

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 095323 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radiación: 03095323 00000000

Fecha (MM/AA): 2003-10-27 13:49:24

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NCT 411 PRESENTACIÓN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 109

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ALLERGAN, INC

Dirección: 2525 Dupont Drive, Irvine,
California 92612, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: California, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER DOCUMENTO ANEXO

Dirección: VER DOCUMENTO ANEXO

Nacionalidad o Domicilio: VER DOCUMENTO ANEXO

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/17291

Fecha Mayo 30, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/096432

Fecha Diciembre 5, 2002

⑥

Título (54)

COMPOSICIONES DE TIMOLOL Y DE LIPIDO HIPOTENSIVAS Y LOS METODOS PARA UTILIZARLAS.

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/5575

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 31, 2001

(31) Número de Solicitud

60/294,845

⑨

Comprobante de pago No.

Fecha JUNIO 24 DE 2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

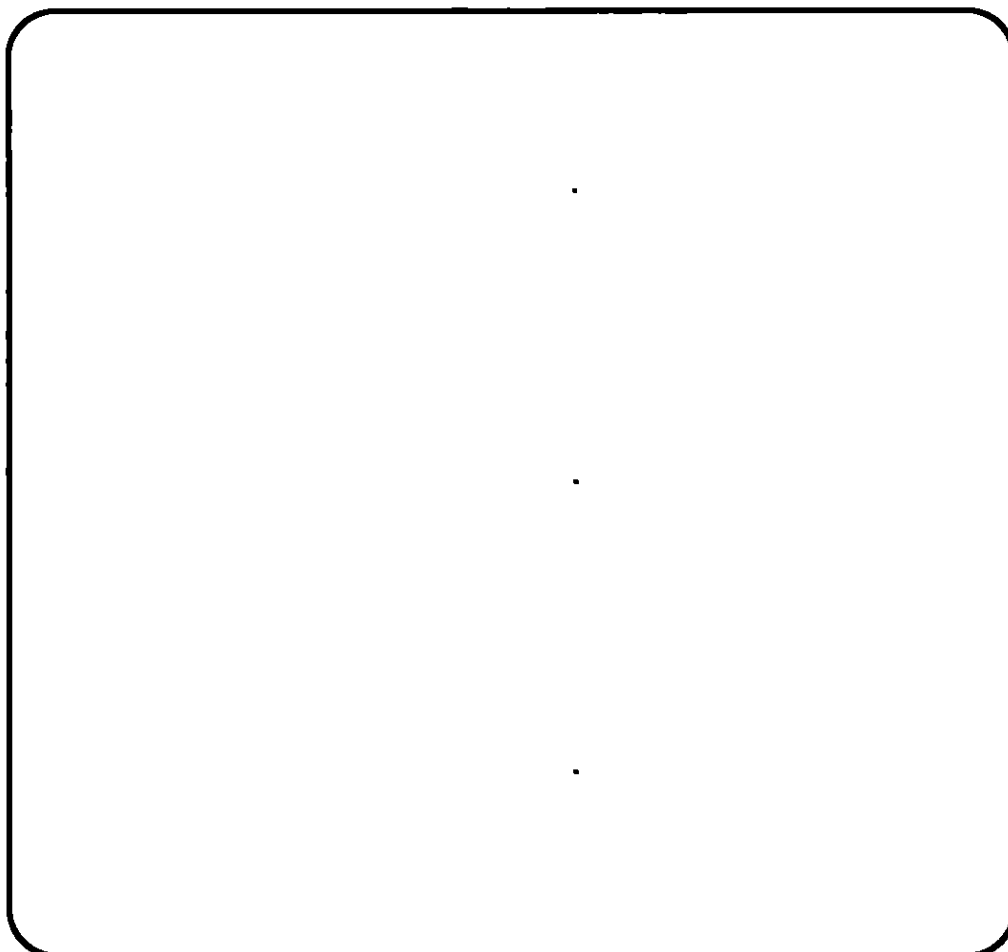
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

Q.C. 79.143.366 de
Usaquén

T.P. 20.281

SUPERINDUSTRIA Y CIENCIA
Radicación : 0395223 0000000 Folios: 109
Fecha (MM): 2003-10-27 12:49:24
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

HIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 43,930
FECHA : JUNIO 24 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13228244	24/06/2003	18,050,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO - INVENTORES

PCT/US 02/096432

**TITULO: COMPOSICIONES DE TIMOLOL Y DE LIPIDO HIPOTENSIVAS Y
LOS METODOS PARA UTILIZARLAS.**

Nombre:	<u>CHEN, June,</u>
Dirección:	<u>28771 Via los Arboles, San Juan Capistrano,</u> <u>California 92675, Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ESTADOUNIDENSE</u>

Nombre:	<u>WOODWARD, David F.</u>
Dirección:	<u>22736 Islamare Lane, Lake Forest,</u> <u>California 92630, Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ESTADOUNIDENSE</u>

Nombre:	<u>KHARLAMB, Alexander B.</u>
Dirección:	<u>1 Pandora, Irvine,</u> <u>California 92604, Estados Unidos de América</u>
Nacionalidad ó Domicilio:	<u>ESTADOUNIDENSE</u>

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096432 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/5575, A61P 27/06 // (A61K 31/5575, 31:535)

(74) Agents: FISHER, Carlos, A. et al.; Allergan, Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/17291

(22) International Filing Date: 30 May 2002 (30.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/294,845 31 May 2001 (31.05.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ALLERGAN, Inc. [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, June [US/US]; 28771 Via Los Arboles, San Juan Capistrano, CA 92675 (US). WOODWARD, David, R. [US/US]; 22736 Islamere Lane, Lake Forest, CA 92630 (US). KHARLAMBA, Alexander, B. [US/US]; 1 Pandora, Irvine, CA 92604 (US).

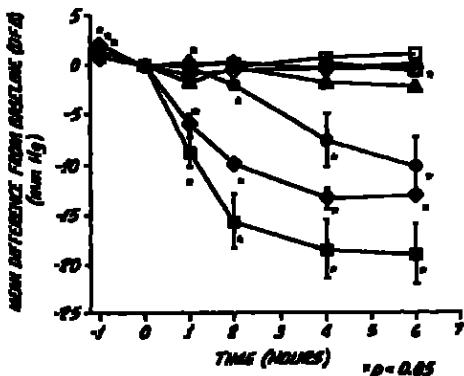
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NI, PT, SI, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published: without international search report and to be republished upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: HYPOTENSIVE LIPID AND TIMOLOL COMPOSITIONS AND METHODS OF USING SAME



- VEHICLE (n=5)
- SALINE (VEHICLE GROUP, n=5)
- 0.001% HYPO LP (n=6)
- SALINE (0.001% HYPO LP GROUP, n=6)
- 0.05% TIMOLOL MALEATE (n=6)
- SALINE (0.05% TIMOLOL MALEATE GROUP, n=6)
- 0.001% HYPO LP + 0.05% TIMOLOL MALEATE (n=6)
- SALINE (0.001% HYPO LP + 0.05% TIMOLOL MALEATE GROUP, n=6)

(57) Abstract: New compositions for and methods of treating ocular hypertension provide for effective treatment of ocular hypertension often using reduced concentrations of active components. Such compositions include a timolol component and a hypotensive lipid component. The present compositions and methods are relatively straightforward, can be easily produced, for example, using conventional manufacturing techniques, and can be easily and conveniently practiced, for example, using application or administration techniques or methodologies which are substantially similar to those employed with prior compositions used to treat ocular hypertension.



For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**HYPOTENSIVE LIPID AND TIMOLOL COMPOSITIONS
AND METHODS OF USING SAME**

Related Application

This application claims the benefit of U.S. provisional application Serial No. 60/294,845 filed May 31, 2001, the disclosure of which is incorporated in its entirety herein by reference.

Background of the Invention

The present invention relates to compositions useful for and methods of treating ocular hypertension. More particularly, the invention relates to such compositions and methods which effectively treat ocular hypertension, for example, reduce or at least maintain intraocular pressure and preferably provide enhanced benefits and/or have reduced side effects relative to other compositions and methods.

Ocular hypotensive agents are useful in the treatment of a number of various ocular hypertensive conditions, such as post-surgical and post-laser trabeculectomy ocular hypertensive episodes, glaucoma, and as presurgical adjuncts.

Glaucoma is a disease of the eye characterized by increased intraocular pressure. On the basis of its etiology, glaucoma has been classified as primary or secondary. For example, primary glaucoma in adults (congenital glaucoma) may be either open-angle or acute or chronic angle-closure. Secondary glaucoma results from pre-existing ocular diseases such as uveitis, intraocular tumor or an enlarged cataract.

The underlying causes of primary glaucoma are not yet known. The increased intraocular tension is due to the obstruction of aqueous humor outflow. In chronic open-angle glaucoma, the anterior chamber and its anatomic structures appear normal, but drainage of the aqueous humor is impeded. In acute or chronic angle-closure glaucoma, the anterior chamber is shallow, the filtration angle is narrowed, and the iris may obstruct the trabecular meshwork

at the entrance of the canal of Schlemm. Dilation of the pupil may push the root of the iris forward against the angle, and may produce pupillary block and thus precipitate an acute attack. Eyes with narrow anterior chamber angles are predisposed to acute angle-closure glaucoma attacks of various degrees of severity.

Secondary glaucoma is caused by any interference with the flow of aqueous humor from the posterior chamber into the anterior chamber and subsequently, into the canal of Schlemm. Inflammatory disease of the anterior segment may prevent aqueous escape by causing complete posterior synechia in iris bombe and may plug the drainage channel with exudates. Other common causes are intraocular tumors, enlarged cataracts, central retinal vein occlusion, trauma to the eye, operative procedures and intraocular hemorrhage.

Considering all types together, glaucoma occurs in about 2% of all persons over the age of 40 and may be asymptotic for years before progressing to rapid loss of vision. In cases where surgery is not indicated, topical b-adrenoreceptor antagonists have traditionally been the drugs of choice for treating glaucoma.

Prostaglandins were earlier regarded as potent ocular hypertensives; however, evidence accumulated in the last two decades shows that some prostaglandins are highly effective ocular hypotensive agents and are ideally suited for the long-term medical management of glaucoma. (See, for example, Starr, M.S. Exp. Eye Res. 1971, 11, pp. 170-177; Bito, L. Z. Biological Protection with Prostaglandins Cohen, M. M., ed., Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1985, pp. 231-252; and Bito, L. Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas Drance, S. M. and Neufeld,

A. H. eds., New York, Grune & Stratton, 1984, pp. 477-505). Such prostaglandins include PGF_{2a}, PGF_{1a}, PGE₂, and certain lipid-soluble esters, such as C₁ to C₅ alkyl esters, e.g. 1-isopropyl ester, of such compounds.

In the United States Patent No. 4,599,353 certain prostaglandins, in particular PGE₂ and PGF_{2a} and the C₁ to C₅ alkyl esters of the latter compound, were reported to possess ocular hypotensive activity and were recommended for use in glaucoma management.

Although the precise mechanism is not yet known, recent experimental results indicate that the prostaglandin-induced reduction in intraocular pressure results from increased uveoscleral outflow [Nilsson et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28(suppl), 284 (1987)].

The isopropyl ester of PGF_{2a} has been shown to have significantly greater hypotensive potency than the parent compound, which was attributed to its more effective penetration through the cornea. In 1987 this compound was described as "the most potent ocular hypotensive agent ever reported." [See, for example, Bito, L. Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987), and Siebold et al., Prodrug 5, 3 (1989)].

Whereas prostaglandins appear to be devoid of significant intraocular side effects, ocular surface (conjunctival) hyperemia and foreign-body sensation have been consistently associated with the topical ocular use of such compounds, in particular PGF_{2a} and its prodrugs, e.g. its 1-isopropyl ester, in humans. The clinical potential of prostaglandins in the management of conditions associated with increased ocular pressure, e.g. glaucoma, is greatly limited by these side effects.

Certain phenyl and phenoxy mono, tri and tetra nor prostaglandins and their 1-esters are disclosed in European Patent Application 0,364,417 as useful in the treatment of glaucoma or ocular hypertension.

In a series of United States patent applications assigned to Allergan, Inc. prostaglandin esters with increased ocular hypotensive activity accompanied with no or substantially reduced side-effects are disclosed. U.S. Patent Application Serial No. (USSN) 386,835 (filed 27 July 1989), relates to certain 11-acyl-prostaglandins, such as 11-pivaloyl, 11-acetyl, 11-isobutyryl, 11-valeryl, and 11-isovaleryl $\text{PGF}_{2\alpha}$. Intraocular pressure reducing 15-acyl prostaglandins are disclosed in USSN 357,394 (filed 25 May 1989). Similarly, 11,15- 9,15- and 9,11-diesters of prostaglandins, for example 11,15-dipivaloyl $\text{PGF}_{2\alpha}$ are known to have ocular hypotensive activity. See USSN 385,645 filed 27 July 1990, now U.S. Patent No. 4,494,274; 584,370 which is a continuation of USSN 386,312, and USSN 585,284, now U.S. Patent No. 5,034,413 which is a continuation of USSN 386,834, where the parent applications were filed on 27 July 1989. The disclosures of these patent applications are hereby expressly incorporated by reference.

Woodward et al U.S. Patent 5,688,819 discloses certain cyclopentane heptanoic acid, 2-cycloalkyl or arylalkyl compounds as ocular hypotensives. These compounds, which can properly be characterized as hypotensive lipids, are effective in treating ocular hypertension. The disclosure of this U.S. Patent is hereby expressly incorporated by reference.

Timolol maleate ophthalmic solution, for example, sold under the trademark TIMOPTIC® by Merck, is a non-selective

beta-adrenergic receptor blocking agent which is indicated in the treatment of elevated intraocular pressure in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma.

The hypotensive lipids and timolol maleate, when used alone, are effective in treating ocular hypertension. Timolol maleate, when used to control ocular hypertension, may produce one or more disadvantageous side effects, such as headache, fatigue and chest pain, and can have disadvantageous effects on the cardiovascular, digestive, immunologic and nervous systems.

It would be advantageous to provide for effective, preferably enhanced, treatment of ocular hypertension, preferably with reduced side effects from the treatment employed.

Summary of the Invention

New compositions for and methods of treating ocular hypertension have been discovered. The present invention provides for effective treatment of ocular hypertension often using compositions including reduced concentrations of active components. Such compositions and methods have advantageously been found to be surprisingly effective in treating ocular hypertension and/or to reduce the number and/or frequency and/or severity of unwanted side effects caused by timolol components, e.g., timolol maleate, relative to prior art compositions and methods. The present compositions and methods are relatively straightforward, can be easily produced, for example, using conventional manufacturing techniques, and can be easily and conveniently practiced, for example, using application or administration techniques or methodologies which are

substantially similar to those employed with prior compositions used to treat ocular hypertension.

The present methods of treating ocular hypertension comprise applying to an eye an amount sufficient to treat ocular hypertension of a composition comprising a timolol component and a hypotensive lipid component. Each of the timolol component and the hypotensive lipid component is present in the composition in an amount effective to reduce ocular hypertension when applied to a hypertensive eye, that is an eye which has ocular hypertension. The present applying step is effective to treat ocular hypertension, for example, to substantially maintain intraocular pressure or to provide a reduction in intraocular pressure. The present methods preferably provide enhanced treatment of ocular hypertension, for example, enhanced reduction in intraocular pressure, relative to applying a similar composition including either the timolol component or the hypotensive lipid component, but not both, at twice the concentration as in the compositions used in present methods. The present applying step preferably is effective to provide at least one reduced side effect relative to applying a similar composition including the timolol component, but not the hypotensive lipid component, to provide the same treatment of ocular hypertension, e.g., the same reduction in intraocular pressure.

Without wishing to limit the invention to any particular theory or mode of operation, it is believed that the present compositions and methods take advantage of the different modes of action of the timolol component and the hypotensive lipid component. For example, the timolol component alone is effective, when administered to the eye, to decrease the rate of aqueous humor production. On the

other hand, the hypotensive lipid component alone is effective, when administered to the eye, to increase the out flow of aqueous humor from the eye. The combination of a timolol component and a hypotensive lipid component is believed to provide both a decreased rate of aqueous humor production and an increased aqueous humor outflow. This combination of active materials is particularly effective in treating ocular hypotension in one or more specific groups of patients, for example, patients with ocular hypotension which effectively responds to both a reduced rate of aqueous humor production and an increase in aqueous humor outflow.

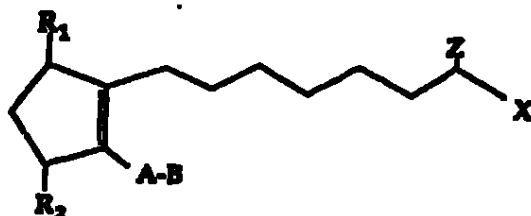
The present timolol component/hypotensive lipid component-containing compositions advantageously provide the same or better reduction in intraocular pressure with reduced concentrations of each of these active materials relative to similar compositions including only the timolol component or the hypotensive component. The reduced concentrations of the active materials in the present compositions also reduce the number and/or severity of side effects, in particular side effects caused by the timolol component.

The timolol component preferably comprises an acid salt of timolol, more preferably comprises timolol maleate. The timolol component is present in the present compositions in an amount effective to reduce intraocular pressure when the composition is applied to a hypertensive eye. The preferred amount of timolol component employed is in a range of about 0.001% to about 1.0% (w/v), more preferably about 0.01% to about 0.2% or about 0.25% or about 0.5% (w/v).

In one embodiment, the hypotensive lipid component has

8

the following formula (I)

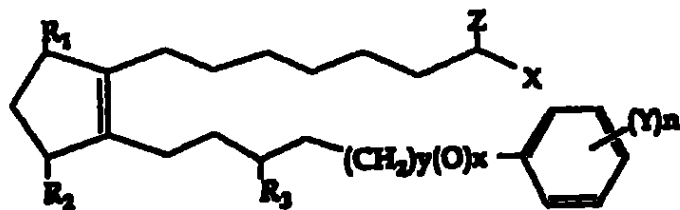


wherein the dashed bonds represent a single or double bond which can be in the cis or trans configuration, A is an alkylene or alkenylene radical having from two to six carbon atoms, which radical may be interrupted by one or more oxide radicals and substituted with one or more hydroxy, oxo, alkyloxy or alkylcarboxy groups wherein said alkyl radical comprises from one to six carbon atoms; B is a cycloalkyl radical having from three to seven carbon atoms, or an aryl radical, selected from the group consisting of hydrocarbyl aryl and heteroaryl radicals having from four to ten carbon atoms wherein the heteroatom is selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur atoms; X is a radical selected from the group consisting of $-OR^4$ and $-N(R^4)_2$ wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, a lower alkyl radical having from one to six

carbon atoms, $R^5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ or $R^5-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ wherein R^5 is a lower alkyl radical having from one to six carbon atoms; Z is =O or represents 2 hydrogen radicals; one of R₁ and R₂ is =O, -OH

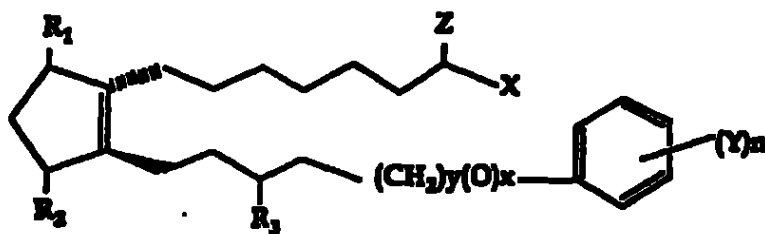
or a $-O(CO)R_6$ group, and the other one is $-OH$ or $-O(CO)R_6$, or R_1 is $=O$ and R_2 is H , wherein R_6 is a saturated or unsaturated acyclic hydrocarbon group having from 1 to about 20 carbon atoms, or $-(CH_2)_mR_7$ wherein m is 0 or an integer of from 1 to 10, and R_7 is cycloalkyl radical, having from three to seven carbon atoms, or a hydrocarbyl aryl or heteroaryl radical, as defined above, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, provided, however, that when B is not substituted with a pendant heteroatom-containing radical, and Z is $=O$, then X is not $-OR^4$. (That is, the cycloalkyl or hydrocarbyl aryl or heteroaryl radical is not substituted with a pendant radical having an atom other than carbon or hydrogen.)

More preferably the hypotensive lipid component has the following formula II



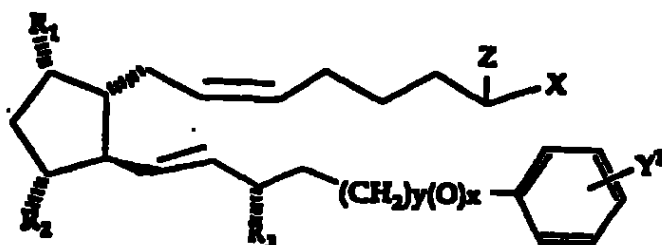
wherein y is 0 or 1, x is 0 or 1 and x and y are not both 1, Y is a radical selected from the group consisting of alkyl, halo, e.g. fluoro, chloro, etc., nitro, amino, thiol, hydroxy, alkyloxy, alkylcarboxy, halo substituted alkyl wherein said alkyl radical comprises from one to six carbon atoms, etc. and n is 0 or an integer of from 1 to about 3 and R_3 is $=O$, $-OH$ or $-O(CO)R_6$ wherein R_6 is as defined above. Preferably, n is 1 or 2.

Preferably the hypotensive lipid component has the following formula (III).



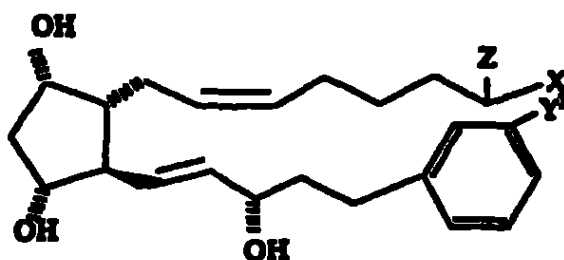
wherein hatched lines indicate a configuration, solid triangles are used to indicate β configuration.

In one embodiment, the hypotensive lipid component has the following formula (IV)



wherein Y^1 is Cl or trifluoromethyl and the other symbols and substituents are as defined above, in combination with a pharmaceutical carrier.

In a useful embodiment, the hypotensive lipid component has the following Formula (V)



and the 9-and/or 11- and/or 15 esters thereof.

The hypotensive lipid component is present in the present compositions in an amount effective to reduce intraocular pressure when the composition is applied to a hypertensive eye. The preferred amount of hypotensive lipid component employed is in a range of about 0.00001% to about 0.1% (w/v), more preferably about 0.0001% to about 0.01% (w/v).

In a further aspect, the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a timolol component, and a therapeutically effective amount of a hypotensive lipid component of formulae (I), (II), (III), (IV) or (V) wherein the symbols have the above meanings, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with a non-toxic, pharmaceutically acceptable liquid vehicle.

Each and every feature described herein, and each and every combination of two or more of such features, is included within the scope of the present invention provided that the features included in such a combination are not mutually inconsistent.

Brief Description of the Drawings

Fig. 1 is a graphical representation of certain effects of a hypotensive lipid/timolol maleate combination on intraocular pressure of laser induced ocular hypertensive cynomolgus monkeys.

Fig. 2 is a graphical representation of certain other effects of a hypotensive lipid/timolol maleate combination on intraocular pressure of laser induced ocular hypertensive cynomolgus monkeys.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to the use of combinations of timolol components and lipid hypotensive components as ocular hypotensives in the treatment of ocular hypertension.

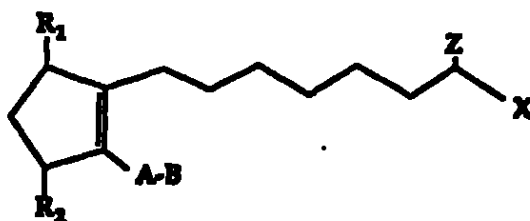
The timolol component is classified as a non-selective beta-adrenergic receptor blocking agent. The chemical name of timolol maleate, a highly preferred timolol component in the present invention, is (-)-1-tert-butylamino)-3-[(4-morpholino-1, 2, 5-thiodiazol-3 yl) oxy] -2- propanol maleate (1:1) (salt). Other pharmacologically acceptable acid salts may be employed alone or in combination with or without timolol maleate. However, because of its ready availability and its past, known usefulness as an ocular hypotensive, timolol maleate is preferred for use in the present invention. Timolol maleate possesses an asymmetric carbon atom in its structure and preferably is provided as the levo-isomer.

The preferred amount of timolol component employed is in the range of about 0.001% to about 1.0% (w/v), more preferably about 0.0005% or about 0.01% to about 0.2% or about 0.25% or about 0.5% (w/v), based on the amount of timolol present. To illustrate, each mL of a solution containing 0.25% (w/v) contains 2.5mg of timolol (3.4 mg of timolol maleate).

Currently, Merck sells ophthalmic solutions of timolol maleate (under trademark TIMOPTIC ® in concentrations of 0.25% (w/v) and 0.5% (w/v). The present compositions and methods preferably employ concentrations of timolol component which are reduced relative to these commercially available materials. It has been surprisingly found that fully acceptable levels of ocular hypertension treatment

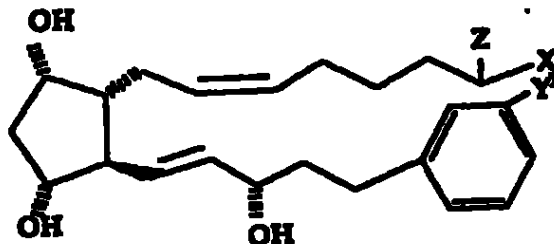
are achieved with these reduced concentrations of timolol component in combination with the presently useful hypotensive lipid components, also preferably present at relatively reduced concentrations. The reduced amounts of both timolol component and hypotensive lipid component have surprisingly been found to provide enhanced reduction in intraocular pressure when applied to a hypertensive eye relative to applying a similar composition containing twice as much of one, but not both, of the timolol component and the hypotensive lipid component to the hypertensive eye. The relatively reduced amounts of timolol component and hypotensive lipid component advantageously provide at least one reduced side effect when applied to an eye relative to applying a similar composition including one, but not both, of the timolol component and the hypotensive lipid component to an eye to get the same degree of ocular hypotension treatment, for example, the same degree of reduction of intraocular pressure.

The hypotensive lipid components useful in the present invention are cyclopentane heptanoic acid, 2-cycloalkyl or arylalkyl compounds. These hypotensive lipid components are represented by compounds having the formula I,



wherein the substituents and the symbols are as defined above.

Still more preferably the present invention utilizes the hypotensive lipid compounds having the following formula (V)



and their 9- and/or 11- and/or 15-esters.

In all of the above formulae (I) to (V) for the hypotensive lipid components, as well as in those provided hereinafter, the dotted lines on bonds between carbons 5 and 6 (C-5), between carbons 13 and 14 (C-13), between carbons 8 and 12 (C-8), and between carbons 10 and 11 (C-10) indicate a single or a double bond which can be in the cis or trans configuration. If two solid lines are used that indicates a specific configuration for that double bond. Hatched lines at positions C-9, C-11 and C-15 indicate the α configuration. If one were to draw the β configuration, a solid triangular line would be used.

In the hypotensive lipid components used in accordance with the present invention, compounds having the C-9 or C-11 or C-15 substituents in the α or β configuration are contemplated. As hereinabove mentioned, in all formulas provided herein broken line attachments to the cyclopentane ring indicate substituents in the α configuration. Thickened solid line attachments to the cyclopentane ring indicate substituents in the β configuration. Also, the

000021

16

broken line attachment of the hydroxyl group or other substituent to the C-11 and C-15 carbon atoms signifies the α configuration.

For the purpose of this invention, unless further limited, the term "alkyl" refers to alkyl groups having from one to about ten carbon atoms, the term "cycloalkyl" refers to cycloalkyl groups having from three to about seven carbon atoms, the term "aryl" refers to aryl groups having from four to about ten carbon atoms. The term "saturated or unsaturated acyclic hydrocarbon group" is used to refer to straight or branched chain, saturated or unsaturated hydrocarbon groups having from one to about 6, preferably one to about 4 carbon atoms. Such groups include alkyl, alkenyl and alkynyl groups of appropriate lengths, and preferably are alkyl, e.g. methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, or hexyl, or an isomeric form thereof.

The definition of R_6 may include a cyclic component, $-(CH_2)_mR_7$, wherein m is 0 or an integer of from 1 to 10, R_7 is an aliphatic ring from about 3 to about 7 carbon atoms, or an aromatic or heteroaromatic ring. The "aliphatic ring" may be saturated or unsaturated, and preferably is a saturated ring having 3-7 carbon atoms, inclusive. As an aromatic ring, R_7 preferably is phenyl, and the heteroaromatic rings have oxygen, nitrogen or sulfur as a heteroatom, i.e. R_7 may be thienyl, furanyl, pyridyl, etc. Preferably m is 0 or an integer of from 1 to 4.

Z is $-O$ or represents two hydrogen atoms.

X may be selected from the group consisting of $-OR^4$ and $-N(R^4)_2$ wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, a lower alkyl radical having from one to six

carbon atoms, $R^5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ or $R^5-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ wherein R^5 is a lower alkyl radical having from one to six carbon atoms.

Preferred representatives of the hypotensive lipid components within the scope of the present invention are the compounds of formula V wherein X is -OH, i.e. cyclopentane heptenoic acid, 5-cis-2-(3- α hydroxy-4-m-chlorophenoxy-1-trans-butenyl)-3,5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] and cyclopentane methylheptenoate-5-cis-2(3- α hydroxy-4-m-chlorophenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5 dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] and the 9- and/or 11- and/or 15-esters of this compound. (The numbered designations in brackets refer to the positions on the cyclopentane ring.)

The following hypotensive lipid components may be used in the pharmaceutical compositions and the methods of the present invention.

- (1) cyclopentane heptenol-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]
- (2) cyclopentane heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]
- (3) cyclopentane N,N-dimethylheptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]
- (4) cyclopentane heptenyl methoxide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]
- (5) cyclopentane heptenyl ethoxide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-chlorophenoxy-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]
- (6) cyclopentane heptenylamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-chlorophenoxy-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(7) cyclopentane heptenylamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-trifluoromethylphenoxy-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(8) cyclopentane N-isopropyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(9) cyclopentane N-ethyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5 dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(10) cyclopentane N-methyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(11) cyclopentane heptenol-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-chlorophenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(12) cyclopentane heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-chlorophenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(13) cyclopentane heptenol-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

A pharmaceutically acceptable salt is any salt which retains the activity of the parent compound and does not impart any deleterious or undesirable effect on the subject to whom it is administered and in the context in which it is administered. With regard to the hypotensive lipid components, such salts are those formed with pharmaceutically acceptable cations, e.g., alkali metals, alkali earth metals, etc.

The hypotensive lipid components are present in the present compositions in amounts effective to reduce the intraocular pressure of a hypertensive eye to which the composition is applied. Because of the presence of the

active timolol component, the amount of hypotensive lipid component employed preferably is relatively reduced, for example, relative to a composition in which the hypotensive lipid component is the only ocular hypotensive with the same intraocular pressure reduction being achieved. Such reduced amounts of hypotensive lipid components utilized in accordance with the present invention preferably provide a reduction in at least one side effect caused by the presence of the hypotensive lipid component. The preferred amount hypotensive lipid component employed is in the range of about 0.00005% to about 1.0% (w/v), more preferably about 0.0001% to about 0.01% or about 0.1% or about 0.5% (w/v).

Pharmaceutical compositions may be prepared by combining an effective amount of each of a timolol component and a hypotensive lipid component, as active ingredients, with conventional ophthalmically acceptable pharmaceutical excipients, and by preparation of unit dosage forms suitable for topical ocular use.

For ophthalmic application, preferably solutions are prepared using a physiological saline solution as a major vehicle. The pH of such ophthalmic solutions preferably is maintained between about 4.5 and about 8.0 with an appropriate buffer system, a substantially neutral pH being more preferred but not essential. The formulations may also contain conventional, pharmaceutically acceptable preservatives, stabilizers, surfactants and one or more other conventionally used components.

Preferred preservatives that may be used in the pharmaceutical compositions of the present invention include, but are not limited to, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate

phenylmercuric nitrate, chlorite components, such as stabilized chlorine dioxide, and the like and mixture thereof. A preferred surfactant is, for example, Tween 80. Likewise, various preferred vehicles may be used in the ophthalmic preparations of the present invention. These vehicles include, but are not limited to, polyvinyl alcohol, povidone (polyvinyl pyrrolidone), hydroxypropyl methyl cellulose, poloxamers, carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, cyclodextrin and purified water and combinations or mixtures thereof.

Tonicity adjustors may be added as needed or convenient. They include, but are not limited to, salts, particularly sodium chloride, potassium chloride, mannitol and glycerin, or any other suitable ophthalmically acceptable tonicity adjustor.

Various buffers and means for adjusting pH may be used so long as the resulting preparation is ophthalmically acceptable. Accordingly, buffers include acetate buffers, citrate buffers, phosphate buffers, borate buffers and the like and mixtures thereof. Acids or bases may be used to adjust the pH of these formulations as needed.

In a similar vein, an ophthalmically acceptable antioxidant component may be included in the present composition. Such antioxidant components include, but are not limited to, sodium metabisulfite, sodium thiosulfate, acetylcysteine, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, and the like and mixtures thereof.

Other excipient components which may be included in the ophthalmic preparations include, without limitation, chelating agents. The preferred chelating agent is EDTA disodium, although other chelating agents may be used in place of or in conjunction with it.

The ingredients are usually in the following amounts:

<u>Ingredients</u>	<u>Amount (w/v)</u>
Timolol Component	about 0.001-1
Hypotensive Lipid Component	about 0.00005-1
Preservative	0-0.10
Vehicle	0-40
Tonicity adjustor	0-10
Buffer	0.01-10
pH adjustor	q.s. pH 4.5-7.5
antioxidant	as needed
surfactant	as needed
purified water	as needed to make 100%

The actual doses of the timolol component and hypotensive lipid component used depends on the specific compounds, being employed on the specific condition resulting in the ocular hypertension being treated, on the severity and duration of the ocular hypertension being treated, and the like factors. In general, the selection of the appropriate doses is well within the knowledge of the skilled artisan.

The ophthalmic formulations of the present invention are conveniently packaged in forms suitable for metered application, such as in containers equipped with a dropper, to facilitate application to the eye. Containers suitable for dropwise application are usually made of suitable inert, non-toxic plastic material, and generally contain between about 0.5 and about 15 ml solution. One package may contain one or more unit doses.

Especially preservative-free solutions are often formulated in non-resealable containers containing up t

about ten, preferably up to about five units doses, where a typical unit dose is in the range of one to about 8 drops, preferably one to about 3 drops. The volume of one drop usually is about 20-35 μ l (microliters).

The invention is further illustrated by the following non-limiting Examples.

EXAMPLES

Intraocular pressure studies were performed in conscious cynomolgus monkeys, trained to accept pneumatonometry. The animals were restrained for pneumatonometry in custom-designed chairs and given fruit during the experiment.

A series of four (4) compositions were prepared, by blending the ingredients together. These compositions were as follows:

<u>Ingredient</u>	<u>Compositions (A)</u>			
	1	2	3	4
Hypotensive lipid (B)	0.001% (w/v)	-	0.001% (w/v)	-
Timolol Maleate	-	0.05% w/v	0.005% (w/v)	-
Polysorbate 80	0.01 (w/v)	0.1% (w/v)	0.1% (w/v)	0.1% (w/v)
Tris Hcl	10mM	10mM	10mM	10mM

- A. Each composition had a pH of about 7.4 and was an aqueous solution including 0.9% (w/v) of sodium chloride.
- B. The hypotensive lipid was: cyclopentane N-ethyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α ,2 β ,3 α ,4 α].

The treatments, coded to the experimenter, were

applied topically to the glaucomatous eye as a single 25 µl volume drop, and the normotensive fellow eye received 25 µl of normal saline. The solutions were administered at time 0. Proparacaine (0.1%) was used to provide corneal anesthesia for the intraocular pressure measurements that were performed at one hour before dosing, just before dosing, and then 1, 2, 4 and 6 hours thereafter.

The mean intraocular pressure (IOP) values for the glaucomatous eyes at time 0 were 40.5 mm Hg for the Composition 1 group, 38.8mm Hg for the Composition 2 group, 40.6 mm Hg for the Composition 3 group and 39.5 mm Hg for the Composition 4 group.

IOP mean differences from baseline (DFB) for treated eyes (test DFB) and fellow eyes (fellow DFB) are depicted in Fig. 1. Test DFB values were statistically significant for the following groups (Student's t-test for paired samples):

Compositions	Range (mm Hg), p<0.05
1	-2.0 to -10.3
2	+2.1 to -13.4
3	+2.8 to -19.0
4	+1.0 to -2.3

The effects of combination treatment with the hypotensive lipid and the timolol component (Composition 3) on IOP of glaucomatous monkeys were compared to each of the other treatments alone (Student's t-test for unpaired samples, p<0.05). The delta-delta values (test DFB - fellow DFB) for the combination treatment (Composition 3) group were significantly lower than those for the

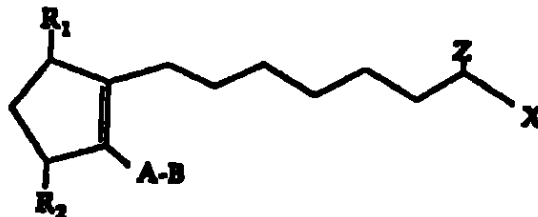
hypotensive lipid alone (composition 1) (time = 1, 2, 4, 6 hr). The delta-delta values are depicted in Fig. 2.

The combination treatment (Composition 3) using relatively low doses of hypotensive lipid and timolol maleate was surprisingly found to be more efficacious in reducing IOP than treatments with either only one of these materials (Compositions 1 and 2) or none of these materials (Composition 4).

While this invention has been described with respect to various specific examples and embodiments, it is to be understood that the invention is not limited thereto and that it can be variously practiced within the scope of the following claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating ocular hypertension which comprises applying to an eye an amount sufficient to treat ocular hypertension of a composition comprising a timolol component present in an amount effective to reduce ocular hypertension when applied to a hypertensive eye, and a hypotensive lipid component present in an amount effective to reduce ocular hypertension when applied to a hypertensive eye, said hypotensive lipid component having the following formula (I)



wherein the dashed bonds represent a single or double bond which can be in the cis or trans configuration, A is an alkylene or alkenylene radical having from two to six carbon atoms, which radical may be interrupted by one or more oxide radicals and substituted with one or more hydroxy, oxo, alkyloxy or alkylcarboxy groups wherein said alkyl radical comprises from one to six carbon atoms; B is a cycloalkyl radical having from three to seven carbon atoms, or an aryl radical, selected from the group consisting of hydrocarbyl aryl and heteroaryl radicals having from four to ten carbon atoms wherein the heteroatom is selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur atoms; X is a radical selected from the group consisting of -OR⁴ and -N(R⁴)₂ wherein R⁴ is selected from

the group consisting of hydrogen, a lower alkyl radical having from one to six

carbon atoms, $R^5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ or $R^5-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ wherein R^5 is a lower alkyl radical having from one to six carbon atoms; Z is $=O$ or represents 2 hydrogen radicals; one of R_1 and R_2 is $=O$, $-OH$ or a $-O(CO)R_6$ group, and the other one is $-OH$ or $-O(CO)R_6$, or R_1 is $=O$ and R_2 is H, wherein R_6 is a saturated or unsaturated acyclic hydrocarbon group having from 1 to about 20 carbon atoms, or $-(CH_2)_mR_7$ wherein m is 0-10, and R_7 is cycloalkyl radical, having from three to seven carbon atoms, or a hydrocarbyl aryl or heteroaryl radical, as defined above, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, provided however that when B is not substituted with a pendant heteroatom-containing radical and Z is $=O$, then X is not $-OR^4$.

2. The method of claim 1 wherein said applying is effective to treat ocular hypertension and to produce at least one reduced side effect relative to applying a composition including said timolol component without said hypotensive lipid component to provide the same ocular hypertension treatment.

3. The method of claim 1 wherein said applying is effective to treat ocular hypertension and to produce at least one reduced side effect relative to applying a composition including said hypotensive lipid component to provide the same ocular hypertension treatment.

4. The method of claim 1 wherein said applying is effective to provide an enhanced treatment of ocular

hypertension relative to applying a composition including said timolol component without said hypotensive lipid component.

5. The method of claim 1 wherein said applying is effective to provide an enhanced treatment of ocular hypertension relative to applying a composition including said hypotensive lipid component without said timolol component.

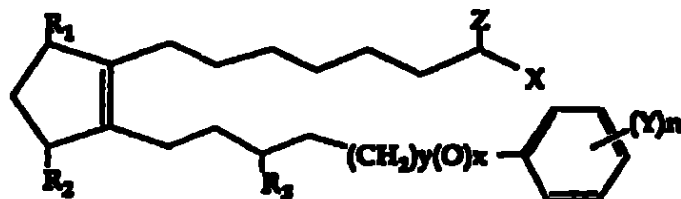
6. The method of claim 1 wherein said applying is effective to reduce intraocular pressure in the eye.

7. The method of claim 1 wherein said applying is effective to maintain intraocular pressure in the eye.

8. The method of claim 1 wherein said timolol component comprises an acid salt.

9. The method of claim 1 wherein said timolol component comprises timolol maleate.

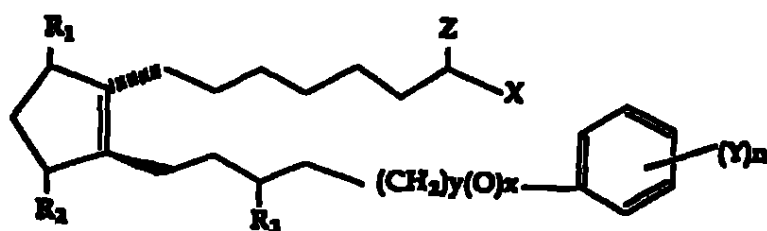
10. The method of claim 1 wherein said hypotensive lipid component has the following formula (II)



28

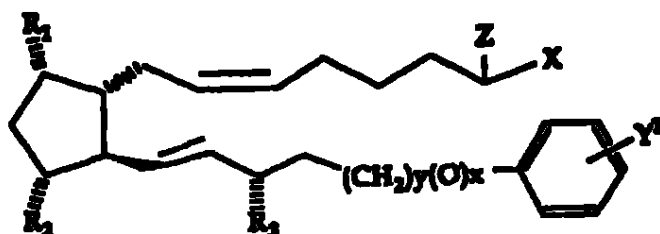
wherein y is 0 or 1, x is 0 or 1 and $x + y$ are not both 1, Y is a radical selected from the group consisting of alkyl, halo, nitro, amino, thiol, hydroxy, alkyloxy, alkylcarboxy and halo substituted alkyl, wherein said alkyl radical comprises from one to six carbon atoms, n is 0 or an integer of from 1 to 3 and R_3 is $-O$, $-OH$ or $-O(CO)R_6$.

11. The method of claim 10 wherein said hypotensive lipid component has the following formula III



where in hatched lines indicate the α configuration and solid triangles indicate the β configuration.

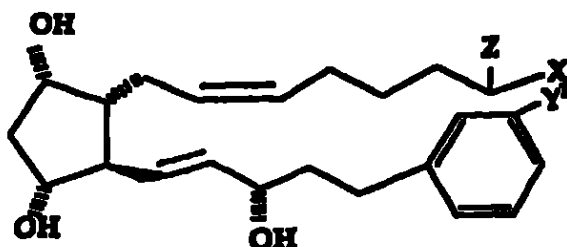
12. The method of claim 11 wherein said hypotensive lipid component has the following formula (IV)



wherein Y^1 is Cl or trifluoromethyl.

13. The method of claim 12 wherein said hypotensive

lipid component has the following formula (V)



and the 9- and/or 11- and/or 15 esters, thereof.

14. The method of claim 13 wherein Z is =O and X is selected from the group consisting of NH₂ or OCH₃.

15. The method of claim 13 wherein Y is O, Z is =O and X is selected from the group consisting of alkoxy and amido radicals.

16. The method of claim 1 wherein said hypotensive lipid component is selected from the group consisting of:

cyclopentane heptanol-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane N,N-dimethylheptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

30

cyclopentane heptenyl methoxide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenyl ethoxide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-chloro-phenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenylamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-chloro-phenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenylamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-trifluoromethyl-phenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane N-isopropyl hepteneamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane N-ethyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane N-methyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenol-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-m-chlorophenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

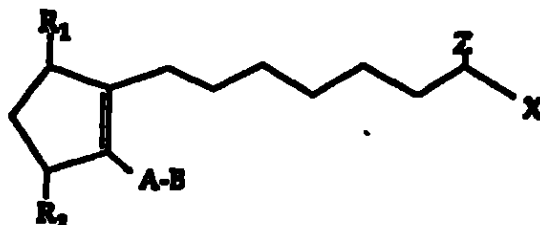
cyclopentane heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-m-chlorophenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α ,

5 α) and

cyclopentane heptenol-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenylpentyl)3,
5- dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

17. The method of claim 1 wherein said hypotensive lipid component comprises cyclopentane N-ethyl heptenamide-5-cis2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3 5-dihydroxy, [1 α ,2 β ,3 α ,4 α].

18. A composition comprising a timolol component present in an amount effective to reduce ocular hypertension when applied to a hypertensive eye, and a hypotensive lipid component present in an amount effective to reduce ocular hypertension when applied to a hypertensive eye, said composition when applied to an eye being effective to treat ocular hypertension the hypotensive lipid component having the following formula (I)



wherein the dashed bonds represent a single or double bond which can be in the cis or trans configuration, A is an alkylene or alkenylene radical having from two to six carbon atoms, which radical may be interrupted by one or more oxide radicals and substituted with one or more

hydroxy, oxo, alkyloxy or alkylcarboxy groups wherein said alkyl radical comprises from one to six carbon atoms; B is a cycloalkyl radical having from three to seven carbon atoms, or an aryl radical, selected from the group consisting of hydrocarbyl aryl and heteroaryl radicals having from four to ten carbon atoms wherein the heteroatom is selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur atoms; X is a radical selected from the group consisting of $-OR^4$ and $-N(R^4)_2$ wherein R^4 is selected from the group consisting of hydrogen, a lower alkyl radical having from one to six

carbon atoms, $R^5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ or $R^5-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ wherein R^5 is a lower alkyl radical having from one to six carbon atoms; Z is $=O$ or represents 2 hydrogen radicals; one of R_1 and R_2 is $=O$, $-OH$ or a $-O(CO)R_6$ group, and the other one is $-OH$ or $-O(CO)R_6$, or R_1 is $=O$ and R_2 is H, wherein R_6 is a saturated or unsaturated acyclic hydrocarbon group having from 1 to about 20 carbon atoms, or $-(CH_2)_mR_7$ wherein m is 0-10, and R_7 is cycloalkyl radical, having from three to seven carbon atoms, or a hydrocarbyl aryl or heteroaryl radical, as defined above, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, provided however that when B is not substituted with a pendant heteroatom-containing radical and Z is $=O$, then X is not $-OR^4$.

19. The composition of claim 18 which, when applied to an eye, produces at least one reduced side effect relative to a similar composition including a larger amount of said timolol component without said hypotensive lipid component.

20. The composition of claim 18 which, when applied to an eye, produces at least one reduced side effect relative to a similar composition including a larger amount of said hypotensive lipid component without said timolol component.

21. The composition of claim 18 which is effective, when applied to an eye, to provide an enhanced treatment of ocular hypertension relative to applying a composition including said timolol component without said hypotensive lipid component.

22. The composition of claim 18 which is effective, when applied to an eye, to provide an enhanced treatment of ocular hypertension relative to applying a composition including said hypotensive lipid component without said timolol component.

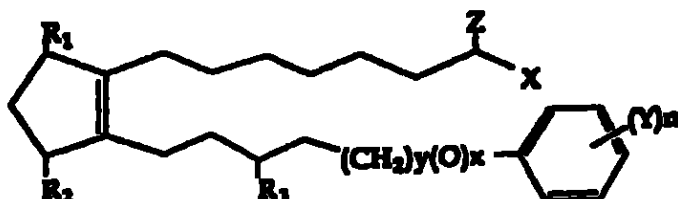
23. The composition of claim 16 which, when applied to an eye, is effective to reduce intraocular pressure in the eye.

24. The composition of claim 18 wherein said timolol component comprises an acid salt.

25. The composition of claim 18 wherein said timolol component comprises timolol maleate.

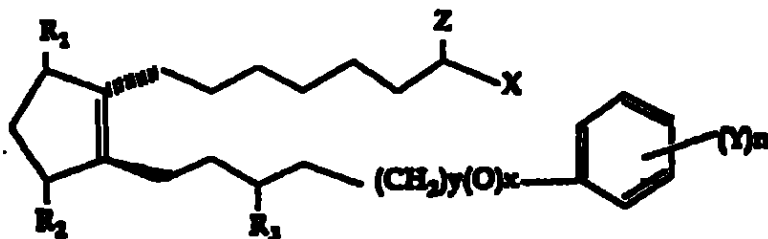
26. The composition of claim 18 wherein said hypotensive lipid component has the following formula (II)

34



wherein y is 0 or 1, x is 0 or 1 and $x + y$ are not both 1, Y is a radical selected from the group consisting of alkyl, halo, nitro, amino, thiol, hydroxy, alkyloxy, alkylcarboxy and halo substituted alkyl, wherein said alkyl radical comprises from one to six carbon atoms, n is 0 or an integer of from 1 to 3 and R_3 is $-O$, $-OH$ or $-O(CO)R_6$.

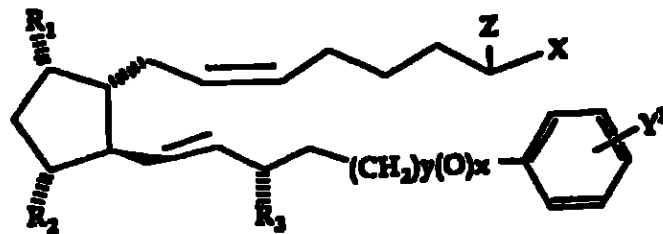
27. The composition of claim 26 wherein said hypotensive lipid component is represented by the following formula



wherein hatched lines indicate the α configuration and solid triangles indicate the β configuration.

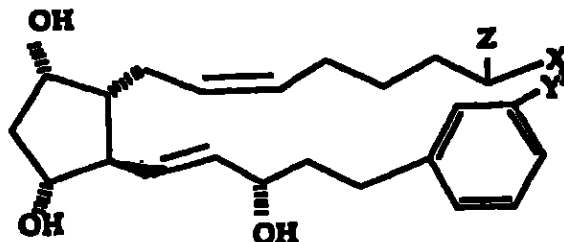
28. The composition of claim 27 wherein said hypotensive lipid component is represented by the following formula (IV)

35



wherein Y^1 is Cl or trifluoromethyl.

29. The composition of claim 28 wherein said hypotensive lipid component is represented by the following formula (V)



and the 9- and/or 11- and/or 15 esters, thereof.

30. The composition of claim 29 wherein Z is $=O$ and X is selected from the group consisting of NH_2 or OCH_3 .

31. The composition of claim 29 wherein Y is O , Z is $=O$ and X is selected from the group consisting of alkoxy and amido radicals.

32. The composition of claim 18 wherein said hypotensive lipid component is selected from the group consisting of:

cyclopentane heptenol-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane N,N-dimethylheptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenyl methoxide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenyl ethoxide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-chloro-phenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenylamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-chloro-phenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenylamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-meta-trifluoromethyl-phenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane N-isopropyl hepteneamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane N-ethyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

37

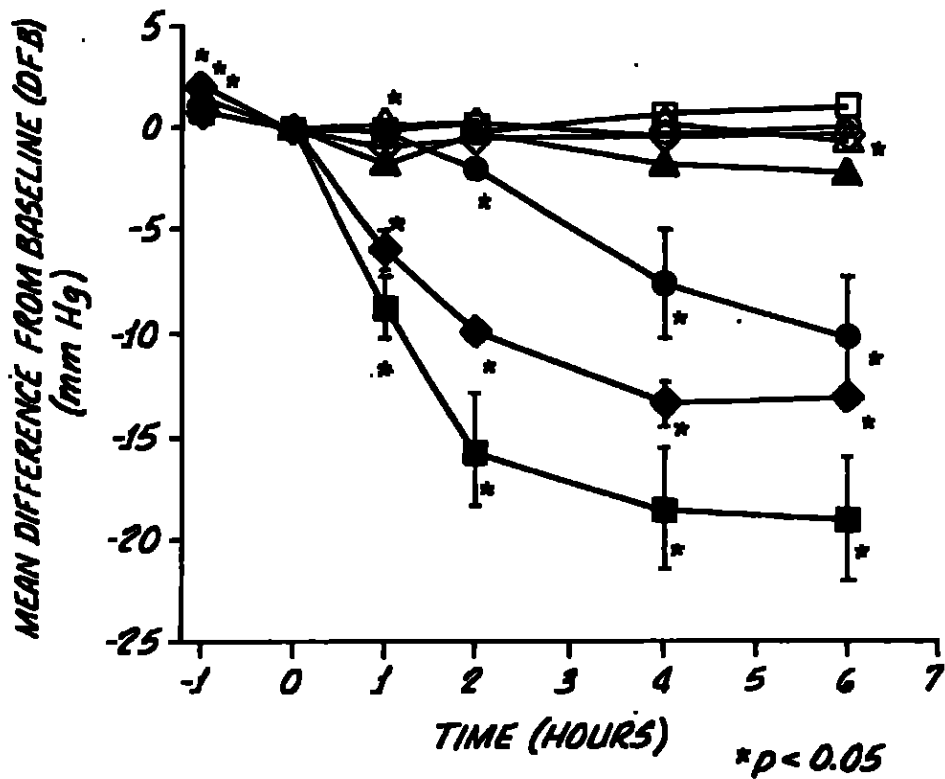
cyclopentane N-methyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenol-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-m-chlorophenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

cyclopentane heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-4-m-chlorophenoxy-1-trans-butenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] and

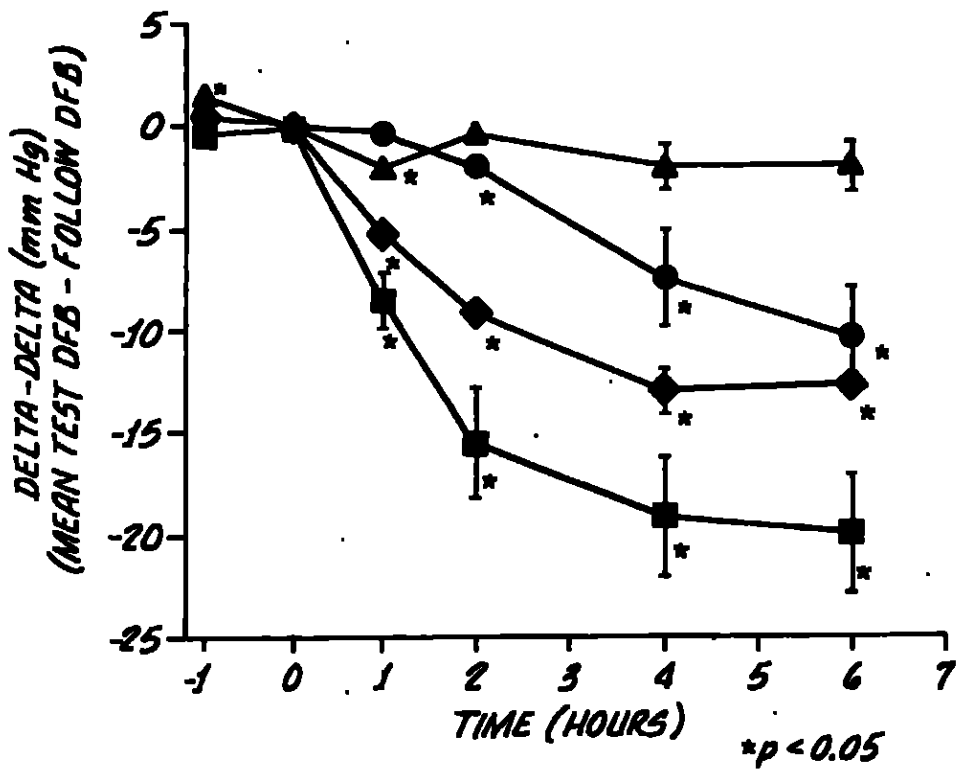
cyclopentane heptenol-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenylpentyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

33. The composition of claim 18 wherein said hypotensive lipid component comprises cyclopentane N-ethyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3, 5-dihydroxy, [1 α , 2 β , 3 α , 4 α].

FIG. 1.

- ▲— VEHICLE (n=5)
- △— SALINE (VEHICLE GROUP, n=5)
- 0.001% HYPO LIP (n=5)
- SALINE (0.001% HYPO LIP GROUP, n=6)
- ◆— 0.05% TIMOLOL MALEATE (n=9)
- ◇— SALINE (0.05% TIMOLOL MALEATE GROUP, n=9)
- 0.001% HYPO LIP + 0.05% TIMOLOL MALEATE (n=8)
- SALINE (0.001% HYPO LIP + 0.05% TIMOLOL MALEATE GROUP, n=8)

Fig. 2.



- ▲— VEHICLE (n=5)
- 0.001% HYPO LIPID (n=6)
- ◆— 0.05% TIMOLOL MALEATE (n=9)
- 0.001% HYPO LIPID + 0.05% TIMOLOL MALEATE (n=8)

COMPOSICIONES DE TIMOLOL Y DE LÍPIDO HIPOTENSIVAS Y LOS
MÉTODOS PARA UTILIZARLAS

Antecedentes de la Invención:

La presente invención se refiere a las composiciones útiles y a los métodos para tratar la hipertensión ocular. Más particularmente, la invención se refiere a tales composiciones y a los métodos que tratan en forma efectiva la hipertensión ocular, por ejemplo, reduciendo, ó al menos manteniendo la presión intraocular, y proporcionando preferiblemente, la acentuación de los beneficios y una reducción de los efectos secundarios con relación a otras composiciones y a otros métodos.

Los agentes hipotensors oculares son útiles para el tratamiento de un número de varias condiciones de la hipertensión ocular, tales como episodios de hipertensión de trabeculectomía post-láser y post quirúrgicas oculares, glaucoma y como asociados pre-quirúrgicos.

El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por el aumento de la presión intraocular. En la base de esta etiología, el glaucoma ha sido clasificado como primario ó secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en

los adultos (glaucoma congénito), puede ser tanto de ángulo abierto ó agudo como de cerramiento de ángulo crónico. El glaucoma secundario resulta de las enfermedades oculares pre-existentes tales como la uveitis, el tumor intraocular ó la catarata ampliada.

Las causas subyacentes de glaucoma primario no se conocen todavía. El aumento de la presión intraocular se debe a la obstrucción del flujo de humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas aparecen como normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el glaucoma de cerramiento de ángulo crónico ó agudo, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración se angosta y el iris puede obstruir la red de trabajo trabecular a la entrada del canal de Schlem.

La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia delante contra el ángulo, y puede producir el bloqueo pupilar y de esta manera precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos de cámara anterior angosta están predispuestos a los ataques de glaucoma de

cerramiento de ángulo agudo de varios grados de importancia.

El glaucoma secundario es causado por cualquier interferencia con el flujo del humor acuoso de la cámara posterior en la cámara anterior y subsecuentemente en el canal de Schlem. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir el escape acuoso causando sinequia posterior completa en la bomba del iris y puede taponar el canal de drenaje con exudación. Otras causas comunes son los tumores intraoculares, las cataratas agrandadas, la oclusión de la vena retinal central, un traumatismo en el ojo, los procedimientos operativos y la hemorragia intraocular.

Considerando todos los tipos juntos, el glaucoma ocurre en aproximadamente el 2 por ciento de todas las personas mayores de los 40 años y puede ser asintomática durante años antes de llegar progresivamente a la rápida pérdida de la visión. En los casos en donde no se indica la cirugía, los antagonistas b-adreno-receptores tópicos han sido tradicionalmente las drogas de elección para tratar el glaucoma.

Las prostaglandinas fueron anteriormente consideradas como hipertensores oculares potentes; sin embargo, la evidencia acumulada en las últimas dos décadas muestra que algunas prostaglandinas son agentes hipotensores oculares altamente efectivos y son idealmente adecuados para el manejo médico del glaucoma a largo plazo. (Ver, por ejemplo, Starr, M.S. Exp. Eye Res. 1971,11, pp. 170-177; Bito, L.Z. "Biological Protection with Prostaglandins" (Protección Biológica con las Prostaglandinas) Cohen, M.M., ed., Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1985, pp.231-252; y Bito L.Z., "Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas" (Farmacología Aplicada en el Tratamiento Médico del Glaucoma) Drance, S.M. and Neufeld, A.H. eds., New York, Grune & Stratton, 1984, pp.477-505). Tales prostaglandinas incluyen PGF_{2a} , PGF_{1a} , PGE_2 y ciertos ésteres solubles lípidos, tales como C_1 a C_5 alquilésteres, por ejemplo, el 1-isopropil éster, de tales compuestos.

En la patente de los Estados Unidos de Norte América No. 4.599.353, ciertas prostaglandinas, en particular PGE_2 y PGF_{2a} , y los C_1 a C_5 alquil-ésteres del último compuesto fueron informados como que poseen actividad hipotensora

ocular y fueron recomendados para utilizar en el manejo del glaucoma.

Aunque el mecanismo preciso aún no se conoce, los resultados experimentales recientes indican que la reducción de la prostaglandina inducida en la presión intraocular resulta desde un aumento del derrame uveoescleral [Nilsson y colaboradores, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28 (suppl), 284 (1987)].

Se ha demostrado que el éster de isopropilo de PGE_2 tiene potencia hipotensora significativamente mayor que el compuesto padre, lo que fue atribuido a su más efectiva penetración a través de la córnea. En 1987 este compuesto fue descrito como "el agente hipotensor ocular más potente aún informado" [Ver, por ejemplo, Bito, L.Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987), y Siebold y colaboradores, Prodrug 5, 3 (1989)].

Mientras las prostaglandinas parecen estar vacías de efectos secundarios intraoculares importantes, la hiperemia (conjuntiva) de la superficie ocular y la sensación de cuerpo extraño han sido consistentemente asociadas en los seres humanos con el uso ocular tópico de tales compuestos,

en particular el PGE_{2a} y sus prodrogas, por ejemplo su éter de 1-isopropilo. El potencial clínico de las prostaglandinas en el manejo de las condiciones asociadas con el aumento de la presión ocular, por ejemplo el glaucoma, está ampliamente limitado por dichos efectos secundarios.

Ciertos fenilos y fenoxis mono, tri y tetra no-prostaglandinas y sus 1-ésteres se revelan en la Solicitud de Patente Europea N° 0.364.417 como que son útiles en el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular.

En una serie de solicitudes de Patentes de los Estados Unidos de Norte América asignadas a Allergan Inc., se revelan los ésteres de prostaglandinas con actividad hipotensiva ocular aumentada con ningún ó con efectos secundarios substancialmente reducidos. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. de Serie (USSN) 386.835 (presentada el 27 de Julio de 1989), se refiere a ciertas prostaglandinas 11-acilo, tales como 11-pivaloil, 11-acetil, 11-isobutiril, 11-valeril y 11-isovaleril PGF_{2a} . Las prostaglandinas 15-acilo que reducen la presión intraocular se revelan en la 3USSN 3557-,394

(presentada el 25 de Mayo de 1989). En forma similar, los 11,15, 9, 15 y 9, 11-diésteres de prostaglandinas, por ejemplo 11, 15-dipivaloil $\text{PGF}_{2\alpha}$ son conocidas como que tienen actividad hipotensora ocular. Ver la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.855.645 presentada el 27 de Julio de 1990, ahora Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 4.494.274, la 584.370 que es una continuación de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Serie No. 386.312 y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Serie No. 585.284, ahora Patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5.034.413, que es una continuación de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Serie No.386.834, cuyas las solicitudes madres fueron presentadas el 27 de Julio de 1989. Las revelaciones de estas solicitudes de patente están expresamente incorporadas en la presente para referencia.

Woodward y colaboradores, Patente de los Estados Unidos de Norte América 5.688.819 revela ciertos ácidos heptanoicos de ciclopentano, compuestos de 2-cicloalquilo ó arilalquilo como hipotensores oculares. Estos compuestos, que pueden adecuadamente ser caracterizados como lípidos

hipotensors, son efectivos para tratar la hipertensión ocular. La revelación de esta Patente de los Estados Unidos de Norte América está en la presente expresamente incorporada para referencia.

La solución oftálmica maleato de timolol, por ejemplo vendida bajo la marca TIMOPTIC® por Merck es un agente de bloqueo receptor de beta-adrenérico no selectivo que se indica en el tratamiento de la presión intraocular elevada en los pacientes con hipertensión ocular ó glaucoma de ángulo abierto.

Los hipotensores lípidos y el maleato de timolol, cuando se usan solos, son efectivos en el tratamiento de la hipertensión ocular. El maleato de timolol, cuando se utiliza para controlar la hipertensión ocular, puede producir uno ó más efectos secundarios desventajosos, tales como dolor de cabeza, fatiga y dolores de pecho y puede tener efectos desventajosos en los sistemas cardiovasculares, digestivos, inmunológicos y nerviosos.

Sería ventajoso proporcionar un tratamiento efectivo, preferiblemente aumentado contra la hipertensión ocular,

preferiblemente con una reducción de los efectos secundarios en el tratamiento empleado.

Resumen de la Invención:

Se han descubierto nuevas composiciones y métodos para el tratamiento de la hipertensión ocular. La presente invención proporciona un tratamiento efectivo para la hipertensión ocular utilizando, a menudo, composiciones que incluyan concentraciones reducidas de los componentes activos. Se ha descubierto, que, ventajosamente, tales composiciones y métodos son sorprendentemente efectivos en el tratamiento de la hipertensión ocular y/o reducen el número y/o la frecuencia y/o la importancia de los efectos secundarios no deseados causados por los componentes del timolol, por ejemplo, el maleato de timolol, relacionados con las composiciones y los métodos de la técnica anterior. Las presentes composiciones y métodos son relativamente directos, pueden ser producidos en forma fácil, por ejemplo, utilizando las técnicas de fabricación convencionales y pueden ser fácilmente y convenientemente practicados, utilizando las técnicas de aplicación ó administración ó las metodologías que son substancialmente

similares a aquellas empleadas en las composiciones anteriores utilizadas para tratar la hipertensión ocular.

Los presentes métodos de tratar la hipertensión ocular comprenden aplicar al ojo una cantidad suficiente de una composición para tratar la hipertensión ocular que comprende un componente de timolol y un componente lípido hipotensor. Cada uno de los componentes de timolol y el componente lípido hipotensor están presentes en la composición en una cantidad efectiva para reducir la hipertensión ocular cuando se aplica al ojo hipertenso, es decir un ojo que tiene hipertensión ocular. El paso presente de aplicar es efectivo para el tratamiento de la hipertensión ocular, por ejemplo, para mantener, substancialmente, la presión intraocular ó para proporcionar una reducción en la presión intraocular. Los métodos presentes preferiblemente proporcionan un tratamiento aumentado de la hipertensión ocular, por ejemplo, la mejora en la reducción de la presión intraocular con relación a la aplicación de una composición similar, incluyendo tanto el componente de timolol como el componente lípido hipotensor, pero no

ambos, a dos veces la concentración, tal como en las composiciones utilizadas en los presentes métodos. El presente paso de aplicación es preferiblemente efectivo para proporcionar, al menos, un efecto secundario reducido en relación con la aplicación de una composición similar, incluyendo el componente de timolol, pero no el componente lípido hipotensor, para proporcionar el mismo tratamiento de hipertensión ocular, por ejemplo, la misma reducción en la presión intraocular.

Sin desear limitar la invención a cualquier teoría particular ó modo de operación, se cree que las presentes composiciones y métodos sacan ventaja de los modos diferentes de la acción del componente de timolol y del componente lípido hipotensor. Por ejemplo, el componente de timolol solo es efectivo cuando se administra al ojo para disminuir la tasa de producción de humor acuoso. Por otro lado, el componente lípido hipotensor solo es efectivo cuando se administra al ojo para incrementar el derrame de humor acuoso del ojo. La combinación de un componente de timolol y un componente lípido hipotensor se cree que proporciona tanto una disminución de la tasa de producción

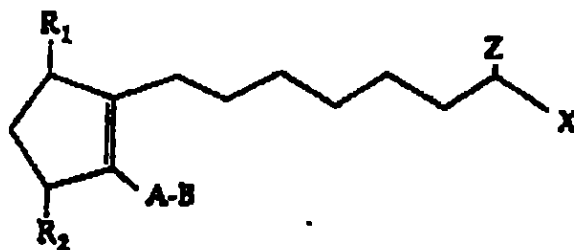
de humor acuoso, como un incremento del derrame de humor acuoso. Esta combinación de materiales activos es particularmente efectiva para tratar la hipotensión ocular en uno ó más grupos específicos de pacientes, por ejemplo, los pacientes con hipotensión ocular que efectivamente responde a una tasa reducida de producción de humor acuoso y a un incremento del derrame de humor acuoso.

Las presentes composiciones que contienen componente de timolol/ componentes lípidos hipotensores proporcionan ventajosamente la misma, ó una mejor reducción en la presión intraocular con las concentraciones reducidas de cada uno de estos materiales activos en relación con las composiciones similares, incluyendo solamente el componente de timolol ó el componente hipotensor. Las concentraciones reducidas de los materiales activos en las presentes composiciones también reducen el número y/o la importancia de los efectos secundarios, en particular los efectos secundarios causados por el componente de timolol.

El componente de timolol preferiblemente comprende una sal de ácido de timolol, más preferiblemente comprende maleato de timolol. El componente de timolol está presente

en las composiciones presentes en una cantidad efectiva para reducir la presión intraocular cuando la composición se aplica a un ojo hipertenso. La cantidad preferida de componente de timolol empleado está en una gama de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 1,0 por ciento (w/v), más preferiblemente aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 0,2 por ciento ó aproximadamente 0,25 por ciento ó aproximadamente 0,5 por ciento (w/v).

En una realización, el componente lípido hipotensor tiene la siguiente fórmula (I)



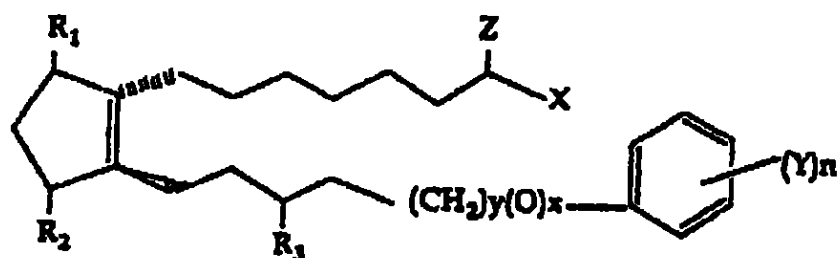
donde las uniones punteadas representan una unión única ó doble que puede estar en la configuración cis ó trans, A es un radical alquileo ó alquenilo que tiene de dos a seis átomos de carbono, cuyo radical puede estar interrumpido por uno ó más radicales de óxido y substituido

con uno ó más grupos hidroxí, oxo, alquiloxi ó alquilcarboxi, donde dicho radical alquilo comprende desde uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene desde tres a siete átomos de carbono, ó un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste de hidrocarbíl arilo y radicales eteroarilo que tienen desde cuatro a diez átomos de carbono donde el heteroátomo está seleccionado del grupo que consiste de átomos de nitrógeno, oxígeno, sulfuro; X es un radical seleccionado del grupo que consiste de $-OR^4$ y $-N(R^4)_2$ donde R^4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono,

$$R^5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \text{ ó } R^5-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$$
 donde R^5 es un radical alquilo inferior que tiene desde uno a seis átomos de carbono; Z es un $=O$ ó representa 2 radicales de hidrógeno; uno de R_1 y R_2 es $=O$, $-OH$ ó un grupo $-O(CO)R_6$, y el otro es un OH ó un $O(CO)R_6$, ó R_1 es $=O$ y R_2 es H , donde R_6 es un grupo de hidrocarburo saturado ó no saturado acíclico que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono, ó $-(CH_2)_mR_7$ donde m es 0 ó un entero desde 1 a 10, y R_7 es un radical ciclalquilo que tiene desde tres a siete átomos de carbono, ó un hidrocarbíl

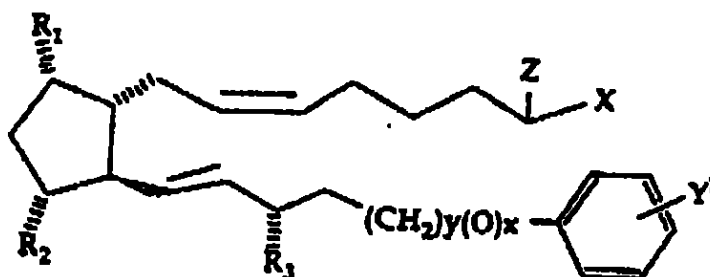
entero de desde 1 a aproximadamente 3 y R_3 es $=0$, $-OH$ ó $-O(CO)R_6$ donde R_6 es como se definiera anteriormente. Preferiblemente n es 1 ó 2.

Preferiblemente el componente lípido hipotensor tiene la siguiente fórmula (III).



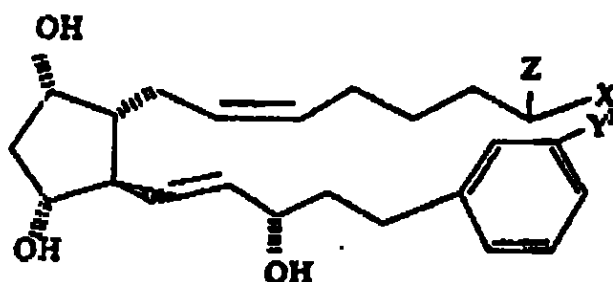
donde las líneas rayadas indican una configuración, los triángulos sólidos se usan para indicar la configuración β .

En una realización, el componente lípido hipotensor tiene la siguiente fórmula (IV),



donde Y^1 es Cl ó trifluórometilo y los otros símbolos y substituyentes son como se definiera anteriormente, en combinación con un vehículo farmacéutico.

En una realización útil, el componente hipotensor lípido tiene la siguiente fórmula (V)



y los ésteres 9- y/o 11 y/o 15 de los mismos.

El componente lípido hipotensor está presente en las composiciones presentes en una cantidad efectiva para reducir la presión intraocular cuando la composición se aplica a un ojo hipertenso. La cantidad preferida de componente lípido hipotensor empleado está en una gama de aproximadamente 0,00001 por ciento a aproximadamente 0,1 por ciento (w/v), más preferiblemente aproximadamente 0,0001 por ciento a aproximadamente 0,01 por ciento (w/v).

En un aspecto posterior, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un componente de timolol y una cantidad terapéuticamente efectiva de un componente lípido hipotensor de la fórmula (I), (II), (III), (IV) ó (V) donde los símbolos tienen el significado de más arriba ó una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en mezcla con un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable no tóxico.

Cada una y todas las características descritas en la presente, y cada una y cada combinación de dos ó más de estas características se incluyen dentro del alcance de la presente invención siempre que las características incluidas en tal combinación no sean mutuamente inconsistentes.

Breve Descripción de los Dibujos:

La Figura 1 es una representación gráfica de ciertos efectos de la combinación lípido maleato de timolol / lípido hipotensor en la presión intraocular de los monos cynomolgus hipertensos oculares inducido por láser.

La Figura 2 es una representación gráfica de ciertos otros efectos de una combinación de maleato de timolol / lípido hipotensor en la presión intraocular de los monos cynomolgus hipertensos oculares inducido por láser.

Descripción Detallada de la Invención:

La presente invención se refiere al uso de las combinaciones de los componentes de timolol y los componentes hipotensores lípidos como hipotensores oculares en el tratamiento de la hipertensión ocular.

El componente de timolol se clasifica como un agente de bloqueo receptor beta-adrenérgico no-selectivo. El nombre químico de la sal de maleato de timolol, un componente de timolol, altamente preferido, en la presente invención es la (sal) del maleato de(-)-1-tert-butilamino)-3-[(4-morfolino-1, 2, 5-tiodiazol-3-ilo) oxi]-2-propanol (1:1). Otras sales ácidas farmacológicamente aceptables se pueden emplear solas ó en combinación con ó sin el maleato de timolol. Sin embargo, debido a su rápida disponibilidad y su útil y conocido pasado como hipotensor ocular, se prefiere el maleato de timolol para usar en la presente invención. El maleato de timolol posee un átomo de carbono

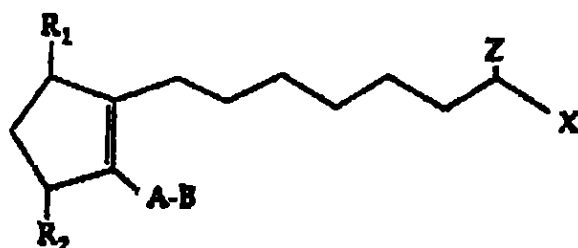
asimétrico en su estructura y está preferiblemente suministrado como un *levo isómero*.

La cantidad preferida del componente de timolol empleado está en la gama de aproximadamente 0,001 por ciento a aproximadamente 1,0 por ciento (w/v), más preferiblemente aproximadamente 0,00005 por ciento, ó aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 0,2 por ciento, ó aproximadamente 0,25 por ciento, ó aproximadamente 0,5 por ciento (W/V) basado en la cantidad de timolol presente. Con la finalidad de ilustración, cada mL de una solución que contiene 0,25 por ciento (w/v) contiene 2,5 mg de timolol (3,4 mg de maleato de timolol).

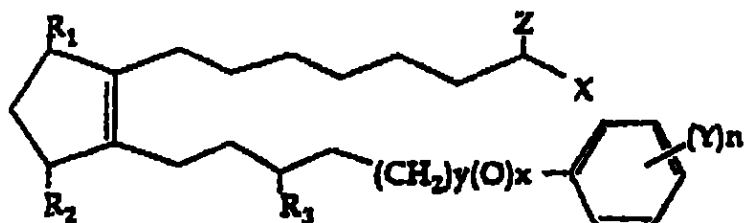
En forma corriente, Merck vende las soluciones oftálmicas de maleato de timolol (bajo la marca TIMOPTIC en concentraciones de 0,25 por ciento (w/v) y 0,5 por ciento (w/v). Las presentes composiciones y los métodos emplean, preferiblemente, concentraciones reducidas del componente de timolol con relación a estos materiales disponibles comercialmente. Se ha descubierto, sorprendentemente, que se logran niveles totalmente aceptables de tratamiento de hipertensión ocular con estas

reducidas concentraciones del componente de timolol en combinación con los componentes del lípido hipotensor actualmente útil también, preferentemente, en concentraciones relativamente reducidas. Se ha descubierto en forma sorprendente que cantidades reducidas del componente timolol y del componente lípido hipotensor proporcionan mayor reducción de la presión intraocular cuando son aplicados a un ojo hipertenso en comparación con una aplicación de una composición similar que conteniendo el doble, de uno de los componentes, pero no de ambos, el componente timolol y el componente hipotensor lípido aplicado al ojo hipertenso. Las cantidades relativamente reducidas del componente timolol y del componente lípido hipertensor proporcionan, ventajosamente, al menos un reducido efecto secundario cuando se aplican a un ojo con relación a la aplicación de una composición similar incluyendo a uno, pero no a ambos, el componente timolol y el componente lípido hipotensor, a un ojo para obtener el mismo grado de tratamiento de hipotensión ocular, por ejemplo, el mismo grado de reducción de la presión intraocular.

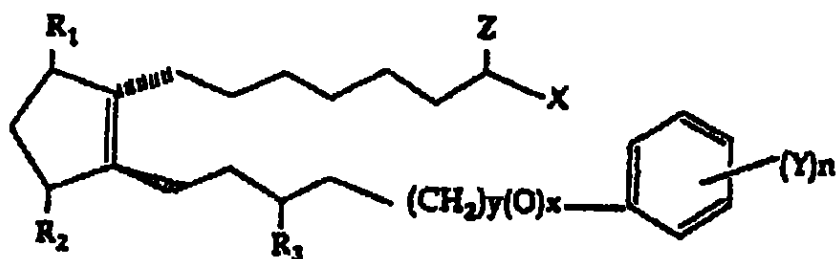
Los componentes lípidos hipotensores útiles en la presente invención son el ácido heptanoico ciclopentano, 2-cicloalquilo ó compuestos arilalquilo. Estos componentes lípidos hipotensores se representan por los compuestos que tienen la fórmula I,



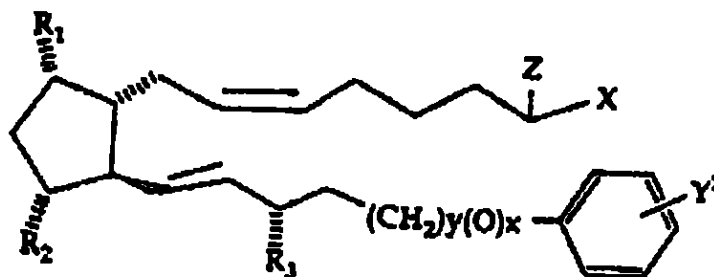
como se definiera anteriormente. Los componentes lípidos hipotensores no-ácidos preferidos de acuerdo con la presente invención tienen la siguiente fórmula II:



donde los sustituyentes y los símbolos son como anteriormente se definiera en la presente. Más preferiblemente los componentes lípidos hipotensores tienen la siguiente fórmula (III)

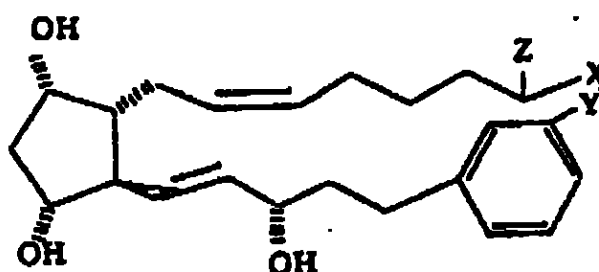


donde los sustituyentes y los símbolos son como se definiera anteriormente. Más preferiblemente, los componentes lípidos hipotensores utilizados en la presente invención tienen la siguiente fórmula IV



en la que los sustituyentes y los símbolos son como se definiera anteriormente.

Aún más preferiblemente la presente invención utiliza los compuestos lípidos hipotensores que tienen la siguiente fórmula (V):



y sus 9- y/o 11 y/o 15-ésteres.

En todas las fórmulas anteriormente mencionadas, de la (I) a la(V) para los componentes lípidos hipotensores, tanto como en aquellas que se van a proporcionar de aquí en adelante, las líneas punteadas en las uniones entre los 5 y 6 carbonos (C-5), entre los carbonos 13 y 14 (C-13), entre los carbonos 8 y 12 (C-8) y entre los carbonos 10 y 11 (C-10) indican una unión única ó una unión doble que puede estar en la configuración cis ó trans. Si se usan dos líneas sólidas, ello indica una configuración específica para aquella unión doble. Las líneas rayadas en las posiciones C-9, C-11 y C-15 indican la configuración α . Si

se fuera a dibujar la configuración β , se utilizaría una línea sólida triangular.

En los componentes lípidos hipotensores utilizados de acuerdo con la presente invención se contemplan los compuestos que tienen el C-9 ó C-11 ó C-15 substituyentes en la configuración α ó la configuración β . Como se mencionara anteriormente, en todas las fórmulas proporcionadas en la presente invención, las uniones de líneas quebradas al anillo ciclopentano indican substituyentes en la configuración α . Las uniones de línea sólida engrosadas en el anillo ciclopentano indican los substituyentes en la configuración β . También las uniones de líneas quebradas del grupo hidroxilo u de otro substituyente en los átomos de carbono C-11 y C-15 significan la configuración α .

Para los fines de esta invención, al menos que se limite en forma posterior, el término "alquilo" se refiere a los grupos alquilo que tienen de uno a cerca de diez átomos de carbono, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos cicloalquilos que tienen desde tres a aproximadamente siete átomos de carbono, el término "arilo"

se refiere a los grupos arilo que tienen desde cuatro a aproximadamente diez átomos de carbono. El término "grupo de hidrocarburo saturado ó no saturado acíclico" se utiliza para referirse a la cadena recta ó ramificada, grupos de hidrocarburos saturados ó no saturados que tienen de uno a aproximadamente 6, preferiblemente uno a aproximadamente 4 átomos de carbono. Tales grupos incluyen los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo de longitudes apropiadas y preferiblemente son alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo ó hexilo ó una forma isomérica de los mismos.

La definición de R_6 puede incluir un componente cíclico $-(CH_2)_mR_7$. Donde m es 0 ó un entero de desde 1 a 10, R_7 es un anillo alifático de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono, ó un anillo aromático ó heteroaromático. El "anillo alifático" puede estar saturado ó no saturado, y preferiblemente es un anillo saturado que tiene 3-7 átomos de carbono, inclusive. Como un anillo aromático, R_7 preferiblemente es fenilo y los anillos heteroaromáticos tienen oxígeno, nitrógeno ó

sulfuro como un heteroátomo, es decir R_7 puede ser tienilo, furanilo, piridilo, etc.

Preferiblemente m es 0 ó un entero desde 1 a 4.

Z es = 0 ó representa dos átomos de hidrógeno.

X puede estar seleccionado del grupo que consiste de $-OR^4$ y $-N(R^4)_2$ donde R^4 está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un radical alquilo inferior que tienen desde uno a seis átomos de carbono,

$$R^5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C} \text{ ó } R^5-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$$
 donde R^5 es un radical alquilo inferior que tiene desde uno a seis átomos de carbono.

Los representantes preferidos de los componentes lípidos hipotensores dentro del alcance de la presente invención son los compuestos de la fórmula V donde X es $-OH$, es decir, ácido heptanoico de ciclopentano, 5-cis-2-(3- α hidroxí-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxí, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] y ciclopentano metilhetenoato-5-cis-2(3- α hidroxí-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3, 5 dihidroxí, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] y el 9- y/o 11- y/o 15-ésteres de este compuesto. (Las designaciones numeradas entre paréntesis se refieren a las posiciones en el anillo ciclopentano).

Los siguientes componentes lípidos hipotensores pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención.

- (1) ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
- (2) Ciclopentano heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
- (3) Ciclopentano N, N-dimetilheptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
- (4) Ciclopentano heptenil metóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]
- (5) Ciclopentano heptenil etóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-pentenil)-3,5,dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

- (6) Ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
- (7) Ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-triflúorometilfenoxi-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
- (8) Ciclopentano N-isopropil heptanamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
- (9) Ciclopentano N-etil heptanamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
- (10) Ciclopentano N-metil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
- (11) Ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

(12) Ciclopentano heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

(13) Ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

Una sal farmacéuticamente aceptable es una sal que retiene

la actividad del compuesto padre y no imparte ningún efecto no deseable ó pernicioso en el sujeto a quien se administra y en el contexto en el cual se administra. Con respecto a los componentes de lípido hipotensor, tales sales son aquellas formadas con los cationes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los metales álcali, los metales térreos álcali, etc.

Los componentes lípidos hipotensores están presentes en

las composiciones en cantidades efectivas para reducir la presión intraocular de un ojo hipertenso al cual se aplica la composición. Debido a la presencia del componente de timolol activo, la cantidad de componente lípido hipotensor empleado preferiblemente es relativamente reducida, por

ejemplo, relacionándola con una composición en la cual el componente lípido hipotensor es el único hipotensor ocular con la misma reducción de presión intraocular lograda.

Tales cantidades reducidas de componentes lípidos hipotensoras utilizadas, de acuerdo con la presente invención, preferiblemente proporcionan una reducción en, al menos, un efecto secundario causado por la presencia del componente lípido hipotensor. La cantidad del componente lípido hipotensor preferido empleado, está dentro de la gama de aproximadamente 0,00005 por ciento a aproximadamente 1,0 por ciento (w/v), más preferiblemente aproximadamente 0,0001 por ciento a aproximadamente 0,01 por ciento ó aproximadamente 0,1 por ciento ó aproximadamente 0,5 por ciento (w/v).

Las composiciones farmacéuticas pueden estar preparadas combinando una cantidad efectiva de cada uno, de un componente de timolol y un componente lípido hipotensor, como ingredientes activos, con excipientes convencionales farmacéuticamente aceptables en forma oftálmica y por la preparación de formas de dosis unitarias adecuadas para el uso como tópico ocular.

Para la aplicación oftálmica, las soluciones preferiblemente se preparan utilizando una solución salina fisiológica como un vehículo principal. El pH de tales soluciones oftálmicas preferiblemente se mantiene entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 8,0 con un sistema de tapón apropiado, siendo más preferido, pero no esencial, un pH substancialmente neutral. Las formulaciones pueden también contener conservantes, estabilizadores, surfactantes farmacéuticamente aceptables, convencionales y uno ó más componentes utilizados en forma convencional.

Los conservantes preferidos que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, componentes de cloruro, tales como dióxido de cloro estabilizado y lo similar y mezclas de los mismos. Un surfactante preferido es, por ejemplo, el Tween 80. Del mismo modo, se pueden utilizar varios vehículos preferidos en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero no están limitados a, polivinil alcohol,

povidona (polivinil pirrolidona), hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietil celulosa, ciclodextrin y agua purificada y las combinaciones ó mezclas de los mismos.

Los ajustadores de tonicidad pueden agregarse tanto como sea necesario ó conveniente. Ellos incluyen, pero no están limitados a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, ó cualquier otro ajustador de tonicidad oftálmicamente adecuado.

Varios amortiguadores y medios para ajustar el pH pueden ser utilizados siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. De acuerdo con ello, los amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato, amortiguadores de borato y lo similar y mezclas de los mismos. Los ácidos ó las bases pueden ser utilizados para ajustar el pH de estas formulaciones cuando se necesite.

En manera similar, un componente antioxidante oftálmicamente aceptable puede estar incluido en la presente composición. Tales componentes antioxidantes incluyen, pero no están limitados a, metabisulfito de

sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteina, hidroxianisla butilada, hidroxitolueno butilado y lo similar y mezclas de los mismos.

Otros componentes excipientes que pueden estar incluidos en las preparaciones oftálmicas incluyen, sin limitación, a los agentes quelantes. Los agentes quelantes preferidos son el disodio EDTA, aunque otros agente quelantes se pueden utilizar en lugar de ó en conjunto con ello.

Los ingredientes están usualmente en las siguientes cantidades:

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad (w/ por ciento)</u>
Componente Timolol	Aproximadamente cerca de
0,001-1	
Componente Lípido Hipotensor	Aproximadamente 0,00005-1
Conservante	0-0,10
Vehículo	0-40
Ajustador de tonicidad	0-10
Amortiguador	0,01-10
Ajustador de pH	q.s. pH 4,5-7,5
Antioxidante	Lo que se necesite

Surfactante	Lo que se necesite
-------------	--------------------

Agua purificada	Lo que se necesite
-----------------	--------------------

La dosis real del componente de timolol y del componente lípido hipotensor utilizada depende de los compuestos específicos que se empleen en la condición específica que resulte de la hipertensión ocular que se trate, de la importancia y duración de la hipertensión ocular que se trate, y de los factores similares. En general, la selección de la dosis apropiada surge del conocimiento del artesano experto.

Las formulaciones oftálmicas de la presente invención se empacan de manera conveniente en las formas adecuadas para la aplicación con su medida, tal como en los contenedores equipados con un cuentagotas, para facilitar la aplicación al ojo. Los contenedores adecuados para la aplicación gota a gota son usualmente realizados de material inerte adecuado, plástico no tóxico y generalmente contienen entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 ml de solución. Un empaque puede contener una ó más dosis de unidad.

Las soluciones especialmente libres de conservante están, a menudo, formuladas en contenedores no re-sellables que contienen hasta aproximadamente diez, preferiblemente hasta aproximadamente cinco dosis de unidades, donde la dosis típica de unidad está en la gama de uno a aproximadamente 8 gotas, preferiblemente una a aproximadamente 3 gotas. El volumen de una gota usualmente es aproximadamente 20-35 ul (microlitros).

La invención será luego ilustrada por los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Los estudios de presión intraocular fueron llevados cabo en monos cynomolgus conscientes, entrenados para aceptar la neumatonometría. Los animales fueron confinados para la pneumatonometría en sillas diseñadas a medida y se les dio fruta durante el experimento.

Una serie de cuatro (4) composiciones se prepararon mezclando los ingredientes. Estas composiciones fueron realizadas como sigue a continuación:

Ingrediente	Composiciones (A)			
	1	2	3	4
Lípido	0,001 por	-	0,001 por	-

hipotensor (B)	ciento (w/v)		ciento (w/v)	
Maleato de timolol	-	0,05 por ciento w/v	0,005 por ciento (w/v)	-
Polisorbato 30	0,01 (w/v)	0,1(w/v)	0,1 por ciento (w/v)	0,1 por ciento(w/v)
Tris HCl	10mM	10mM	10mM	10mM

A. Cada composición tuvo un pH de aproximadamente 7,4 y fue una solución acuosa que incluía el 0,9 por ciento (w/v) del cloruro de sodio.

B. Un lípido hipotensor fue: ciclopentano N-etil heptenamida-5-cis-2-(3α-hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1α, 2β, 3α, 4α).

Los tratamientos, codificados para el experimentador, se

aplicaron en forma tópica al ojo glaucomatoso como una gota de 25 µl de volumen, y el ojo del individuo de tensión normal recibió 25 µl de salina normal. Las soluciones se administraron en tiempo 0. La proparacaína (0,1 por ciento) se usó para proporcionar anestesia corneal para las mediciones de la presión intraocular que se llevaron a cabo

una hora antes de la dosis, justo antes de la dosis y luego de 1, 2, 4 y 6 horas posteriores.

Los valores de presión intraocular medios (IOP = PIM) para los ojos glaucomatosos en tiempo 0 fueron 40,5 mm Hg para la composición de 1 grupo, 38,8 mm Hg para la Composición de 2 grupos, 40,6 mm Hg para la Composición de 3 grupos y 39,5 mm Hg para la Composición de 4 grupos.

Las diferencias medias de IOP= PIM de la línea de base (DBF = DLB) para los ojos tratados (prueba DBF) y los ojos del individuo, (individuo DFB), se delinean en la Figura 1. Los valores de la prueba DFB fueron estadísticamente importantes para los siguiente grupos (prueba-t para estudiantes para muestras apareadas):

<u>Composiciones</u>	<u>Gama (mm Hg), $p < 0,05$</u>
1	-2,0 a -10,3
2	+2,1 a -13,4
3	+2,0 a -19,0
4	+1,0 a -2,3

Los efectos del tratamiento de combinación con el componente lípido hipotensor y el timolol (Composición 3) en IOP de monos glaucomatosos se compararon con cada uno de

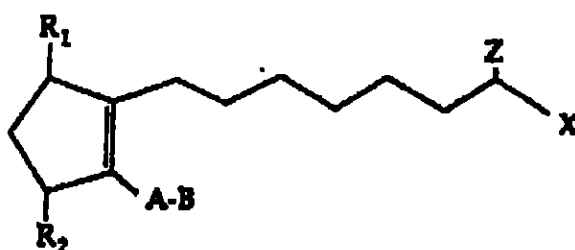
los otros tratamientos solos (la prueba-t del Estudiante para las muestras no apareadas, $p < 0,05$). Los valores de delta-delta (prueba DFB- individuo DFB) para el grupo de tratamiento de combinación (Composición 3) fueron significativamente más bajos que aquellas para el lípido hipotensor solo (composición 1), (tiempo = 1, 2, 4, 6 hr). Los valores delta-delta son delineados en la figura 2.

El tratamiento de combinación (Composición 3) utilizando dosis relativamente bajas de lípido hipotensor y maleato de timolol fue descubierto en forma sorprendente ser el más eficaz para reducir el IOP que los tratamientos con solamente uno de estos materiales (Composiciones 1 y 2), ó ninguno de estos materiales (Composición 4).

Mientras que esta invención ha sido descripta con respecto a varios ejemplos específicos y realizaciones, se desea entender que la invención no está limitada a ello y que puede ser practicada en forma variable dentro del alcance de la siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la hipertensión ocular que comprende aplicar a un ojo una cantidad suficiente para tratar la hipertensión ocular de una composición que comprende un componente de timolol presente en una cantidad efectiva para reducir la hipertensión ocular cuando se aplica a un ojo hipertenso, y un componente lípido hipotensor presente en una cantidad efectiva para reducir la hipertensión ocular cuando se aplica a un ojo hipertenso, dicho componente hipotensor lípido que tiene la siguiente fórmula (I):



donde las uniones punteadas representan una unión
única ó doble que puede estar en la configuración
cis ó

trans, A es un radical alquilenos ó alquilenos que
 tiene de dos a seis átomos de carbono, cuyo radical
 puede estar interrumpido por uno ó más radicales de
 óxido y substituido con uno ó más grupos hidroxilo,

oxo,

alquilo ó alquiloalquilo donde dicho radical
 alquilo

comprende desde uno a seis átomos de carbono; B es
 un

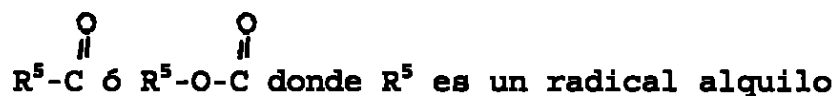
radical cicloalquilo que tiene desde tres a siete
 átomos de carbono, ó un radical arilo, seleccionado
 del grupo que consiste de hidrocarbilo arilo y
 radicales eteroarilo que tienen desde cuatro a diez
 átomos de carbono donde el heteroátomo está
 seleccionado del grupo que consiste de átomos de
 nitrógeno, oxígeno, sulfuro; X es un radical
 seleccionado del grupo que consiste de $-OR^4$ y -

$N(R^4)_2$

donde R^4 está seleccionado del grupo que consiste
 de

hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de

uno a seis átomos de carbono,



inferior

que tiene desde uno a seis átomos de carbono; Z es

=O, ó representa 2 radicales de hidrógeno; uno de

R₁ y

R₂ es =O, -OH ó un grupo -O(CO)R₆, y el otro es un

OH ó

un O(CO)R₆, ó R₁ es un =O y R₂ es H, donde R₆ es un

grupo de hidrocarbón saturado ó no saturado

acíclico

que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono, ó

(CH₂)_mR₇

donde m es 0-10 y R₇ es un radical cicloalquilo que

tiene desde tres a siete átomos de carbono, ó un

hidrocarbilo arilo ó un radical heteroarilo, como se

definiera anteriormente, ó una sal

farmacéuticamente

aceptable, siempre que, sin embargo, que cuando B

no

está substituido con un radical que contenga un

heteroátomo pendiente, y Z sea un = 0 entonces X no es

-OR⁴.

2. El método de la Reivindicación 1 donde dicha aplicación es efectiva para tratar la hipertensión ocular y producir al menos un efecto secundario reducido relativo a aplicar una composición incluyendo dicho componente de timolol sin dicho componente lípido hipotensor para suministrar el mismo tratamiento de hipertensión ocular.
3. El método de la Reivindicación 1 donde dicha aplicación es efectiva para tratar la hipertensión ocular y producir al menos un efecto secundario reducido relativo a aplicar una composición incluyendo dicho componente lípido hipotensor para suministrar el mismo tratamiento de hipertensión ocular.
4. El método de la Reivindicación 1 donde dicha aplicación

es efectiva para proporcionar un tratamiento
mejorado

de la hipertensión ocular relativo a aplicar una
composición incluyendo dicho componente de
timolol sin dicho componente lípido hipotensor.

5. El método de la Reivindicación 1 donde dicha
aplicación

es efectiva para suministrar un tratamiento mejorado
de

hipertensión ocular relativo a aplicar una
composición

que incluye dicho componente hipotensor lípido sin
dicho componente de timolol.

6. El método de la Reivindicación 1 donde dicha
aplicación

es efectiva para reducir la presión intraocular en
el

ojo.

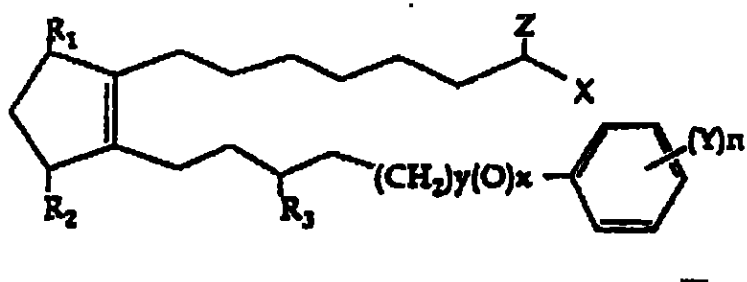
7. El método de la Reivindicación 1 donde dicha
aplicación

es efectiva para mantener la presión intraocular en el ojo.

8. El método de la Reivindicación 1 donde dicho componente de timolol comprende una sal ácida.

9. El método de la reivindicación 1 donde dicho componente de timolol comprende maleato de timolol.

10. El método de la Reivindicación 1 donde dicho componente hipotensor tiene la siguiente fórmula II:

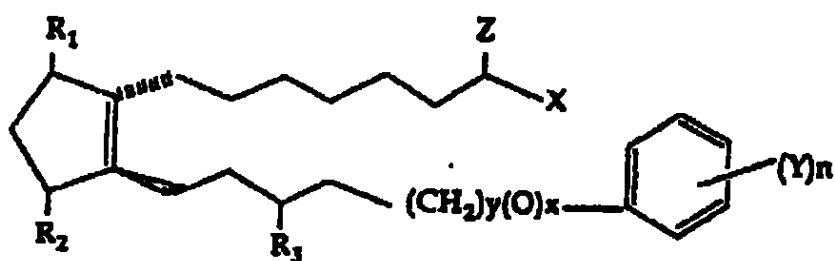


donde γ es 0 ó 1, x es 0 ó 1 y $x + \gamma$ no son ambos

1, Y es un radical seleccionado del grupo que
consiste

de alquilo, halo, nitro, por ejemplo, amino, tiol,
hidroxi, alquilo, alquilo, alquilo, halo
alquilo substituido donde dicho radical alquilo
comprende desde uno a seis átomos de carbono, y n
es 0 ó un entero que va desde 1 a 3 y R_3 es
=0, -OH ó $-O(CO)R_6$.

11. El método de la Reivindicación 10 donde dicho
componente lípido hipotensor tiene la siguiente
fórmula III:

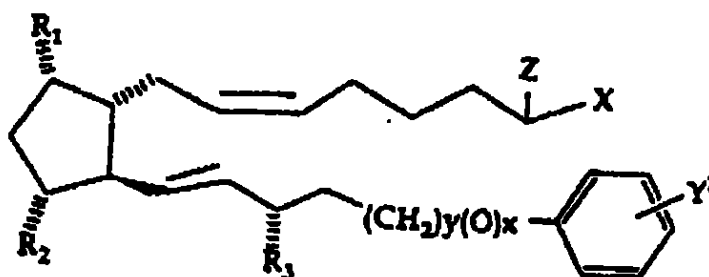


donde las líneas rayadas indican la
configuración α

y los triángulos sólidos se usan para indicar la
configuración β .

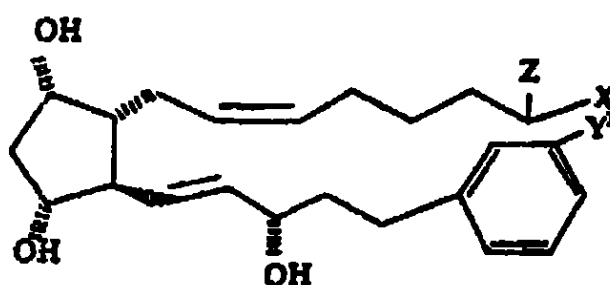
12. El método de la Reivindicación 11 donde dicho

componente lípido hipotensor tiene la siguiente
fórmula (IV)



donde Y^1 es Cl ó trifluórometilo.

13. El método de la Reivindicación 12 donde dicho
componente lípido hipotensor tiene la siguiente
fórmula
(V)



y los ésteres 9- y/ó 11- y/ó 15 de los mismos

14. El método de la Reivindicación 13 donde Z es =O y X está seleccionado del grupo que consiste de NH₂ ó OCH₃.
15. El método de la Reivindicación 13 donde Y es O, Z es =O y X está seleccionado del grupo que consiste de alcoxi y radicales amido.
16. El método de la Reivindicación 1 donde dicho componente lípido hipotensor está seleccionado del grupo que consiste de:
 ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi. [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
 Ciclopentano heptanamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].
 Ciclopentano N, N-dimetilheptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenil metóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

Ciclopentano heptenil etóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-triflúorometilfenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano N-isopropil heptanamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

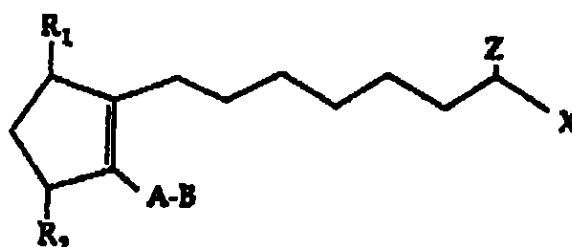
Ciclopentano N-metil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

Ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenilpentil) -3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

17. El método de la Reivindicación 1 donde dicho componente
lípidos hipotensor comprende ciclopentano N-etil
hetenamida-5-cis2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-
pentenil)-3,5-hidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 4 α].
18. Una composición que comprende un componente de
timolol
presente en una cantidad efectiva para reducir la
hipertensión ocular cuando se aplica a un ojo
hipertenso, y un componente lípidos hipotensor
presente en una cantidad efectiva para reducir la
hipertensión ocular cuando se aplica a un ojo
hipertenso, dicha composición cuando se aplica a un
ojo, siendo efectiva para tratar la hipertensión
ocular
el componente lípidos hipotensor tiene la siguiente
fórmula(I):



donde las uniones punteadas representan una
 unión
 única ó doble que puede estar en la configuración
 cis ó
 trans, A es un radical alquileo ó alquenileo que
 tiene de dos a seis átomos de carbono, cuyo radical
 puede estar interrumpido por uno ó más radicales de
 óxido y substituido con uno ó más grupos hidroxilo,
 oxo,
 alquilo ó alquilcarboxi donde dicho radical
 alquilo
 comprende desde uno a seis átomos de carbono; B es
 un
 radical cicloalquilo que tiene desde tres a siete

átomos de carbono, ó un radical arilo, seleccionado del

grupo que consiste de hidrocarbilo arilo y radicales eteroarilo que tienen desde cuatro a diez átomos de carbono donde el heteroátomo está seleccionado del grupo que consiste de átomos de nitrógeno, oxígeno, sulfuro; X es un radical seleccionado del grupo que consiste de $-OR^4$ y $-N(R^4)_2$ donde R^4 está

seleccionado

del grupo que consiste de hidrógeno, un radical alquilo

inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono,

$R^5-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ ó $R^5-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ donde R^5 es un radical alquilo

inferior

que tiene desde uno a seis átomos de carbono; Z es

un

$=O$ ó representa 2 radicales de hidrógeno; uno de R_1

y

R_2 es $=O$, $-OH$ ó un grupo $-O(CO)R_6$, y el otro es un

OH ó

un $O(CO)R_6$, ó R_1 es un $=O$ y R_2 es H , donde R_6 es un

grupo de hidrocarburos saturado ó no saturado
acíclico

que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono, ó
(CH₂)_mR⁷

donde m es 0-10 ó un entero desde 1 a 10, y R⁷ es
un

radical ciclalquilo que tiene desde tres a siete
átomos de carbono, ó un hidrocarbilo arilo ó un
radical

heteroarilo, como se definiera anteriormente, ó una
sal farmacéuticamente aceptable, siempre que, sin
embargo, que cuando B no está substituido con un
radical que contiene heteroátomo pendiente, y Z es
un

= 0 entonces X no es -OR⁴.

19. La composición de la Reivindicación 18 que, cuando se aplica a un ojo, produce al menos un efecto secundario reducido relativo a una composición similar incluyendo una cantidad mayor de dicho componente de timolol sin dicho componente lípido hipotensor.

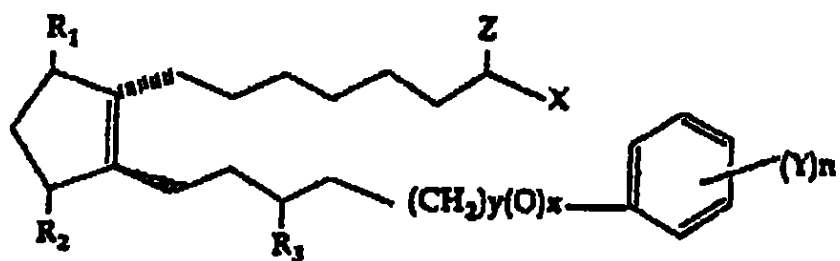
20. La composición de la Reivindicación 18 que, cuando se aplica a un ojo, produce al menos un efecto secundario reducido relativo a una composición similar incluyendo una cantidad mayor de componente lípido hipotensor sin dicho componente de timolol.
21. La composición de la Reivindicación 18 que, cuando se aplica a un ojo, proporciona un mejor tratamiento de la hipertensión ocular relativo a la aplicación de una composición incluyendo un componente de timolol sin dicho componente lípido hipotensor.
22. La composición de la Reivindicación 18 que, cuando se aplica a un ojo, proporciona un mejor tratamiento de la hipertensión ocular relativo a la aplicación de una composición incluyendo un componente lípido hipotensor sin dicho componente de timolol.
23. La composición de la Reivindicación 16 que cuando se aplica a un ojo, es efectiva para reducir la presión intraocular en el ojo.

n es 0 ó un entero de desde 1 a aproximadamente 3 y

R_3

es =0, -OH ó -O(CO) R_6 .

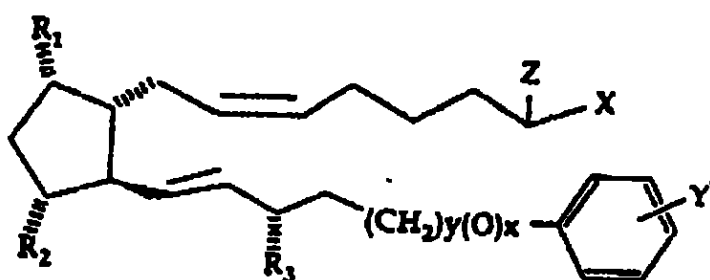
27. La composición de la Reivindicación 26 donde dicho componente lípido hipotensor se representa por la siguiente fórmula III:



donde las líneas rayadas indican la configuración

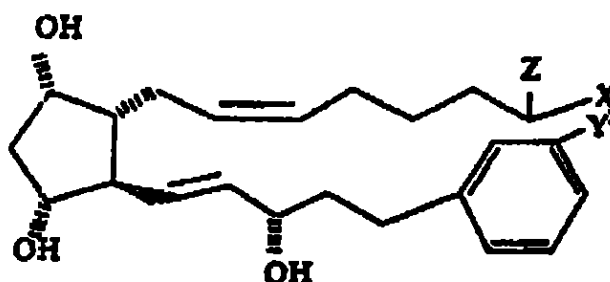
α y los triángulos sólidos se usan para indicar la configuración β .

28. La composición de la Reivindicación 27 donde dicho componente lípido hipotensor se representa por la siguiente fórmula (IV)



donde Y^1 es Cl ó triflúorometilo.

29. La composición de la Reivindicación 28 donde dicho componente lípido hipotensor tiene la siguiente fórmula (V)



y los ésteres 9- y/o 11- y/o 15, de los mismos.

30. La composición de la Reivindicación 29 donde Z es $=O$ y X está seleccionada del grupo que consiste de NH_2 ó OCH_3 .

31. La composición de la Reivindicación 29 donde Y es O, Z es =O y X está seleccionada del grupo que consiste de alcoxi y radicales amino.
32. La composición de la Reivindicación 18 donde dicho componente hipotensor lípido está seleccionado del grupo que consiste de:

ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptanamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano N, N-dimeetilheptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenil metóximo-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

Ciclopentano heptenil etóximo-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-triflúorometilfenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano N-isopropil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano N-metil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

Ciclopentano heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

Ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenilpentil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]

33. La composición de la Reivindicación 18 donde dicho

componente lípido hipotensor comprende ciclopentano
N-3-etil heptanamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-
trans-pentenil)-3,5- dihidroxi [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevas composiciones y métodos para tratar la hipertensión ocular proporcionan el tratamiento efectivo de la hipertensión ocular utilizando, a menudo concentraciones reducidas de componentes activos. Tales composiciones incluyen un componente de timolol y un componente lípido hipotensor. Las presentes composiciones y los métodos son relativamente directos, pueden ser fácilmente producidos, por ejemplo, utilizando las técnicas de fabricación convencional y pueden ser fácil y convenientemente practicados, por ejemplo, utilizando las técnicas ó metodologías de aplicación ó administración que son substancialmente similares a aquellas empleadas con las composiciones anteriores utilizadas para tratar la hipertensión ocular.

Figura 1

Efectos de 0,001 por ciento de Lípido Hipotensivo, 0,05% Maleato de Timolol, Combinación y Vehículo (tópicamente aplicado) en la Presión Intraocular (IOP) de los Monos Cynomolgus Hipertensos Oculares Inducidos por Láser.

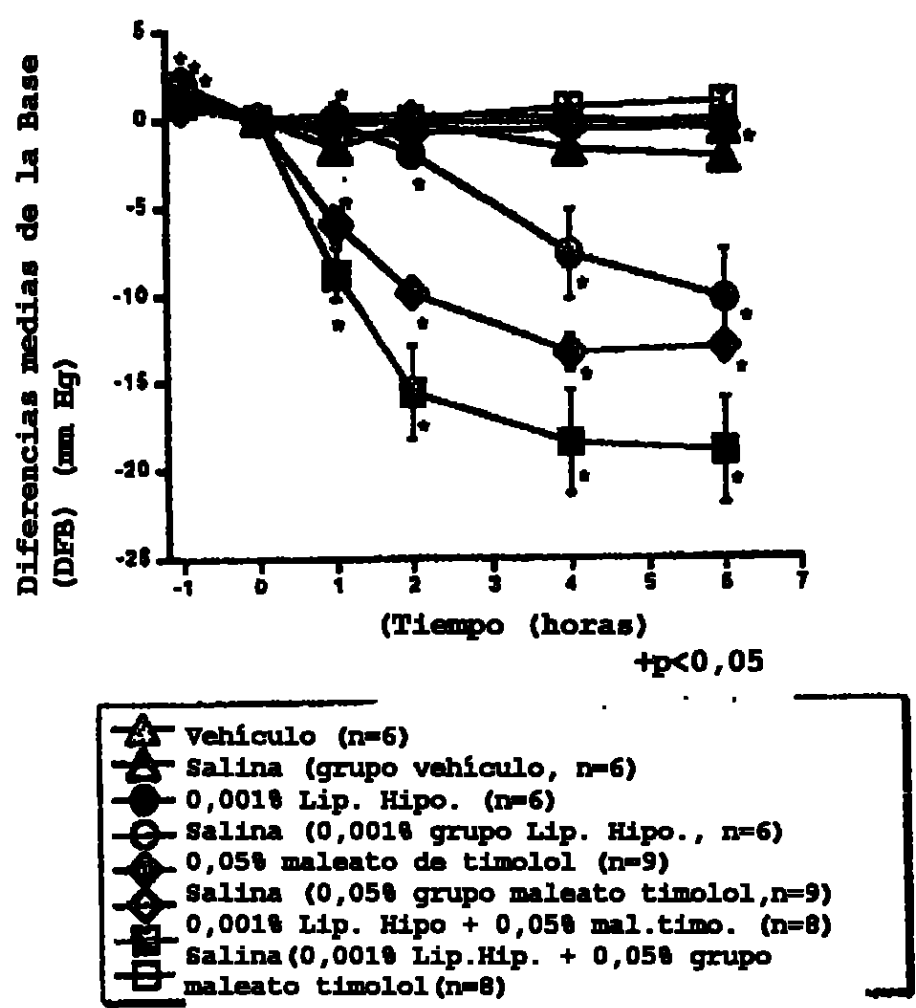
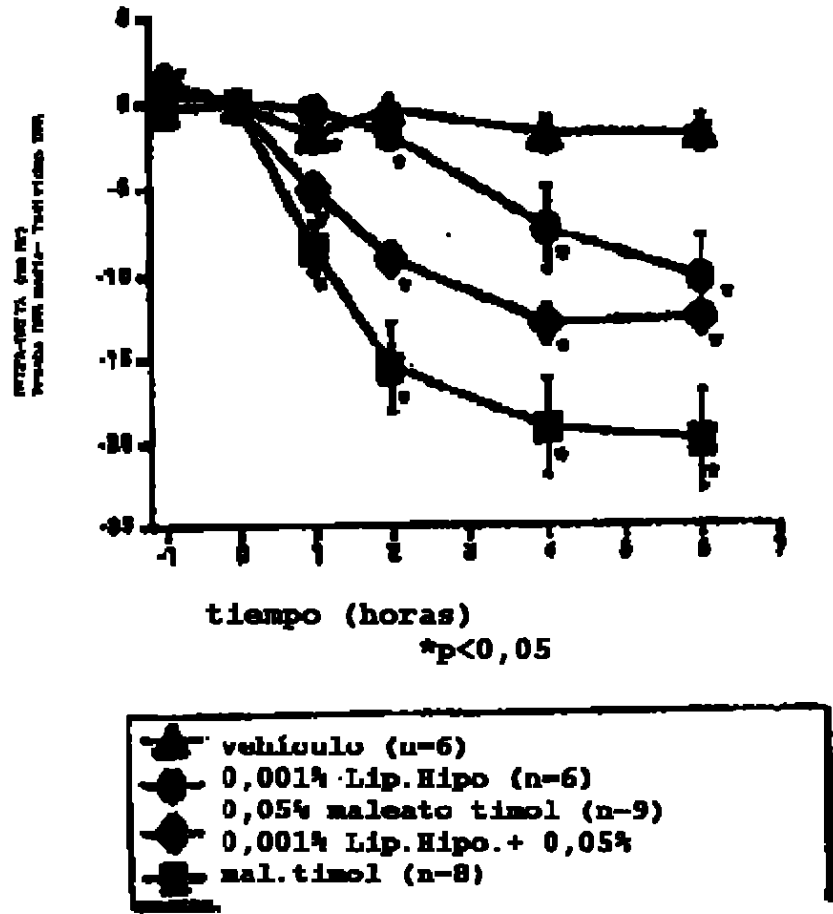


Figura 2.

Efectos de 0,001 por ciento de Lípido Hipotensivo, 0,05 por ciento de Maleato de Timolol, Combinación y Vehículo (tópicamente aplicado) en la Presión Intraocular (IOP) de los Monos Cynomolgus Hipertensos Oculares Inducidos por Láser.



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de serenos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

ANDREA ROSE

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Alvaro Correa Ordoñez
Apoderado
Allergan, Inc.

Oficio N° 00494

ASUNTO:	Radicación N°	03-95323
	Solicitud internacional	PCT/US02/17291
	Fecha inicio fase nacional	31/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe (E) de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 16 ENE 2004.