

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043581**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |   |   |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента<br/><b>2023.06.02</b></p> <p>(21) Номер заявки<br/><b>202091523</b></p> <p>(22) Дата подачи заявки<br/><b>2018.12.20</b></p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/335</i> (2006.01)<br/><i>A61K 9/06</i> (2006.01)<br/><i>A61K 9/08</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/138</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/343</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/353</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/4704</i> (2006.01)<br/><i>A61K 31/5377</i> (2006.01)<br/><i>A61K 45/00</i> (2006.01)<br/><i>A61P 27/02</i> (2006.01)<br/><i>A61P 27/06</i> (2006.01)<br/><i>A61P 43/00</i> (2006.01)<br/><i>C07D 313/06</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АГЕНТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ, СОДЕРЖАЩИЙ АГОНИСТ FR-РЕЦЕПТОРОВ И β-БЛОКАТОР**

- |   |                                    |
|---|------------------------------------|
| <p>(31) <b>2017-244573</b></p> <p>(32) <b>2017.12.21</b></p> <p>(33) <b>JP</b></p> <p>(43) <b>2020.09.10</b></p> <p>(86) <b>PCT/JP2018/047102</b></p> <p>(87) <b>WO 2019/124523 2019.06.27</b></p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br/><b>ОНО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.<br/>(JP)</b></p> <p>(72) Изобретатель:<br/><b>Ямане Синсаку, Накаяма Сатоси,<br/>Нагаи Кадзүфуми, Мориюки Кадзүми,<br/>Каракава Томохиро (JP)</b></p> <p>(74) Представитель:<br/><b>Медведев В.Н. (RU)</b></p> | <p>(56) <b>WO-A1-201113651</b></p> |
|---|------------------------------------|

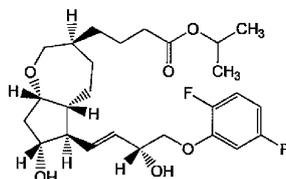
(57) Разработана эффективная терапия глаукомы, осуществляемая с помощью лекарства. Комбинация по изобретению, в частности комбинация 2-пропанол 4-{{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноата и β-блокатора полезна в качестве средства для лечения глаукомы, поскольку такая комбинация усиливает снижение внутриглазного давления по сравнению с введением каждого препарата по отдельности и имеет эффект продления действия, снижающего внутриглазное давление.

**043581 B1**

**043581 B1**

### Уровень техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в одном варианте осуществления относится к терапевтическому средству от глаукомы, содержащему агонист FP-рецепторов в качестве активного ингредиента, адаптированного для введения в комбинации с  $\beta$ -блокатором, где агонист FP-рецепторов представляет собой соединение, представленное следующей формулой:



где все символы имеют такие же значения, как те, которые описаны ниже.

### Введение

Глаукома является заболеванием глаз, характеризующимся нарушением зрительной функции, вызывающим временные или постоянные дефекты поля зрения и сниженную остроту зрения. Водянистая влага накапливается из-за нарушения циркуляции таковой и внутриглазное давление постоянно увеличивается, что приводит к сдавливанию зрительного нерва. При лечении глаукомы эффективным способом является снижение внутриглазного давления, например, методами медикаментозной терапии (глазные капли, медицина внутренних органов и инфузионное лечение), лазеротерапии и хирургической терапии направленными на снижение внутриглазного давления.

Агонист FP-рецепторов, используемый в качестве активного ингредиента в настоящем изобретении, известен как лекарственное средство, используемое в качестве агента для предотвращения и/или лечения глазных заболеваний и тому подобного (см. патентную литературу 1). Среди прочих, 2-пропанол 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат известен как Сепетапрост (международное непатентованное название) (которое в дальнейшем в данном изобретении иногда сокращенно обозначается как соединение А), который в настоящее время разрабатывается в качестве терапевтического средства от глаукомы.

По месту локализации глаукомы обычно применяется комбинация коммерчески доступных препаратов с различными механизмами снижения внутриглазного давления, например, Халасом (зарегистрированная торговая марка), комбинированные глазные капли (комбинация латанопроста и тимолола малеата), Тарсом (зарегистрированный товарный знак), комбинированные глазные капли (комбинация тафлупроста с тимолола малеатом) и тому подобное.

С другой стороны, патентная литература 1 описывает соединение А в качестве примера 16 (25), а  $\beta$ -блокаторы описаны в качестве примера других лекарств, служащих для дополнения и/или усиления профилактических и/или терапевтических эффектов при лечении глаукомы соединением А и подобными таковому.

### Список литературы

Патентная литература 1: WO 2011/013651.

### Сущность изобретения

Техническая задача.

Задачей настоящего изобретения является нахождение эффективной терапии глаукомы и предоставление лекарственного средства.

Решение задачи.

Авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования для достижения поставленной задачи и в результате обнаружили, что эта задача может быть решена путем комбинации агониста FP-рецепторов и  $\beta$ -блокатора (в дальнейшем, таковое иногда сокращенно обозначено как комбинация по настоящему изобретению),

Настоящее изобретение предоставляет, например, следующие варианты осуществления.

Варианты осуществления включают в себя:

[1] средство для лечения глаукомы или глазной гипертензии, содержащее агонист FP-рецепторов в качестве активного ингредиента, адаптированный для введения в комбинации с  $\beta$ -блокатором или фармацевтически приемлемой солью такового, где агонист FP-рецепторов представляет собой 2-пропанол 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат;

[2] средство по указанному выше пункту [1], где  $\beta$ -блокатор представляет собой тимолол, картеолол, левобунолол, бетаксолол, нипрадилол или бифунолол;

[3] средство по вышеуказанным пунктам [1] или [2], где  $\beta$ -блокатор представляет собой тимолол;

[4] средство по любому из указанных выше пунктов [1]-[3], где  $\beta$ -блокатор или его фармацевтически приемлемая соль и 2-пропанол 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат вводятся по-отдельности или одновременно;

[5] фармацевтическая композиция для лечения глаукомы или глазной гипертензии, содержащая 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат и β-блокатор или фармацевтически приемлемая соль такового, адаптированная для введения в комбинации;

[6] фармацевтическая композиция по указанному выше пункту [5], где β-блокатор представляет собой тимолол, картеолол, левобунолол, бетаксоллол, нипрадилол или бетаулолол;

[7] фармацевтическая композиция по указанным выше пунктам [5] или [6], где β-блокатор представляет собой тимолол;

[8] фармацевтическая композиция по любому из указанных выше пунктов [5]-[7], которая представляет собой глазные капли или глазную мазь;

[9] фармацевтическая композиция по любому из указанных выше пунктов [5]-[8], которая является препаратом, составленным для нужд пациента;

[10] способ лечения глаукомы или глазной гипертензии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении глаукомы или глазной гипертензии, эффективного количества 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноата и β-блокатора или фармацевтически приемлемой соли, по отдельности или одновременно;

[11] способ лечения глаукомы или глазной гипертензии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении глаукомы или глазной гипертензии, эффективного количества 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноата, дополнительно включающий введение эффективного количества β-блокатора или фармацевтически приемлемой соли такового;

[12] 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат, который используется для лечения глаукомы или глазной гипертензии в сочетании с β-блокатором или фармацевтически приемлемой солью такового;

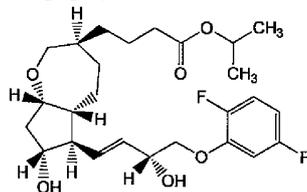
[13] применение 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноата для изготовления средства для лечения глаукомы или глазной гипертензии, адаптированного для введения в комбинации с β-блокатором или с фармацевтически приемлемой солью такового; и тому подобное. Полезность изобретения.

Комбинация по настоящему изобретению полезна в качестве средства для лечения глаукомы, поскольку такая комбинация усиливает действие по снижению внутриглазного давления по сравнению с введением каждого лекарственного средства по отдельности и обладает эффектом поддержания действия по снижению внутриглазного давления.

#### Описание вариантов осуществления изобретения

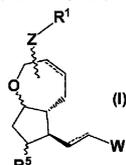
(1) агонист FP-рецепторов.

В одном из вариантов осуществления в качестве агониста FP-рецепторов, используемого в комбинации по настоящему изобретению, 2-пропанол 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил}бутаноат, представленный следующей формулой, описанной в WO 2011/013651:



упоминается.

Кроме того, в другом варианте осуществления агониста FP-рецепторов, упоминается соединение, представленное общей формулой (I), описанное в WO 2011/013651:



где все символы имеют то же значение, что и символы, описанные в WO 2011/013651, а также упоминается его соль, сольват или пролекарство.

В настоящее изобретение включены все изомеры, если не указано иное. Например, алкильные группы могут включать линейные и разветвленные группы. Кроме того, геометрические изомеры, возникающие вследствие двойной связи, наличия кольца, конденсированного кольца (E-форма, Z-форма, цис-

форма, транс-форма), оптические изомеры, возможные вследствие присутствия асимметричного атома углерода и т.п. (конфигурации R и S,  $\alpha$ - и  $\beta$ -конфигурации, энантиомеры, диастереомеры), оптически активные вещества, обладающие оптической активностью (D-форма, L-форма, d-форма, l-форма), полярные вещества, полученные в результате хроматографического разделения (высокополярные вещества, низкополярные вещества), равновесные смеси изомеров, ротамеры, и смеси таковых в любой пропорции, а также рацемические смеси целиком включены в настоящее изобретение. Кроме того, все изомеры, образующиеся посредством таутомерии также включены в настоящее изобретение.

Кроме того, оптические изомеры в настоящем изобретении могут включать не только изомеры с 100% чистотой, но также и оптические изомеры с чистотой менее 50%.

Соединение А может быть получено в соответствии с примером 1 → примером 2 → примером 3 → примером 4 → примером 5 → примером 6 → примером 7 → примером 8 → примером 8 → примером 9 → примером 10 (1) → примером 11 → примером 12 → примером 13 → примером 14 → примером 15 → примером 16 (25), описанными в WO 2011/013651.

Доза соединения А, используемого в комбинации по настоящему изобретению, варьируется в зависимости от возраста, массы тела, симптомов, терапевтического эффекта, способа введения, времени лечения и тому подобного. Например, в случае глазных капель, единичная доза, от одной до нескольких капель на дозу, имеющая концентрацию предпочтительно от 0,000001 до 5, и более предпочтительно от 0,00001 до 0,05% (вес./об.), может быть закапана в глаза от одного до нескольких раз (например, от 1 до 8 раз) в день на взрослого. Кроме того, в случае глазной мази, глазная мазь, имеющая концентрацию соединения А предпочтительно от 0,000001 до 5, более предпочтительно от 0,00001 до 0,05% (вес./вес.), может применяться от одного до нескольких раз (например, от 1 до 4 раз) в день.

## (2) $\beta$ -блокатор.

В настоящем изобретении  $\beta$ -блокатор конкретно не ограничен, при условии, что  $\beta$ -блокатор представляет собой лекарственное средство, блокирующее любой из  $\beta$ -адренергических рецепторов, то есть блокирующее каждый из  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- и  $\beta$ 3-рецепторов множества адренергических рецепторов симпатических нервов, которое используется для лечения глаукомы. Например, в этом контексте могут быть упомянуты тимолол, картолол, левобунолол, бетаксоллол, нипрадилол, бемунолол или фармацевтически приемлемые соли таковых. Из всего списка тимолол малеат является предпочтительным.

Доза  $\beta$ -блокатора, используемого в комбинации по настоящему изобретению, варьируется в зависимости от возраста, массы тела, симптома, терапевтического эффекта, способа введения, времени лечения и тому подобного, но может быть применена доза, утвержденная в производстве в качестве лекарственного средства или доза ниже заявленной. По изобретению, дозы тимолола включают дозы от 0,1 до 0,5, предпочтительно от 0,25 до 0,5% (вес./об.). По изобретению, конкретные дозы картеолола включают от 0,1 до 2, предпочтительно от 1 до 2% (вес./об.). Конкретные дозы для левобунолола включают от 0,1 до 0,5, предпочтительно от 0,25 до 0,5% (вес./об.). Конкретные дозы для бетаксоллола включают дозы от 0,1 до 0,5, предпочтительно от 0,25 до 0,5% (вес./об.). Конкретные дозы нипрадилола включают дозы от 0,1 до 0,25, предпочтительно 0,25% (вес./об.). Конкретные дозы для бемунолола включают дозы от 0,1 до 0,25, предпочтительно 0,25% (вес./об.).

В настоящем изобретении соль предпочтительно представляет собой фармацевтически приемлемую соль и предпочтительно является водорастворимой солью. Примеры фармацевтически приемлемой соли включают соли щелочных металлов (калия, натрия и тому подобных), соли щелочноземельных металлов (кальция, магния и тому подобных), соли аммония, соли фармацевтически приемлемых органических аминов (таких как тетраметиламмоний, триэтиламин, метиламин, диметиламин, циклопентиламин, бензиламин, фенетиламин, пиперидин, моноэтанолламин, диэтанолламин, трис(гидроксиэтил)аминометан, лизин, аргинин, N-метил-D-глюкамин и т.п.), кислотно-аддитивные соли (гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, фосфат, нитрат и тому подобное), соли органических кислот (ацетат, трифторацетат, лактат, тартрат, оксалат, фумарат, малеат, бензоат, цитрат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, толуолсульфонат изетионат, глюкуронат, глюконат и т.п.) и тому подобное.

Поскольку все описанные выше  $\beta$ -блокаторы представляют собой коммерчески доступные соединения, их токсичность является достаточно низкой, и их можно безопасно использовать в качестве лекарственных средств.

Поскольку комбинация по настоящему изобретению используется для лечения глаукомы или глазной гипертензии, то оба агента, как агонист FP-рецепторов, так и  $\beta$ -блокатор предпочтительно находятся в дозированных формах, подходящих для лечения заболеваний, например, в форме глазных капель, глазной мази и тому подобной. Каждый из агентов может быть представлен отдельной лекарственной формой. Кроме того, комбинация по настоящему изобретению может представлять собой как отдельные препараты, так и составные средства, содержащие оба агента в соответствующих количествах, например, комбинированные глазные капли и комбинированные глазные мази, что являются предпочтительным с точки зрения соответствия нормам лекарственных препаратов.

Вариации комбинаций по настоящему изобретению, когда агонист FP-рецепторов и  $\beta$ -блокатор ис-

пользуются в отдельных препаратах, включают одновременное введение и введение с разницей во времени. Помимо этого, введение с разницей во времени означает, что агонист FP-рецепторов и  $\beta$ -блокатор вводят раздельно в определенный интервал времени. Относительно порядка введения, агонист FP-рецепторов может быть введен первым, а  $\beta$ -блокатор может быть введен позже, или  $\beta$ -блокатор может быть введен первым, а агонист FP-рецепторов может быть введен позже.

Глазные капли и глазные мази, используемые в комбинациях по настоящему изобретению, могут быть составлены с использованием рутинно используемых методик. Например, в случае глазных капель изотонирующий агент, буферный агент, агент, корректирующий pH, солибилизирующий агент, загуститель, стабилизатор, консервант и тому подобные можно добавлять соответствующим образом в качестве добавок. Кроме того, стабильные глазные капли можно получить, добавляя агент, регулирующий pH, загуститель, диспергирующий агент и тому подобные и суспендируя лекарственное средство.

Токсичность.

Токсичность комбинации по настоящему изобретению является достаточно низкой, и комбинацию по настоящему изобретению можно безопасно использовать в качестве лекарственного средства.

Применение в медицине.

Один из вариантов заболеваний, которое лечится комбинацией по настоящему изобретению, включает глаукому и глазную гипертензию. Примеры глаукомы включают острую закрытоугольную глаукому, хроническую закрытоугольную глаукому, вторичную закрытоугольную глаукому, первичную открытоугольную глаукому, вторичную открытоугольную глаукому, врожденную глаукому, глаукому с нормальным глазным давлением и глаукому с гиперсекрецией водянистой влаги.

В настоящем изобретении комбинацию по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с другим средством для лечения глаукомы с целью: (1) комплементации и/или усиления терапевтических эффектов; (2) улучшения кинетики и поглощения со снижением дозы; и/или (3) смягчения побочных эффектов.

В настоящем изобретении другим агентом для лечения глаукомы может быть любой известный агент. Примеры другого агента для лечения глаукомы включают симпатический агент (агонист  $\alpha_2$ : например, гидрохлорид апраклонидина и тому подобное, агонист  $\beta_2$ : например, гидрохлорид дипивефрина и тому подобное), парасимпатомиметический агент (например, гидрохлорид пилокарпина, карбахол, демекариум, эхотиофат или дистигмин бромид и тому подобное), симпатический ингибитор ( $\alpha_1$ -блокатор: например, гидрохлорид бунаazosина и тому подобное), препарат простагландина (например, изопропил унопростон, латанопроп, биматопроп, травопроп, агонист EP2, агонист EP4 или агонист DP и т.п.), ингибитор ангидразы карбоновой кислоты (например, ацетазоламид, диклофенамид, метазоламид, дорзоламид гидрохлорид или бринзоламид и тому подобное), гиперосмотический агент (например, глицерин, комбинированный препарат глицерина и фруктозы или изосорбида и тому подобное), ROCK (Rhoкиназа) (например, Y-27632 и тому подобное) и антагонист NMDA.

Примеры.

Далее настоящее изобретение будет описано конкретно со ссылкой на пример, однако настоящее изобретение примерами не ограничено.

Использовался 2-пропанол 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2H-циклопента[b]оксепин-3-ил]бутаноат (соединение А). Соединение А может быть получено известным способом. Например, соединение А может быть получено в соответствии с примером 1 → примером 2 → примером 3 → примером 4 → примером 5 → примером 6 → примером 7 → примером 7 → примером 8 → примером 9 → примером 10 (1) → примером 11 → примером 12 → примером 13 → примером 14 → примером 15 → примером 16 (25), описанными в WO 2011/013651.

Биологический пример 1: действие, направленное на снижение внутриглазного давления.

В качестве тестируемых веществ использовали соединение А и  $\beta$ -блокатор. Соединение А изготавливали в растворе 3 мкг/мл с использованием носителя (водный раствор, содержащий 0,3 мас/об.% цитрата натрия, 0,5 мас/об.% полисорбата 80 и 0,8 мас/об.% хлорида натрия). Тимолол (коммерческое наименование: Тимоптол, зарегистрированный товарный знак) в виде 0,5% офтальмологического раствора, Santen Pharmaceutical Co., Ltd. использовали в качестве  $\beta$ -блокатора.

Приблизительно за час до введения носителя и тестируемого вещества собакам-самцам (TOYO Beagle, от 16 до 42 месяцев в начале исследования), прошедшим достаточную предварительную акклиматизацию, измеряли внутриглазное давление в обоих глазах и данное внутриглазное давление устанавливали в качестве значения внутриглазного давления до инстилляций (введения по каплям). После этого тестируемое вещество или носитель вводили путем инстилляций в обработанные глаза в количестве 30 мкл на каждый, и внутриглазное давление в каждом глазу измеряли через 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения. Внутриглазное давление измеряли с помощью пневматического аппланационного тонометра (Model 30 Classic, Reichert, Inc.) под местной анестезией после инстилляций 0,4% гидрохлорида оксибупрокаина (0,4% офтальмологический раствор Venoxil (зарегистрированный товарный знак, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), являющегося местным анестетиком. Измерение проводили до тех пор, пока не было получено стабильного значения три раза подряд (разница между непрерывно полученными измеренными значе-

ниями находилась в пределах 0,5 мм рт.ст.). Среднее трех полученных измеренных значений определялось как значение внутриглазного давления (в мм рт.ст.) и записывалось с точностью до десятых долей.

Значение, полученное путем вычитания значения внутриглазного давления в каждой точке времени из значения внутриглазного давления перед введением испытуемого вещества и носителя, обозначали как ширину снижения внутриглазного давления и среднее значение ширины снижения внутриглазного давления каждого индивидуума в каждой точке времени, было обозначено в качестве средней ширины снижения внутриглазного давления. Максимальное значение средней ширины снижения внутриглазного давления в каждой точке времени обозначали как максимальную ширину снижения внутриглазного давления. Помимо этого, средняя ширина снижения внутриглазного давления через 24 ч после введения препарата была обозначена как ширина снижения внутриглазного давления через 24 ч после введения. Результаты показаны в таблице. Между тем, в случае, если в названии группы присутствуют оба названия препарата, то порядок написания определяет порядок их введения. Например, группа соединения А - тимолол означает, что первым вводили соединение А, а затем тимолол вводили в тот же глаз.

Название группы	Количество тестов	Максимальная ширина снижения внутриглазного давления (мм рт.ст. $\pm$ S.E.)	Ширина снижения внутриглазного давления через 24 ч после введения (мм рт.ст. $\pm$ S.E.)	Время после введения, проявляющее максимальное снижение внутриглазного давления (ч)
Носитель	8	0.7 $\pm$ 0.48	0.4 $\pm$ 0.58	6
Носитель - тимолол	8	2.7 $\pm$ 0.56	0.0 $\pm$ 0.56	2
Соединение А - носитель	8	5.8 $\pm$ 0.35	3.5 $\pm$ 0.75	6
Соединение А - тимолол	8	7.0 $\pm$ 0.52	4.8 $\pm$ 0.34	8
Тимолол - соединение А	8	7.1 $\pm$ 0.58	4.7 $\pm$ 0.57	8

В результате было обнаружено, что совместное использование соединения А и тимолола, независимо от порядка введения, демонстрировало более сильное действие по снижению внутриглазного давления по сравнению с использованием каждого средства по отдельности. Кроме того, было обнаружено, что при совместном применении соединения А и тимолола наблюдается снижение внутриглазного давления на период до 24 ч после введения, причем период максимально сниженного внутриглазного давления был больше, чем при введении каждого агента по отдельности.

#### Промышленная применимость

Комбинация по настоящему изобретению оказывает действие, приводящее к значительному снижению внутриглазного давления и поэтому полезна для лечения глаукомы или глазной гипертензии.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения глаукомы или глазной гипертензии, содержащая эффективное количество 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил} бутаноата и эффективное количество тимолола или его фармацевтически приемлемой соли, характеризующиеся офтальмологическим введением в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

2. Способ лечения глаукомы или глазной гипертензии, включающий офтальмологическое введение в комбинации пациенту, нуждающемуся в лечении глаукомы или глазной гипертензии, эффективного количества 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил} бутаноата и эффективного количества тимолола или его фармацевтически приемлемой соли, по отдельности или одновременно.

3. Применение 2-пропанил 4-{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-дифторфенокси)-3-гидрокси-1-бутен-1-ил]-7-гидроксиоктагидро-2Н-циклопента[b]оксепин-3-ил} бутаноата для лечения глаукомы или глазной гипертензии в сочетании с тимололом или его фармацевтически приемлемой солью.

