuando se compara con el grupo de control (grupo sin tratamiento).

30 Por el contrario, cuando se administraron las gotas de ojos de Latanoprost al 0,003% a la hora 22 y gotas de ojos de isopropil unoprostone al 0,06% a las 10 de la mañana siguiente, es decir 12 horas después de la administración de Latanoprost (administración combinada), la combinación mostró una reducción significativa de la IOP comparando con la de los grupos de control (sin tratamiento), la administración una vez de isopropil unoprostone y la administración una vez de Latanoprost (Fig. 1 (D)).

35 De los resultados anteriores, se deduce que la administración combinada de isopropil unoprostone y Latanoprost reduce sinérgicamente la presión intraocular.

40 A la vista de los resultados anteriores puede decirse que se obtendrá un efecto hipotensor ocular sinérgico por combinación del componente (a) y el componente (b).

Aplicabilidad industrial

45 La presente invención es útil para el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma.

50

55

60

65

ES 2 265 166 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma, que comprende: (a) isopropil unoprostanona y (b) Latanoprost.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, donde la citada isopropil unoprostanona (a) y el Latanoprost (b) están contenidos en una forma de dosificación unitaria.
- 15 3. La composición según la reivindicación 1, donde la citada isopropil unoprostanona (a) y el Latanoprost (b) están contenidos en unidades de dosis separadas respectivamente.
- 20 4. Utilización de isopropil unoprostanona (a) y Latanoprost (b) para manufactura de una composición farmacéutica para tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma.
5. La utilización según la reivindicación 4, donde la citada composición farmacéutica contiene (a) isopropil unoprostanona y (b) Latanoprost en una forma de dosificación unitaria.
6. La utilización según la reivindicación 4, donde la citada composición farmacéutica contiene (a) isopropil unoprostanona y (b) Latanoprost en unidades de dosificación separadas, respectivamente.

25

30

35

40

45

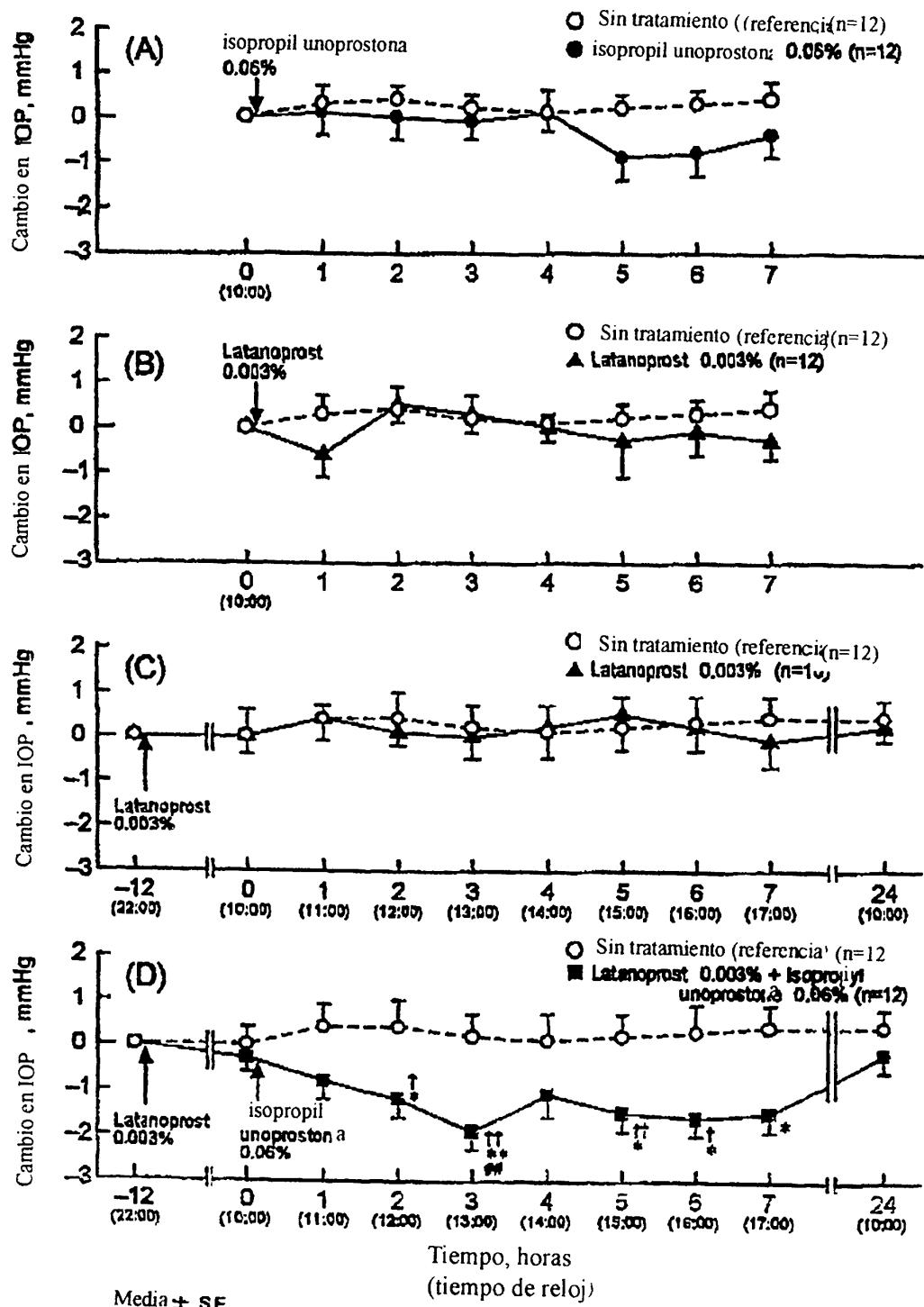
50

55

60

65

Fig. 1



* p<0.05, ** p<0.01 : Comparado con el grupo sin tratamiento [referencia] (ensayo t de Student)

p<0.01 : Comparado con el grupo de isopropil unoprostone de Fig.1 (A) Ensayo t de Student

† p<0.05, †† p<0.01 : Comparado con el grupo de latanoprost en Fig.1 (C) (ensayo t Student)