

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 15-079309- -00000-0000

Fecha: 2015-04-09 16:24:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122166- -00019-0000

Fecha: 2015-04-09 16:24:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 38



SUPERINTENDENCIA
DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
DIVISIONAL DE LA PATENTE

21. EXPEDIENTE No.

12 122166

54. TITULO

COMBINACION TRIPLE PARA REDUCIR LA PRESION INTRAOCULAR

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ALLERGAN, INC

DOMICILIO

2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 Estados Unidos de America

74. APODERADO

JERONIMO CASTILLO BONILLA

22. BOGOTA D.C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

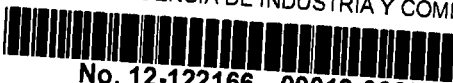
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 15-079309- -00000-0000

Fecha: 2015-04-09 16:24:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122166- -00019-0000

Fecha: 2015-04-09 16:24:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 38

DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSI

1. Identificación del Trámite

☐

Conversión

☒

División

☐

Fusión

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Registro de Diseño Industrial

☐

Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Datos del solicitante

☐

Persona Natural

☒

Persona Juridica

ALLERGAN, INC

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐

Micro

☐

Pequeña

☐

Mediana

☐

Otra

Documento de Identificación

☐

C.C.

☐

C.E.

☐

NIT

☐

Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de America	2525 Dupont Drive	Irvine, California 92612
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☒

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CASTILLO BONILLA JERONIMO

Apellidos y Nombre

79.462.057 BOGOTA

Documento de identificación

104167

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Calle 93 A No. 14 - 17, Oficina 311,		Bogotá, D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@pcastillopineda.com	218 23 51 – 257 44 60	236 34 93 – 236 34 09 – 635 12 28

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

Obra en el Expediente 12-092375

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

12-122166

No. de divisionales

1

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No

Fecha

DD

MM

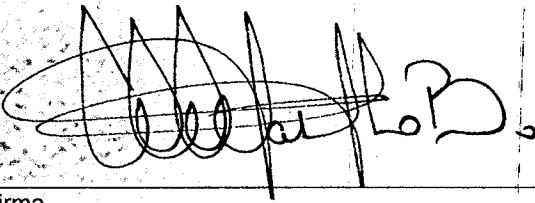
AA

6. Anexos

- | | |
|-------------------------------------|---|
| ☒ | Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación |
| ☐ | Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación |
| ☐ | Número de documento que ordena la comisión o fusión o división |
| ☒ | Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud |
| ☒ | Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético . En físico. |

6. Firma

JERONIMO CASTILLO BONILLA



Nombre del Firmante

79.462.057 DE BOGOTÁ

C.C

Firma

104167

Tarjeta Profesional

Ref. Expediente 12-122166
Título solicitado: "COMBINACIÓN TRIPLE PARA REDUCIR LA PRESIÓN INTRAOCULAR".
Solicitante: ALLERGAN INC
Trámite: Solicitud Fraccionaria de la solicitud de patente 12-122166

Presentación de una solicitud fraccionaria de la solicitud en curso

En virtud del Artículo 36 de la Decisión 486:

Artículo 36.- El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Me permito presentar la solicitud fraccionaria de la solicitud de patente de invención 12-122166, adjuntando un nuevo capítulo reivindicatorio que no aumenta el alcance inicialmente reivindicado por la solicitud original y que corresponde a una modalidad particular de la invención.

Se solicita amablemente al Examinador considerar el capítulo reivindicatorio modificado compuesto por 4 reivindicaciones para su estudio en el trámite.

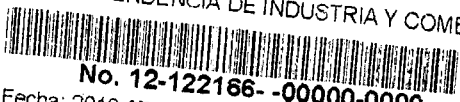
Atentamente,



JERONIMO CASTILLO BONILLA

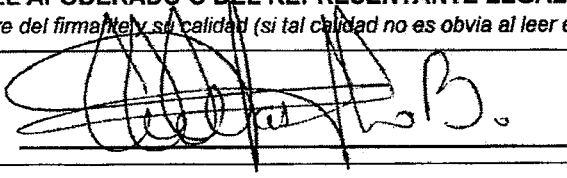
C.C. 70.462.057

T.P. 104.167 del C. S. de la Jud.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-122166-00000-0000 Fecha: 2012-07-19 16:26:46 Tra. 11 PATENTE IYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 66
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/061563	Fecha Diciembre 21,2010
Publicación Internacional No.		WO2011/087790 A1	Fecha Julio 21, 2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMBINACION TRIPLE PARA REDUCIR LA PRESION INTRAOCULAR			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 9/08; A61K 31/498; A61K 31/5377; A61K 31/5575; A61P 27/06 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
ALLERGAN, INC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		2525 Dupont Drive	No. TELÉFONO
CIUDAD		Irvine	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		California 92612	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1 PUJARA		Chetan, P.	India
2			
3			
4			
5			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1 Estados Unidos de América	California	Irvine	6 Wheeler
2			
3			
4			
5			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ X APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CASTILLO BONILLA		JERÓNIMO	C.C. 79462057 T.P. 104167
DIRECCIÓN		Calle 93 A N° 14-17, Oficina 311	No. TELÉFONO 2 363493 / 2 363409
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO info@pcastillopineda.com
PAÍS		Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1 Estados Unidos de América		US	61/288.936	2009/12/21
2 Estados Unidos de América		US	61/361.749	2010/07/06
3				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
1. ☒ Descripción N° de folios:		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
3. Dibujos y/o figuras N° folios:		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		13. Reducción de tasas		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
7. Arte final 12 x 12.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
8. ☐ Anexo formato digital.		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA REDUCIR LA PRESIÓN INTRAOCULAR

Inventor: Chetan P. Pujara

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de la
solicitud provisional estadounidense No. 61/288,936,
presentada el 22 de diciembre de 2009 y la solicitud
provisional estadounidense No. 61/361,749, presentada el 6 de
julio de 2010, las cuales se incorporan a la presente
10 mediante esta referencia en su totalidad.

CAMPO

Las modalidades descritas en la presente proporcionan
composiciones y métodos que reducen la presión intraocular.
15 Las composiciones y métodos descritos en la presente incluyen
bimatoprost, brimonidina y timolol y combinaciones de estos y
son particularmente adecuados para pacientes que requieren
una terapia médica máxima para reducir la presión intraocular
y para el tratamiento del glaucoma.

20

ANTECEDENTES

Varios trastornos del ojo conllevan un aumento de la
presión intraocular (IOP). Por ejemplo, la trabeculectomía
posquirúrgica o posláser, los episodios de hipertensión
25 ocular y el glaucoma pueden dar como resultado un aumento de
la IOP.

En base a su etiología, el glaucoma es clasificado como
primario o secundario. El glaucoma primario, también conocido
como glaucoma congénito, puede ocurrir en ausencia de otras
30 afecciones oculares. No se conocen las causas subyacentes del
glaucoma primario. Sin embargo, se sabe que el aumento de la
IOP que se observa en el glaucoma primario se debe a la
obstrucción del flujo del humor acuoso hacia el exterior del

4

ojo. En el glaucoma primario de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas tienen apariencia normal, pero la secreción del humor acuoso se ve obstaculizada. En el glaucoma primario de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración es angosto, y el iris puede obstruir la red trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila también puede empujar hacia adelante la raíz del iris contra el ángulo para producir un bloqueo de la pupila lo que puede precipitar un ataque agudo. De manera adicional, los ojos con ángulos de cámara anterior estrechos están predispuestos a sufrir ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudo de varios grados de gravedad.

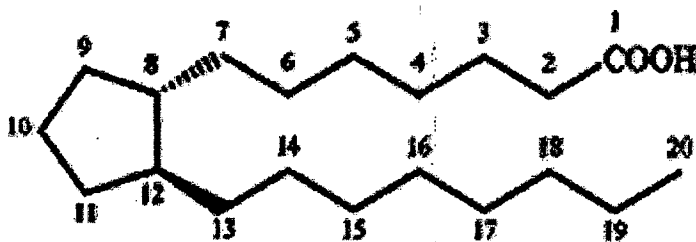
El glaucoma secundario resulta de otra enfermedad ocular preexistente, tal como, de modo no taxativo, uveítis, tumor intraocular, catarata ampliada, obstrucción de la vena central de la retina, traumatismo del ojo, procedimientos operatorios y hemorragia intraocular. Por consiguiente, cualquier interferencia con el flujo hacia el exterior del humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior y, posteriormente, hacia el canal de Schlemm, puede provocar el glaucoma secundario.

Teniendo en cuenta todos los tipos de glaucoma juntos, este trastorno ocular ocurre en alrededor del 2% de todas las personas mayores de 40 años. Desafortunadamente, el glaucoma puede ser asintomático durante años antes de avanzar hacia una rápida pérdida de la visión.

En los casos en que no se indica cirugía, los antagonistas tópicos del receptor adrenérgico β han sido tradicionalmente los fármacos elegidos para tratar el glaucoma. También se ha informado que determinados eicosanoides y sus derivados poseen actividad de reducción de la presión ocular, y han sido recomendados para su uso en el

tratamiento del glaucoma. Los eicosanoides y sus derivados incluyen varios compuestos biológicamente importantes, tales como, prostaglandinas y sus derivados. Mientras que al principio se consideraba que las prostaglandinas aumentaban fuertemente la presión ocular, se ha recogido prueba de que algunas prostaglandinas son muy eficaces como agentes reductores de la presión ocular, particularmente adecuados para el tratamiento médico del glaucoma a largo plazo.

Las prostaglandinas se pueden describir como derivados del ácido prostanoico, que tienen la fórmula estructural:



Las prostaglandinas que reducen la presión particularmente útiles incluyen $\text{PGF}_2\alpha$, $\text{PGF}_1\alpha$, $\text{PGE}_2\alpha$, y determinados ésteres solubles en lípidos, tales como, ésteres de alquilo C1 a C5, por ej., éster 1-isopropílico, de dichos compuestos. Muchos pacientes que necesitan reducir su presión intraocular están siguiendo una terapia combinada fija, tal como, COMBIGAN® y GANFORT®. Sin embargo, para algunos pacientes, las terapias combinadas no son suficientes para reducir la presión intraocular y se necesita una terapia combinada triple. Se espera que el efecto combinado dé como resultado una potencial reducción adicional de la IOP en los pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico o hipertensión ocular que no estén bien controlados con 2 agentes reductores de la IOP.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Las modalidades descritas en la presente se refieren a un aumento de la terapia médica para pacientes con un aumento de la presión intraocular (IOP) usando una combinación de
5 agentes reductores de la IOP. Particularmente, las modalidades descritas en la presente contienen una combinación triple de agentes reductores de la IOP para su uso por parte de pacientes con IOP elevada, que proporciona mayor eficacia mientras que mantiene la seguridad y
10 tolerabilidad. En determinadas modalidades, el paciente o sujeto es humano.

Bimatoprost es un agente potente para reducir la presión ocular (Cantor, 2001; Sherwood et ál, 2001). Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionada con la
15 prostaglandina F2 α (PGF2 α), que imita selectivamente los efectos de las sustancias biosintetizadas denominadas prostamidas.

El bimatoprost reduce la IOP en humanos aumentando el flujo hacia el exterior del humor acuoso a través de la red
20 trabecular y mejorando el flujo uveoescleral hacia el exterior (Brubaker et ál, 2001).

El tartrato de brimonidina es un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 que es 1000 veces más selectivo para el receptor adrenérgico alfa 2 que el receptor adrenérgico alfa
25 1 (Munk et ál, 1994). Se cree que el tartrato de brimonidina reduce la IOP aumentando el flujo uveoescleral hacia el exterior y reduciendo la formación de humor acuoso (Report BIO-94-012; Serle et ál, 1991). Timolol es un agente de bloqueo del receptor adrenérgico no selectivo beta 1 y beta
30 2. Timolol reduce la IOP reduciendo la formación de humor acuoso (Coakes y Brubaker, 1978; Yablonski et ál, 1978).

De acuerdo con los varios ejemplos de modalidades, las composiciones contienen bimatoprost, brimonidina y timolol.

7
12

En otra modalidad, la brimonidina es una sal de este, tal como tartrato de brimonidina, y el timolol es una sal de este, tal como maleato de timolol. En otra modalidad, las composiciones contienen adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso. En aun otra modalidad, las composiciones contienen adicionalmente cloruro de benzalconio.

En otra modalidad, las composiciones contienen bimatoprost al 0.01% p/v, tartrato de brimonidina al 0.15% p/v y maleato de timolol al 0.683% p/v. En esta combinación, tanto el tartrato de brimonidina como el maleato de timolol se encuentran en concentraciones y regímenes aprobados para los componentes individuales. Sin embargo, el bimatoprost en esta combinación, se encuentra al 0.01%, que es inferior a la concentración de 0.03% aprobada.

Aun en otra modalidad, las composiciones contienen adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato sódico al 1.5% p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0.025% p/v y cloruro de sodio al 0.35% p/v. En aun otra modalidad, las composiciones contienen adicionalmente cloruro de benzalconio al 0.005% p/v.

En otra modalidad, las composiciones consisten esencialmente en bimatoprost, brimonidina y timolol. En otra modalidad, la brimonidina es una sal de este, tal como tartrato de brimonidina, y el timolol es una sal de este, tal como maleato de timolol. En aun otra modalidad, las composiciones consisten adicionalmente esencialmente en heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso. En aun otra modalidad, las composiciones consisten adicional y esencialmente en cloruro de benzalconio.

En otra modalidad, las composiciones consisten esencialmente en bimatoprost al 0.01% p/v, tartrato de brimonidina al 0.15% p/v y maleato de timolol al 0.68% p/v.

En otra modalidad, las composiciones consisten adicional y
5 esencialmente en heptahidrato dibásico de fosfato sódico al 1.5% p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0.025% p/v, cloruro de sodio al 0.35% p/v, hidróxido de sodio en un portador acuoso. En aun otra modalidad, las composiciones consisten
adicionaly esencialmente en cloruro de benzalconio al 0.005%
10 p/v.

En otra modalidad, las composiciones consisten en bimatoprost, brimonidina, timolol, heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso. En otra
15 modalidad, la brimonidina es una sal de este, tartrato de brimonidina, y el timolol es una sal de este, maleato de timolol. En aun otra modalidad, las composiciones consisten adicionalmente en cloruro de benzalconio.

En otra modalidad, las composiciones consisten en
20 bimatoprost al 0.01% p/v, tartrato de brimonidina al 0.15% p/v y maleato de timolol al 0.68% p/v, heptahidrato dibásico de fosfato sódico al 1.5% p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0.025% p/v, cloruro de sodio al 0.35% p/v, hidróxido de sodio y agua. En aun otra modalidad, las composiciones
25 consisten adicionalmente en cloruro de benzalconio al 0.005% p/v.

En determinadas modalidades descritas en la presente, las composiciones no contienen, consisten o consisten esencialmente en componentes distintos de bimatoprost,
30 brimonidina, timolol, heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio, cloruro de benzalconio e hidróxido de sodio en un portador acuoso.

9

Las modalidades descritas en la presente también incluyen métodos para reducir la IOP mediante la administración de composiciones que contienen bimatoprost, brimonidina y timolol. En otra modalidad, la brimonidina es una sal de este, tal como tartrato de brimonidina, y el timolol es una sal de este, tal como maleato de timolol. En aun otra modalidad, las composiciones administradas contienen adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso. En aun otra modalidad, las composiciones administradas contienen adicionalmente cloruro de benzalconio.

En otra modalidad, el método para reducir la IOP incluye administrar las composiciones que contienen bimatoprost al 0.01% p/v, tartrato de brimonidina al 0.15% p/v y maleato de timolol al 0.68% p/v. En aun otra modalidad, las composiciones administradas contienen adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato sódico al 1.5% p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0.025% p/v, cloruro de sodio al 0.35% p/v, hidróxido de sodio en un portador acuoso. En aun otra modalidad, las composiciones administradas contienen adicionalmente cloruro de benzalconio al 0.005% p/v.

Las modalidades descritas en la presente también incluyen métodos para reducir la IOP mediante la administración de las composiciones descritas en la presente a los sujetos o pacientes. En determinadas modalidades, las composiciones descritas en la presente son administradas a los sujetos humanos.

Las modalidades descritas en la presente también incluyen métodos para reducir la IOP mediante la administración de composiciones que consisten esencialmente en bimatoprost, brimonidina y timolol. En otra modalidad, la brimonidina es una sal de este, tal como tartrato de

brimonidina, y el timolol es una sal de este, tal como maleato de timolol. En aun otra modalidad, las composiciones administradas consisten adicional y esencialmente en heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso. En aun otra modalidad, las composiciones administradas consisten adicional y esencialmente en cloruro de benzalconio.

En otra modalidad, el método para reducir la IOP incluye administrar las composiciones que consisten esencialmente en bimatoprost al 0.01% p/v, tartrato de brimonidina al 0.15% p/v y maleato de timolol al 0.68% p/v. En aun otra modalidad, las composiciones administradas consisten adicional y esencialmente en heptahidrato dibásico de fosfato sódico al 1.5% p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0.025% p/v, cloruro de sodio al 0.35% p/v e hidróxido de sodio en un portador acuoso. En aun otra modalidad, las composiciones administradas consisten adicional y esencialmente en cloruro de benzalconio al 0.005% p/v.

Las modalidades descritas en la presente también incluyen los métodos que reducen la IOP mediante la administración de composiciones que consisten en bimatoprost, brimonidina, timolol, heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso. En otra modalidad, la brimonidina es la sal, tartrato de brimonidina, y el timolol es la sal, maleato de timolol. En aun otra modalidad, las composiciones administradas consisten adicionalmente en cloruro de benzalconio.

En otra modalidad, el método para reducir la IOP incluye administrar las composiciones que consisten en bimatoprost al 0.01% p/v, tartrato de brimonidina al 0.15% p/v, maleato de timolol al 0.68% p/v, heptahidrato dibásico

de fosfato sódico al 1.5% p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0.025% p/v, cloruro de sodio al 0.35% p/v e hidróxido de sodio en un portador acuoso. En aun otra modalidad, las composiciones administradas consisten adicionalmente en
5 cloruro de benzalconio al 0.005% p/v.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

A los efectos de la presente descripción, "tratar", "tratamiento" o "terapia", se refieren al uso de un
10 compuesto, composición, agente terapéuticamente activo o fármaco, en el diagnóstico, cura, alivio o tratamiento de la enfermedad o afección subyacente.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que conserva la actividad del compuesto original y no provoca
15 ningún efecto perjudicial o adverso adicional en el sujeto al cual se administra y en el contexto en el que se administra, en comparación con el compuesto original. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que se puede formar in vivo como resultado de la
20 administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o sal.

Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos se pueden derivar de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ión mono o
25 polivalente. De particular interés son los iones inorgánicos de litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas se pueden realizar con aminas, particularmente sales de amonio, tales como, mono, di y trialquilaminas o etanolaminas. También se pueden formar sales con cafeína,
30 trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable puede formar una sal con un compuesto que incluye un grupo básico, tal como una amina o un anillo de piridina.

12

Un "profármaco" es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo luego de la administración, y el término debería interpretarse en términos generales como en la presente y como lo comprende el experto en la técnica.

5 Si bien no se pretende limitar el alcance de la presente descripción, la conversión puede ocurrir mediante la hidrólisis de un grupo éster o algún otro grupo biológicamente lábil. En general, pero no necesariamente, un profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto
10 terapéuticamente activo en el que se convierte. Se contemplan específicamente los profármacos de éster de los compuestos descritos en la presente. Un éster puede derivarse de un ácido carboxílico de CI (es decir, el ácido carboxílico terminal de una prostaglandina natural) o un éster puede
15 derivarse de un grupo funcional del ácido carboxílico en otra parte de la molécula, tal como en un anillo de fenilo. Si bien no se pretende limitar la descripción, un éster puede ser un éster de alquilo, un éster de arilo o un éster de heteroarilo. El término alquilo tiene el significado
20 generalmente comprendido por los expertos en la técnica, y se refiere a restos alquilo lineales, ramificados o cíclicos. Los ésteres de alquilo C1-6 son particularmente útiles, donde la parte alquilo del éster tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, de modo no taxativo, metilo, etilo, propilo,
25 isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo, isómeros de pentilo, isómeros de hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y combinaciones de estos que tienen de 1-6 átomos de carbono, etc.

30

DESCRIPCIÓN

En una serie de solicitudes de patentes estadounidenses otorgadas a Allergan, Inc., se proporcionan ésteres de prostaglandina con mayor actividad de reducción de la presión

ocular, junto con efectos secundarios básicamente reducidos. La solicitud de patente estadounidense No. de serie 386,835 (presentada el 27 de julio de 1989), se refiere a determinadas 11-acil-prostaglandinas, tales como, 5 11-pivaloilo, 11-acetilo, 11-isobutirilo, 11-valerilo y 11-isovalerilo PGF2 α útiles para reducir la presión intraocular (IOP). Las 15-acil prostaglandinas que reducen la presión intraocular se describen en la solicitud de patente estadounidense No. de serie 357,394 (presentada el 25 de mayo 10 de 1989). De manera similar, 11,15-9,15- y 9,11-diésteres de prostaglandinas, por ejemplo, 11,15-dipivaloil PGF2 α presentan actividad de reducción de la presión ocular. V solicitud de patente estadounidense No. de serie 385,645 (presentada el 27 de julio de 1990), actualmente No. de 15 patente estadounidense 4,994,274; solicitud de patente estadounidense No. de serie 584,370 (presentada el 18 de setiembre de 1990), actualmente el No. de patente estadounidense 5,028,624, que es una continuación de la solicitud de patente estadounidense No. de serie 386,312 20 (presentada el 27 de julio de 1989), y la solicitud de patente estadounidense No. de serie 585,284 (presentada el 18 de setiembre de 1990), actualmente el No. de patente estadounidense 5,034,413 que es una continuación de la solicitud de patente estadounidense No. de serie 385,834 25 (presentada el 27 de julio de 1989). Cada una de estas referencias se incorpora a la presente en su totalidad para sus indicaciones con respecto a los ésteres de prostaglandina con actividad de reducción de la presión ocular.

En la presente se describen composiciones y métodos 30 para reducir la IOP usando una combinación de al menos tres agentes reductores de la IOP, o sales o profármacos farmacéuticos de estos que incluyen bimatoprost, brimonidina y timolol. En determinadas modalidades, se agregan

14

ingredientes adicionales a la combinación triple de bimatoprost, brimonidina y timolol para hacer la composición más oftálmicamente aceptable, incluyendo, de modo no taxativo, conservantes, amortiguadores, reguladores de la tonicidad y tensioactivos. De manera adicional, se pueden usar varios vehículos en las modalidades descritas. Estas composiciones son útiles para reducir la IOP en pacientes con IOP elevada, por lo tanto, por ejemplo, para prevenir o retrasar el glaucoma en los sujetos que padecen hipertensión ocular, y para prevenir o retrasar mayor pérdida visual en los sujetos que padecen glaucoma.

Sin pretender restringirse a una teoría particular, se cree que el análogo de prostamida, bimatoprost (comercializado por Allergan, Inc. con el nombre LUMIGAN®) reduce la IOP aumentando el flujo de humor acuoso hacia el exterior del ojo. El nombre químico de bimatoprost es (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]ciclopentil]-5-N-etilheptenamida, y tiene un peso molecular de 415.58.

Brimonidina, un receptor del agonista adrenérgico α_2 , reduce la producción de humor acuoso del cuerpo y aumenta el flujo de humor acuoso hacia el exterior del ojo, lo que da como resultado una disminución de la IOP. Brimonidina es comercializado por Allergan, Inc. como ALPAHAGAN®. El nombre químico de tartrato de brimonidina, una sal de brominidina, es 5-bromo-6-(2-imidazolidinilidenoamino) quinoxalina L-tartrato. Brimonidina tiene un peso molecular de 442.24 como la sal de tartrato.

Timolol, un agente de bloqueo del receptor adrenérgico β , reduce la producción de humor acuoso del cuerpo a través del bloqueo de los receptores β en el epitelio ciliado. En una modalidad, el componente de timolol contiene una sal ácida de timolol y en otra modalidad

contiene maleato de timolol. El nombre químico del maleato de timolol es (-)-1-terc-butilamino)-3-[(4-morfolino-1,2,5-tiodiazol-3il)oxi]-2-propanol maleato (1:1) (sal). El maleato de timolol tiene un peso molecular de 432.50. El timolol es
5 comercializado por Merck como TIMOPTIC®.

Los conservantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de las presentes modalidades incluyen, de modo no taxativo, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato
10 fenilmercúrico. Las composiciones que carecen de conservantes se pueden tomar en cuenta, en una modalidad no taxativa, para los pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad con los conservantes anteriormente enumerados u otros conservantes no enumerados.

15 Se pueden usar varios amortiguadores y otros medios para ajustar el pH, siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de citrato y
20 amortiguadores de borato. También se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones, según sea necesario. Preferentemente, el pH de las composiciones descritas debería mantenerse preferentemente entre 6.5 y 7.2 con un sistema amortiguador apropiado.

25 Se pueden agregar reguladores de la tonicidad según sea necesario e incluyen, de modo no taxativo, glicerina, sorbitol, cloruro de sodio, cloruro de potasio y manitol, o cualquier otro regulador de la tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable. En una modalidad, el regulador de
30 la tonicidad es cloruro de sodio.

En determinadas modalidades, se puede agregar un tensioactivo, tal como un polisorbato, por ejemplo, un TWEEN®.

de Sigma. Además, también se puede usar cualquier otro tensioactivo adecuado.

También se pueden usar varios vehículos en las preparaciones oftálmicas de las presentes modalidades. Estos
5 vehículos incluyen, de modo no taxativo, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, solución salina fisiológica, agua, agua purificada y combinaciones de estos.

10 De manera adicional, se pueden incluir antioxidantes oftálmicamente aceptables en las composiciones descritas. Los antioxidantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y similares y
15 mezclas de estos.

Otro componente excipiente que se puede incluir en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque también se pueden usar otros agentes quelantes en lugar de o junto con edetato
20 disódico.

Las composiciones y métodos descritos en la presente también se pueden usar junto con las siguientes clases de fármacos, sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos:

25 Bloqueadores β (o antagonistas adrenérgicos β) incluyendo, de modo no taxativo, carteolol, levobunolol, metiparanolol, timolol hemihidrato, antagonistas selectivos β_1 , tal como betaxolol, y similares;

Agonistas adrenérgicos que incluyen, de modo no
30 taxativo, agonistas adrenérgicos no selectivos, tal como, borato de epinefrina, clorhidrato de epinefrina y dipivefrina, y similares; y agonistas adrenérgicos selectivos α_2 , tal como, apraclonidina y similares;

11

Inhibidores de anhidrasa carbónica que incluyen, de modo no taxativo, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, brinzolamida, dorzolamida, y similares;

Agonistas colinérgicos que incluyen, de modo no taxativo, agonistas colinérgicos de acción directa, tal como carbacol, clorhidrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina, pilocarpina y similares;

Inhibidores de colinesterasa, tal como, demecario, ecotiofato, fisostigmina y similares;

Antagonistas de glutamato y otros agentes neuroprotectores, tales como, bloqueadores del canal de Ca^{2+} , tales como, memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofan, detrometorfan, CGS-19755, dihidropiridinas, verapamilo, emopamilo, benzotiazepinas, bepridilo, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, HOE 166 y fármacos relacionados, fluspirileno, eliprodil, ifenprodil, CP-101,606, tibalosina, 2309BT y 840S, flunarizina, nicardipina, nifedimpina, nimodipina, barnidipina, verapamilo, lidoflazina, lactato de prenilamina, amilorida, y similares;

Prostamidas adicionales o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de estas;

Prostaglandinas que incluyen travoprost, UFO-21, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihidro-cloprostenol, unoprostona isopropilo, latanoprost y similares; y

Canabinoides que incluyen agonistas de CB1, tal como, WIN-55212-2 y CP-55940 y similares.

Para el tratamiento de las enfermedades que afectan el ojo, las composiciones descritas se pueden administrar de forma tópica o como implantes oculares.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de bimatoprost, brimonidina y timolol de acuerdo con la presente

descripción, o sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de estos, como ingredientes activos, con excipientes farmacéuticos convencionales oftálmicamente aceptables, y mediante la preparación de formas de dosificación unitarias adecuadas para el uso ocular. La cantidad terapéuticamente eficaz variará con la actividad de los ingredientes activos; sin embargo, en general combinados estarán entre 0.0001 y 20% (p/v), entre 0.0001 y 10% (p/v), entre 0.0001 y 5% (p/v), entre 0.0005 y 3% (p/v), entre 0.00075 y 2% (p/v), entre 0.001 y 1.0% (p/v), entre 0.2 y 1.0% (p/v), entre 0.5 y 1.0% (p/v), 0.85% (p/v) o 0.843% (p/v) de la composición. Las composiciones se pueden preparar de la siguiente manera:

15 1. Agregar una cantidad de agua, es decir, aproximadamente 70% del tamaño del lote en un recipiente de acero inoxidable seleccionado.

20 2. Agregar heptahidrato dibásico de fosfato sódico al paso 1 agitando de forma mecánica y mezclar hasta que se disuelva.

3. Agregar monohidrato de ácido cítrico al paso 2 agitando y mezclar hasta que se disuelva.

4. Agregar cloruro de sodio al paso 3 agitando y mezclar hasta que se disuelva.

25 5. Agregar bimatoprost al paso 4 agitando y mezclar hasta obtener una solución transparente.

6. Agregar maleato de timolol al paso 5 agitando y mezclar hasta que se disuelva.

30 7. Agregar tartrato de brimonidina al paso 6 agitando y mezclar hasta que se disuelva.

8. Agregar cloruro de benzalconio al paso 7 como una solución madre agitando.

19

9. Controle el pH de la solución, ajustar a pH 7.1, si fuera necesario.

10. Completar el volumen al 100% del tamaño del lote con agua y agitar durante 5-10 minutos.

5 Se puede incluir bimatoprost en las composiciones de las modalidades descritas en la presente en una cantidad entre 0.0001 y 15% (p/v), entre 0.0001 y 10% (p/v), entre 0.0001 y 5% (p/v), entre 0.0005 y 3% (p/v), entre 0.00075 y 2% (p/v), entre 0.001 y 1.0% (p/v), entre 0.001 y 0.1% (p/v),
10 entre 0.005 y .05% (p/v), o 0.01% (p/v) de la composición.

Se puede incluir brimonidina en las composiciones de las modalidades descritas en la presente en una cantidad entre 0.0001 y 15% (p/v), entre 0.0001 y 10% (p/v), entre 0.0001 y 5% (p/v), entre 0.0005 y 3% (p/v), entre 0.00075 y
15 2% (p/v), entre 0.001 y 1.0% (p/v), entre 0.001 y 0.2 (p/v), entre 0.005 y .05%(p/v), o 0.15% (p/v) de la composición. En una modalidad, se proporciona brimonidina como tartrato de brimonidina en una cantidad de 0.15% (p/v) de la composición.

Se puede incluir timolol en las composiciones de las
20 modalidades descritas en la presente en una cantidad entre 0.0001 y 15% (p/v), entre 0.0001 y 10% (p/v), entre 0.0001 y 5% (p/v), entre 0.0005 y 3% (p/v), entre 0.01 y 2% (p/v), entre 0.1 y 1.0% (p/v), entre 0.1 y 0.9 (p/v), entre 0.3 y .8% (p/v), 0.5%, 0.6% (p/v), 0.68% (p/v) o 0.683% (p/v) de la
25 composición. En una modalidad, se proporciona timolol como maleato de timolol en una cantidad de 0.6%, 0.68% o 0.683% (p/v) de la composición.

La cantidad de las composiciones útiles administradas de la presente depende del efecto o efectos terapéuticos
30 deseados, del paciente específico que esté siendo tratado, de la gravedad y naturaleza de la afección del paciente, de la forma de administración, de la potencia y farmacodinámica del compuesto o compuestos particulares empleados y del criterio.

del medico que prescribe. La dosificación terapéuticamente eficaz de las composiciones útiles de la presente puede estar en el intervalo de 0.01 a 200 mg/kg/día. En determinadas modalidades, la dosificación terapéuticamente eficaz puede ser 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 15, 20, 25, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90 o 100 mg/kg/día. La dosificación se puede proporcionar en una dosificación diaria unitaria o en varias dosis de 2 a 24 durante el transcurso del día. En determinadas modalidades, las dosificaciones se pueden administrar un día por medio, cada tres días, una vez por semana, una vez por mes, etc...

En modalidades preferidas, se maximiza lo más posible la comodidad de las formulaciones descritas en la presente, si bien a veces las consideraciones de formulación (por ej., estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad que no llega a ser óptima. En caso de que no se pueda maximizar la comodidad, las composiciones deberían formularse de modo que las composiciones sean tolerables para el paciente para su uso oftálmico.

Las formulaciones oftálmicas de la presente descripción se envasan convenientemente en formas adecuadas para la aplicación medida, tales como recipientes equipados con un cuentagotas, para facilitar la aplicación al ojo. Los recipientes adecuados para la aplicación gota a gota están hechos, en general, de un material plástico no tóxico inerte adecuado y, en general, contiene entre 0.5 y 15 ml de solución. Un envase puede contener una o más dosis unitarias.

Las soluciones sin conservantes (por ej., Tabla 7) se pueden preparar en recipientes que no pueden volver a sellarse que contienen hasta 1, 2, 5, 10, 50, o 100 dosis unitarias, donde una dosis unitaria típica es de 1 a 8 gotas. En general, el volumen de una gota será de 20 a 35 μ l.

Se pueden formular varios ejemplos de modalidades, tal como se muestra en las siguientes Tablas:

Tabla 1.

Ingredientes	Cantidad (% p/v)
Ingredientes activos	0.001 - 5
Conservante	0 - 0.10
Vehículo	0 - 40
Regulador de la tonicidad	1 - 10
Amortiguador	0.01 - 10
Regulador del pH	c.s. pH 4.5 - 7.5
Antioxidante	Según sea necesario
Tensioactivo	Según sea necesario
Agua purificada	Según sea necesario para llegar al 100%

5 Tabla 2.

Ingrediente	Función	% p/v
Bimatoprost	Activo	0.003 - 0.03
Brimonidina	Activo	0.005 - 0.2
Timolol	Activo	0.2 - 0.5
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	Según sea necesario para que sea oftálmicamente aceptable
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	Según sea necesario para que sea oftálmicamente aceptable
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	Según sea necesario para que sea oftálmicamente aceptable

Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

Tabla 3.

Ingrediente	Función	% p/v
Bimatoprost	Activo	0.003 - 0.03
Tartrato de brimonidina	Activo	0.005 - 0.3
Maleato de timolol	Activo	0.2 - 0.8
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	1.0-2.0
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	0.01- 0.05
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	0.10-0.30
Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

5 **Tabla 4.**

Ingrediente	Función	% p/v
Bimatoprost	Activo	0.003 - 0.03
Brimonidina	Activo	0.005 - 0.2
Timolol	Activo	0.2 - 0.5
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	Según sea necesario para que sea oftálmicamente aceptable
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	Según sea necesario para que sea oftálmicamente aceptable

Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	Según sea necesario para que sea oftálmicamente aceptable
Cloruro de benzalconio	Conservante	Según sea necesario para que sea oftálmicamente aceptable
Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

Tabla 5.

Ingrediente	Función	% p/v
Bimatoprost	Activo	0.01
Tartrato de brimonidina	Activo	0.1
Maleato de timolol	Activo	0.6
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	1.5
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	0.025
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	0.35
Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

5 **Tabla 6.**

Ingrediente	Función	% p/v
Bimatoprost	Activo	0.01
Tartrato de brimonidina	Activo	0.1

Maleato de timolol	Activo	0.6
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	1.5
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	0.025
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	0.35
Cloruro de benzalconio	Conservante	0.005
Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

Tabla 7.

Ingrediente	Función	% p/v
Bimatoprost	Activo	0.01
Tartrato de brimonidina	Activo	0.15
Maleato de timolol	Activo	0.68
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	1.5
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	0.025
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	0.35
Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

5

Tabla 8.

Ingrediente	Función	% p/v
Bimatoprost	Activo	0.01

CS

Tartrato de brimonidina	Activo	0.15
Maleato de timolol	Activo	0.68
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	1.5
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	0.025
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	0.35
Cloruro de benzalconio	Conservante	0.005
Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

Tabla 9.

Ingrediente	Función	% p/v
Bimatoprost	Activo	0.01
Tartrato de brimonidina	Activo	0.15
Maleato de timolol	Activo	0.683 (equivale a 0.5 de timolol)
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	1.5
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	0.025
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	0.35
Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

Tabla 10.

Ingrediente	Función	% p/v
-------------	---------	-------

Bimatoprost	Activo	Alrededor de 0.01
Tartrato de brimonidina	Activo	Alrededor de 0.15
Maleato de timolol	Activo	Alrededor de 0.683
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	Alrededor de 1.5
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	Alrededor de 0.025
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	Alrededor de 0.35
Cloruro de benzalconio	Conservante	Alrededor de 0.005
Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

*"Alrededor de" se refiere a las variaciones en las concentraciones que serían consideradas bioequivalentes por parte de un organismo regulador.

5 Salvo que se indique lo contrario, se debe comprender que todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como peso molecular, condiciones de reacción y otras utilizadas en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones se encuentran modificadas en todos los casos por el término "alrededor de". Por lo tanto, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos que se indican en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busque obtener con la presente invención. En última instancia y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos en vista de la cantidad de

dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo normales.

Ejemplo I - Combinación triple de bimatoprost, brimonidina y timolol

- 5 Para el estudio se usaron treinta y seis conejos blancos hembra de Nueva Zelanda, adquiridos de Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, de 4 meses de edad y con un peso de 2.96 a 3.54 kilogramos al inicio de la dosis. Se administró una gota (~30 µL/gota) de la formulación de la
- 10 Tabla 11 directamente sobre la superficie corneal superior del ojo izquierdo usando un recipiente con cuentagotas 2 o 4 veces al día (intervalo de 2 o 6 horas) durante 1 mes.

Tabla 11

Ingrediente	Función	% p/v
Bimatoprost	Activo	0.01
Tartrato de brimonidina	Activo	0.15
Maleato de timolol	Activo	0.683*
Heptahidrato dibásico de fosfato sódico	Agente amortiguador	1.5
Monohidrato de ácido cítrico	Agente amortiguador	0.025
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad	0.35
Cloruro de benzalconio	Conservante	0.005
Hidróxido de sodio	Regulador del pH	c.s.
Agua	Vehículo	c.s.

* Equivale a timolol al 0.5% p/v

15

El ojo derecho contralateral sirvió como control sin tratar. La administración de la dosis y el tiempo de dosificación se registran manualmente en hojas de datos

20

originales y las planillas sirven como el registro oficial de dosificación.

Se midió la presión intraocular (IOP) en ambos ojos de todos los conejos antes del inicio de la dosificación y al final del período intermedio de 1 mes. Los futuros exámenes tendrán lugar al final del período de tratamiento de 3 meses y luego del período de recuperación de 1 mes. Las mediciones de la IOP se realizan aproximadamente a la misma hora cada día de examen. Antes de la medición, se administra al ojo un anestésico tópico oftálmico (por ej., clorhidrato de proparacaína). Si se considera necesario, el ojo se enjuaga con solución salina esterilizada al finalizar la medición. Las mediciones de la IOP se registran manualmente en hojas de datos originales.

En conclusión, se administró una gota ocular tópica (~30 µL/gota) a conejos hembra de Nueva Zelanda (12/grupo) de combinación triple o placebo de combinación triple dos o cuatro veces al día en el ojo izquierdo durante 1 mes. No se observaron efectos relacionados con el fármaco en la oftalmología, las observaciones oculares macroscópicas, el peso corporal, las observaciones clínicas o el consumo de alimentos. Se observaron disminuciones relacionadas con el fármaco esperadas aceptables en la presión intraocular en conejos a los que se les administró la solución oftálmica de triple combinación. La solución oftálmica de triple combinación se toleró bien.

OS - Solución oftálmica de triple combinación, 50 ppm BAK, (1 gota ~30µL, 4X/día)

OD - Sin tratamiento

Número de animal del estudio	OS		OD	
	Línea de base	Día 27	Línea de base	Día 27
350	9	9	9	9

29

351	13	8	12	8
352	11	8	11	9
353	9	8	9	10
354	10	8	11	9
355	12	9	11	9
356	11	9	13	9
357	10	7	11	8
358	12	9	11	9
359	11	9	10	10
360	10	9	11	10
361	12	9	12	10
Promedio (n = 12)	10.8	8.5	10.9	9.2
SD	1.3	0.7	1.2	0.7
Cambio % desde la línea de base	--	-21.5	--	-16.0
Cambio % desde OD	-0.8	-7.3	--	--
Cambio % desde placebo	0.8	-19.0	-5.8	-19.1

OS = Ojo izquierdo; OD = Ojo derecho; Línea de base = Día -6; "--" = no corresponde

Cambio % desde la línea de base = $[(\text{promedio} - \text{promedio de la línea de base}) \div \text{promedio de la línea de base}] \times 100$

5 Cambio % desde OD = $[(\text{OS promedio} - \text{OD promedio}) \div \text{OD promedio}] \times 100$.

Ejemplo II - Efecto de reducción de la IOP del producto de triple combinación de la Tabla 11.

Un sujeto masculino caucásico de 71 años de edad padece glaucoma de ángulo abierto y presión intraocular elevada que amenaza con empeorar su visión permanece sin tratamiento.

Luego de tres meses de terapia combinada, la reducción de la IOP del paciente no cumplió con las expectativas del médico. El sujeto caucásico de 71 años de edad comienza la dosificación diaria de la triple combinación de la Tabla 11 en ambos ojos y se espera que el paciente experimente una reducción adecuada de la IOP que no se había podido alcanzar.

Ejemplo III - Reducción de la IOP del producto de triple combinación de la Tabla 11 en un sujeto femenino afroamericano de 64 años de edad

Un sujeto femenino afroamericano de 64 años de edad que padece glaucoma tiene dificultad para reducir su IOP de forma adecuada con el producto de terapia combinada de brimonidina y timolol. Luego de cuatro meses de terapia combinada del producto de brimonidina y timolol, su médico cambia esa terapia por el producto de terapia de triple combinación de la Tabla 11. Luego de tres semanas con el producto de terapia de triple combinación, se espera que la IOP del paciente en ambos ojos se encuentre dentro de niveles aceptables.

Ejemplo III - Tratamiento de glaucoma de un sujeto femenino caucásico de 57 años de edad

Un sujeto femenino caucásico de 57 años de edad que padece de glaucoma de ángulo abierto, en gran medida, no ha respondido en primer lugar a una monoterapia y luego a una terapia combinada para reducir la IOP. Se pasa a la dosificación dos veces al día de la composición de la Tabla 11 y se espera que su IOP vuelva a niveles normales. Luego de 30 días de dosificación en ambos ojos con la formulación de la Tabla 11, la IOP del sujeto femenino caucásico de 57 años

de edad vuelve a los niveles normales mientras continúe con la dosificación de la formulación de la Tabla 11.

Ejemplo IV - Tratamiento de la presión intraocular elevada en un sujeto masculino asiático de 61 años de edad

Se midió la IOP de un sujeto masculino asiático de 61 años de edad con un tonómetro y se determinó que se encontraba entre 21.3 mmHg y 23.7 mmHg. Tanto la monoterapia como la terapia combinada con varios agentes terapéuticos conocidos por reducir la IOP no lograron llevar la IOP del paciente a niveles aceptables. El paciente comenzó a recibir una administración dos veces al día de la formulación de la Tabla 11, con una sola gota por ojo en la mañana y una sola gota por ojo 12 horas después en la noche. Luego de 31 días, se espera que la IOP del paciente se reduzca entre 16.1 - 18.2 mmHg, lo que se considera aceptable. Luego de 90 días, se espera que la IOP del paciente se reduzca entre 15.5 - 16.8 mmHg.

20

Sin perjuicio de que los intervalos y los parámetros numéricos que indican el amplio alcance de la invención sean aproximaciones, los valores numéricos que se indican en los ejemplos específicos se indican de la forma más precisa posible. No obstante, todo valor numérico contiene inherentemente algunos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar que se encuentra en sus mediciones de análisis respectivas.

Los términos "un", "una", "el" y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar como abarcativos del singular y el plural, salvo que se indique lo contrario en la

presente o que el contexto lo contradiga claramente."

*"Alrededor de" se refiere a las variaciones en las concentraciones de excipientes y agentes activos que serían consideradas bioequivalentes por parte de un organismo regulador.

La mención de intervalos de valores en la presente pretende meramente servir como un método taquigráfico para referirse de forma individual a cada valor separado que se encuentra en el intervalo. Salvo que se indique lo contrario en la presente, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara de forma individual en la presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos o las expresiones de ejemplo (por ej., "como") en la presente pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación al alcance de la invención reivindicada de otra forma. No se debe interpretar ningún lenguaje en la memoria descriptiva como una indicación de que algún elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativos de la invención descritos en la presente no se deben interpretar como limitaciones. Cada miembro del grupo se puede referir y reivindicar de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en la presente. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo se puede incluir o eliminar de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurra una de tales inclusiones o eliminaciones, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo según se modificó y, por consiguiente, cumple con la descripción

escrita de todos los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

Algunas modalidades de la presente invención se describen en la presente, incluyendo la mejor forma conocida por los inventores para realizar la invención. Por supuesto, variaciones de estas modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la descripción que antecede. El inventor espera que los expertos utilicen tales variaciones según sea apropiado y pretende que la invención se practique de una forma diferente a la que se describe específicamente en la presente. Por lo tanto, la presente invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones adjuntas a la presente según permita la ley. Adicionalmente, toda combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las variaciones posibles de los mismos se encuentra incluida en la invención, salvo que se indique lo contrario en la presente o que lo contradiga claramente el contexto.

Las modalidades específicas descritas en la presente se pueden limitar adicionalmente en las reivindicaciones usando los términos "que consiste en" o "que consiste esencialmente en". Cuando se utiliza en las reivindicaciones, ya sea como se presentan o en adiciones a modo de corrección, el término de transición "que consiste en" excluye todo elemento, etapa o ingrediente que no se especifique en las reivindicaciones. El término de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o las etapas especificados y a aquellos que no afectan de forma material la o las características básicas y novedosas. Las modalidades de la invención que se reivindican de tal forma se describen y permiten inherente o expresamente en la presente.

Se debe comprender que las modalidades de la invención descritas en la presente ilustran los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se pueden utilizar se encuentran dentro del alcance de la invención. Por
5 consiguiente, a modo de ejemplo, pero de forma no taxativa, se pueden utilizar configuraciones alternativas de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas que obran en la presente. Por lo tanto, la presente invención no se limita a las mismas precisamente como se muestra y describe.

Divisional application

- 1) Una composición farmacéutica para reducir la presión intraocular en un paciente que padece presión intraocular elevada que comprende bimatoprost al 0.01% p/v, tartrato de brimonidina al 0.15% p/v y maleato de timolol al 0.68% p/v.
- 2) La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato sódico al 1,5% p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0.025% p/v y cloruro de sodio al 0.35% p/v.
- 3) La composición farmacéutica de la reivindicación 2 que además comprende cloruro de benzalconio al 0.005% p/v.
- 4) La composición farmacéutica de la reivindicación 2 que además comprende 0.01% p/v de bimatoprost, 0.15% p/v de tartrato de brimonidina, 0.68% p/v de maleato de timolol, 1.5% p/v de heptahidrato dibásico de fosfato sódico, 0.025% p/v de monohidrato de ácido cítrico y 0.35%p/v de cloruro de sodio.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0038320

Bogotá D.C., Abril 08 de 2015 - 16:17:12

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS

NI 860.046.502

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	38311	08/04/2015	478.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-079309- -00000-0000

Fecha: 2015-04-09 16:24:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122166- -00019-0000

Fecha: 2015-04-09 16:24:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 38

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 8 de 2015 - 16:17:15

39



No. 15-079309-00000-0000

Fecha: 2015-04-09 16:24:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122166-00019-0000

Fecha: 2015-04-09 16:24:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 38

- ☐ Indicación que se solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐