



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ~~COMBINACIÓN TRIPLE PARA REDUCIR LA PRESIÓN~~
INTRAOCULAR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC

DOMICILIO 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, Estados Unidos
de América

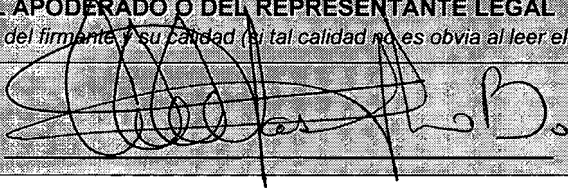
74. APODERADO JERÓNIMO CASTILLO BONILLA

22. BOGOTÁ, D. C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-122166- -00000-0000 Fecha: 2012-07-19 16:26:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION 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
1. 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 Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		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.		

LAW OFFICES
PEDRO CASTILLO PINEDA &
ASSOCIATES
P.O. BOX 48362
Bogotá, Colombia / South America

IMPORTANT NOTE
The lodging of this GENERAL POWER with the Patent
Office obviates the need of presenting special powers
with each individual trade mark application.

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

Poder General

General Power of Attorney

1 Applicant's (1)
name

ALLERGAN, INC.

-1

2 Applicant's domiciliado en (2)
address

domiciled in (2)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612 USA

3 Date
4 Applicant's
signature

nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO hereby appoint, JERONMO CASTILLO
BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA BONILLA and/or XIMENA BONILLA
PEREIRA, y/o Dr. ALVARO CASTILLO PEREIRA, and/or ALVARO CASTILLO GRAU,
GRAU, Calle 93A N° 14-17 Oficina 311 en Calle 93A N° 14-17 Office 311 en Bogotá,
Bogotá, Colombia, como sus representantes con Colombia, as our representatives with special,
poder especial, amplio y suficiente, para recabar de ample and sufficient power to obtain from the
las oficinas y autoridades Colombianas, offices and Colombian authorities, administrative,
administrativas, judiciales o de policía, en primera o judicial and police, in first or in second instance,
segunda instancia, la obtención de Patentes de Privileged Patents of invention, Registration of
Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Trade Marks, of Models and Industrial Drawings,
Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y of Commercial Names and ensigns, Commercial
Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones slogans and Origin Denominations as well as
de Origen, lo mismo que traspasos, extensiones, assignments, extensions, renewals, changes of
renovaciones, cambios de nombre, registro de name, registration of license of exploitation and of
licencias de explotación y registro de licencias de license of use referred to said actions,
uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Cancellation Actions against trademark
Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para Registrations, who are empowered to take before
dar ante dichas autoridades todos los pasos said authorities all of the necessary steps for the
necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, purposes indicated, to file applications, to
formular descripciones, enmiendas, protestas, formulate descriptions, corrections, protests,
declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la declarations, appeals, and claims, apply for
aplicación de medidas cautelares; solicitar la precautionary measures; apply for the nullity of
nulidad de Patentes de Invención, modelos de Patent Inventions, Utility Models, Industrial
utilidad, diseños industriales, así como la de Designs, as well as for Trademark Registrations
registros de marcas ante la autoridad nacional before the competent national authority; to accept
competente; aceptar en nuestro nombre y on our behalf and representation the assignment of
representación la Cesión de derechos de invención rights of inventions and titles of invention that
y de patente de invención que se nos haga por may be done to us by any person, to pay all taxes,
cualquier persona, abonar todos los impuestos, quotas and payments prescribed by law, to receive
cuotas y pagos determinados por la ley, recibir all the documents and proceeds giving the
todos los documentos y valores dando el descargo respective acquittance or receipt, to fulfill any
respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, other requisites to desist and take in fact any other
desistir y tomar en fin todas las medidas que measures that may be deemed conducive to the
creyeren conducentes al resguardo de nuestros safeguard of our interests, and in case that
intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o oppositions and/or observations are presented to
observaciones para que intervengan como intervene as complainant and defendant, with all
demandantes o como demandados, con todas las necessary legal faculties, as well as to file
demás facultades necesarias, así como iniciar jurisdictional processes related to disloyal
y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competition. This power of attorney includes the
competencia desleal. Este poder comprende faculties to receive, desist, compromise, transact
además las facultades de recibir, desistir, substitute it in all or in part, to revoke
transigir, comprometer, sustituir, revocar substitutions, to conciliate, to receive notifications
sustituciones, conciliar, recibir notificaciones and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.
y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales.

Dado y firmado en (3).....

Given and signed in (3).....

Irvine, California

April 12, 2005

4)Signature (s)


Martin A. Voet
Assistant Secretary

State of California



SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

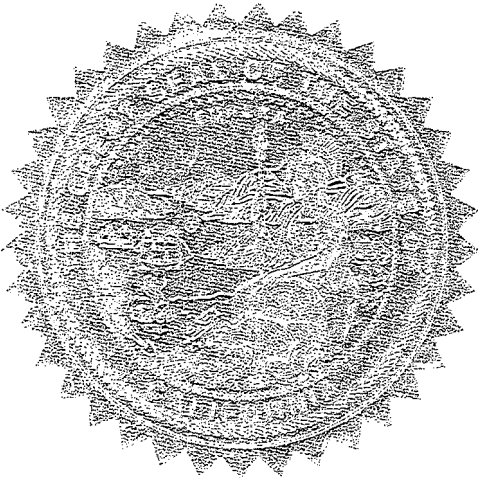
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by TAMARA J. HALLEN*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of TAMARA J. HALLEN, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 21st day of April 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 236021*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



BRUCE McPHERSON
Secretary of State

BY

OSP 05 88438

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

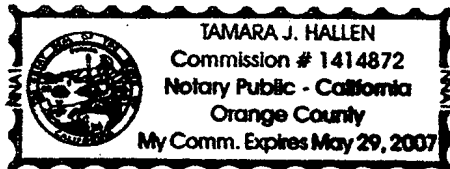
County of Orange

} ss.

On April 12, 2005 before me, Tamara J. Hallen, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Martin A. Voet
Name(s) of Signer(s)

- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity(ies); and that by his/~~her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Tamara J. Hallen
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: General Power of Attorney - Colombia

Document Date: April 12, 2005 Number of Pages: 1

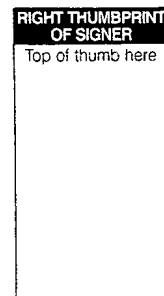
Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: Martin A. Voet

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): Assistant Secretary
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: Allergan, Inc.



Pedro Castillo Pineda Witness

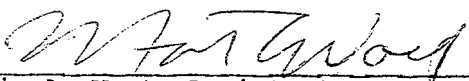
AFFIDAVIT

I, (name), hereby solemnly and truly declare that I am (post of) for ALLERGAN, INC, domiciled at 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America, Corporation organized in accordance with the laws of the State of ~~California~~ Delaware and that I am empowered to grant this declaration.

Signed this 19th day of July, 2006.

ALLERGAN, INC

By: (Signature)
Name


Martin A. Voet, Assistant Secretary

Note: Notarized and Legalized up by Apostille

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Angel Cardenas*
3. *acting in the capacity of Deputy Clerk-Recorder, County of Orange, State of California*
4. *bears the seal/stamp of the County of Orange, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 3rd day of August 2006*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 297443*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Ernest M. Berman

Secretary of State

BY *Jayne Winkel*



STATE OF CALIFORNIA

County of Orange

I, **TOM DALY**, County Clerk-Recorder in and for said County, having by law a seal do hereby certify that **MARY LOU MC NOWN** whose name is subscribed to the attached certificate of acknowledgement, proof of affidavit, was at the time of taking such acknowledgment, proof or affidavit, a Notary Public IN AND FOR ORANGE COUNTY, duly commissioned and sworn and residing in said County, and was, as such, an officer of said State, duly authorized by the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgment of deeds and other instruments in writing to be recorded in said State, and that full faith and credit are and ought to be given to his official acts; that the impression of his official seal is not required by law to be filed in the office of the County Clerk-Recorder. I further certify that I am well acquainted with his hand writing and verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature, and further that the annexed instrument is executed and acknowledged according to the laws of the State of California.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said County
Clerk-Recorder.

This 25th day of JULY 2006

TOM DALY
County Clerk-Recorder in and for
the County of Orange

By _____ Deputy
ANGEL CARDENAS

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of

ORANGE

SS.

On

JULY 19, 2006

Date

before me,

MARY LOU MC NOWN, Notary Public

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared

MARTIN A. VOET

Name(s) of Signer(s)

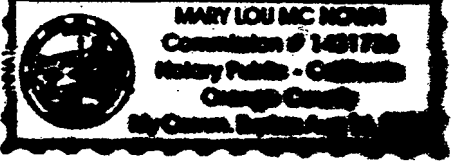
☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Mary Lou Mc Nown
Signature of Notary Public



OPTIONAL

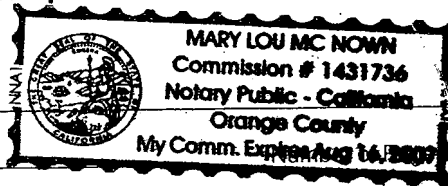
Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document:

Document Date:

Signer(s) Other Than Named Above:

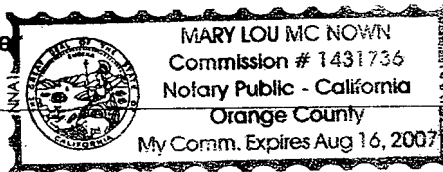


Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name:

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s):
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other:

Signer Is Representing:



RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

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

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.

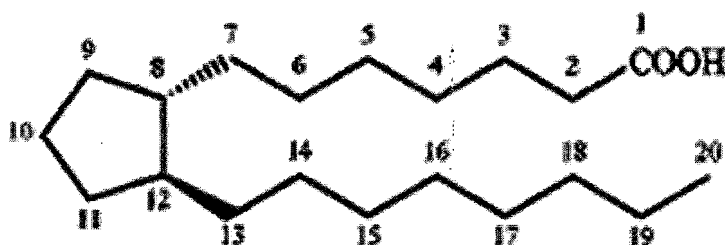
El glaucoma secundario resulta de otra enfermedad ocular preexistente, tal como, de modo no taxativo, uveítis, tumor intraocular, catarata ampliada, obstrucción de la vena central de la retina, traumatismo del ojo, procedimientos operatorios y hemorragia intraocular. Por consiguiente, cualquier interferencia 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.

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
10 adicionaly esencialmente en cloruro de benzalconio al 0.005% 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.

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.

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 $\text{PGF}_2\alpha$ 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 $\text{PGF}_2\alpha$ 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

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;

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

5 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;

10 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, 15 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 prenilarmina, 20 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, 25 unoprostona isopropilo, latanoprost y similares; y

Canabinoides que incluyen agonistas de CB_1 , 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 30 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:

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

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

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

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

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.

10

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, 5 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 10 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, 15 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 20 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 25 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 30 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.

Se reivindica lo siguiente:

1) Una composición farmacéutica para reducir la presión intraocular en un paciente que padece presión intraocular elevada que comprende bimatoprost, brimonidina y timolol.

5 2) La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde la brimonidina es tartrato de brimonidina y el timolol es maleato de timolol.

3) La composición farmacéutica de la reivindicación 2 que comprende adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato
10 sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso.

4) La composición farmacéutica de la reivindicación 3 que comprende adicionalmente cloruro de benzalconio.

5) La composición farmacéutica de la reivindicación 2
15 que comprende bimatoprost a alrededor de 0.01% p/v, tartrato de brimonidina a alrededor de 0.15 % p/v y maleato de timolol a alrededor de 0.68% p/v.

6) La composición farmacéutica de la reivindicación 5 que comprende adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato
20 sódico a alrededor 1.5% p/v, monohidrato de ácido cítrico a alrededor de 0.025% p/v y cloruro de sodio a alrededor de 0.35% p/v.

7) La composición farmacéutica de la reivindicación 6 que comprende adicionalmente cloruro de benzalconio a
25 alrededor de 0.005% p/v.

8) Una composición farmacéutica que consiste esencialmente en bimatoprost, tartrato de brimonidina, maleato de timolol, heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de
30 sodio en un portador acuoso.

9) La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que consiste esencialmente adicionalmente en cloruro de benzalconio.

10) La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que consiste esencialmente 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 y cloruro de sodio al 0.35% p/v.

11) La composición farmacéutica de la reivindicación 10 que consiste esencialmente en cloruro de benzalconio al 0.005% p/v.

12) La composición farmacéutica de la reivindicación 8, donde dicha composición consiste en bimatoprost, tartrato de brimonidina, maleato de timolol, heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso.

13) La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que consiste adicionalmente en cloruro de benzalconio.

14) Un método para reducir la presión intraocular (IOP) en un paciente que padece presión intraocular elevada que comprende:

administrar una composición farmacéutica que comprende bimatoprost, brimonidina y timolol al ojo de un sujeto que lo necesita.

15) El método de la reivindicación 14, donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso.

16) El método de la reivindicación 15, donde la composición farmacéutica comprende adicionalmente cloruro de benzalconio y se aplica al ojo al menos una vez al día.

17) El método de la reivindicación 15, donde dicha composición consiste esencialmente en bimatoprost, tartrato de brimonidina, maleato de timolol, heptahidrato dibásico de

fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso.

18) El método de la reivindicación 17, donde dicha composición consiste esencialmente adicionalmente en cloruro de benzalconio.

19) El método de la reivindicación 17, donde dicha composición consiste esencialmente 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 y cloruro de sodio al 0.35% p/v.

20) El método de la reivindicación 18, donde dicha composición consiste esencialmente en cloruro de benzalconio al 0.005% p/v.

- 36 -
RESUMEN

En la presente se describen composiciones para reducir la presión intraocular (IOP) de un ojo, que comprenden una combinación de agentes reductores de la IOP, bimatoprost, 5 brimonidina y timolol. Además, se describen métodos para reducir la IOP en el ojo de un sujeto.

COMPOSITIONS & METHODS FOR LOWERING INTRAOCULAR PRESSURE

Inventor: Chetan P. Pujara

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATION

[0001] This application claims priority to U.S. Provisional Application No. 61/288,936, filed December 22, 2009 and U.S. Provisional Application No. 61/361,749 filed July 6, 2010 which are incorporated herein by reference in their entirety.

FIELD

[0002] Embodiments disclosed herein provide compositions and methods that lower intraocular pressure. The compositions and methods disclosed herein include bimatoprost, brimonidine and timolol and combinations thereof and are particularly suited for patients who require maximum medical therapy for lowering intraocular pressure and for treatment of glaucoma.

BACKGROUND

[0003] Numerous disturbances or disorders of the eye lead to an increase in intraocular pressure (IOP). For example, post-surgical or post-laser trabeculectomy, ocular hypertensive episodes and glaucoma all can result in increased IOP.

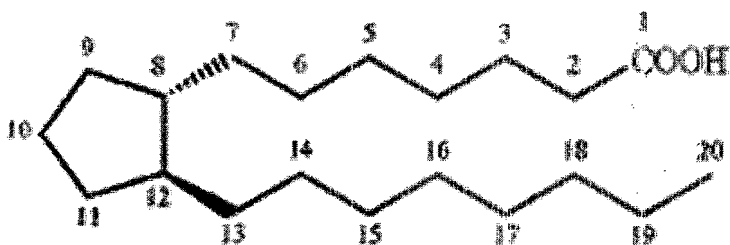
[0004] On the basis of its etiology, glaucoma has been classified as primary or secondary. Primary glaucoma, also known as congenital glaucoma, can occur in the absence of other ocular conditions. The underlying causes of primary glaucoma are not known. It is known, however, that the increased IOP observed in primary glaucoma is due to the obstruction of aqueous humor flow out of the eye. In chronic open-angle primary glaucoma, the anterior chamber and its anatomic structures appear normal, but drainage of the aqueous humor is impeded. In acute or chronic angle-closure primary 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 also push the root of the iris forward against the angle to produce pupillary block precipitating an acute attack. Additionally, eyes with narrow anterior chamber angles are predisposed to acute angle-closure glaucoma attacks of various degrees of severity.

[0005] Secondary glaucoma results from another pre-existing ocular disease such as, without limitation, uveitis, intraocular tumor, enlarged cataract, central retinal vein occlusion, trauma to the eye, operative procedures and intraocular hemorrhage. Accordingly, any interference with the outward flow of aqueous humor from the posterior chamber into the anterior chamber and subsequently, into the canal of Schlemm can lead to secondary glaucoma.

[0006] Considering all types of glaucoma together, this ocular disorder occurs in about 2% of all persons over the age of 40. Unfortunately, glaucoma can be asymptomatic for years before progressing to a rapid loss of vision.

[0007] In cases where surgery is not indicated, topical β -adrenoreceptor antagonists have traditionally been the drugs of choice for treating glaucoma. Certain eicosanoids and their derivatives have also been reported to possess ocular hypotensive activity, and have been recommended for use in glaucoma management. Eicosanoids and their derivatives include numerous biologically important compounds such as prostaglandins and their derivatives. While prostaglandins were earlier regarded as potent ocular *hypertensives*, evidence has accumulated that some prostaglandins are highly effective ocular *hypotensive* agents ideally suited for long-term medical management of glaucoma.

[0008] Prostaglandins can be described as derivatives of prostanoic acid which have the structural formula:



Particularly useful hypotensive prostaglandins include $\text{PGF}_{2\alpha}$, $\text{PGF}_{1\alpha}$, $\text{PGE}_{2\alpha}$, and certain lipid-soluble esters, such as C_1 to C_5 alkyl esters, e.g. 1-isopropyl ester, of such compounds. Many patients needing to lower their intraocular pressure are on fixed combination therapies such as COMBIGAN® and GANFORT®. However, for some patients, combination therapies are not enough to lower intraocular pressure and triple combination therapy is required. The combined effect is expected to result potentially in additional IOP reduction in patients with chronic open-angle glaucoma or ocular hypertension who are not well controlled on 2 IOP-lowering agents.

SUMMARY

[0009] Embodiments disclosed herein relate to enhanced medical therapy for patients with increased intraocular pressure (IOP) using a combination of IOP-lowering agents. Particularly, embodiments disclosed herein contain a triple combination of IOP-lowering agents for use by patients with increased IOP providing superior efficacy while maintaining safety and tolerability. In certain embodiments, the patient or subject is human.

[00010] Bimatoprost is a potent ocular hypotensive agent (Cantor, 2001; Sherwood et al, 2001). It is a synthetic prostamide, structurally related to prostaglandin

F2 α (PGF2 α), that selectively mimics the effects of biosynthesized substances called prostamides.

Bimatoprost reduces IOP in humans by increasing aqueous humor outflow through the trabecular meshwork and enhancing uveoscleral outflow (Brubaker et al, 2001).

Brimonidine tartrate is an alpha-2 adrenergic receptor agonist that is 1000-fold more selective for the alpha-2 adrenoceptor than the alpha-1 adrenoreceptor (Munk et al, 1994). It is thought that brimonidine tartrate lowers IOP by enhancing uveoscleral outflow and reducing aqueous humor formation (Report BIO-94-012; Serle et al, 1991). Timolol is a beta-1 and beta-2 non-selective adrenergic receptor blocking agent. Timolol lowers IOP by reducing aqueous humor formation (Coakes and Brubaker, 1978; Yablonski et al, 1978).

[00011] According to the various example embodiments, the compositions contain bimatoprost, brimonidine, and timolol. In another embodiment, the brimonidine is a salt thereof, such as brimonidine tartrate, and the timolol is a salt thereof, such as timolol maleate. In another embodiment, the compositions further contain sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier. In yet another embodiment, the compositions further contain benzalkonium chloride.

[00012] In another embodiment, the compositions contain 0.01% w/v bimatoprost, 0.15% w/v brimonidine tartrate, and 0.683% w/v timolol maleate. In this combination, both brimonidine tartrate and timolol maleate are at concentrations and regimens that are approved for the individual components. Bimatoprost in this combination, however, is at 0.01%, which is lower than the 0.03% concentration approved.

[00013] In yet another embodiment, the compositions further contain 1.5% w/v sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.025% w/v citric acid monohydrate, and 0.35% w/v sodium chloride. In yet another embodiment, the compositions further contain 0.005% w/v benzalkonium chloride.

[00014] In another embodiment, the compositions consist essentially of bimatoprost, brimonidine, and timolol. In another embodiment, the brimonidine is a salt thereof, such as brimonidine tartrate, and the timolol is a salt thereof, such as timolol maleate. In yet another embodiment, the compositions further consist essentially of sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier. In yet another embodiment, the compositions further consist essentially of benzalkonium chloride.

[00015] In another embodiment, the compositions consist essentially of 0.01% w/v bimatoprost, 0.15% w/v brimonidine tartrate, and 0.68% w/v timolol maleate. In another embodiment, the compositions further consist essentially of 1.5% w/v sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.025% w/v citric acid monohydrate, 0.35% w/v sodium chloride, sodium hydroxide, in an aqueous carrier. In yet another embodiment, the compositions further consists essentially of 0.005% w/v benzalkonium chloride.

[00016] In another embodiment, the compositions consist of bimatoprost, brimonidine, timolol, sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier. In another embodiment, the brimonidine is a salt thereof, brimonidine tartrate, and the timolol is a salt thereof, timolol maleate. In yet another embodiment, the compositions further consist of benzalkonium chloride.

[00017] In another embodiment, the compositions consist of 0.01% w/v bimatoprost, 0.15% w/v brimonidine tartrate, and 0.68% w/v timolol maleate, 1.5% w/v sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.025% w/v citric acid monohydrate, 0.35% w/v sodium chloride, sodium hydroxide, and water. In yet another embodiment, the compositions further consist of 0.005% w/v benzalkonium chloride.

[00018] In certain embodiments disclosed herein, the compositions do not contain, consist of, or consist essentially of components other than bimatoprost, brimonidine, timolol, sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, benzalkonium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier.

[00019] Embodiments disclosed herein also include methods of reducing IOP through the administration of compositions containing bimatoprost, brimonidine, and timolol. In another embodiment the brimonidine is a salt thereof, such as brimonidine tartrate, and the timolol is a salt thereof, such as timolol maleate. In yet another embodiment the administered compositions further contain sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier. In yet another embodiment the administered compositions further contain benzalkonium chloride.

[00020] In another embodiment the method of lowering IOP includes administering compositions containing 0.01% w/v bimatoprost, 0.15% w/v brimonidine tartrate, and 0.68% w/v timolol maleate. In yet another embodiment, the administered compositions further contain 1.5% w/v sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.025% w/v citric acid monohydrate, 0.35% w/v sodium chloride, sodium hydroxide, in an aqueous carrier. In yet another embodiment, the administered compositions further contain 0.005% w/v benzalkonium chloride.

[00021] Embodiments disclosed herein also include methods of reducing IOP through the administration of compositions described herein to subjects or patients. In certain embodiments the compositions described herein are administered to human subjects

[00022] Embodiments disclosed herein also include methods of reducing IOP through the administration of compositions that consist essentially of bimatoprost, brimonidine, and timolol. In another embodiment the brimonidine is a salt thereof, such as brimonidine tartrate, and the timolol is a salt thereof, such as timolol maleate. In yet another embodiment the administered compositions further consist essentially of sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and

sodium hydroxide in an aqueous carrier. In yet another embodiment the administered compositions further consist essentially of benzalkonium chloride.

[00023] In another embodiment the method of lowering IOP includes administering compositions consisting essentially of 0.01% w/v bimatoprost, 0.15% w/v brimonidine tartrate, and 0.68% w/v timolol maleate. In yet another embodiment, the administered compositions further consist essentially of 1.5% w/v sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.025% w/v citric acid monohydrate, 0.35% w/v sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier. In yet another embodiment, the administered compositions further consist essentially of 0.005% w/v benzalkonium chloride.

[00024] Embodiments disclosed herein also include methods of reducing IOP through the administration of compositions that consist of bimatoprost, brimonidine, timolol, sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier. In another embodiment the brimonidine is the salt, brimonidine tartrate, and the timolol is the salt, timolol maleate. In yet another embodiment the administered compositions further consist of benzalkonium chloride.

[00025] In another embodiment the method of lowering IOP includes administering compositions consisting of 0.01% w/v bimatoprost, 0.15% w/v brimonidine tartrate, 0.68% w/v timolol maleate, 1.5% w/v sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.025% w/v citric acid monohydrate, 0.35% w/v sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier. In yet another embodiment, the administered compositions further consist of 0.005% w/v benzalkonium chloride.

DEFINITION OF TERMS

[00026] For the purposes of this disclosure, "treat," "treating," "treatment," or "therapy" refer to the use of a compound, composition, therapeutically active agent, or drug in the diagnosis, cure, mitigation, or treatment of the disease or underlying condition.

[00027] A "pharmaceutically acceptable salt" is any salt that retains the activity of the parent compound and does not impart any additional deleterious or untoward effects on the subject to which it is administered and in the context in which it is administered compared to the parent compound. A pharmaceutically acceptable salt also refers to any salt which can form *in vivo* as a result of administration of an acid, another salt, or a prodrug which is converted into an acid or salt.

[00028] Pharmaceutically acceptable salts of acidic functional groups can be derived from organic or inorganic bases. The salt can comprise a mono or polyvalent ion. Of particular interest are the inorganic ions lithium, sodium, potassium, calcium, and magnesium. Organic salts can be made with amines, particularly ammonium salts such as mono-, di- and trialkyl amines or ethanol amines. Salts can also be formed with caffeine, tromethamine and similar molecules. Hydrochloric acid or some other

pharmaceutically acceptable acid can form a salt with a compound that includes a basic group, such as an amine or a pyridine ring.

[00029] A "prodrug" is a compound which is converted to a therapeutically active compound after administration, and the term should be interpreted as broadly herein as is generally understood by one of ordinary skill in the art. While not intending to limit the scope of this disclosure, conversion can occur by hydrolysis of an ester group or some other biologically labile group. Generally, but not necessarily, a prodrug is inactive or less active than the therapeutically active compound to which it is converted. Ester prodrugs of the compounds disclosed herein are specifically contemplated. An ester can be derived from a carboxylic acid of CI (i.e. the terminal carboxylic acid of a natural prostaglandin), or an ester can be derived from a carboxylic acid functional group on another part of the molecule, such as on a phenyl ring. While not intending to be limiting, an ester can be an alkyl ester, an aryl ester, or a heteroaryl ester. The term alkyl has the meaning generally understood by those of ordinary skill in the art and refers to linear, branched, or cyclic alkyl moieties. C₁₋₆ alkyl esters are particularly useful, where alkyl part of the ester has from 1 to 6 carbon atoms and includes, but is not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, t-butyl, pentyl isomers, hexyl isomers, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and combinations thereof having from 1-6 carbon atoms, etc.

DESCRIPTION

[00030] In a series of United States patent applications assigned to Allergan, Inc., prostaglandin esters with increased ocular hypotensive activity accompanied with substantially reduced side-effects are disclosed. U.S. Patent Application Ser. No. 386,835 (filed Jul. 27, 1989), relates to certain 11-acyl-prostaglandins, such as 11-pivaloyl, 11-acetyl, 11-isobutyryl, 11-valeryl, and 11-isovaleryl PGF_{2α} useful for lowering intraocular pressure (IOP). Intraocular pressure-reducing 15-acyl prostaglandins are disclosed in U.S. Patent Application Ser. No. 357,394 (filed May 25, 1989). Similarly, 11,15-9,15- and 9,11-diesters of prostaglandins, for example 11,15-dipivaloyl PGF_{2α} have ocular hypotensive activity. See U.S. Patent Application Ser. No. 385,645 (filed Jul. 27, 1990), now U.S. Patent No. 4,994,274; U.S. Patent Application Ser. No. 584,370 (filed Sept. 18, 1990), now U.S. Patent No. 5,028,624, which is a continuation of U.S. Patent Application Ser. No. 386,312 (filed Jul. 27, 1989), and U.S. Patent Application Ser. No. 585,284 (filed Sept. 18, 1990), now U.S. Pat. No. 5,034,413 which is a continuation of U.S. Patent Application Ser. No. 385,834 (filed Jul. 27, 1989). Each of these references is incorporated by reference herein in its entirety for its teachings regarding prostaglandin esters with ocular *hypotensive* activity.

[00031] Disclosed herein are compositions and methods for lowering IOP using a combination of at least three IOP-lowering agents, or pharmaceutical salts or prodrugs thereof including bimatoprost, brimonidine, and timolol. In certain embodiments,

additional ingredients are added to the triple combination of bimatoprost, brimonidine, and timolol to make the composition more ophthalmically acceptable, including, without limitation, preservatives, buffers, tonicity adjusters, and surfactants. Additionally, various vehicles can be used in the disclosed embodiments. These compositions are useful in reducing IOP in patients with increased IOP, thus, for example, preventing or delaying glaucoma in those with ocular hypertension, and preventing or delaying further vision loss in those with glaucoma.

[00032] Without wishing to be bound by any particular theory, it is thought that the prostamide analog, bimatoprost (sold by Allergan, Inc. under the name LUMIGAN[®]) reduces IOP by increasing the aqueous humor outflow of an eye. Bimatoprost's chemical name is (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[1E,3S)-3-hydroxy-5-phenyl-1-pentenyl]cyclopentyl]-5-N-ethylheptenamide, and it has a molecular weight of 415.58.

[00033] Brimonidine, an α 2-adrenergic agonist receptor, reduces the body's production of aqueous humor and increases the flow of aqueous humor out of the eye, resulting in a decrease in IOP. Brimonidine is available from Allergan, Inc. as ALPAHAGAN[®]. The chemical name of brimonidine tartrate, a salt of brimonidine, is 5-bromo-6-(2-imidazolidinylideneamino) quinoxaline L-tartrate. Brimonidine has a molecular weight of 442.24 as the tartrate salt.

[00034] Timolol, a non-selective β -adrenergic receptor blocking agent, reduces the body's aqueous humor production through the blockage of the β receptors on the ciliary epithelium. In one embodiment, the timolol component contains an acid salt of timolol and in another embodiment contains timolol maleate. The chemical name of timolol maleate, is (-)-1-tert-butylamino)-3-[(4-morpholino-1,2,5-thiodiazol-3yl) oxy]-2-propanol maleate (1:1) (salt). Timolol maleate has a molecular weight of 432.50. Timolol is commercially available from Merck as TIMOPTIC[®].

[00035] Preservatives that can be used in the pharmaceutical compositions of the present embodiments include, but are not limited to, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate and phenylmercuric nitrate. Preservative-free compositions can be considered, in one non-limiting embodiment for patients experiencing hypersensitivity reactions with the above listed preservatives or other preservatives not listed.

[00036] Various buffers and means for adjusting pH can be used so long as the resulting preparation is ophthalmically acceptable. Accordingly, buffers include acetate buffers, citrate buffers, phosphate buffers and borate buffers. Acids or bases can also be used to adjust the pH of these formulations as needed. The pH of the disclosed compositions should preferably be maintained between 6.5 and 7.2 with an appropriate buffer system.

[00037] Tonicity adjustors can be added as needed and include, without limitation, glycerin, sorbitol, sodium chloride, potassium chloride, and mannitol, or any other

suitable ophthalmically acceptable tonicity adjustor. In one embodiment the tonicity adjustor is sodium chloride.

[00038] In certain embodiments, a surfactant such as a polysorbate, for example, a TWEEN® by Sigma, can be added. Further, any other suitable surfactants can be used as well.

[00039] Various vehicles can also be used in the ophthalmic preparations of the present embodiments. These vehicles include, but are not limited to, polyvinyl alcohol, povidone, hydroxypropyl methyl cellulose, poloxamers, carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, physiological saline solution, water, purified water, and combinations thereof.

[00040] Additionally, ophthalmically acceptable antioxidants can be included in the disclosed compositions. Suitable antioxidants include, but are not limited to, sodium metabisulfite, sodium thiosulfate, acetylcysteine, butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and the like and mixtures thereof.

[00041] Another excipient component that can be included in the ophthalmic preparations are chelating agents. A useful chelating agent is edetate disodium, although other chelating agents can also be used in place of or in conjunction edetate disodium.

[00042] Compositions and methods disclosed herein can also be used in combination with the following classes of drugs, pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof:

β - Blockers (or β - adrenergic antagonists) including, without limitation, carteolol, levobunolol, metipranolol, timolol hemihydrate, β1-selective antagonists such as betaxolol, and the like;

Adrenergic Agonists including, without limitation, non-selective adrenergic agonists such as epinephrine borate, epinephrine hydrochloride, and dipivefrin, and the like; and α₂ - selective adrenergic agonists such as apraclonidine and the like;

Carbonic Anhydrase Inhibitors including, without limitation, acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide, brinzolamide, dorzolamide, and the like;

Cholinergic Agonists including, without limitation, direct acting cholinergic agonists such as carbachol, pilocarpine hydrochloride, pilocarpine nitrate, pilocarpine, and the like;

Cholinesterase inhibitors such as demecarium, echothiophate, physostigmine, and the like;

Glutamate Antagonists and other neuroprotective agents such as Ca²⁺ channel blockers such as memantine, amantadine, rimantadine, nitroglycerin, dextrophan, detromethorphan, CGS-19755, dihydropyridines, verapamil, emopamil, benzothiazepines, bepridil, diphenylbutylpiperidines, diphenylpiperazines, HOE 166 and related drugs, fluspirilene, eliprodil, ifenprodil, CP-101,606, tibalosine, 2309BT, and 840S, flunarizine, nifedipine, nimodipine, barnidipine, verapamil, lidoflazine, prenylamine lactate, amiloride, and the like;

Additional prostamides or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof;
 Prostaglandins including travoprost, UFO-21, chloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihydro-chloprostenol, isopropyl unoprostone, latanoprost and the like; and
 Cannabinoids including CB1 agonists such as WIN-55212-2 and CP-55940 and the like.

[00043] For treatment of diseases affecting the eye, the disclosed compositions can be administered topically or as ocular implants.

[00044] Pharmaceutical compositions can be prepared by combining a therapeutically effective amount of bimatoprost, brimonidine and timolol according to the present disclosure, or pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, as active ingredients, with conventional ophthalmically acceptable pharmaceutical excipients, and by preparation of unit dosage forms suitable for ocular use. The therapeutically efficient amount will vary with the activity of the active ingredients; however, typically in combination will be between 0.0001 and 20% (w/v), between 0.0001 and 10% (w/v), between 0.0001 and 5% (w/v), between 0.0005 and 3% (w/v), between 0.00075 and 2% (w/v), between 0.001 and 1.0% (w/v), between 0.2 and 1.0% (w/v), between 0.5 and 1.0% (w/v), 0.85% (w/v) or 0.843% (w/v) of the composition. The compositions can be prepared as follows:

[00045]

1. Add quantity of water i.e. approximately 70% of the batch size in a chosen stainless steel vessel.
2. Add Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate to step 1 under mechanical stirring and mix until dissolved.
3. Add Citric Acid Monohydrate to step 2 under stirring and mix until dissolved.
4. Add Sodium Chloride to step 3 under stirring and mix until dissolved.
5. Add bimatoprost to step 4 under stirring and mix until a clear solution is obtained.
6. Add timolol maleate to step 5 under stirring and mix until dissolved.
7. Add brimonidine tartrate to step 6 under stirring and mix until dissolved.
8. Add benzalkonium chloride to step 7 as a stock solution under stirring.
9. Check pH of the solution, adjust if necessary to pH 7.1
10. Make up the volume to 100% of the batch size with water and stir for 5-10 minutes.

[00046] Bimatoprost can be included in compositions of the embodiments disclosed herein in an amount of between 0.0001 and 15% (w/v), between 0.0001 and 10% (w/v), between 0.0001 and 5% (w/v), between 0.0005 and 3% (w/v), between 0.00075 and 2% (w/v), between 0.001 and 1.0% (w/v), between 0.001 and 0.1 (w/v), between 0.005 and .05% (w/v), or 0.01% (w/v) of the composition.

[00047] Brimonidine can be included in compositions of the embodiments disclosed herein in an amount of between 0.0001 and 15% (w/v), between 0.0001 and 10% (w/v), between 0.0001 and 5% (w/v), between 0.0005 and 3% (w/v), between

0.00075 and 2% (w/v), between 0.001 and 1.0% (w/v), between 0.001 and 0.2 (w/v), between 0.005 and .05%(w/v), or 0.15% (w/v) of the composition. In one embodiment brimonidine is provided as brimonidine tartrate in an amount of 0.15% (w/v) of the composition.

[00048] Timolol can be included in compositions of the embodiments disclosed herein in an amount of between 0.0001 and 15% (w/v), between 0.0001 and 10% (w/v), between 0.0001 and 5% (w/v), between 0.0005 and 3% (w/v), between 0.01 and 2% (w/v), between 0.1 and 1.0% (w/v), between 0.1 and 0.9 (w/v), between 0.3 and .8%(w/v), 0.5%, 0.6% (w/v), 0.68% (w/v/) or 0.683% (w/v) of the composition. In one embodiment timolol is provided as timolol maleate in an amount of 0.6%, 0.68% or 0.683% (w/v) of the composition.

[00049] The amount of the presently useful compositions administered is dependent on the therapeutic effect or effects desired, on the specific patient being treated, on the severity and nature of the patient's condition, on the manner of administration, on the potency and pharmacodynamics of the particular compound or compounds employed, and on the judgment of the prescribing physician. The therapeutically effective dosage of the presently useful compositions can be in the range of 0.01 to 200 mg/kg/day. In certain embodiments, the therapeutically effective dosage can be 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5, 15, 20, 25, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90 or 100 mg/kg/day. The dosage can be provided in a single daily dosage or in a number of doses from 2 to 24 over the course of day. In certain embodiments, dosages can be administered every other day, every third day, once a week, once a month, etc...

[00050] In preferred embodiments, the comfort of formulations disclosed herein is maximized as much as possible, although sometimes formulation considerations (e.g. drug stability) can necessitate less than optimal comfort. In the case that comfort cannot be maximized, the compositions should be formulated such that the compositions are tolerable to the patient for ophthalmic use.

[00051] The ophthalmic formulations of the present disclosure 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 0.5 and 15 ml solution. One package can contain one or more unit doses.

[00052] Preservative-free solutions (e.g., Table 7) can be formulated in non-resealable containers containing up to 1, 2, 5, 10, 50, or 100 unit doses, where a typical unit dose is from 1 to 8 drops. The volume of one drop generally will be from 20 to 35 μ l.

[00053] Various exemplary embodiments can be formulated as shown in the Tables follows:

Table 1.

Ingredients	Amount (% w/v)
-------------	----------------

Active Ingredients	0.001 – 5
Preservative	0 – 0.10
Vehicle	0 - 40
Tonicity Adjuster	1 ÷ 10
Buffer	0.01 – 10
pH Adjuster	q.s. pH 4.5 – 7.5
Antioxidant	As needed
Surfactant	As needed
Purified Water	As needed to make 100%

Table 2.

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	0.003 – 0.03
Brimonidine	Active	0.005 – 0.2
Timolol	Active	0.2 – 0.5
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	As needed to make ophthalmically acceptable
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	As needed to make ophthalmically acceptable
Sodium Chloride	Tonicity Agent	As needed to make ophthalmically acceptable
Sodium Hydroxide	pH Adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

Table 3.

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	0.003 – 0.03
Brimonidine Tartrate	Active	0.005 – 0.3
Timolol Maleate	Active	0.2 – 0.8
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	1.0-2.0
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	0.01- 0.05
Sodium Chloride	Tonicity Agent	0.10-0.30
Sodium Hydroxide	pH Adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

Table 4.

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	0.003 – 0.03
Brimonidine	Active	0.005 – 0.2
Timolol	Active	0.2 – 0.5
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	As needed to make ophthalmically acceptable
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	As needed to make ophthalmically acceptable
Sodium Chloride	Tonicity Agent	As needed to make ophthalmically acceptable
Benzalkonium Chloride	Preservative	As needed to make ophthalmically acceptable
Sodium Hydroxide	pH Adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

Table 5.

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	0.01
Brimonidine Tartrate	Active	0.1
Timolol Maleate	Active	0.6
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	1.5
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	0.025
Sodium Chloride	Tonicity Agent	0.35
Sodium Hydroxide	pH Adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

Table 6.

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	0.01
Brimonidine Tartrate	Active	0.1
Timolol Maleate	Active	0.6
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	1.5
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	0.025
Sodium Chloride	Tonicity Agent	0.35
Benzalkonium Chloride	Preservative	0.005
Sodium Hydroxide	pH Adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

Table 7.

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	0.01
Brimonidine Tartrate	Active	0.15
Timolol Maleate	Active	0.68
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	1.5
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	0.025
Sodium Chloride	Tonicity Agent	0.35
Sodium Hydroxide	pH Adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

Table 8.

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	0.01
Brimonidine Tartrate	Active	0.15
Timolol Maleate	Active	0.68
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	1.5
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	0.025
Sodium Chloride	Tonicity Agent	0.35
Benzalkonium Chloride	Preservative	0.005
Sodium Hydroxide	pH Adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

Table 9.

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	0.01

Brimonidine Tartrate	Active	0.15
Timolol Maleate	Active	0.683 (equivalent to 0.5 timolol)
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	1.5
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	0.025
Sodium Chloride	Tonicity Agent	0.35
Sodium Hydroxide	pH Adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

Table 10.

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	About 0.01
Brimonidine Tartrate	Active	About 0.15
Timolol Maleate	Active	About 0.683
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	About 1.5
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	About 0.025
Sodium Chloride	Tonicity Agent	About 0.35
Benzalkonium Chloride	Preservative	About 0.005
Sodium Hydroxide	pH Adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

**About refers to variations in the concentrations which would be considered bioequivalent by a regulatory agency

[00054] Unless otherwise indicated, all numbers expressing quantities of ingredients, properties such as molecular weight, reaction conditions, and so forth used in the specification and claims are to be understood as being modified in all instances by the term “about.” Accordingly, unless indicated to the contrary, the numerical parameters set forth in the specification and attached claims are approximations that may vary depending upon the desired properties sought to be obtained by the present invention. At the very least, and not as an attempt to limit the application of the doctrine of equivalents to the scope of the claims, each numerical parameter should at least be construed in light of the number of reported significant digits and by applying ordinary rounding techniques.

[00055] Example I - Triple Combination of Bimatoprost, Brimonidine and Timolol
Thirty-six female New Zealand White rabbits, obtained from Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, 4 months old, and weighing from 2.96 to 3.54 kilograms at the start of dosing, were used for the study. One drop (~30 µL/drop) of the formulation of Table 11 was administered directly onto the superior corneal surface of the left eye using a dropper bottle 2 or 4 times daily (2 or 6 hour intervals) for 1 month.

Table 11

Ingredient	Function	% w/v
Bimatoprost	Active	0.01
Brimonidine Tartrate	Active	0.15
Timolol Maleate	Active	0.683*
Sodium Phosphate Dibasic Heptahydrate	Buffering Agent	1.5
Citric Acid Monohydrate	Buffering Agent	0.025
Sodium Chloride	Tonicity Agent	0.35
Benzalkonium Chloride	Preservative	0.005
Sodium Hydroxide	pH adjuster	q.s.
Water	Vehicle	q.s.

* Equivalent to 0.5% w/v timolol

The contralateral right eye served as an untreated control. Dose administration and time of dosing are manually recorded onto raw data sheets, and the worksheets serve as the official record of dosing.

The intraocular pressure (IOP) in both eyes of all rabbits was measured prior to initiation of dosing and at the end of the 1-month interim period. Future examinations will occur at the end of the 3-month treatment period and following the 1-month recovery period. IOP measurements are performed at approximately the same time each examination day. An ophthalmic topical anesthetic (eg, proparacaine HCl), is administered to the eye prior to measurements. If deemed necessary, the eye is rinsed with sterile saline at the completion of the measurement. IOP measurements are manually recorded on raw data sheets.

In conclusion, female NZW rabbits (12/group) were administered one topical ocular drop (~30 µL/drop) of Triple Combination or Triple Combination Placebo two or four times daily in the left eye for 1 month. No drug-related effects were observed in ophthalmology, gross ocular observations, body weight, clinical observations, or food consumption. Expected, acceptable drug-related decreases in intraocular pressure were observed in rabbits given Triple Combination Ophthalmic Solution. Triple Combination Ophthalmic Solution was well-tolerated.

OS - Triple Combination Ophthalmic Solution, 50ppm BAK, (1 drop
~30µL, 4X/day)
OD - Untreated

Study Animal Number	OS		OD	
	Baseline	Day 27	Baseline	Day 27
350	9	9	9	9
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
Mean (n = 12)	10.8	8.5	10.9	9.2
SD	1.3	0.7	1.2	0.7
% Change from Baseline	--	-21.5	--	-16.0
% Change from OD	-0.8	-7.3	---	--
% Change from Placebo	0.8	-19.0	-5.8	-19.1

OS = Left eye; OD = Right eye; Baseline = Day -6; "--" = Not applicable

% change from baseline = [(mean - baseline mean) ÷ baseline mean] x 100

% change from OD = [(mean OS - mean OD) ÷ mean OD] x 100.

Example II – IOP lowering effect of the triple combination product of Table 11.

A 71 year old Caucasian male is suffering from open angle glaucoma and elevated intraocular pressure which is threatening to worsen his vision if left untreated. After three months on combination therapy, the patient's IOP was not lowered to the satisfaction of his physician. The 71 year old Caucasian begins daily dosing in both eyes of the triple combination of Table 11 and the patient is expected to experience adequate lowering of IOP that was not achievable .

Example III – IOP lowering of the triple combination product of Table 11 in a 64 year African American Female

A 64 year old African American female suffering from glaucoma is having difficulty lowering her IOP adequately with combination therapy product of brimonidine and timolol. After four months of combination therapy of the brimonidine and timolol product, her physician switches her to the triple combination therapy product in Table 11. After three weeks on the triple combination therapy product, the patient's IOP in both eyes is expected to be at acceptable levels.

Example III – Treatment of glaucoma of a 57 year old Caucasian female

A 57 year old Caucasian female suffering from open-angle glaucoma has been largely non-responsive to first monotherapy and then combination therapy for lowering IOP. She switches to twice daily dosing of the composition in Table 11 and her IOP is expected to return to normal levels. After 30 days of dosing both eyes with the

formulation of Table 11, the 57 year old Caucasian female's IOP returns to normal levels as long as she continues dosing with the formulation of Table 11.

Example IV – Treatment of elevated intraocular pressure in a 61 year old Asian male

A 61 year old Asian male IOP was measured with a tonometer as being between 21.3 mmHg and 23.7 mmHg. Both monotherapy and combination therapy with various therapeutic agents known to lower IOP failed to bring the patient's IOP to acceptable levels. The patient began taking twice a day administration of the formulation of Table 11, with a single drop per eye in the morning and a single drop per eye 12 hours later in the evening. After 31 days, the patient's IOP is expected to lower to between 16.1 – 18.2 mmHg which is considered acceptable. After 90 days, the patient's IOP is expected to lower to between 15.5 - 16.8 mmHg.

[00056] Notwithstanding that the numerical ranges and parameters setting forth the broad scope of the invention are approximations, the numerical values set forth in the specific examples are reported as precisely as possible. Any numerical value, however, inherently contains certain errors necessarily resulting from the standard deviation found in their respective testing measurements.

[00057] The terms "a," "an," "the" and similar referents used in the context of describing the invention (especially in the context of the following claims) are to be construed to cover both the singular and the plural, unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by context. "About" refers to variations in the concentrations of excipients and active agents which would be considered bioequivalent by a regulatory agency.

[00058] Recitation of ranges of values herein is merely intended to serve as a shorthand method of referring individually to each separate value falling within the range. Unless otherwise indicated herein, each individual value is incorporated into the specification as if it were individually recited herein. All methods disclosed herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (e.g., "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed. No language in the specification should be construed as indicating any non-claimed element essential to the practice of the invention.

[00059] Groupings of alternative elements or embodiments of the invention disclosed herein are not to be construed as limitations. Each group member may be referred to and claimed individually or in any combination with other members of the group or other elements found herein. It is anticipated that one or more members of a group may be included in, or deleted from, a group for reasons of convenience and/or

patentability. When any such inclusion or deletion occurs, the specification is deemed to contain the group as modified thus fulfilling the written description of all Markush groups used in the appended claims.

[00060] Certain embodiments of this invention are disclosed herein, including the best mode known to the inventors for carrying out the invention. Of course, variations on these described embodiments will become apparent to those of ordinary skill in the art upon reading the foregoing description. The inventor expects one of ordinary skill in the art to employ such variations as appropriate, and the inventors intend for the invention to be practiced otherwise than specifically disclosed herein. Accordingly, this invention includes all modifications and equivalents of the subject matter recited in the claims appended hereto as permitted by applicable law. Moreover, any combination of the above-described elements in all possible variations thereof is encompassed by the invention unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context.

[00061] Specific embodiments disclosed herein may be further limited in the claims using consisting of or and consisting essentially of language. When used in the claims, whether as filed or added per amendment, the transition term "consisting of" excludes any element, step, or ingredient not specified in the claims. The transition term "consisting essentially of" limits the scope of a claim to the specified materials or steps and those that do not materially affect the basic and novel characteristic(s). Embodiments of the invention so claimed are inherently or expressly described and enabled herein.

[00062] It is to be understood that the embodiments of the invention disclosed herein are illustrative of the principles of the present invention. Other modifications that may be employed are within the scope of the invention. Thus, by way of example, but not of limitation, alternative configurations of the present invention may be utilized in accordance with the teachings herein. Accordingly, the present invention is not limited to that precisely as shown and described.

What is claimed is:

- 1) A pharmaceutical composition for lowering intraocular pressure in a patient suffering from elevated intraocular pressure comprising bimatoprost, brimonidine, and timolol.
- 2) The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the brimonidine is brimonidine tartrate and the timolol is timolol maleate.
- 3) The pharmaceutical composition of claim 2 further comprising sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier.
- 4) The pharmaceutical composition of claim 3 further comprising benzalkonium chloride.
- 5) The pharmaceutical composition of claim 2 comprising about 0.01% w/v bimatoprost, about 0.15 % w/v brimonidine tartrate and about 0.68% w/v timolol maleate.
- 6) The pharmaceutical composition of claim 5 further comprising about 1.5% w/v sodium phosphate dibasic heptahydrate, about 0.025% w/v citric acid monohydrate and about 0.35% w/v sodium chloride.
- 7) The pharmaceutical composition of claim 6 further comprising about 0.005% w/v benzalkonium chloride.
- 8) A pharmaceutical composition consisting essentially of bimatoprost, brimonidine tartrate, timolol maleate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier.
- 9) The pharmaceutical composition of claim 8 further consisting essentially of benzalkonium chloride.
- 10) The pharmaceutical composition of claim 8 consisting essentially of 0.01% w/v bimatoprost, 0.15 % w/v brimonidine tartrate, 0.68% w/v timolol maleate, 1.5% w/v sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.025% w/v citric acid monohydrate and 0.35% w/v sodium chloride.
- 11) The pharmaceutical composition of claim 10 consisting essentially of 0.005% w/v benzalkonium chloride.
- 12) The pharmaceutical composition of claim 8 wherein said composition consists of bimatoprost, brimonidine tartrate, timolol maleate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier.
- 13) The pharmaceutical composition of claim 12 further consisting of benzalkonium chloride.
- 14) A method of reducing intraocular pressure (IOP) in a patient suffering from elevated intraocular pressure comprising:
administering a pharmaceutical composition comprising bimatoprost, brimonidine, and timolol to the eye of a subject in need thereof.

- 15) The method of claim 14 wherein the pharmaceutical composition further comprises sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier.
- 16) The method of claim 15 wherein the pharmaceutical composition further comprises benzalkonium chloride and is applied to the eye at least once a day.
- 17) The method of claim 15 wherein said composition consists essentially of bimatoprost, brimonidine tartrate, timolol maleate, sodium phosphate dibasic heptahydrate, citric acid monohydrate, sodium chloride, and sodium hydroxide in an aqueous carrier.
- 18) The method of claim 17 wherein said composition further consists essentially of benzalkonium chloride.
- 19) The method of claim 17 wherein said composition consists essentially of 0.01% w/v bimatoprost, 0.15 % w/v brimonidine tartrate, 0.68% w/v timolol maleate, 1.5% w/v sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.025% w/v citric acid monohydrate and 0.35% w/v sodium chloride.
- 20) The method of claim 18 wherein said composition consists essentially of 0.005% w/v benzalkonium chloride.

ABSTRACT

Disclosed herein are compositions for lowering intraocular pressure (IOP) of an eye comprising a combination IOP-lowering agents bimatoprost, brimonidine, and timolol. Further disclosed are methods for reducing IOP in the eye of a subject.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0073839
		Bogotá D.C., Julio 19 de 2012 - 16:17:51

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS				NI 860.046.502	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	448539125	19/07/2012	1.850.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO		Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00		590.000.00
				\$590.000.00	
=====					

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-122166- -00000-0000
Fecha: 2012-07-19 16:26:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

65

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio UPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0073840
		Bogotá D.C., Julio 19 de 2012 - 16:17:51

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS	NI 860.046.502
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	448539125	19/07/2012	1.850.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00 300.000.00
			\$300.000.00

SON: **TRESIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122166- -00000-0000

Fecha: 2012-07-19 16:26:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

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

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

Julio 19 de 2012 - 16:17:52

66



No. 12-122166-00000-0000

Fecha: 2012-07-19 16:26:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ 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 ☐