



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-53244

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

AGENTE PREVENTIVO O TERAPEUTICO PARA GLAUCOMA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/551

A 61 K 31/495

A 61 K 31/47

A 61 K 3/095

71. SOLICITANTE

KOWA CO. LTD.

A 61 P 27/02

DOMICILIO

ATCHI?, JAPON

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-063244-00000-0000

 Fecha 2007-05-28 18:21:42 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eva. 378 FASENACIONAL
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

5n

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**
SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

 Nombre: KOWA CO, LTD.
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Japón.

 Dirección: 6-29 Nishiki 3-chome,
 Naka -ku, Nagoya-shi,
 Aichi 460-8625
 Japón

 Domicilio: Aichi
 Japón

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐

 NIT ☐

 C.E. ☐

 Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

 Nombre: EMILIO FERRERO
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@camvp.com
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒

 NIT ☐

 C.E. ☐

 Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

 1. Shin SUGIMOTO
 c/o Fuji Research Laboratories,
 Kowa Co., Ltd.,
 332-1, Ohnoshinden, Fuji-shi,
 Shizuoka, 417-8650
 Japón

 3. Masatoshi TAKAHASHI
 5-1271-1-201, Imokubo,
 Higashiyamato-shi,
 Tokyo 207-0033,
 Japón

 2. Ken MIZUNO
 2-17-43-304, Noguchicho,
 Higashimurayama-shi,
 Tokyo 189-0022,
 Japón

 4. Makoto KANEBAKO
 c/o Fuji Research Laboratories,
 Kowa Co., Ltda.,
 332-1, Ohnoshinden,
 Fuji-shi, Shizuoka 417-8650.
 Japon

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/023570

 Publicación Internacional No. WO/2006/068208

 Fecha: 22 de diciembre de 2005

 Fecha: 29 de junio de 2006

6

Título (54)
AGENTE PREVENTIVO O TERAPEUTICO PARA GLAUCOMA

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/551 A61K 31/495 A61K 31/47
A61K 3/095 A61P 27/02

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

 SI ☒ NO ☐
US
23 de diciembre de 2004
60/638,118

9

 Comprobante de pago No.: 07-32.705

 Fecha: 23 de Abril de 2007

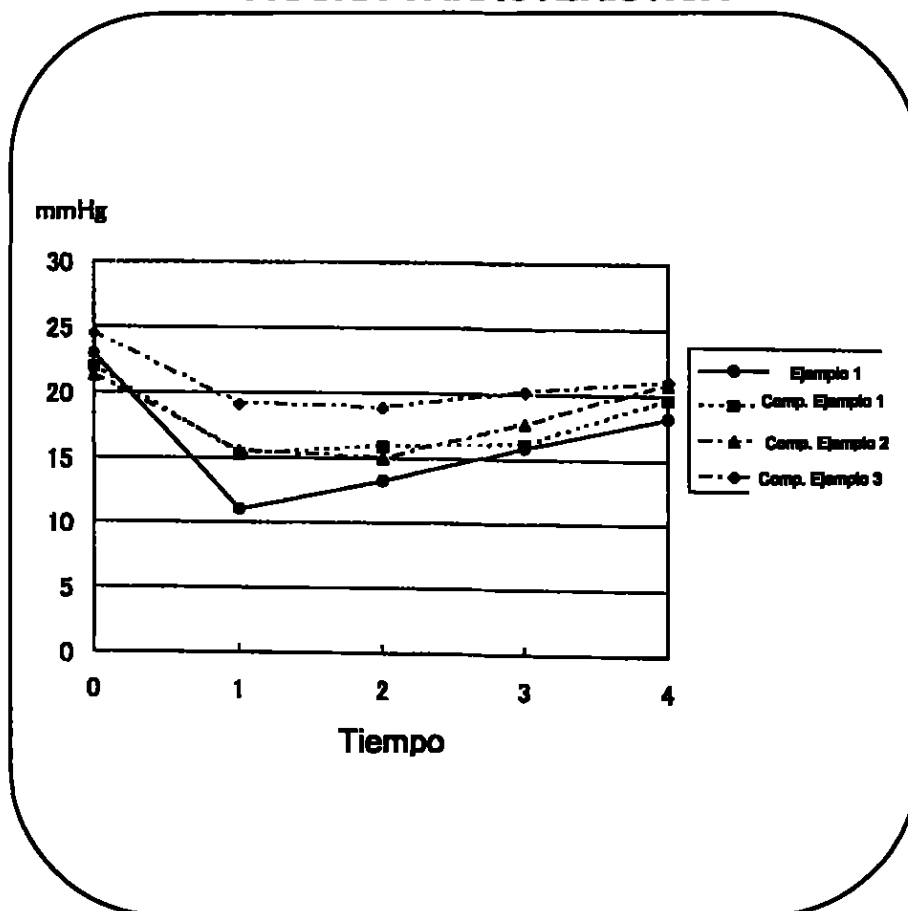
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/068208 A1**

Descripción:

Páginas 15 en inglés

Páginas 16 en español

Reivindicaciones: Número (s) 8

Figuras: Número (s) 1

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

14890
11946

KOWA CO., LTD.

domiciliado (s) en/of 8-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku,

Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility

patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

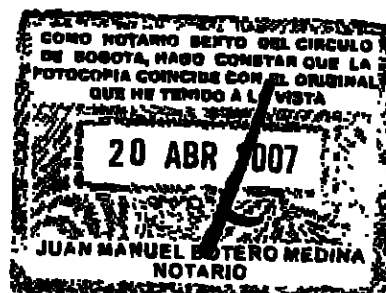
models and industrial design; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblem, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th day of July, 2005

en/in Tokyo, Japan

por/by Yoshihiro MIWA, President

Firma/Signature



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes _____
de _____ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de 200 _____ de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y
quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

— NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO — NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL —

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de
Yoshihiro MIWA
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el
cargo de **Presidente**

de la compañía **Kowa Co., Ltd.**
sociedad que actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de **Japon**
que la dirección de dicha compañía es
6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi,
Aichi 460-8625, Japon

y que el signatario tiene facultad para otorgar este
documento.
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado
los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Dado y firmado en
Ciudad _____
País _____
Doy _____ del mes de _____ de 200 _____

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 _____ before me, a Notary Public or Attesting Official of _____

personally appeared _____

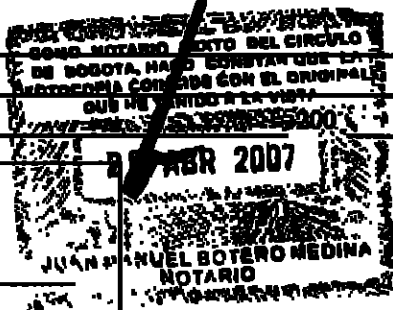
to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of
Yoshihiro MIWA
is authentic, that the signatory currently acts in the position of
President

of the company **KOWA CO., LTD.**
a company currently existing and organized under the laws of
Japon
that the address is
6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi
460-8625 Japon

and that the signatory has the power to grant this document.
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon
examination of the corresponding documents.
Given and signed in
City _____
Country _____
This _____ day of _____



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by: _____
3. acting in the capacity of: _____
4. bears the seal/stamp of: _____

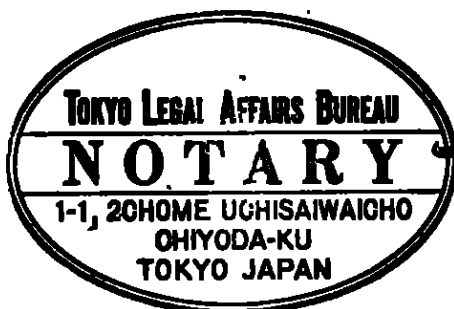
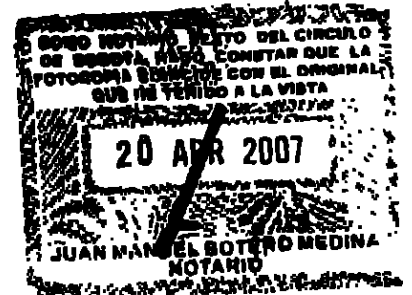
5. at: _____ 6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp _____ 10. Signature _____

7
Registration No. 1166

NOTARIAL CERTIFICATE

I, undersigned Notary, do hereby certify that Hirokuni TAMACHI, an agent of Yoshihiro MIWA, President of KOWA CO., LTD., manufacture and distribution of drugs being legally constituted and existing in accordance with the Laws of Japan and located at 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japan, who has been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Yoshihiro MIWA acknowledged himself to have signed the attached document and that his signature is true and genuine.

Dated: on this 28th day of July, 2005, Tokyo



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

平成17年登第第166号

認 証

囑託人興和株式会社代表取締役三輪芳弘の代理人田町泰邦は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成17年 7 月 28 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 霞ヶ関公証役場
東京法務局所属

公 証 人
Notary

満 田 忠 久
TADAHIKO MITSUDA



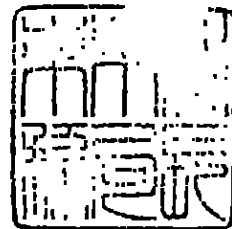
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成17年 7 月 28 日

東京法務局長

戸 田 信 久



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

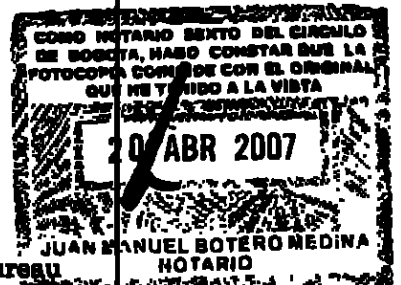
1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
Certified
5. at Tokyo
6. JUL 28 2005
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 05- N° 001945
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.15/05a realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual KOWA CO., LTD. domiciliado en 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 N. 72-35, Bogotá, Colombia.

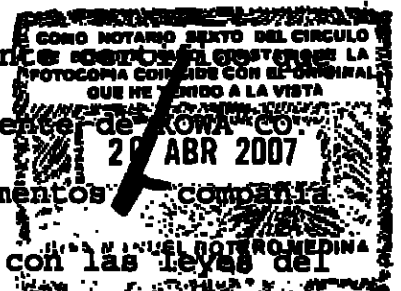
Dado y firmado el 26 de Julio de 2005 en Tokio, Japón por Yoshihiro MIWA, Presidente.

Firma Firma Ilegible

REGISTRO NÚMERO 1166

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito Notario, por el presente certifico que he visto y comprobado la fotocopia con el original que he tenido a la vista de la escritura pública de KOWA CO., LTD., fabricación y distribución de medicamentos, compañía legalmente constituida y existente en concordancia con las leyes del Japón y ubicada en 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-8625, Japón, quién está autorizado para firmar el adjunto documento, ha declarado en presencia mía que dicho Yoshihiro MIWA reconoció el mismo haber firmado el adjunto documento y que su firma en el mismo es verdadera y auténtica.



Expedido: hoy 28 de Julio de 2005

Oficina de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIO

1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO
TOKIO, JAPÓN

Firma ilegible
TADAHIKO MITSUDA
NOTARIO

(Anexo)

Texto en Japonés

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN
- Este documento público
2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA
3. actuando en calidad de Notario del Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

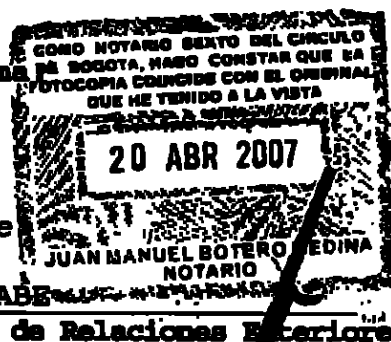
Certificado

5. en Tokio
6. JUL 28 2005
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. 05- No. 001945 ✓
9. Sello/estampilla
10. Firma



Firma Ilegible

Kazutoyo OYABE
Por el Ministro de Relaciones Exteriores



Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-7085/WPCL002G/COLO 14890-841-001-9

Diego F. Vargas Z.
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

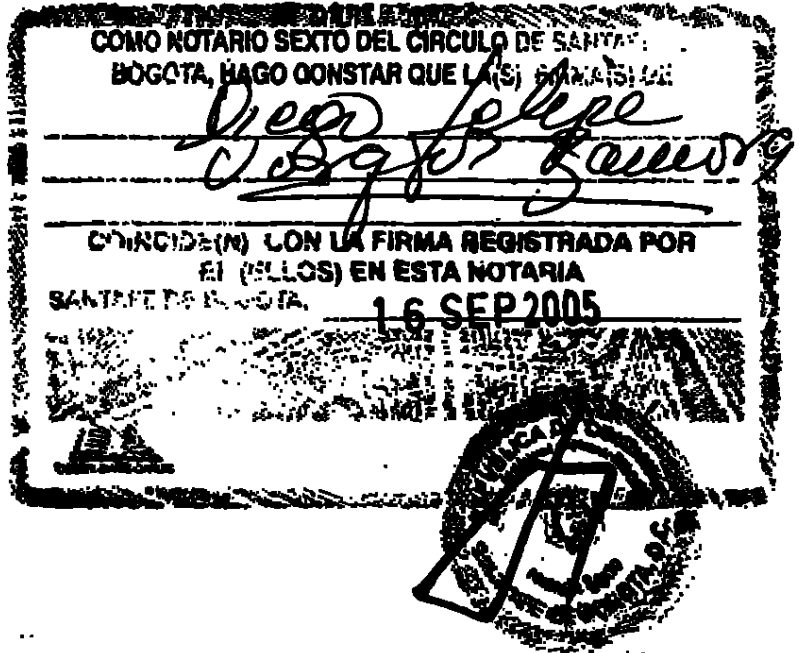
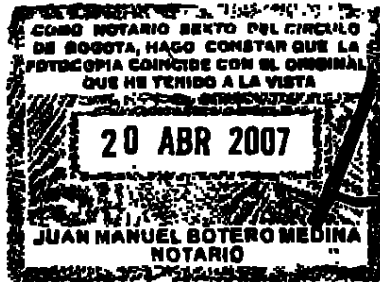
160090

Diego Vargas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES ENCARGADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP 16 P 1:39

JEFES DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.
2.
3.
4.

domiciliado(s) en

1.
2.
3.
4.

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención: AGENTE TERAPEUTICO O PREVENTIVO

PARA GLAUCOMA

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad

KOWA CO., LTD.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente
de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Shin SUGIMOTO
2. Ken MIZUNO
3. Masatoshi TAKAHASHI
4. Makoto KANEBAKO

of

1. c/o Fujl Research Laboratories, Kowa Co., Ltd.,
332-1, Ohnohinden, Fuji-shi, Shizuoka 417-8650 JAPAN
2. 2-17-43-304, Noguchicho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189-
0022 JAPAN
3. 5-1271-1-201, Imokubo, Higashiyamato-shi, Tokyo 207-0033
JAPAN
4. c/o Fujl Research Laboratories, Kowa Co., Ltd.,
332-1, Ohnohinden, Fuji-shi, Shizuoka 417-8650 JAPAN

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR
GLAUCOMA

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

KOWA CO., LTD.

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japan

domiciled in 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku,
Nagoya-shi, Aichi 460-8625 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the
corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

day of March 27, 2007

at/in Tokyo, Japan

Firma/Signature

Shin Sugimoto

1. Shin SUGIMOTO

Masatoshi Takahashi

3. Masatoshi TAKAHASHI

Ken Mizuno

2. Ken MIZUNO

Makoto Kanebako

4. Makoto KANEBAKO

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

SIGNATURE/SEAL _____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____ SIGNATURE/SEAL _____

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí, Notario Público de _____

compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

SIGNATURE/SEAL _____ NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC _____ SIGNATURE/SEAL _____

KW01610
(KW-161)

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 ____ before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200 ____ before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country: _____
This public document
- has been signed by: _____
- acting in the capacity of: _____
- bears the seal/stamp of: _____

Certified

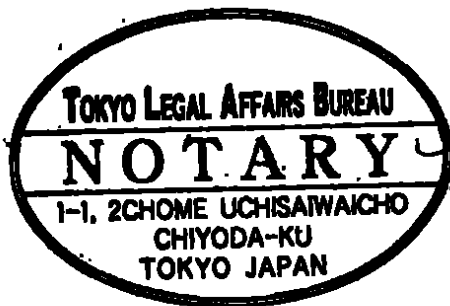
- at: _____
- the _____
- by _____
- No. _____
- Seal/stamp _____
- Signature _____

Registration No. 857 , 2007.

NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Ms. Saki YAMAGUCHI, an agent of Mr. Shin SUGIMOTO, Mr. Ken MIZUNO, Mr. Masatoshi TAKAHASHI and Mr. Makoto KANEBAKO, who have been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Mr. Shin SUGIMOTO, Mr. Ken MIZUNO, Mr. Masatoshi TAKAHASHI and Mr. Makoto KANEBAKO acknowledged themselves to have signed to the attached document, and that their signatures are true and genuine.

Dated: on this 10th day of May, 2007



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

囑託人杉本信、水野憲、高橋正寿及び金箱眞の代理人山口紗希は、本公証人に対し、囑託人が別添文 に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成19年 5 月 10 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

東京法務局所属

公証人
Notary

満田忠彦



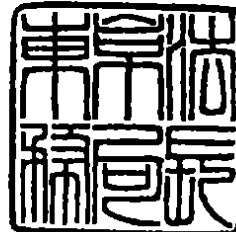
TADAHIKO MITSUDA

証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 10 日

東京法務局長 戸田信久



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
5. at Tokyo
6. MAY 10 2007
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 07- No 001628
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

TRADUCCIÓN OFICIAL 118/2007 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA. DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO 1) SHIN SUGIMOTO; 2) KEN MIZUNO; 3) MASATOSHI TAKAHASHI Y 4) MAKOTO KANEBAKO, RESIDENTES RESPECTIVAMENTE EN 1) C/O FUJI RESEARCH LABORATORIOS, KOWA CO., LTD, 332-1, OHNOSHINDEN, FUJI-SHI, SHIZUOKA 417-8650, JAPÓN; 2) 2-17-43-304, NOGUCHICHO, HIGASHIMURAYAMA-SHI, TOKIO, 189-0022, JAPÓN; 3) 5-1271-1-201, IMOKUBO, HIGASHIYAMATO-SHI, TOKIO 207-0033, JAPÓN; 4) C/O FUJI RESEARCH LABORATORIOS, KOWA CO., LTD., 332-1, OHNOSHINDEN, FUJI-SHI, SHIZUOKA 417-8650, JAPÓN DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION **AGENTE TERAPÉUTICO O PREVENTIVO PARA GLAUCOMA**. ADEMÁS QUE CEDEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE KOWA CO., LTD. UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE JAPÓN, DOMICILIADA EN 6-29, NISHIKI 3-CHOME, NAKA-KU, NAGOYA-SHI, AICHI 460-8625, JAPÓN, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑÍA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA. DADO Y FIRMADO HOY 27 DE MARZO DE 2007, EN TOKIO, JAPÓN.

1) SHIN SUGIMOTO; 2) KEN MIZUNO; 3) MASATOSHI TAKAHASHI Y 4) MAKOTO KANEBAKO (FIRMADO)

REGISTRO 851/, 2007

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Por la presente certifico que SAKI YAMAGUCHI, agente de los señores SHIN SUGIMOTO, KEN MIZUNO, MASATOSHI TAKAHASHI Y MAKOTO KANEBAKO, quienes han sido autorizados para firmar el documento adjunto, ha afirmado en mi presencia que dichos señores

reconocieron haber firmado el documento adjunto y que sus firmas son verídicas y genuinas. Fechado hoy 10 de mayo de 2007.

FIRMADO: TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO, Chiyoda-ku, Tokio, Japón. Adjunto a la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO DE LA OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

CERTIFICADO

5. en TOKIO 6. el 10 de mayo de 2007

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. 07-No 001628

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES.

COLO-14890-841-002-7

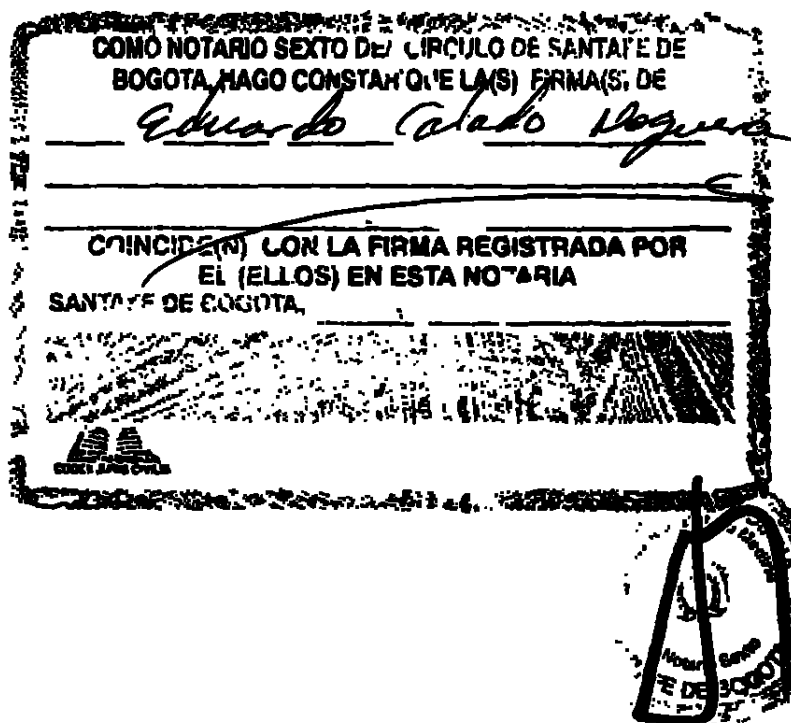
WPCL002G ID. 8843

Bogotá, 18 de mayo de 2007

Eduardo Calado
Eduardo Calado
"TRADUCCION OFICIAL"
2013 - 2014 - 2015
Bogotá, 18 de mayo de 2007

COLO-14890-841-002-7
WPCL002G ID. 8843

COLO-14890-841-002-7
WPCL002G ID. 8843



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2001 MAY 22 P 12:40

BQM
JEFE DE LEGITIMACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

854050

Eduardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Libro de registro 2007

No.851

CERTIFICADO

Saki Yamaguchi, delegada de los titulares del documento adjunto, Shin Sugimoto, Ken Mizuno, Masatoshi Takahashi y Makoto Kanebako manifiesto ante el suscrito que dichos señores reconocen las firmas que aparecen en el documento adjunto como suyas.

Por lo tanto certifico que son auténticas.

Mayo 10, 2007 En el Despacho notarial.

2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Tadahiko Mitsuda (firma y sello)

CERTIFICACION

Certifico que la firma anterior es del notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado tambien es legitimo.

Mayo 10, 2007

Jefe del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Nobuhisa Toda (sello oficial)

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE 07-No. 001628 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo 10, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe..

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 908 Mayo 8 1987



MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

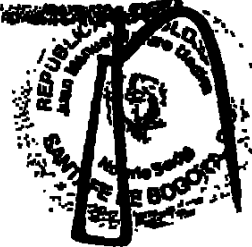
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

854051
Tsutomu Muramatsu
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2001 MAY 22 P 12:40
PM
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTO DOMINGO DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Tsutomu Muramatsu

COINCIDIENDO CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTO DOMINGO DE BOGOTA. 22 MAY 2007



(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 6 月 29 日 (29.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/068208 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/551 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE
PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT
OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町
1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/023570

(22) 国際出願日: 2005 年 12 月 22 日 (22.12.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
60/638,118 2004 年 12 月 23 日 (23.12.2004) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株
式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県
名古屋市中央区錦三丁目 6 番 2 号 Aichi (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 杉本 信 (SUGI-
MOTO, Shin) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新
田 3 3 2 - 1 Shizuoka (JP). 水野 達 (MIZUNO, Ken)
[JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町 2 - 1 7 -
4 3 - 3 0 4 Tokyo (JP). 高橋 正寿 (TAKAHASHI,
Masatoshi) [JP/JP]; 〒4178650 静岡県富士市大野新
田 3 3 2 - 1 Shizuoka (JP). 金箱 真 (KANERAKO,
Makoto) [JP/JP]; 〒4110943 静岡県駿東郡長泉町下土
狩 5 9 5 - 7 - 5 0 5 Shizuoka (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR GLAUCOMA

(54) 発明の名称: 緑内障予防又は治療剤

(57) Abstract: A preventive or therapeutic agent for glaucoma that has strong intraocular pressure lowering potency, exhibiting ant-
isfactory intraocular pressure lowering activity even from normal intraocular pressure. There is provided a preventive or therapeutic
agent for glaucoma, or preventive or therapeutic agent for ocular hypertension, or relevant eye-drops, comprising (S)-(-)-1-(4-flu-
oro-5-isquinolinesulfonyl)-2-methylhomopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

(57) 要約: 眼圧低下作用が強力で、正常な眼圧からでも十分な眼圧低下作用を有する緑内障予防又は治療剤を提供
する。(S)-(-)-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルフォニル)-2-メチルホモピペラジン
又はその塩及びリン酸又はその塩を含有する緑内障予防又は治療剤、高眼圧症予防又は治療剤、点眼剤。

WO 2006/068208 A1

DESCRIPTION

PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR GLAUCOMA

FIELD OF THE INVENTION

[0001]

This invention relates to a preventing or treating agent for glaucoma comprising
(S) - (-) - 1 - (4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl) - 2-methyl
homopiperazine or its salt.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002]

In the eye, aqueous humor continuously circulates to maintain intraocular pressure at a constant level. However, when flow rate of the aqueous humor at the trabecular meshwork which is the outlet of the aqueous humor reduces, or when corner angle narrows to block the flow of the aqueous humor, intraocular pressure will be raised to press the optic nerve, and this results in the onset of glaucoma associated with abnormality in visual field, or ocular hypertension which might not be associated with such abnormal visual field but which is likely to develop into glaucoma in a long term. In treating such glaucoma or ocular hypertension, the increased intraocular pressure should be reduced, and in the clinical practice, sympathetic stimulants such as epinephrine, parasympathetic stimulants such as pilocarpine hydrochloride, β blockers such as timolol, prostaglandin analogs such as isopropyl unoprostone, carbonic anhydrase inhibitors such as dorzolamide, and the like have been used. None of these drugs, however, have proved to be sufficient in their action of reducing the intraocular pressure.

[0003]

Recently, other treatments have also been reported including the treatment by a combination of a β blocker, a prostaglandin analog, and a carbonic anhydrase inhibitor in order to enhance the intraocular pressure-reducing action (Non-Patent Document), and the treatment by a combination of a β blocker and alginic acid to sustain the intraocular pressure-reducing action (Patent document 1). Another recent report disclose that a compound having Rho kinase inhibitory action has excellent preventing and treating effects for glaucoma as well as strong intraocular pressure-reducing action (Patent Document 2).

[0004]

Many of the glaucoma patients suffer from the type of glaucoma (normal tension glaucoma) not associated with the increase of intraocular pressure. In the case of such patients, reduction of the intraocular pressure from the normal level is required. Reducing the intraocular pressure from the normal level, however, is harder than reducing the intraocular pressure at an elevated level, and this imposed a certain limitation on the treatment of the normal tension glaucoma by the conventional drug or combination of such conventional drugs. Accordingly, there has been a demand for a drug with an enhanced intraocular pressure-reduction action.

Non-Patent Document: Clinical Practice in Ophthalmology
4(5): 2-6, 2001, in Japanese

Patent Document 1: JP-A-2002-511430

Patent Document 2: WO 00/9162

DISCLOSURE OF THE INVENTION

PROBLEMS TO BE SOLVED BY THE INVENTION

[0005]

An object of the present invention is to provide a preventing or treating agent for glaucoma which has strong action

of reducing the intraocular pressure, namely an action sufficiently strong to reduce the intraocular pressure from the normal level.

MEANS FOR SOLVING THE PROBLEMS

[0006]

The inventors of the present invention have made an extensive study to solve the problems as described above, and found that a strong intraocular pressure-reducing action can be realized when

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt which is a known prophylactic or therapeutic agent for asthma and known to have antagonistic action for substance P, antagonistic action for leukotriene D4, and inhibitory action on Rho kinase is used in combination with phosphoric acid or its salt. The present invention has been completed based on such findings.

[0007]

Accordingly, this invention relates to a preventing or treating agent for glaucoma comprising

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

[0008]

This invention also relates to a preventing or treating agent for ocular hypertension comprising

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

[0009]

This invention also relates to eye drops comprising

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

[0010]

This invention also relates to use of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for producing a preventing or treating agent for glaucoma.

【0011】

This invention also relates to use of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for producing a preventing or treating agent for ocular hypertension.

【0012】

This invention also relates to use of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for producing eye drops.

【0013】

This invention also relates to a method for preventing or treating glaucoma wherein

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt is administered.

【0014】

This invention also relates to a method for preventing or treating ocular hypertension wherein

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt is administered.

EFFECT OF THE INVENTION

【0015】

The preventing or treating agent for glaucoma and the like of the present invention have strong action of reducing the intraocular pressure, and the action is so strong that the intraocular pressure can be sufficiently reduced even from the

normal level. Accordingly, use of such agent realizes significant preventing or treating effects for glaucoma or ocular hypertension in a reduced number of administration.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

【0016】

FIG. 1 is a view showing the action of reducing the intraocular pressure in the present preparation.

THE BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

【0017】

The preventing or treating agent for glaucoma, the preventing or treating agent for ocular hypertension, and eye drops of the present invention comprise

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.

【0018】

(S)-(-)-1-(4-Fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine is a known compound (JP-A-11-349482) having antagonistic action for substance P, antagonistic action for leukotriene D4, and inhibitory action on Rho kinase, and this compound can be produced by the method described, for example, in WO 99/20620.

【0019】

Examples of the salt of

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine include inorganic acid salts such as hydrochloride, sulfate, nitrate, hydrofluoride, and hydrobromide, and organic acid salts such as acetate, tartarate, lactate, citrate, fumarate, malate, succinate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate,

toluenesulfonate, naphthalenesulfonate, and camphorsulfonate. The preferred is hydrochloride.

【0020】

The

(S) - (-) - 1 - (4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl) - 2-methyl homopiperazine and its salt may be present in unsolvated form, and also, as a hydrate or a solvate, and all crystal forms, hydrates, and solvates are within the scope of the present invention.

【0021】

Examples of the phosphoric acid or its salt include phosphoric acid, disodium hydrogenphosphate, dipotassium hydrogenphosphate, sodium dihydrogenphosphate, and potassium dihydrogenphosphate, and the most preferred is sodium dihydrogenphosphate.

【0022】

In the preventing or treating agent for glaucoma, the preventing or treating agent for ocular hypertension, and the eye drops of the present invention,

(S) - (-) - 1 - (4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl) - 2-methyl homopiperazine or its salt is preferably incorporated at a content of 0.1 to 5 % by weight, more preferably at 0.1 to 3 % by weight, and most preferably at 0.1 to 2 % by weight in relation to total weight of the drug composition. The phosphoric acid or its salt is preferably incorporated at a content of 0.01 to 5 % by weight, more preferably at 0.1 to 3 % by weight, and most preferably at 0.1 to 1 % by weight in relation to total weight of the drug composition.

【0023】

When

(S) - (-) - 1 - (4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl) - 2-methyl homopiperazine or its salt is used in combination with phosphoric acid or its salt, it exhibits excellent action of reducing the

intraocular pressure even from the normal intraocular pressure level as will be demonstrated later in the Test Examples. Therefore, the drug containing such combination of reagents is useful as a preventing or treating agent for glaucoma or as a preventing or treating agent for ocular hypertension. The glaucoma postulated include primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, glaucoma producing excessive aqueous humor, ocular hypertension, acute angle closure glaucoma, chronic angle closure glaucoma, plateau iris syndrome, mixed glaucoma, steroid glaucoma, capsular glaucoma, pigmentary glaucoma, amyloid glaucoma, and neovascular glaucoma, and malignant glaucoma.

[0024]

The preventing or treating agent for glaucoma or ocular hypertension of the present invention is preferably used as an ophthalmic preparation, and in particular, in the form of eye drops. Such eye drops may be any of aqueous eye drops, non-aqueous eye drops, suspension eye drops, emulsion eye drops, ophthalmic ointment, and the like.

[0025]

The eye drops of the present invention may have any osmotic pressure and pH. The pH, however, is typically in the range of 5 to 9, preferably 5 to 8, and most preferably 5 to 7, and the osmotic pressure is typically 200 to 700 mOsm/Kg, and preferably 200 to 600 mOsm/Kg. Ratio of the osmotic pressure in relation to that of the physiological saline is preferably in the range of 0.6 to 3, and most preferably 0.6 to 2. When the pH and the osmotic pressure is within such range, the resulting preparation will be less stimulative to the eye upon its application.

[0026]

If necessary, the eye drops of the present invention may also contain an isotonic agent, a chelating agent, a stabilizer,

a pH adjusting agent, an antiseptic, an antioxidant, a solubilizer, a thickener, and other effective components in addition to the essential components, that is, the (S) - (-) - 1 - (4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl) - 2-methyl homopiperazine or its salt and the phosphoric acid or its salt.

【0027】

Exemplary isotonic agents include saccharides such as glucose, trehalose, lactose, fructose, mannitol, xylitol, and sorbitol; polyhydric alcohols such as glycerin, polyethyleneglycol, and propylene glycol; and inorganic salts such as sodium chloride, potassium chloride, and calcium chloride; and such isotonic agent is preferably incorporated at a content of 0 to 5 % by weight in relation to the total weight of the composition.

【0028】

Exemplary chelating agents include edetates such as disodium edetate, calcium disodium edetate, trisodium edetate, tetrasodium edetate, and calcium edetate; ethylenediaminetetraacetic acid, nitrilotriacetic acid or its salt, sodium hexametaphosphate, and citric acid; and such isotonic agent is preferably incorporated at a content of 0 to 0.2 % by weight in relation to the total weight of the composition.

【0029】

Exemplary stabilizers include sodium hydrogen sulfite; and such stabilizer is preferably incorporated at 0 to 1% by weight in relation to the total weight of the composition.

【0030】

Exemplary pH adjusting agents include acids such as hydrochloric acid, carbonic acid, acetic acid, and citric acid; alkaline metal carbonate or hydrogencarbonate such as sodium hydroxide and potassium hydroxide; alkaline metal acetates such as sodium acetate; alkaline metal citrates such as sodium

citrate; and bases such as trometamol; and such pH adjusting agent is preferably incorporated at 0 to 20% by weight in relation to the total weight of the composition.

【0031】

Exemplary antiseptics include sorbic acid, potassium sorbate, methyl paraoxybenzoate, ethyl paraoxybenzoate, propyl paraoxybenzoate, butyl paraoxybenzoate and other paraoxybenzoates; chlorhexidine gluconate, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, cetylpyridinium chloride and other quaternary ammonium salts; alkylpolyaminoethylglycine, chlorobutanol, polyquad, polyhexamethylene biguanide, and chlorhexidine; and such antiseptic is preferably incorporated at 0 to 0.2 % by weight in relation to the total weight of the composition.

【0032】

Exemplary antioxidants include sodium hydrogen sulfite, dry sodium hydrogen sulfite, sodium pyrosulfite, concentrated mixed tocopherol; and such antioxidant is preferably incorporated at 0 to 0.4% by weight in relation to the total weight of the composition.

【0033】

Exemplary solubilizers include sodium benzoate, glycerin, D-sorbitol, glucose, propylene glycol, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, macrogol, and D-mannitol, and such solubilizer is preferably incorporated at 0 to 3% by weight in relation to the total weight of the composition.

【0034】

Exemplary thickeners include polyethyleneglycol, methyl cellulose, ethyl cellulose, carmellose sodium, xanthan gum, chondroitin sulfate sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose,

polyvinyl pyrrolidone, and polyvinyl alcohol, and such solubilizer is preferably incorporated at 0 to 70% by weight in relation to the total weight of the composition.

[0035]

Examples of other effective components include non-receptor selective sympathetic stimulants, α -2 receptor selective sympathetic stimulants, and other sympathetic stimulants, non-selective β receptor blocker, β -1 receptor blocker, α - β receptor blocker, α -1 receptor blocker and other sympathetic stimulants, parasympathetic stimulants, prostaglandin analogs, carbonic anhydrase inhibitors, hyperosmotic agents, muscarinergic agents, cholinesterase inhibitors, and glutamate antagonists.

[0036]

The eye drops of the present invention may be prepared by dissolving or suspending the desired components as described above in an aqueous solvent such as sterilized purified water, or physiological saline, or in a non-aqueous solvent such as cottonseed oil, soybean oil, sesame oil, or peanut oil, adjusting the osmotic pressure to a predetermined range, and sterilizing the solution or the suspension for example, by filter sterilization. When an ophthalmic ointment is prepared, the composition may further include an ointment base in addition to the components as described above. The ointment base used is not particularly limited, and exemplary preferable ointment bases include oil bases such as vaseline, liquid paraffin, and polyethylene; emulsion bases having oil phase and water phase emulsified by a surfactant, and water-soluble bases such as hydroxypropyl methylcellulose, carboxymethylcellulose, and polyethyleneglycol.

[0037]

In administering the preventing or treating agent for glaucoma or the prophylactic or therapeutic agent for ocular hypertension of the present invention, the dose may be adjusted by considering age, body weight, and other conditions of the patient, administration route, nature and seriousness of the disease, and the like. The dose, however, is generally 0.05 to 10 mg, and preferably 0.1 to 5 mg per day per adult in terms of the effective ingredient, and this dose may be administered in a single dose or in 2 to several divided doses per day. In the case of the liquid eye drops, 1 to several drops may be administered at one time.

EXAMPLES

[0038]

Next, the present invention is described in further detail by referring to Examples and Comparative Examples which by no means limit the scope of the invention.

[0039]

Example 1

To 1.1 g of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine hydrochloride, 0.8 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate (manufactured by Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), and 0.5 g of potassium chloride was added 50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 348 mOsm/Kg.

[0040]

Example 2

Eye drops were prepared by repeating the procedure of Example 1 by using 0.6 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate. Osmotic pressure was 332 mOsm/Kg.

[0041]

Example 3

Eye drops were prepared by repeating the procedure of Example 1 by using 0.4 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate. Osmotic pressure was 315 mOsm/Kg.

[0042]

Example 4

Eye drops were prepared by repeating the procedure of Example 1 by using 0.2 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate. Osmotic pressure was 301 mOsm/Kg.

[0043]

Example 5

To 0.55 g of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine hydrochloride, 0.4 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate (manufactured by Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), and 0.96 g of potassium chloride was added 50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 313 mOsm/Kg.

[0044]

Example 6

To 0.275 g of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine hydrochloride, 0.4 g of anhydrous sodium dihydrogenphosphate (manufactured by Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), and 0.99 g of potassium chloride was added

50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 315 mOsm/Kg.

【0045】

Comparative Example 1

To 1.1 g of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine hydrochloride and 1 g of potassium chloride was added 50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 344 mOsm/Kg.

【0046】

Comparative Example 2

To 1.1 g of (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine hydrochloride, 0.9 g of potassium chloride, 0.1 g of alginic acid (Duckacid A manufactured by Kibun Food Chemifa Co., Ltd.) was added 50 g of purified water, and the mixture was stirred for complete dissolution. To this solution was added solution of sodium hydroxide in purified water to adjust pH to 6.7. Purified water was further added to a total volume of 100 g. Osmotic pressure was 340 mOsm/Kg.

【0047】

Comparative Example 3

0.5% timolol maleate eye drops (product name, Timoptol (R) 0.5%; manufactured by Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. and sold by Santen Pharmaceutical Co., Ltd.; lot number, 9AC19P) were used. The pH was 6.9, and osmotic pressure was 270 mOsm/Kg.

【0048】

Test Example 1

Male Japanese white rabbits with normal intraocular pressure (2.0 to 2.5 Kg) were placed in a rabbit fixer with no anesthetization, and a drop of Benoxil (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) was instilled in both eyes of the rabbit for local anesthesia of the eyes. Intraocular pressure of both eyes was then measured with applanation pneumatonometer (Alcon Applanation Pneumatograph (TM), Alcon Japan), and the value measured was used as 0-hour value. After measuring the 0-hour value, 50 μ l of the eye drops of Examples 1 to 4 and Comparative Examples 1 to 3 were administered to the left eye, and intraocular pressure of this eye was measured at 1 hour, 2 hours, 3 hours, and 4 hours after the instillation (n = 4 to 6). The results are shown in Table 1 and FIG. 1 (The results of Example 1 and Comparative Examples 1 to 3).

【0049】

Table 1

	(mmHg)						
	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Comp. Ex. 1	Comp. Ex. 2	Comp. Ex. 3
The value after 0 hour	22.9	23.8	26.6	21.7	21.9	21.2	24.4
The value after 1 hour	11.1	11.9	12.2	10.7	15.2	15.4	19.1
The value after 2 hours	13.3	12.3	14.9	14.3	15.9	14.9	18.8
The value after 3 hours	15.8	15.2	19.4	16.8	16.1	17.6	20.1
The value after 4 hours	18.2	16.7	20.8	22.2	19.6	20.7	21.0

【0050】

As demonstrated in Table 1 and FIG. 1, the preparations of the present invention (Examples 1 to 4) exhibit superior action of reducing the intraocular pressure even from normal intraocular pressure compared to the preparation containing no phosphoric acid (Comparative Example 1), the preparation containing alginic acid instead of the phosphoric acid (Comparative Example 2), and the widely used commercially available timolol eye drops (Comparative Example 3).

The eye drops of Examples 5 and 6 also exhibited equally excellent action of reducing the intraocular pressure.

Claims:

1. A preventing or treating agent for glaucoma comprising
(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl
homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.
2. A preventing or treating agent for ocular hypertension
comprising
(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl
homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.
3. Eye drops comprising
(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl
homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt.
4. Use of
(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl
homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for
producing a prophylactic or therapeutic agent for glaucoma.
5. Use of
(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl
homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for
producing a preventing or treating agent for ocular hypertension.
6. Use of
(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl
homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt for
producing eye drops.
7. A method for preventing or treating glaucoma wherein
(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl

homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt are administered.

8. A method for preventing or treating ocular hypertension wherein

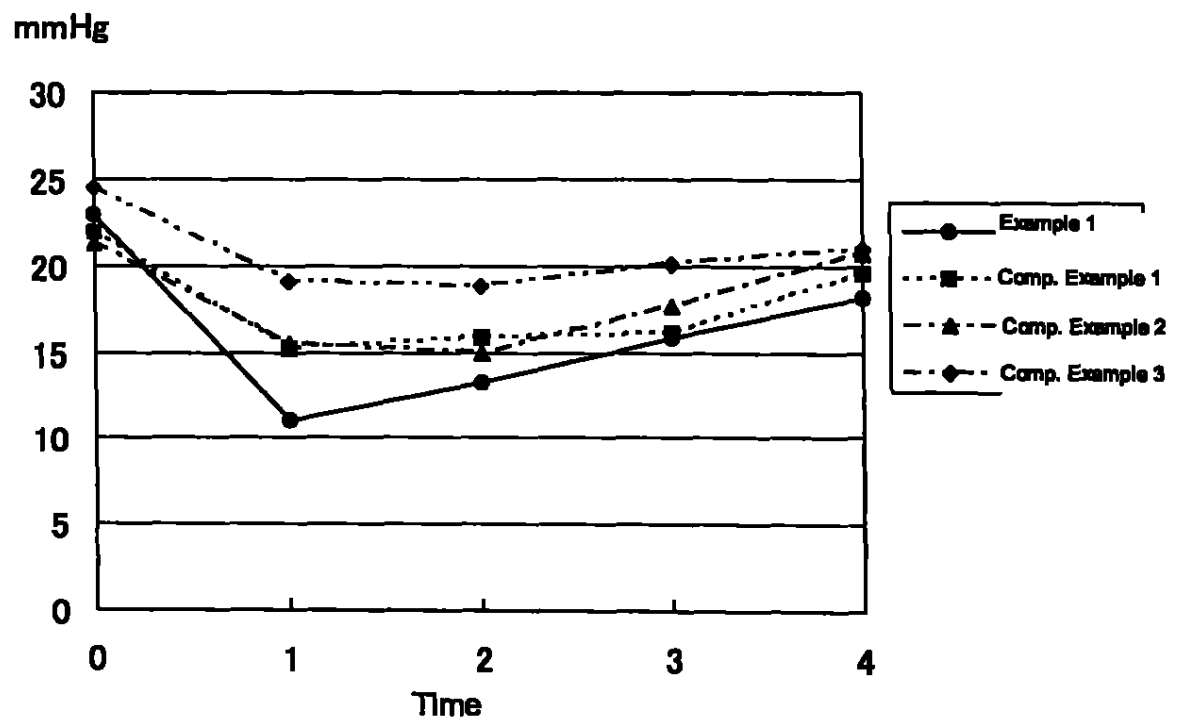
(S) - (-) - 1 - (4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl) - 2-methyl
homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt are administered.

ABSTRACT

A preventing or treating agent for glaucoma or ocular hypertension is provided. This drug has a strong action of reducing intraocular pressure such that the intraocular pressure can be reduced even from the normal intraocular pressure. More specifically, a prophylactic or therapeutic agent for glaucoma, a preventing or treating agent for ocular hypertension, and eye drops comprising

(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinesulfonyl)-2-methyl homopiperazine or its salt and phosphoric acid or its salt are provided.

Fig. 1



DESCRIPCIÓN

AGENTE PREVENTIVO O TERAPÉUTICO PARA GLAUCOMA

CAMPO DE LA INVENCION

5

[001] Esta invención se relaciona con un agente para la prevención o el tratamiento de glaucoma que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal.

10 ANTECEDENTE DE LA INVENCION

[0002] En el ojo, el humor acuoso circula continuamente para mantener la presión intraocular a un nivel constante. Sin embargo, cuando la tasa de flujo del humor acuoso en el retículo travecular que es la salida del humor acuoso se reduce, o cuando el ángulo de la esquina se estrecha para bloquear el flujo del humor acuoso, la presión intraocular se elevará para presionar el nervio óptico, y esto da como resultado el ataque de glaucoma asociado con anomalía en el campo visual, o hipertensión ocular que podría no estar asociada con tal campo visual anormal pero que es probable que se desarrolle en glaucoma a largo plazo. Para tratar tal glaucoma o hipertensión ocular, la presión intraocular incrementada se debe reducir, y en la práctica clínica, los estimulantes simpáticos tal como la epinefrina, los estimulantes parasimpáticos tal como el clorhidrato de pilocarpina, los β bloqueadores tales como el timolol; los análogos de prostaglandina tal como el isopropil unoprostone, los inhibidores de anhidraza carbónica tales como dorsolamida, y similares se han utilizado. Ninguna de estas drogas, sin embargo, ha probado ser suficiente en su acción de reducir la presión intraocular.

15

20

25

[0003] Recientemente, otros tratamientos también se han reportado incluyendo el tratamiento mediante una combinación de un β bloqueador, un prostaglandinánalo y un inhibidor de carbonicanhidrasa con el fin de mejorar la acción de reducción de la presión intraocular (documento no patente), y el
5 tratamiento mediante una combinación de un β bloqueador y ácido algnico sostiene la acción de reducir la presión intraocular (documento de patente 1). Otro reporte reciente describe que un compuesto que tiene acción inhibitoria Rho quinasa tiene efectos de prevención y tratamiento excelentes para el glaucoma así como también una fuerte acción de reducción de la presión intraocular (documento
10 patente 2).

[0004] Muchos de los pacientes de glaucoma sufren del tipo de glaucoma (glaucoma de tensión normal) no asociada con el incremento de la presión intraocular. En el caso de tales pacientes, se requiere la reducción de la presión
15 intraocular del nivel normal. Reducir la presión intraocular de nivel normal, sin embargo, es más difícil que reducir la presión intraocular a un nivel elevado, y esto impone una cierta limitación en el tratamiento del glaucoma de tensión normal mediante una droga o combinación convencional de tales drogas convencionales. De acuerdo con esto, se ha generado una demanda para una droga con una
20 acción mejorada de reducción de la presión intraocular.

Documento no Patente: Clinical Practice in Ophthalmology 4(5): 2-6, 2001, in Japanese

Documento de Patente 1: JP-A-2002-511430

25 Documento de Patente 2: WO 00/9162

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS A SER RESUELTOS POR ESTA INVENCION

[0005] Un objeto de la presente invención es suministrar un agente para la prevención y el tratamiento de glaucoma que tenga una fuerte acción de reducir la presión intraocular, a saber una acción suficientemente fuerte para reducir la presión intraocular del nivel normal.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

10 [0006] Los inventores de la presente invención han hecho un estudio extenso para resolver los problemas como se describió anteriormente, y encontraron que se puede conseguir una fuerte acción de reducir la presión intraocular cuando

Se utiliza (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal que es un agente profiláctico o terapéutico para asma y conocido por tener acción antagonista para la sustancia P, acción antagonista para leucotrieno D4, y acción inhibitoria sobre la quinasa Rho en combinación con ácido fosfórico o su sal. La presente invención se ha completado con base en tales hallazgos.

20 [0007] De acuerdo con esto esta invención se relaciona con un agente para la prevención o el tratamiento de glaucoma que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.

[0008] esta invención también se relaciona con un agente para la prevención y el tratamiento de hipertensión ocular que comprende (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.

[0009] Esta invención también se relaciona con gotas para los ojos que comprenden (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.

5 [0010] Esta invención también se relaciona con el uso de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal para un agente de prevención o tratamiento para el glaucoma.

[0011] Esta invención también se relaciona con el uso de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal para
10 la prevención o el tratamiento para la hipertensión ocular.

[0012] Esta invención también se relaciona con el uso de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal para
15 producir gotas para los ojos.

[0013] Esta invención también se relaciona con un método para prevenir o tratar glaucoma en donde
(S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal o ácido
20 fosfórico o su sal se administran.

[0014] Esta invención también se relaciona con un método para prevenir o tratar la hipertensión ocular en donde (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal o ácido fosfórico o su sal se administra.

25

EFFECTO DE LA INVENCIÓN

[0015] El agente para la prevención o el tratamiento de glaucoma o similar de la presente invención tiene una fuerte acción para reducir la presión intraocular, y la acción es tan fuerte que la presión intraocular se puede reducir suficientemente aún desde el nivel normal. De acuerdo con eso, el uso de tales agentes consigue efectos de prevención o tratamiento significativos para el glaucoma o la hipertensión ocular en un número reducido de administración.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 [0016] La Figura 1 es una vista que muestra la acción de la reducción de la presión intraocular en la presente preparación.

EL MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

15 [0017] El agente para prevención o tratamiento del glaucoma, el agente para la prevención y tratamiento de la hipertensión ocular, y las gotas para los ojos de la presente invención comprenden (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.

20 [0018] (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina es un compuesto conocido (JP-A-11-349482) que tiene acción antagonista para la sustancia P, acción antagonista para leucotrieno D4, y acción inhibitoria sobre la quinasa Rho, y este compuesto se puede producir mediante el método descrito, por ejemplo, en la WO 99/20620.

25

[0019] Ejemplos de la sal de ((S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina incluyen sales de ácido inorgánicas tales como clorhidrato,

sulfato, nitrato, fluorhidrato, y bromohidrato, y sales de ácido orgánicas tales como acetato, tartarato, lactato, citrato, fumarato, malato, succinato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, naftalenosulfonato, y canforsulfonato. El preferido es el clorhidrato.

5

[0020] El (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina y su sal puede estar presente en una forma no solvatada, y también, como un hidrato o un solvato, y todas las formas de cristal, hidratos, y solvatos, están dentro del alcance de la presente invención.

10

[0021] Ejemplos del ácido fosfórico o su sal incluyen ácido fosfórico, hidrogen fosfato de disodio, hidrogen fosfato de dipotasio, hidrogen fosfato de sodio, dihidrogen fosfato de potasio, y el más preferido es el dihidrogen fosfato de sodio.

15 [0022] En el agente para la prevención o tratamiento de glaucoma, el agente de prevención o tratamiento para la hipertensión ocular, y las gotas para los ojos de la presente invención, incorporan preferiblemente (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal a un contenido de 0.1 a 5% en peso, más preferiblemente a 0.1 a 3% en peso, y más preferiblemente a 0.1 a
20 2% en peso en relación con el peso total de la composición de la droga. El ácido fosfórico o su sal es preferiblemente incorporado a un contenido de 0.01 a 5% en peso, más preferiblemente a 0.1 a 3% en peso y más preferiblemente a 0.1 a 1% en peso en relación con el peso total de la composición de la droga.

25 [0023] Cuando (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal se utiliza en combinación con ácido fosfórico o su sal, este exhibe excelente acción para reducir la presión intraocular a un nivel de presión intraocular normal

como se demostrará posteriormente en los ejemplos de ensayo. Por lo tanto, la droga que contiene tal composición o reactivo es sutil como un agente de prevención o tratamiento para glaucoma o como un agente de prevención o tratamiento para hipertensión ocular. El glaucoma postulado incluye un glaucoma primario de ángulo abierto, el glaucoma de tensión normal, glaucoma que produce humor acuoso excesivo, hipertensión ocular, glaucoma agudo de cierre de ángulo, glaucoma crónico de cierre de ángulo, síndrome de iris plano, glaucoma mezclado, glaucoma esteroide, glaucoma capsular, glaucoma pigmentario, glaucoma amiloide, y glaucoma neovascular, glaucoma maligno.

10

[0024] El agente de prevención o tratamiento para glaucoma o hipertensión ocular de la presente invención se utiliza preferiblemente como una preparación oftálmica, y en particular, en la forma de gotas para los ojos. Tales gotas para los ojos pueden ser cualquiera de gotas acuosas para los ojos, gotas para los ojos no acuosas, gotas de suspensión para los ojos, gotas de emulsión para los ojos, ungüento oftálmico y similares.

15

[0025] Las gotas para los ojos de la presente invención pueden tener cualquier presión osmótica y pH. El pH, sin embargo, es prácticamente en el rango de 5 a 9, preferiblemente 5 a 8, y más preferiblemente 5 a 7, y la presión osmótica es típicamente 200 o 700 mOsm/kg, y preferiblemente 200 a 600 mOsm/kg. La proporción de la presión osmótica en relación con aquella de la solución salina fisiológica está preferiblemente en el rango de 0.6 a 3, y más preferiblemente 0.6 a 2. Cuando el pH y la presión osmótica están dentro de tal rango, la preparación resultante será menos estimulante para el ojo luego de su aplicación.

20

25

Si es necesario, las gotas para los ojos de la presente invención también pueden contener un agente isotónico, un agente quelante un estabilizador, un agente de ajuste de pH, un antiséptico, un antioxidante, un solubilizador, un espesante, y otros componentes efectivos en adición a los componentes esenciales, esto es, el

5 (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinosulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.

[0027] Los agentes isotónicos de ejemplo incluyen sacáridos tales como glucosa, trehalosa, lactosa, fructosa, manitol, xilitol, y sorbitol; los alcoholes polihídricos

10 tales como glicerina, polietilenglicol, y propilenglicol; y sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, y cloruro de calcio; y tal agente isotónico se incorpora preferiblemente a un contenido de 0 a 5% en peso en relación con el peso total de la composición.

15 [0028] Agentes quelantes de ejemplo incluyen edetatos tales como edetato de disodio, edetato de calcio disodio, edetato de trisodio, edetato de tetrasodio, y edetato de calcio; ácido etilenodiaminotetraacético, ácido nitrilotriacético, o su sal, hexametafosfato de sodio, y ácido cítrico; y tal agente isotónico se incorpora preferiblemente a un contenido de 0 a 0.2% en peso en relación con el peso total

20 de la composición.

[0029] Los estabilizadores de ejemplo incluyen hidrogen sulfito de sodio; y tal estabilizador es preferiblemente incorporado a 0 a 1% en peso en relación con el peso total de la composición.

25

[0030] Agentes de ajuste de pH de ejemplo incluyen ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido carbónico, ácido acético, ácido cítrico; carbonato de metal

alcalino o hidrogen carbonato tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; acetato de metal alcalino tales como acetato de sodio; citratos de metal alcalino tal como citrato de sodio; y bases tales como trometamol; y tal agente ajuste de pH se incorpora preferiblemente a 0 a 20% en peso en relación con el peso total de la
5 composición.

[0031] Antisépticos de ejemplo incluyen ácido sórbico, sorbato de potasio, metil paraoxibenzoato, etil paraoxibenzoato, propil paraoxibenzoato, butil paraoxibenzoato, y otros paraoxibenzoatos; gluconato de clorhexidina, cloruro de
10 benzoalconio, cloruro de benzetonio, cloruro de metil cetilpiridinio y otras sales de amonio cuaternario; alquil poliaminoetilglicina, clorobutanol, poliquad, polihexametileno biguanida, y clorhexidina; y tal antiséptico se incorpora preferiblemente a 0 a 0.2% en peso en relación con el peso total de la composición.

15

[0032] Los antioxidantes de ejemplo incluyen hidrogen sulfito de sodio, hidrogen sulfito de sodio seco, pirosulfito de sodio, tocoferol mezclado concentrado; y tal antioxidante se incorpora preferiblemente a 0 a 0.4% en peso en relación con el peso total de la composición.

20

[0033] Los solubilizadores de ejemplo incluyen benzoato de sodio, glicerina, D-sorbitol, glucosa, propilenglicol, hidroxipropil metilcelulosa, polivinil pirrolidona, macrogol, y D-manitol, y tal solubilizador se incorpora preferiblemente en 0 a 3% en peso en relación con el peso total de la composición.

25

[0034] Los espesantes de ejemplo incluyen polietilenglicol, metil celulosa, etil celulosa, carmelosa sodio, goma xantano, sulfato de condriotin sodio, hidroxietil

celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinil pirrolidona, y polivinil alcohol, y tal solubilizador se incorpora preferiblemente a 0 a 70% en peso en relación con el peso total de la composición.

5 [0035] Ejemplos de otros componentes efectivos incluyen estimulantes simpáticos selectivos no receptores, estimulantes simpáticos selectivos del receptor α -2, y otros estimulantes simpáticos, bloqueador del receptor cercano β no selectivo, bloqueador del receptor β -1, bloqueador del receptor α - β , bloqueador del receptor α -1 y otros estimulantes simpáticos, estimulantes parasimpáticos, análogos de
10 prostaglandina, inhibidores de anhidrasa carbónica, agentes hiperosmóticos, agentes muscarinérgicos, inhibidores de colinesterasa, y antagonistas de glutamato.

[0036] Las gotas para los ojos de la presente invención se pueden preparar al
15 disolver o suspender los componentes deseados como se describió anteriormente en un solvente acuoso tal como agua purificada esterilizada, o solución salina fisiológica, o en un solvente no acuoso, tal como aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de soya, aceite de sésamo, aceite de maní, ajustar la presión osmótica a un rango predeterminado, y esterilizar la solución o la suspensión por
20 ejemplo, mediante esterilización de filtro. Cuando se prepara un ungüento oftálmico, la composición puede adicionalmente incluir una base de ungüento además de los componentes como se describió anteriormente. La base del ungüento utilizada no está particularmente limitada, y las bases del ungüento preferible de ejemplo incluyen bases de aceite tales como vaselina, parafina
25 líquida, y polietileno; bases de emulsión que tienen fase aceitosa y fase acuosa emulsificada mediante un tensoactivo, y bases solubles en agua tales como hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa, y polietilenglicol.

[0037] En la administración, la prevención o el agente de tratamiento para glaucoma o el agente profiláctico terapéutico para hipertensión ocular de la presente invención, la dosis se puede ajustar al considerar la edad, el peso corporal, y otras condiciones del paciente, la ruta de administración, naturaleza y seriedad de la enfermedad y similares. La dosis, sin embargo es generalmente de 0.05 a 10 mg, y preferiblemente 0.1 a 5 mg por día por adulto en términos del ingrediente efectivo, y esta dosis puede ser administrada en una dosis única o en 2 a varias dosis divididas por día. En el caso de gotas líquidas, 1 a varias gotas se pueden administrar de una vez.

EJEMPLOS

[0038] Luego, la presente invención se describe en detalle adicional al referirse a los Ejemplos y Ejemplos Comparativos que no limitan el alcance de la invención.

[0039] Ejemplo 1

A 1.1 g de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina, 0.8 g de dihidrogenofosfato de sodio anhidro (fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), y 0.5 g de cloruro de potasio se agrega 50 g de agua purificada, y se agita la mezcla para completar la disolución. a esta solución se agrega solución de hidróxido de sodio en agua purificada para ajustar el pH a 6.7. Se agrega adicionalmente agua purificada a un volumen total de 100 g. La presión osmótica es de 348 mOsm/Kg.

[0040]

Ejemplo 2

Se preparan gotas para los ojos al repetir el procedimiento del Ejemplo 1 al utilizar 0.6 g de dihidrogenfosfato de sodio anhidro. La presión osmótica es de 332
5 mOsm/Kg.

[0041]

Ejemplo 3

10 Se preparan gotas para los ojos al repetir el procedimiento del Ejemplo 1 al utilizar 0.4 g de dihidrogenfosfato de sodio anhidro. La presión osmótica es de 315 mOsm/Kg.

[0042]

15 **Ejemplo 4**

Se preparan gotas para los ojos al repetir el procedimiento del Ejemplo 1 al utilizar 0.2 gde dihidrogenfosfato de sodio anhidro. La presión osmótica es de 301 mOsm/Kg.

20

[0043]

Ejemplo 5

A 0.55 g de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil
25 homopiperazina, 0.4 g de dihidrogenfosfato de sodio anhidro (fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.), y 0.96 g de cloruro de potasio se agrega 50 g de agua purificada, y se agita la mezcla para completar la disolución. A esta solución

se agrega solución de hidróxido de sodio en agua purificada para ajustar el pH a 6.7. Se agrega adicionalmente agua purificada a un volumen total de 100 g. La presión osmótica es de 313 mOsm/Kg.

5 [0044]

Ejemplo 6

A 0.275 g de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina, 0.4 g de dihidrogenfosfato de sodio anhidro (fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) , y 0.99 g de cloruro de potasio se agrega 50 g de agua purificada, y se agita la mezcla para completar la disolución. A esta solución se agrega solución de hidróxido de sodio en agua purificada para ajustar el pH a 6.7. Se agrega adicionalmente agua purificada a un volumen total de 100 g. La presión osmótica es de 315 mOsm/Kg.

15

[0045]

Ejemplo Comparativo 1

A 1.1 g de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina y 1 g de cloruro de potasio se agrega 50 g de agua purificada, y se agita la mezcla para completar la disolución. A esta solución se agrega solución de hidróxido de sodio en agua purificada para ajustar el pH a 6.7. Se agrega adicionalmente agua purificada a un volumen total de 100 g. La presión osmótica es de 344 mOsm/Kg.

25

[0046]

Ejemplo Comparativo 2

A 1.1 9 de clorhidrato de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina, 0.9 g de cloruro de potasio, 0.1 g de ácido alginico (Duckacid A fabricado por Kibun Food Chemifa Co., Ltd.) se agrega 50 g de agua purificada, y se agita la mezcla para completar la disolución. A esta solución se agrega solución de hidróxido de sodio en agua purificada para ajustar el pH a 6.7. Se agrega adicionalmente agua purificada a un volumen total de 100 g. La presión osmótica es de 340 mOsm/Kg.

10 [0047]

Ejemplo Comparativo 3

Se utiliza 0.5% de maleato de timolol de gotas para ojos (nombre del producto, Timoptol (R) 0.5%; fabricado por Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. y vendido por Santen Pharmaceutical Co., Ltd.; número de lote, 9AC19P). El pH es de 6.9, y la presión osmótica es de 270 mOsm/Kg.

[0048]

Ejemplo de Ensayo 1

20

Conejos blancos Japoneses machos con presión intraocular normal (2.0 a 2.5 Kg) se colocan en un fijador para conejos sin ser anestesiados, y, se infunde una gota de Benoxil (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) en ambos ojos del conejo; para anestesia local de los ojos. Luego se mide la presión intraocular de ambos ojos con un pneumatonómetro Intraocular de aplanamiento (Alcon Applanation Pneumatograph (TM) , Alcon Japan), y el valor medido se utiliza como valor 0-hora. Después de medir el valor 0-hora, 50 µl de gotas para los ojos de los

25

52

Ejemplos 1 a 4 y Ejemplos comparativos 1 a 3 se administran al ojo izquierdo, después de la y se mide la presión intraocular de este ojo en 1 hora, 2 horas, 3 horas y 4 horas después de la instilación (n = 4 a 6). Los resultados se muestran en la Tabla 1 y FIG. 1 (Los resultados del Ejemplo 1 y Ejemplos 1 Comparativos 1 y 3).

[0049]

Tabla 1

(mmHg)

	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej. Comp. 1	Ej. Comp.2	Ej. Comp.3
El valor después de 0 hora	22.9	23.8	26.6	21.7	21. 9	21.2	24.4
El valor después de 1 hora	11.1	11. 9	12.2	10.7	15.2	15.4	19.1
El valor después de 2 horas	13.3	12.3	14.9	14.3	15.9	14.9	18.8
El valor después de 3 horas	15.8	15.2	19.4	16.8	16.1	17.6	20.1
El valor después de 4 horas	18.2	16.7	20.8	22.2	19.6	20.7	21.0

10 [0050] Como se demuestra en la Tabla 1 y Figura 1, las preparaciones de la presente invención (Ejemplos 1 a 4) exhiben acción superior de reducción en la presión intraocular aún a partir de la presión intraocular normal que se compara con la preparación que no contiene ácido fosfórico (Ejemplo comparativo 1), que contiene ácido algínico en lugar de ácido fosfórico (Ejemplo Comparativo 2), y se
15 utiliza ampliamente gotas para los ojos timolol comercialmente disponibles (Ejemplo Comparativo 3).

Las gotas para los ojos de los Ejemplos 5 y 6 exhiben igualmente excelente acción de reducción de la presión intraocular.

REIVINDICACIONES

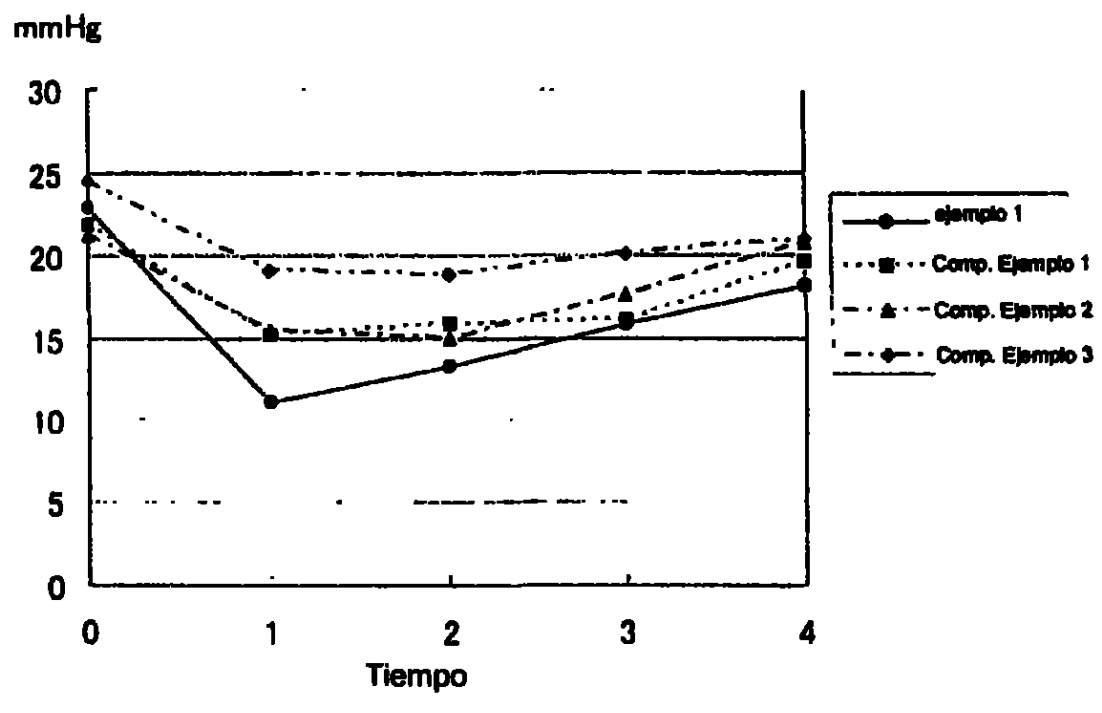
1. Un agente para el tratamiento o prevención de glaucoma que comprende
- 5 (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.
2. Un agente para tratamiento o prevención hipertensión ocular que comprende
- 10 (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.
3. Gotas para los ojos que comprenden
- 15 (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.
4. El uso de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil
- 20 homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal para producir un agente profiláctico o terapéutico para glaucoma.
5. El uso de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil
- homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal para producir un
- 25 agente de prevención o tratamiento para hipertensión ocular.

6. El uso de (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal para producción de gotas para los ojos.
- 5 7. Un método para prevenir o tratar glaucoma en donde se administran (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.
- 10 8. Un método para prevenir hipertensión ocular en donde se administran (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.

RESUMEN

Se suministra un agente para tratamiento o prevención de glaucoma o hipertensión ocular. Esta droga tiene una fuerte acción de reducción de la presión intraocular tal que la presión intraocular se puede reducir aún de la presión intraocular normal. Más específicamente se suministra un agente terapéutico o profiláctico para glaucoma, un agente para tratamiento o prevención de hipertensión ocular y gotas para los ojos que comprenden (S)-(-)-1-(4-fluoro-5-isoquinolinasulfonil)-2-metil homopiperazina o su sal y ácido fosfórico o su sal.

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/023570

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/551(2006.01), A61K33/42(2006.01), A61P27/06(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/551, A61K33/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPUS/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-310576 A (Hiroyoshi HIDAKA), 24 November, 1998 (24.11.98), & WO 99/54306 A1 & EP 1074545 A1	1-6
A	JP 11-349482 A (Hiroyoshi HIDAKA), 21 December, 1999 (21.12.99), & WO 99/64011 A1	1-6
A	JP 2001-509780 A (Arukun Laboratories Inc.), 24 July, 2001 (24.07.01), & WO 97/23222 A1 & EP 868186 A1 & US 6271224 B1 & CN 1207680 A & TW 534814 B	1-6
A	Arch. Ophthalmol. Vol.119, No.8, (2001) pages 1171 to 1178	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 March, 2006 (13.03.06)Date of mailing of the international search report
04 April, 2006 (04.04.06)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Retno folio 59 'Extrato



F R M A T O D E D I G I T A L I Z A C I O N
R E L A C I O N D E A N E X O S



59

Expediente No			No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO	X	✓
10	OTROS:		
Observaciones: Corte Final			

60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-063244-00000-0000
Fecha 2007-05-28 16:21:42 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Ad. 411 PRESENTACION Folios: 60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 32,705
FECHA : ABRIL 23 DE 2007

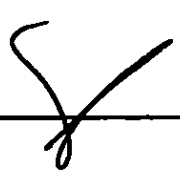
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	55800351	23/04/2007	39,336,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____ 6060 14890 841 0029

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053244-00000-0000

Fecha: 2007-03-28 16:21:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 60

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD



- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edwin Navarro
Firma Responsable

Fecha 28-05-07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 62

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
KOMA CO., LTD

REFERENCIA	Radicación No.	7 53244
	Solicitud internacional	PCT/JP2005/023570
	Fecha inicio fase nacional	23/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3423
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 JUL 2007

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall