



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltd



CSA125946

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121549-00000-0000

Fecha: 2010-09-30 18:13:18

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Eve: 378 FASENACIONALI

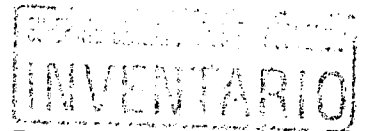
Folios: 60

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



10-121549

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPOSICIONES DE KETOROLAC TROMETAMINA PARA TRATAR
O PREVENIR EL DOLOR OCULAR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC.

DOMICILIO IRVINE, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JERONIMO CASTILLO BONILLA.

22. BOGOTÁ, D.C.,

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121549-00000-0000

Fecha: 2010-09-30 18:13:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE

Nombre: **ALLERGAN, INC**

Dirección: 2525 Dupont Drive, Irvine, California, Estados Unidos de America

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Delaware

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

☐ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cuál

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **JERÓNIMO CASTILLO BONILLA**

Dirección: Calle 93A No. 14-17 Oficina 311 Bogotá, D.C.

Teléfono: 236 34 93

Fax: 218 23 51

E-mail: info@pcastillopineda.com

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cuál

Número 79.462.057 TP 104167

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder).

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: **FARNES, Eldon Quinn**

Dirección: 1260 Anacapa Way, Laguna Beach, California, Estados Unidos de America

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/035787

Fecha Marzo 3, 2009

Publicación internacional No. WO 2009/111418 A2

Fecha Septiembre 11, 2009

6

Título (54) **COMPOSICIONES DE KETOROLAC TROMETAMINA PARA TRATAR O PREVENIR EL DOLOR OCULAR.**

7

Clasificación internacional (51) **A61K 31/14, A61K 9/08**

8

Prioridad

☒ SI

☐ NO

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

Marzo 3, 2008

61/067.925

US

Sept 11, 2008

61/096.096

US

Nov. 6, 2008

61/111.919

US

Marzo 2, 2009

12/396.131

9

Comprobante de pago No.

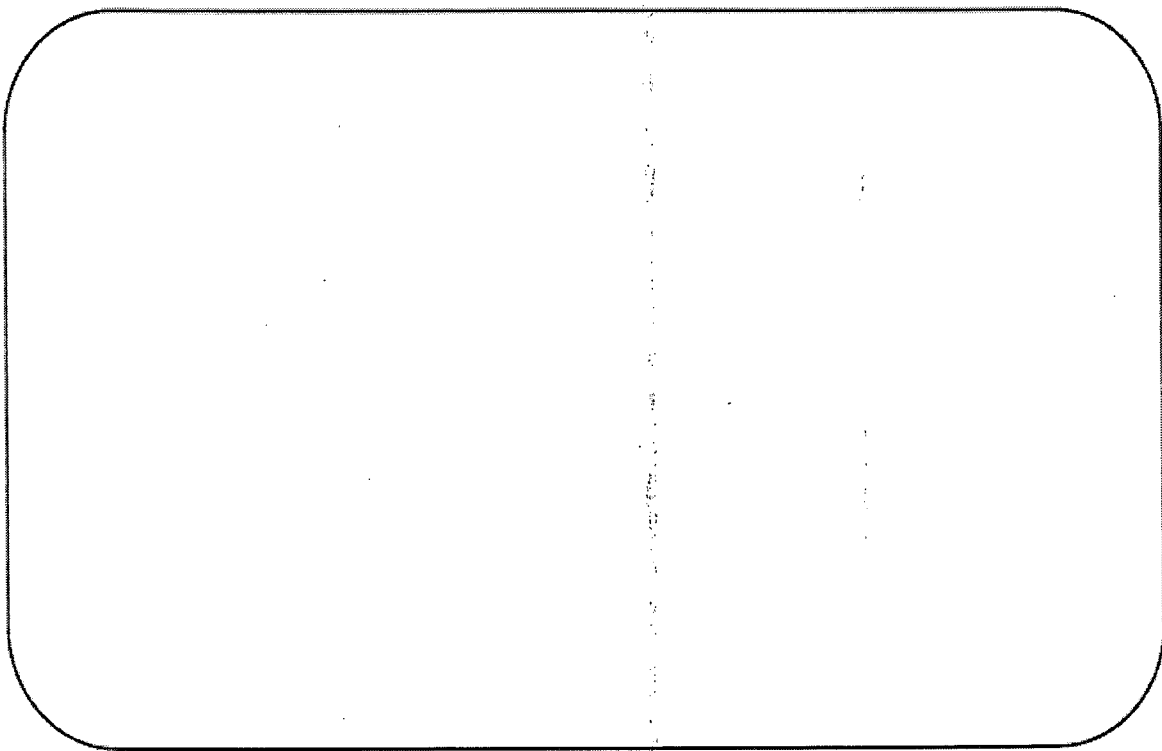
Fecha

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: **Publicación Internacional y Copia de la Solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)**

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE JERONIMO CASTILLO BONILLA

FIRMA [Signature]

C.C. 79.462.057

TP 104167

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

(Continuación Inventores)

- Nombre : ATTAR, Mayssa
Dirección : 1018 Maertzweiler Drive, Placentia, California, Estados Unidos de América
Nacionalidad : estadounidense
- Nombre : SCHIFFMAN, Rhett M.
Dirección : 1843 Temple Hills, Drive, Laguna Beach, California, Estados Unidos de América
Nacionalidad : estadounidense
- Nombre : CHANG, Chin-ming
Dirección : 11645 Maynard Avenue, Tustin, California, Estados Unidos de América
Nacionalidad : estadounidense
- Nombre : GRAHAM, Richard S.
Dirección : 5066 Balsawood, Irvine, California, Estados Unidos de América
Nacionalidad : estadounidense
- Nombre : WELTY, Devin F.
Dirección : 37 Tessera Avenue, Foothill Ranch, California, Estados Unidos de América
Nacionalidad : estadounidense

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

nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA PEREIRA, y/o Dr. ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Oficina 311 en Bogotá, Colombia, como sus representantes con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones de Origen, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Registros de marca, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares; solicitar la nulidad de Patentes de Invención, modelos de utilidad, diseños industriales, así como la de registros de marcas ante la autoridad nacional competente; aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o observaciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades necesarias, así como iniciar y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competencia desleal. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, conciliar, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

hereby appoint, JERONMO CASTILLO BONILLA and/or XIMENA BONILLA PEREIRA, and/or ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A N° 14-17 Office 311 en Bogotá, Colombia, as our representatives with special, ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Privileged Patents of invention, Registration of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings, of Commercial Names and ensigns, Commercial slogans and Origin Denominations as well as assignments, extensions, renewals, changes of name, registration of license of exploitation and of license of use referred to said actions, Cancellation Actions against trademark Registrations, who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals, and claims, apply for precautionary measures; apply for the nullity of Patent Inventions, Utility Models, Industrial Designs, as well as for Trademark Registrations before the competent national authority; to accept on our behalf and representation the assignment of rights of inventions and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case that oppositions and/or observations are presented to intervene as complainant and defendant, with all necessary legal faculties, as well as to file jurisdictional processes related to disloyal competition. This power of attorney includes the faculties to receive, desist, compromise, transact substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to conciliate, to receive notifications and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

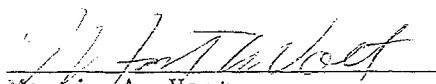
3 Date

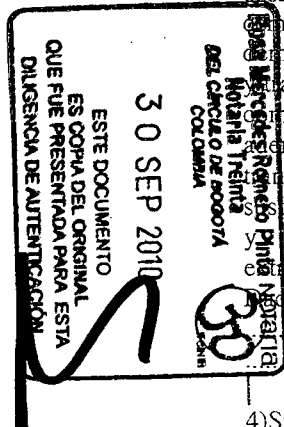
4 Applicant's
signature

...do y firmado en (3).....

Given and signed in (3).....
Irvine, California
...April 12, 2005.....

4)Signature (s)


Martin A. Voet
Assistant Secretary



OFICINAS DE ABOGADOS
PEDRO CASTILLO PINEDA & ASOCIADOS

Bogota, Colombia / Sur América

NOTA IMPORTANTE

Al registrar este PODER GENERAL en la Oficina de Patentes, no se necesita presentar poderes especiales con cada solicitud de marca registrada.

PARA PATENTES MARCAS REGISTRADAS EN

COLOMBIA

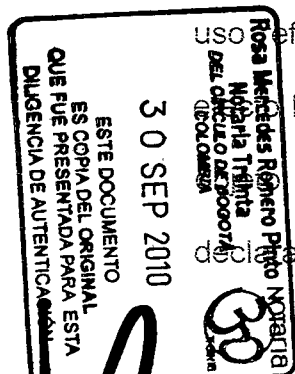
Poder General

1. Nombre del Solicitante (1): ALLERGAN, INC.

2. Dirección del solicitante (2): 2525 Dupont Drive Irvine, CA 92612 USA

Nombra al Dr. JERONIMO CASTILLO BONILLA y/o Dra. XIMENA BONILLA PEREIRA, y/o Dr. ALVARO CASTILLO GRAU, Calle 93A No. 14-17 Oficina 311 en Bogota, Colombia, como sus representantes con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales y Enseñas, Lemas Comerciales y Denominaciones de Origen, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre, registro de licencias de explotación y registro de licencias de

uso referentes a tales actuaciones, cancelación de Registros de marca, a cuyo uso les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas



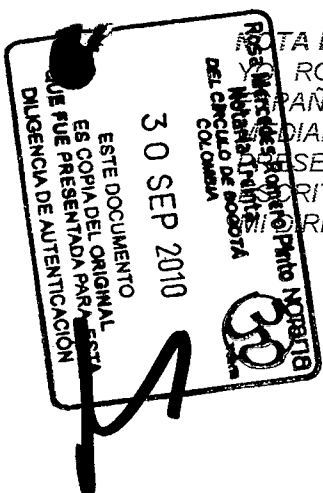
cautelares; solicitar la nulidad de Patentes de Invención, modelos de utilidad, diseños industriales, así como la de registros de marcas ante la autoridad nacional competente; aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos, cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones y/o observaciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades necesarias, así como iniciar y tramitar procesos jurisdiccionales relativos a competencia desleal. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, conciliar, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Dado y firmado en (3) Irvine, California – Abril 12 de 2005.

(Firmado)

Martin A. Voet

Secretario Encargado



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

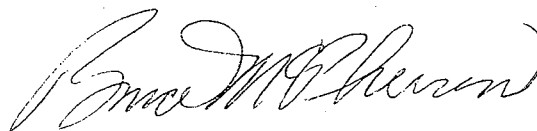
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

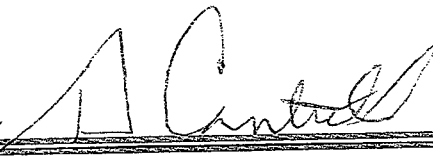
CERTIFIED

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:

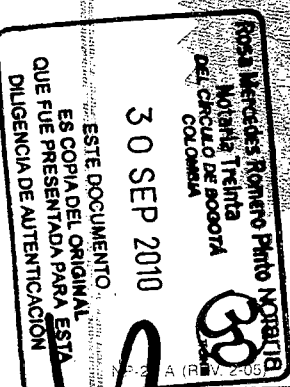
10. Signature



BRUCE McPHERSON
Secretary of State

BY 

OSP 05 88438



CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Orange

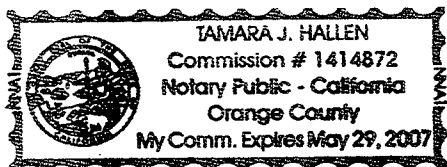
ss.

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

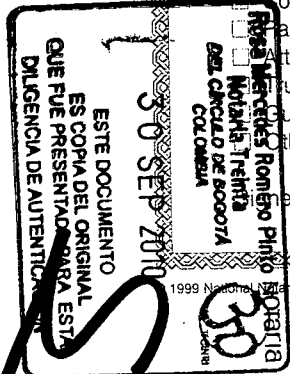
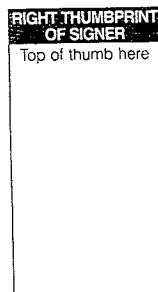
Signer(s) Other Than Named Above: none

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: _____

Is Representing: Allergan, Inc.



Estado de California

Secretaría de Estado

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. Ha sido firmado por: TAMARA J. HALLEN
3. Actuando en calidad de: NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE CALIFORNIA
4. Lleva el sello/estampilla de: TAMARA J. HALLEN, Notario Público

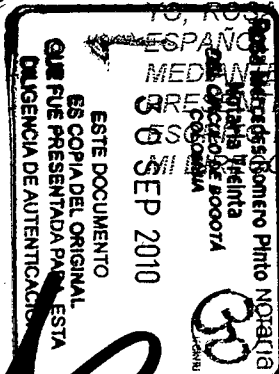
Certificado

3. En: Sacramento, California
4. El: 21 de Abril de 2005
5. Por: Secretario Encargado del Estado, Estado de California
6. No.: 236021
7. Sello /Estampilla
10. Firma : (Firmado)
BRUCE McPHERSON
Secretario de Estado

NOTA DEL TRADUCTOR

YO, ROSALÍA MOGOLLÓN C., TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL PARA LOS IDIOMAS ESPAÑOL - INGLÉS - ESPAÑOL, AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA MEDIANTE RESOLUCIÓN # 2037 DE DICIEMBRE 1 DE 2003 CONFIRMO, POR MEDIO DE LA PRESENTE, QUE LA ANTERIOR TRADUCCIÓN CORRESPONDE CABALMENTE AL ORIGINAL EN INGLÉS.

CIudad de Bogotá, Colombia, 15 de Septiembre de 2010. DIRECCIÓN: CRA 15 # 99 - 13 OFICINA 306 TEL: 2188209-2766303 BOGOTÁ - COLOMBIA



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY -2 P 2:21

358020
Rosalba Mogollón

nos

REPRESENTACIONES

ROSA MERCEDES ROSARIO-PABLO MORALES
Notaria Treinta
DOCUMENTO DESEMPLEADA
LAS FUNCIONES INDICADAS DEL CIRCULO DE 800074
COLUMBIA



30 SEP 2010

ESTE DOCUMENTO
ES COPIA DEL ORIGINAL
QUE SE PRESENTA PARA ESTA
FELICITACION DE AUTENTICACION

[Handwritten signature]

2

REP.

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES OTORGADO EN
CALIFORNIA

Estado de California

} s.s.

Condado Orange

A los 12 de Abril de 2005 ante mi Tamara J. Hallen, Notaria Pública compareció
Martin A. Voet

☒ A quien conozco personalmente y sé que es la persona cuyo nombre aparece
suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mi haber otorgado dicho
instrumento en virtud de su capacidad legal. Mediante su firma autorizó el
presente instrumento en nombre propio o en nombre de la entidad en cuya
representación está actuando.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR firmo y coloco mi sello oficial.

(Firma)

NOTARIO PÚBLICO

OPCIONAL

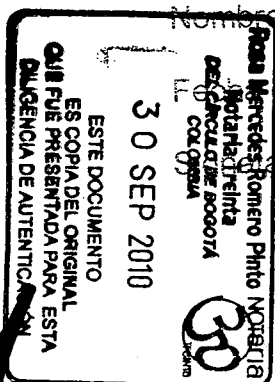
*Aunque la información que aparece a continuación no es exigida por la ley, puede
ser valiosa para las personas que se basen en este documento y puede ayudar
para que no sea utilizado o anexado de manera fraudulenta a un documento
distinto.*

Descripción de Documento Adjunto

Nombre y tipo de documento: Poder general – Colombia

Fecha del documento: 12 de Abril de 2005 No. de hojas: 1

Documento distinto al mencionado anteriormente: Ninguno

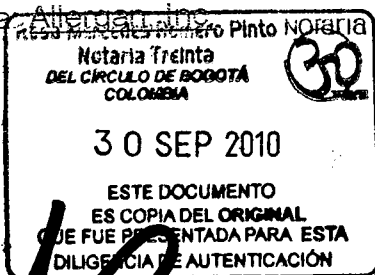


Capacidad legal del signatario

Nombre del signatario: Martin A. Voet

☐ Funcionario corporativo – cargo: Secretario encargado

el signatario representa a: Allegria, Inc.



777 482 1 1211 E

Notario Público – Centro

Unidad de Oración

Fecha de expedición: 29 de Septiembre de 2007



Rosa 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~~ and that I am empowered to grant this declaration.
Delaware

Signed this 19th day of July, 2006.

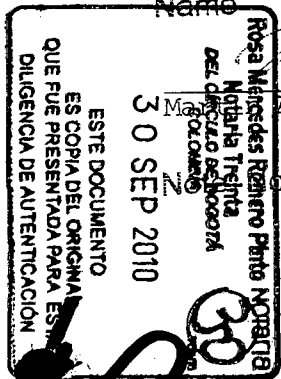
ALLERGAN, INC

By: (Signature)

Name

Rosa Mercedes Ramirez Pineda
Ma. A. Voet, Assistant Secretary

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

Notario Publico
Notaria Publica
del Estado de Mexico
Colombia

30 SEP 2010

ESTE DOCUMENTO
ES COPIA DEL ORIGINAL
QUE PRESENTADA PARA
LA AUTENTICACION

Secretary of State

BY

OSP 05 90772

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.

25th day of JULY 2006

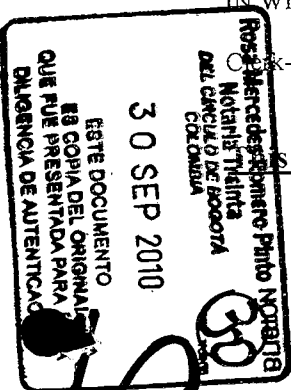
TOM DALY

County Clerk-Recorder in and for
the County of Orange

By

Deputy

ANGEL CARDENAS



CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of ORANGE

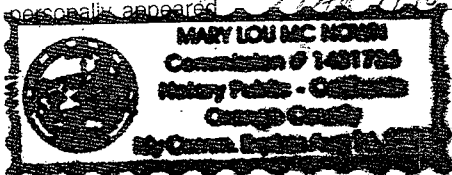
SS.

On JULY 19 2006 before me, MARY LOU MC NOWN, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared MARTIN A. VOET

Name(s) of Signer(s)

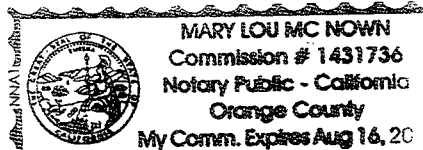
- ☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



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.

Mary Lou Mc Nown
Signature of Notary Public

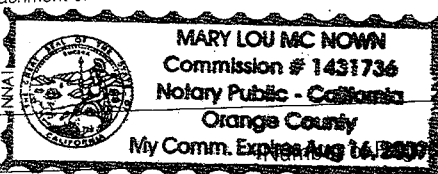


OPTIONAL

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: _____

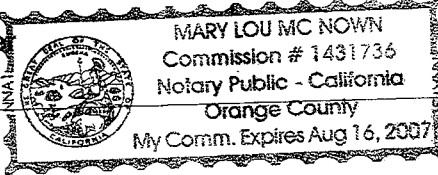


Document Date: _____

Other(s) Other Than Named Above: _____

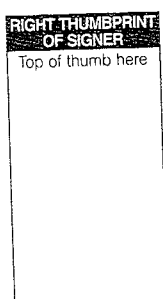
Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____



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

Signer Is Representing: _____



ESTE DOCUMENTO
ES COPIA DEL ORIGINAL
QUE FUE PRESENTADO PARA ESTA
DILIGENCIA DE AUTENTICACION

SEP 2010

Rosa Hernandez
Notaria Publica
DEL CIRCULO DE PODORA
COLOMBIA

Orange, California

August 10, 2006

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 September 2009 (11.09.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/111418 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/035787

(22) International Filing Date:

3 March 2009 (03.03.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/067,925	3 March 2008 (03.03.2008)	US
61/096,096	11 September 2008 (11.09.2008)	US
61/111,919	6 November 2008 (06.11.2008)	US
12/396,131	2 March 2009 (02.03.2009)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALLERGAN, INC.** [US/US]; 2525 Dupont Drive, T2-7h, Irvine, California 92612 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FARNES, Eldon Quinn** [US/US]; 1260 Anacapa Way, Laguna Beach, California 92651 (US). **ATTAR, Mayssa** [US/US]; 1018 Maertzweiler Drive, Placentia, California 92870 (US). **SCHIFFMAN, Rhett M.** [US/US]; 1843 Temple Hills Drive, Laguna Beach, California 92651 (US). **CHANG, Chin-ming** [US/US]; 11645 Maynard Avenue, Tustin, California 92782 (US). **GRAHAM, Richard S.** [US/US]; 5066 Balsawood, Irvine, California 92612 (US). **WEL-**

TY, Devin F. [US/US]; 37 Tessera Avenue, Foothill Ranch, California 92610 (US).

(74) Agents: **WURST, John** et al.; Allergan, Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, California, 92612 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: KETOROLAC TROMETHAMINE COMPOSITIONS FOR TREATING OR PREVENTING OCULAR PAIN

(57) Abstract: The present invention provides an aqueous ophthalmic solution comprising an effective amount of ketorolac which comprises carboxymethyl cellulose in an aqueous solution wherein said concentration of carboxymethyl cellulose is selected to provide an increased absorption of ketorolac in the eye of a patient that is at least 130% greater than the absorption of a comparative aqueous ketorolac ophthalmic solution having the same concentration of ketorolac.

WO 2009/111418 A2

18350 PCT (AP)

**KETOROLAC TROMETHAMINE COMPOSITIONS FOR TREATING OR
PREVENTING OCULAR PAIN****By inventors****Eldon Quinn Farnes, Mayssa Attar, Rhett M. Schiffman,
Chin-Ming Chang, Richard S. Graham, Devin F. Welty****Related Application**

[001] This application claims the benefit of U.S. Provisional applications serial number 61/067,925, filed March 3, 2008; serial number 61/096,096 filed September 11, 2008; serial number 61/111,919 filed November 6, 2008, and U.S. Non-provisional application 12/396,131 filed March 2, 2009, the disclosures of which are hereby incorporated in their entirety herein by reference.

Field of the Invention

[002] This invention relates to pharmaceutical compositions. More particularly, this invention relates to topical ophthalmic solutions comprising 5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylic acid, otherwise known as ketorolac, and the use of ketorolac for treating or preventing ocular pain.

Description of the Related Art

[003] Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used to control pain and postoperative inflammation. All drugs are associated with some adverse effects. With the use of NSAIDs in topical ophthalmic treatment of patients, surface toxicity has been a concern, and incidents of keratitis, corneal subepithelial infiltrates, ulceration, and corneal melts have been reported (Guidera et al, *Ophthalmology*, 2001, 108 (5), pp. 936-944; Solomon et al, *J Cataract Refract Surg*, 2001, 27 (8), pp. 1232-1237; Teal et al, *J Cataract Refract Surg*, 1995, 21(5), pp. 516-518). Further, patients often report burning or stinging on instillation (Jaanus et al, *Antiinflammatory Drugs. Clinical Ocular Pharmacology*, Bartlett, J.D. and Jaanus, S.D., Ed., Boston: Heineman, 2001, pp. 265-298). The burning or stinging could be related to the concentration of the active component of the formulation.

[004] Ketorolac tromethamine 0.5% (w/v) ophthalmic solution, available from Allergan, Inc., under the tradename ACULAR®, is a safe and effective NSAID with proven analgesic and anti-inflammatory activity. The most common adverse event

18350 PCT (AP)

associated with the use of the 0.5% ketorolac formulation is ocular irritation, primarily burning and stinging upon instillation. Ketorolac tromethamine 0.4% (w/v) ophthalmic solution, under the tradename ACULAR LS®, has shown improved bioavailability and less stinging on instillation than ACULAR®, but there remains a need for an improved ketorolac tromethamine formulation with greater bioavailability and greater tolerability, minimized ocular surface toxicity, improved patient comfort, increased retention time of the active ingredient and improved wound healing capabilities during use.

[005] It is one object of this invention to provide a ketorolac formulation for instillation in the eye to eliminate or reduce ocular irritation, to improve tolerability, compliance, duration and effect of ketorolac, to allow for dosing from four times daily to twice daily, and to increase the effectiveness of treatment by being free of benzalkonium chloride or other preservatives.

[006] It is another object of the invention to improve bioavailability and increase the ocular absorption of ketorolac yet provide an aqueous solution having an optimized concentration of ketorolac.

[007] It is another object of the invention to extend the effects of ketorolac and allow for a decrease in required daily dosage.

[008] It is another object of the invention to provide reduction of inflammation associated with cataract surgery and reduction of pain associated with cataract surgery in comparison to other ketorolac formulations.

[009] It is another object of the invention to create a ketorolac formulation with improved wound healing capabilities.

[0010] Other objects of this invention will become apparent from a reading of the present specification.

Summary of the Invention

[0011] The present invention provides an aqueous ophthalmic formulation comprising an effective amount of ketorolac but having an optimized concentration of ketorolac in

18350 PCT (AP)

comparison other commercially available ketorolac products. The aqueous ophthalmic solution of the present invention comprises carboxymethyl cellulose, e.g. sodium carboxymethyl cellulose, having a pH within the range of from about 6.8 to 7.4, which is comfortable when topically applied to the eye of a patient, wherein the concentration of carboxymethyl cellulose and, preferably, the pH, is selected to provide an increased absorption of ketorolac in the eye of a patient as compared to a comparative ketorolac solution that differs only in not including the carboxymethyl cellulose. That is, the absorption of ketorolac may be 130% or greater than the absorption of a comparative aqueous ketorolac ophthalmic solution having the same or higher concentration of ketorolac.

[0012] More preferably, the aqueous ophthalmic solution of this invention has a pH within the range of from 6.8 to 7.4, particularly 6.8.

[0013] More preferably, the aqueous ophthalmic solution of the present invention has a concentration of carboxymethyl cellulose of from about 0.2 to about 2 percent, by weight, even more preferably from about 0.5 to 1.5 percent, by weight, and most preferably about 0.5% w/v.

[0014] Even more preferably, the aqueous ophthalmic solution of the present invention comprises a mixture of medium viscosity and high viscosity sodium carboxymethyl cellulose.

[0015] More preferably, the aqueous ophthalmic solution of the invention comprises an effective amount of ketorolac of from .25 to .50 percent, by weight, or about 0.45 percent, by weight.

[0016] More preferably, the aqueous ophthalmic solution of the invention has a viscosity of from 5 to 50 cps, preferably from 10 to 30 cps.

[0017] It has been surprisingly discovered that optimizing the concentration of ketorolac tromethamine reduces the occurrence of adverse events while maintaining clinical efficacy. Additionally, it has been discovered that the optimized concentration of ketorolac tromethamine in combination with carboxymethyl cellulose offers surprising and clear benefits in terms of formulation in that no preservative, chelating

18350 PCT (AP)

agent, and surfactant are required for formulation. Thus, finding a way to increase the absorption of ketorolac benefits the patient who can use a solution having an optimized concentration of ketorolac and obtain similar results in terms of efficiency as compared to a ketorolac solution having a higher concentration of ketorolac.

[0018] Thus, this invention relates to an aqueous topical ophthalmic composition comprising 0.25 to .50 percent by weight, more preferably from 0.35% to 0.45% by weight and most preferably about 0.45 % ketorolac tromethamine by weight/volume. The present invention also contains from 0.2 to 2 percent by weight, more preferably from 0.5 to 1.5 percent by weight and most preferably about 0.5 % w/v percent of medium and high molecular weight sodium carboxymethyl cellulose. Another aspect of this invention relates to a method of treating or preventing ocular pain in a person comprising topically administering to said patient a sterile composition comprising from .25 to .50 percent, by weight, more particularly from 0.35% to 0.45% by weight, or about 0.45% w/v ketorolac tromethamine in combination with from 0.2 to 2 percent, by weight, preferably from 0.5 to 1.5 percent by weight, and most preferably 0.5% percent by weight/volume, sodium carboxymethyl cellulose and mixtures thereof.

[0019] While not intending to limit the scope of this invention in any way, of particular interest in relationship to this invention is the use of aqueous topical ophthalmic compositions of 0.45% (w/v) ketorolac tromethamine for the treatment of ocular pain, especially for the treatment of ocular pain in postoperative photorefractive keratectomy (PRK) surgery patients which improves healing. It is surprising that the lower concentration of ketorolac as compared to the Acular® product, discussed herein, would reduce the incidence of adverse events and enhance comfort while maintaining clinical efficacy. Two drops (0.1 mL) of 0.5% ketorolac tromethamine ophthalmic solution instilled into the eyes of patients 12 hours and 1 hour prior to cataract extraction achieved measurable levels in 8 of 9 patients' eyes (mean ketorolac concentration 95 ng/mL aqueous humor, range 40 to 170 ng/mL). Ocular administration of ketorolac tromethamine reduces prostaglandin E₂ (PGE₂) levels in aqueous humor. The mean concentration of PGE₂ was 80 pg/mL in the aqueous humor of eyes receiving vehicle and 28 pg/mL in the eyes receiving 0.5% ketorolac tromethamine ophthalmic solution.

18350 PCT (AP)

[0020] Ocular administration of 0.45% w/v ketorolac tromethamine ophthalmic solution increases relative bioavailability of ketorolac in the aqueous humor of rabbits to greater than 200% and in the iris-ciliary body to nearly 300%, compared with 0.5% ketorolac tromethamine ophthalmic solution. This enhanced ketorolac bioavailability allows for a reduction in dosing frequency from QID with 0.5% ketorolac tromethamine ophthalmic solution to BID with 0.45% ketorolac solution. Preclinical data indicate systemic ketorolac exposure levels achieved following ocular administration of 0.45% ketorolac solution are comparable to levels achieved with 0.5% ketorolac tromethamine ophthalmic solution.

Detailed Description of the Invention

[0021] During the reformulation of Allergan's marketed Acular LS® product (0.40 % w/v ketorolac), it was surprisingly found that a test formulation containing 0.45% ketorolac tromethamine and sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) exhibited significantly better ocular absorption in rabbits than did the currently marketed product, i.e. Acular LS®.

[0022] Since the viscosities of the two test solutions were virtually identical, the mechanism for achieving increased ocular penetration compared to the control formulation cannot be accounted for only by the viscosity of the test solutions. In fact, a comparison of two identical carboxymethyl cellulose-containing solutions which differ only in having viscosity of 11 and 22 cps shows similar absorption of ketorolac into the aqueous humor. While not wishing to be bound by theory, it is believed that there is a functional relationship between the sodium carboxymethyl cellulose and either the ketorolac or some component of the ocular surface that facilitates absorption of ketorolac.

[0023] All of the aqueous topical ophthalmic solutions of this invention are contemplated for use in treating or preventing ocular pain. Preferably, all of the solutions of this invention are contemplated for use when said ocular pain is a result of photorefractive keratectomy surgery (PRK).

[0024] One important aspect of this invention is that the solutions of the present invention have a concentration of ketorolac tromethamine which is optimized to reduce

18350 PCT (AP)

side effects, while maintaining clinical efficacy in treating ocular pain. As such, the concentration of ketorolac tromethamine in compositions related to this invention is preferably from 0.35% to 0.45%, most preferably the concentration of ketorolac tromethamine in the aqueous topical ophthalmic solution of this invention is 0.45% ketorolac tromethamine, by weight.

[0025] Carboxymethyl cellulose (CMC) is a carboxymethyl derivative of cellulose formed by the reaction of cellulose with alkali and chloroacetic acid. As a result of said reaction, carboxymethyl groups are bound to some of the hydroxyl groups of the glucopyranose units that make up the backbone of cellulose. The degree of substitution of carboxymethyl varies from about 0.6 to 0.95 per glucopyranose unit. CMC is used in aqueous solutions usually as the sodium salt to increase viscosity.

[0026] Carboxymethyl cellulose is available in various molecular weights. Low molecular weight carboxymethyl cellulose has a Mw of about 90,000 and a 2% solution thereof will have a viscosity of about 1.1 cP at 25° C. Medium weight carboxymethyl cellulose has a Mw of about 250,000. High molecular weight carboxymethyl cellulose has a Mw of about 700,000 and a 2% solution will have a viscosity of about 12 cP at 25° C.

[0027] For the purpose of the present invention, it is desirable to use a mixture of medium and high molecular weight sodium carboxymethyl cellulose. For example, from 25/75 to 75/25 carboxymethyl cellulose, preferably from 30/70 to 70/30 and most preferably about 35/65 medium/high molecular weight sodium carboxymethyl cellulose.

[0028] The fact that the concentration of ketorolac tromethamine in compositions related to this invention achieves greater or equal absorption of ketorolac into the aqueous humor of the eye and includes carboxymethyl cellulose, allows the solutions of the present invention to be prepared with no preservative, surfactant and chelating agent. This is a significant advantage over prior art ketorolac formulations as preservatives, surfactants and chelating agents can cause irritation to the eye resulting in less patient compliance and less effectiveness of prior art ketorolac formulations.

18350 PCT (AP)

[0029] The term preservative has the meaning commonly understood in the ophthalmic art. Preservatives are used to prevent bacterial contamination in multiple-use ophthalmic preparations, and, while not intending to be limiting, examples include benzalkonium chloride, stabilized oxychloro complexes (otherwise known as Purite®), phenylmercuric acetate, chlorobutanol, benzyl alcohol, parabens, and thimerosal. Preferably, the keterolac solution of the present invention is preservative free.

[0030] The term surfactant used in this invention has the meaning commonly understood in the art. Surfactants are used to help solubilize the therapeutically active agent or other insoluble components of the composition. Anionic, cationic, amphoteric, zwitterionic, and nonionic surfactants may all be used in this invention. If a surfactant is included in the solutions of this invention, preferably, a nonionic surfactant is used. While not intending to limit the scope of the invention, some examples of useful nonionic surfactants are polysorbates, poloxamers, alcohol ethoxylates, ethylene glycol-propylene glycol block copolymers, fatty acid amides, and alkylphenol ethoxylates, and phospholipids. Most preferably, the surfactant is an octylphenol ethoxylate with an average of 40 ethoxylate groups. This type of surfactant, also known as octoxynol-40 or Igepal CA-897®, can be purchased under the Igepal CA-897® tradename from Rhône-Poulenc. Preferably, the keterolac solution of the present invention is surfactant free.

[0031] The term chelating agent refers to a compound that is capable of complexing a metal, as understood by those of ordinary skill in the chemical art. Chelating agents are used in ophthalmic compositions to enhance preservative effectiveness. While not intending to be limiting, some useful chelating agents for the purposes of this invention are edetate salts like edetate disodium, edetate calcium disodium, edetate sodium, edetate trisodium, and edetate dipotassium. Preferably, the keterolac solution of the present invention is chelator free.

[0032] In addition to surfactants, preservatives, and chelating agents, tonicity agents and other excipients are often used in ophthalmic compositions. Tonicity agents are often used in ophthalmic compositions to adjust the concentration of dissolved material to the desired isotonic range. Tonicity agents are known to those skilled in the

18350 PCT (AP)

ophthalmic art, and, while not intending to be limiting, some examples include glycerin, mannitol, sorbitol, sodium chloride, and other electrolytes. Preferably, the tonicity agent is sodium chloride.

[0033] One preferred embodiment of this invention relates to an aqueous topical ophthalmic composition comprising 0.4% ketorolac tromethamine, from 0.2 to 2.0 %, by weight, sodium carboxymethyl cellulose.

[0034] The most preferred embodiment of this invention relates to an aqueous topical ophthalmic composition consisting of 0.45% (w/v) of ketorolac tromethamine, 0.5 % w/v of carboxymethylcellulose sodium, e.g. a mixture of medium and high viscosity sodium carboxymethyl cellulose, sodium chloride, sodium citrate dehydrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid and purified water.

Example 1

[0035] Unless otherwise specified, all steps in this procedure were carried out at room temperature. The following procedure was followed in accordance with the amounts listed in Table 1 below. Purified water was charged into the main batch vessel. Mixing was initiated to produce a vortex sufficient to disperse and/or dissolve all product ingredients without excessive aeration or foam formation. The following components were added directly into the vortex in order, allowing each to dissolve before adding the next: sodium chloride, calcium chloride, dihydrate magnesium chloride, hexahydrate, boric acid, sodium borate, sodium carboxymethyl cellulose as a an percent aqueous solution comprising including a mixture of 65% medium molecular weight and 35% high molecular weight carboxymethyl cellulose. The solution was mixed for no longer than 15 minutes. A specified amount of 1N sodium hydroxide, was then added. The pH was checked and, if needed, was adjusted to 7.3 with 1N sodium hydroxide or 1N hydrochloric acid. Ketorolac tromethamine was then added based on "as is" assay and mixed until completely dissolved based on visual inspection. When dissolved, the solution pH was again checked and if needed adjusted to pH 7.3 - 7.5 (final target pH is 7.4) with 1N sodium hydroxide or 1N hydrochloric acid. Purified water was then added to bring the bulk solution to final volume and allowed to mix for at least 15 minutes to ensure uniformity. The solution was then sterile filtered for use.

[0036]

Table 1. 0.4% Ketorolac Tromethamine Ophthalmic Solution of the Invention

Keterolac Tromethamine	0.4%
CMC, Med Visc.	65%
CMC Low Visc.	35%
Potassium chloride	0.14%
Calcium chloride, dihydrate	0.060%
Magnesium chloride, hexahydrate	0.060%
Boric acid	.060%
Sodium borate	.1225%

Example 2

[0037] Unless otherwise specified, all steps in this procedure were carried out at room temperature. The following procedure was followed in accordance with the amounts listed in Table 2 below. Purified water at 90% of batch size was charged into the main batch vessel. Mixing was initiated to produce a vortex sufficient to disperse and/or dissolve all product ingredients without excessive aeration or foam formation. The following components were added directly into the vortex in order, allowing each to dissolve before adding the next: sodium chloride, edetate disodium, octoxynol-40 (as a 70% stock solution) and benzalkonium chloride (as a 10 % stock solution). The amount of benzalkonium chloride added took into account the assay of the stock solution used. The solution was mixed for no longer than 15 minutes. A specified amount of 1N sodium hydroxide, 1.85 mL per liter of final bulk product, was then added. The pH was checked and if needed was adjusted to 10.7 - 11.0 with 1N sodium hydroxide or 1N hydrochloric acid. Ketorolac tromethamine was then added based on "as is" assay and mixed until completely dissolved based on visual inspection. When dissolved, the solution pH was again checked and if needed adjusted to pH 7.3 - 7.5 (final target pH is 7.4) with 1N sodium hydroxide or 1N hydrochloric acid. Purified water was then added to bring the bulk solution to final volume and allowed to mix for at least 15 minutes to ensure uniformity. The solution was then sterile filtered for use.

[0038]

Table 2. 0.4% Ketorolac Tromethamine Ophthalmic Solution (Comparative)

Ketorolac Tromethamine	0.4%
Edetate Disodium	0.015%
NaCl	0.79%
Benzalkonium Chloride	0.006%
Octoxynol-40	0.003%
Ph	7.4

18350 PCT (AP)

Example 3

[0039] This example was prepared according to the procedure of Example 1, except that hydroxypropyl cellulose was used in place of the sodium carboxymethyl cellulose in an amount sufficient to provide a viscosity equivalent to the viscosity of the composition of Example 1.

Example 4

[0040] The following composition was manufactured on a volume basis at ambient temperatures from two principal parts. Each part is manufactured separately and then combined under controlled sequences to form a sterile bulk product: the first part (Part 1) involves the dissolution of carboxymethylcellulose sodium in water followed by bulk heat sterilization, and the second part (Part 2) involves dissolution of keterolac tromethamine and salts in water sterile filtration through a 0.2 micron membrane into a sterile pressure vessel. The sterile bulk solution is then clarity filtered through a 20 micron polypropylene membrane filter into the filling machine reservoir.

[0041] The sterile post-clarity filtered solution is then filled by a UD filling machine via blow-fill-seal process into UD vials using virgin LDPE resin without colorant. The filling is done in an ISO Class 5 environment. The nominal fill is 0.4 mL into 0.9 mL capacity vials.

[0042]

Table 3: 0.45 % w/v Keterolac Tromethamine Ophthalmic Solution

Ingredient	Function	Concentration (% w/v)
Keterolac tromethamine	Active	0.45%
Carboxymethylcellulose Sodium (Med. Viscosity)	Thickening Agent	0.325%
Carboxymethylcellulose Sodium (High Viscosity)	Thickening Agent	0.175%
NaCl	Tonicity Agent	0.7%
Sodium Citrate	Buffer	0.2%

18350 PCT (AP)

Dihydrate		
Sodium Hydroxide (1N)	pH adjustment	Adjust to pH 6.8
Hydrochloric Acid (1N)	pH adjustment	Adjust to pH 6.8
Purified Water	Vehicle	Q.S.

Example 5

[0043] Comparison of Aqueous Humor Ketorolac Pharmacokinetics Following a Single Ocular Instillation of 0.45% Ketorolac Tromethamine Formulations with Varying pH to Acular LS® in New Zealand White Rabbits.

[0044] Study Objectives:

- 1) To compare aqueous humor ketorolac pharmacokinetics following a single ocular instillation of 0.45% ketorolac tromethamine formulations with varying pH and Acular LS® to New Zealand White rabbits;
- 2) This Example was designed to determine whether decreasing the pH of the composition would increase the absorption of ketorolac into the eye; and,
- 3) In addition, one arm of this trial was designed to test the effect of decreasing viscosity of the composition from 22 cps to 11 cps.

[0045] The specifics of this study are as follows:

Rabbit Aqueous Humor Ketorolac Concentrations following Administration of Three 0.45% Ketorolac Tromethamine Formulations and Acular LS

[0046]

Table 4

Treatment Groups	0.45% Ketorolac Tromethamine 22 cps pH=7.4
	0.45% Ketorolac Tromethamine 22 cps pH=7.2
	0.45% Ketorolac Tromethamine 22 cps pH=7.0
	0.45% Ketorolac Tromethamine 11 cps pH=7.0
	0.45% Ketorolac Tromethamine 22 cps pH=6.8

Acular LS pH=7.4

Dosing Route: Topical ocular
Animal Gender: NZW Rabbits/Female
Dosing Regimen: Single dose, bilateral
Timepoints: 1, 2 and 4 hrs post-dose
Rabbits: 3 rabbits/timepoint +1 rabbit blank
Total = 39 rabbits
Tissues/Matrices: Aqueous Humor
Bioanalysis: LC-MS/MS
Data analysis: AUC_{0-t_s} C_{max}

[0047] The results of the study are reported in Table 5, below.

Table 5
PK Parameters

Formulation	AUC ₀₋₄ ± SE (ng·h/ml)	C _{max} ± SD (ng/ml)	Relative %F*
0.45% CMC 22 cps pH 7.4 w.o “outlier”	627±51	265±71	135
045% CMC 22 cps pH 7.4	713±96	322±153	153
045% CMC 22 cps pH 7.2	620±50	240±84	133
045% CMC 22 cps pH 7.0	658±73	268±125	142
045% CMC 22 cps pH 6.8	939±163	389±258	202
045% CMC 11 cps pH 7.0	649±74	347±218	139
Acular LS®	465±65	211±106	100

Summary of the results:

[0048] The sodium carboxymethyl cellulose-containing formulations perform better than Acular LS® with a relative bioavailability ranging from 133% (0.45% Keto 22 cps pH 7.2) to 202% (0.45% Keto 22 cps pH 6.8). However, there is not a clear pH effect- because the 0.45% Keto 22 cps pH 7.4 has a relative bioavailability of 153%, although one anomalous result maybe driving this observation. Nevertheless, the solution having a pH of 6.8 shows the best bioavailability.

Example 6

[0049] A multicenter, randomized, double-masked, parallel-group study is carried out using the 0.4% ketorolac tromethamine formulations of Examples 2 and 3. The study subjects consisted of 157 patients (78-79/group) undergoing unilateral PRK surgery. The key inclusion criteria for the study is that each subject a) is a candidate for unilateral photorefractive keratectomy surgery (PRK) within 7 days after the initial visit, b) have best-corrected ETDRS visual acuity of 20/100 or better, and c) is capable of wearing a soft bandage contact lens. Key exclusion criteria are a history of refractive ocular surgery and sensitivity to study medication or its vehicle, Tylenol #3[®], or Ocuflor[®]. The patient demographics are shown in Table 6. A total of 157 patients are enrolled with an age range of 20–66 years. There are no significant demographic differences between treatment groups.

[0050]

Table 6: Patient Demographics

	n	%
Gender		
Female	91	58
Male	66	42
Age, mean ± SD	39 ± 10	
Race		
Caucasian	148	94
Black	5	3
Hispanic	2	1
Asian	1	1
Other	1	1

[0051] Each subject receives the Ocuflor[®] 5 min prior to study medication. The study subjects then receive ketorolac tromethamine 0.4% ophthalmic solution of Example 2 or Example 3, 1 drop QID for up to 4 days. Then all subjects are then instructed to take Tylenol #3[®] as needed for intolerable pain (escape medication). Patients use electronic

18350 PCT (AP)

diaries with date and time stamp to record the ocular pain they experience as one of the following: no pain, mild, moderate, severe, intolerable.

[0052] The pain intensity is less for the subjects who receive the solution of Example 2 during the first 12 hours post-PRK compared to those who receive the solution of Example 3. In particular, during the first 12 hours post-PRK, the group that receive the solution of Example 2 had fewer patients with severe or intolerable pain compared with the receive the solution of Example 3. In particular, the median pain intensity reported by the group which receive the solution of Example 2 was 1 grade less than with the group which receive the solution of Example 3 (moderate vs. severe on a 5-point scale of 0 = no pain to 4 = intolerable pain). Additionally, pain intensity is also less for the group which receive compared with the group which receive the solution of Example 3.

[0053] This clinical study shows that the solution of invention provides a greater degree of absorption of ketorolac as compared to the solution without sodium carboxymethylcellulose despite the fact that the solutions have the same concentration of ketorolac and are at the same viscosity.

[0054] In summary, the 0.4% ketorolac formulation is clinically effective in treating post PRK ocular pain. In patients treated with 0.4 ketorolac tromethamine-the patients treated with the solution comprising sodium carboxymethyl cellulose experienced significantly greater and faster pain relief, and used less escape medication compared to the patients treated with the solution comprising hydroxypropylcellulose.

Example 7

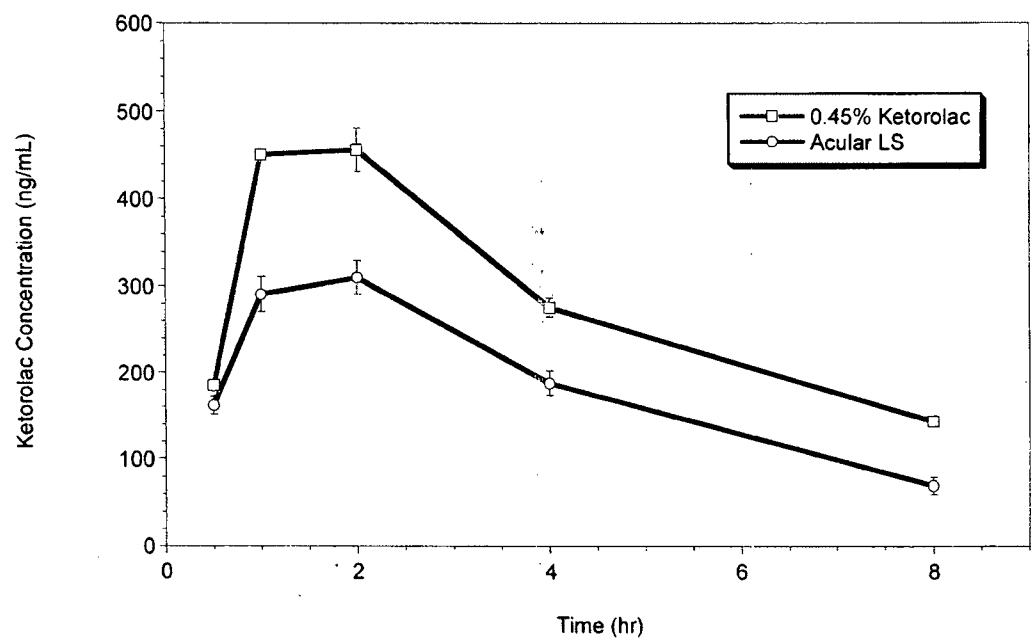
[0055] Rabbit Ocular Pharmacokinetic Evaluation of Keterolac Tromethamine 0.45%

NZW Rabbits/Female

Dosing Regimen:	Single ocular dose, bilateral
Timepoints:	0.5, 1, 2, 4, 8, 10 and 24 hrs post-dose
Tissues/Matrices:	Aqueous Humor and Iris-ciliary body
Bioanalysis:	LC-MS/MS
Data Analysis:	Pharmacokinetic analyses and simulation

[0056]

Table 7: Ocular Pharmacokinetics, Aqueous Humor: Increased and Prolonged Keterolac Exposure



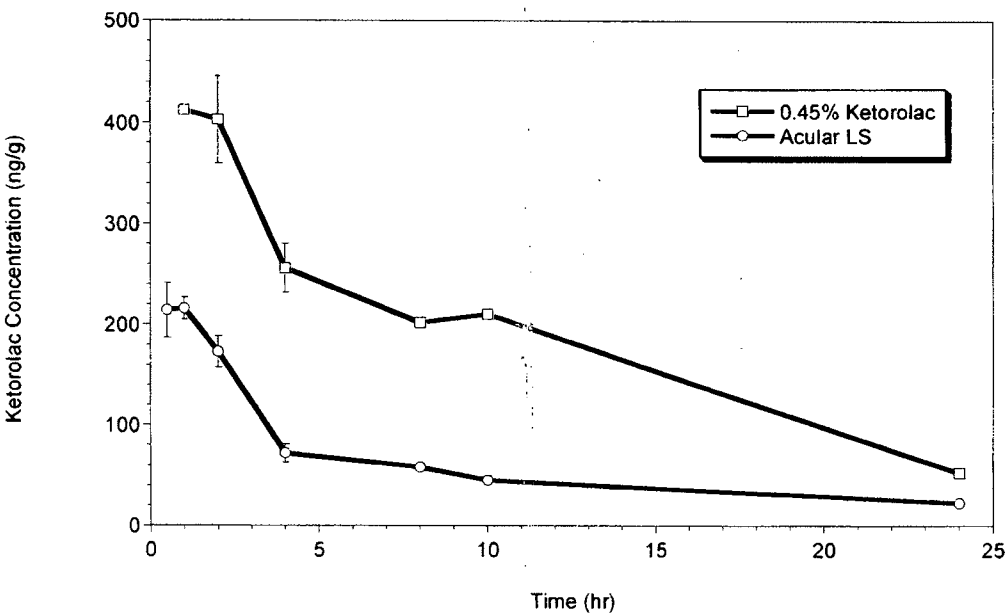
[0057]

Table 8: Ocular Pharmacokinetics, Aqueous Humor Relative bioavailability based on AUC0-t comparison to Acular LS®

	0.45% Ketorolac	Acular LS®
Cmax (ng/mL)	456	310
AUC0-t (ng·h/mL)	2230	1467
%Relative Bioavailability	178	100

[0058]

Table 9: Ocular pharmacokinetics in Iris-ciliary body



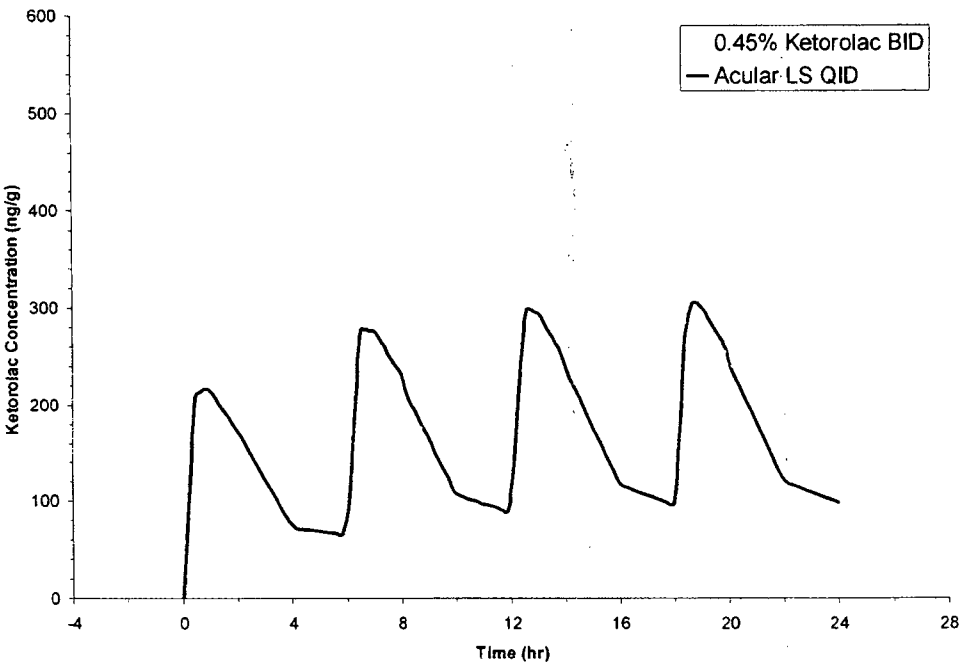
[0059]

Table 10: Ocular Pharmacokinetics: Iris Ciliary Body, Relative bioavailability based on dose normalized AUC comparison to Acular LS®, Increased and Prolonged Keterolac Exposure

	0.45% Ketorolac	Acular LS®
Cmax (ng/g)	429	216
AUC0-∞ (ng·h/g)	5090	1860
%Relative Bioavailability	285	100

[0060]

Table 11: Multiple Dose Simulation: Iris-Ciliary Body_0.45% Ketorolac BID vs. Acular LS® QID



	0.45% Ketorolac BID	Acular LS ® QID
AUC0-τ (ng·hr/g)	2910	725

[0061]

Conclusions:

- 1) Increase in relative bioavailability of keterolac as compared to Acular LS®;
- 2) Increased ketorolac concentrations are maintained longer post-dose; and
- 3) Together these data support a reduction in dosing frequency from 4X/day to 2X/day.

[0062]

Table 12: Safety and Tolerability Results

Variable	Ketorolac 0.45%	ACULAR LS 0.40%
Ocular AEs-Irritation	10.0% (2/20)	15.4% (6/39)
Symptoms-Burning/stinging (≥ 1 grade increase)	10.0% (2/20)	12.8% (5/39)
Bulbar hyperemia (≥ trace)	10.0% (2/20)	23.1% (9/39)
Ocular comfort (≥ comfortable)	90-100%	84-100%

[0063]

Conclusion:

Acular 0.45% is safe and well-tolerated when given 5 times over a half-day and compares very favorably to ACULAR LS.

The present invention is not to be limited in scope by the exemplified embodiments, which are only intended as illustrations of specific aspects of the invention. Various

modifications of the invention, in addition to those disclosed herein, will be apparent to those skilled in the art by a careful reading of the specification, including the claims, as originally filed. It is intended that all such modifications will fall within the scope of the appended claims.

What is claimed is:

1. A topical aqueous ophthalmic solution comprising keterolac tromethamine, carboxymethyl cellulose and no preservative.
2. The topical aqueous ophthalmic solution of claim 1 wherein the keterolac tromethamine is present in a concentration of approximately 0.40 - 0.45 percent by weight/volume.
3. The topical aqueous ophthalmic solution of claim 1 wherein the carboxymethyl cellulose is a combination of medium and high viscosity carboxymethyl cellulose.
4. The topical aqueous ophthalmic solution of claim 1 wherein the keterolac tromethamine is present in a concentration of 0.45 percent by weight/volume.
5. The topical aqueous ophthalmic solution of claim 4 having a pH between 6.8 and 7.4.
6. The topical aqueous ophthalmic solution of claim 5 wherein the concentration of carboxymethylcellulose is from 0.2 to 2 percent by weight.
7. The topical aqueous ophthalmic solution of claim 5 having a pH of approximately 6.8.
8. The topical aqueous solution of claim 4 wherein the solution is surfactant and chelator free.
9. The topical aqueous solution of claim 8 for use in treatment of ocular pain associated with postoperative photorefractive keratectomy.
10. The topical aqueous solution of claim 4 further comprising a mixture of medium and high molecular weight sodium carboxymethyl cellulose.
11. The topical aqueous solution of claim 4 further comprising a mixture of medium and high viscosity sodium carboxymethyl cellulose, sodium chloride, sodium citrate dehydrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid and purified water.

18350 PCT (AP)

12. The topical aqueous solution of claim 10 wherein the combination of carboxymethyl cellulose and keterolac increases the absorption in the eye of a patient more than a solution of keterolac alone.
13. The topical aqueous solution of claim 1 wherein the keterolac tromethamine is present as a racemic mixture of R-(+) and S-(-)- keterolac tromethamine.
14. The topical aqueous solution of claim 1 wherein the keterolac tromethamine is present in a mixture of crystal forms.
15. The topical aqueous solution of claim 5 wherein the viscosity is from 10 to 30 cps.
16. The topical aqueous solution of claim 6 wherein the carboxymethylcellulose is present in the amount of 0.5% percent by weight.
17. The topical aqueous solution of claim 4 wherein the solution may be administered before or after eye surgery to prevent ocular pain.
18. The topical aqueous solution of claim 4 wherein the solution increases healing time of the eye after surgery in comparison to keterolac solutions containing a preservative.
19. The topical aqueous solution of claim 4 wherein the topical aqueous solution is instilled twice daily to achieve proper efficacy.
20. The topical aqueous solution of claim 4 wherein the aqueous solution is surfactant free.

COMPOSICIONES DE KETOROLAC TROMETAMINA PARA TRATAR O PREVENIR EL DOLOR OCULAR

Por los inventores

Eldon Quinn Farnes, Mayssa Attar, Rhett M. Schiffman,
Chin-Ming Chang, Richard S. Graham, Devin F. Welty

Solicitud Relacionada

[001] Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes Provisionales de los Estados Unidos serie número 61/067,925, presentada el 3 de marzo de 2008; serie número 61/096,096 presentada el 11 de septiembre de 2008; serie número 61/111,919 presentada el 6 de noviembre de 2008 y la solicitud no Provisional de los Estados Unidos 12/396,131 presentada el 2 de marzo de 2009, cuyas divulgaciones se incorporan por este medio por referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

[002] Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas. Más particularmente, esta invención tiene que ver con soluciones oftálmicas tópicas que contienen ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizin-1-carboxílico, conocido en otra forma como ketorolac, y con el uso de ketorolac para tratar o prevenir el dolor ocular.

Descripción del Arte Relacionado

[003] Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) tópicos se usan para controlar el dolor y la inflamación posoperatoria. Todos los medicamentos están asociados con ciertos efectos adversos. Con el uso de AINE en el tratamiento oftálmico de pacientes, la toxicidad sobre la superficie ocular ha sido una preocupación, y se ha informado de incidentes de keratitis, infiltrados subepiteliales corneales, ulceración y queratopatías perforantes ("**corneal melts**") (Guidera et al, *Ophthalmology*, 2001, 108 (5), páginas 936-944; Solomon et al, *J Cataract Refract Surg*, 2001, 27 (8), páginas 1232-1237; Teal et al, *J Cataract Refract Surg*, 1995, 21(5), páginas 516-518). Además, a menudo los pacientes refieren ardor o picazón con la instilación (Jaanus et al, *Antiinflammatory Drugs. Clinical Ocular Pharmacology*, Bartlett, J.D. and Jaanus, S.D., Ed., Boston: Heineman, 2001, páginas 265-298). El ardor o picazón podrían relacionarse con la concentración del componente activo de la formulación.

[004] La solución oftálmica al 0.5% (p/v) de ketorolac trometamina, obtenible de Allergan, Inc., bajo la marca registrada ACULAR®, es un AINE seguro y efectivo con actividad analgésica y antiinflamatoria comprobada. El episodio adverso más común asociado con el uso de la formulación de ketorolac al 0.5% es irritación ocular, principalmente ardor y picazón al momento de la instilación. La solución oftálmica de ketorolac trometamina al 0.4% (p/v), bajo la marca registrada ACULAR LS®, ha demostrado una biodisponibilidad mejorada y menos picazón en la instilación que ACULAR®, pero subsiste la necesidad de una formulación de ketorolac trometamina mejorada con mayor biodisponibilidad y mayor tolerabilidad, toxicidad minimizada sobre la superficie ocular, comodidad mejorada del paciente, tiempo incrementado de retención del ingrediente activo y posibilidades mejoradas de cicatrización durante el uso.

[005] Es un objeto de esta invención proveer una formulación de ketorolac para instilación en el ojo con el fin de eliminar o reducir la irritación ocular, mejorar la tolerabilidad, la observancia de las prescripciones médicas por parte del paciente, la duración y efecto del ketorolac, permitir una dosificación desde cuatro veces al día a dos veces al día y aumentar la efectividad del tratamiento al estar libre de cloruro de benzalconio u otros preservantes.

[006] Es otro objeto de la invención mejorar la biodisponibilidad y aumentar la absorción ocular del ketorolac pero proporcionando una solución acuosa que posee una concentración optimizada de ketorolac.

[007] Es otro objeto de la invención ampliar los efectos del ketorolac y posibilitar una disminución en la dosificación diaria requerida.

[008] Es otro objeto de la invención facilitar una disminución de la inflamación asociada con la cirugía de cataratas y una reducción del dolor asociado con la cirugía de cataratas en comparación con otras formulaciones de ketorolac.

[009] Es otro objeto de la invención crear una formulación de ketorolac con posibilidades mejoradas de cicatrización de heridas.

[0010] Otros objetos de esta invención se harán evidentes a partir de la lectura de la presente especificación.

Sumario de la Invención

[0011] La presente invención provee una formulación oftálmica acuosa que contiene una cantidad efectiva de ketorolac, pero que tiene una concentración optimizada de ketorolac en comparación con otros productos de ketorolac, disponibles en el comercio. La solución oftálmica acuosa de la presente invención comprende carboximetilcelulosa, v.g. carboximetilcelulosa sódica, que tiene un pH dentro del intervalo de desde alrededor 6.8 a 7.4, que es cómoda cuando se aplica tópicamente al ojo de un paciente, en donde la concentración de carboximetilcelulosa y, preferiblemente, el pH, se selecciona para proporcionar una absorción incrementada de ketorolac en el ojo de un paciente, comparada con una solución comparativa de ketorolac que difiere únicamente en que no incluye la carboximetilcelulosa. Es decir, la absorción de ketorolac puede ser 130% o mayor que la absorción de una solución oftálmica de ketorolac acuosa comparativa, que tiene la misma concentración de ketorolac, o una concentración más alta.

[0012] Más preferiblemente, la formulación oftálmica acuosa de esta invención tiene un pH dentro del intervalo de desde 6.8 a 7.4; particularmente 6.8.

[0013] Más preferiblemente, la formulación oftálmica acuosa de la presente invención tiene una concentración de carboximetilcelulosa de desde alrededor 0.2 a alrededor de 2 por ciento, en peso, aún más preferiblemente desde alrededor de 0.5 a 1.5 por ciento, en peso y, muy preferiblemente alrededor de 0.5% p/v.

[0014] Aún más preferiblemente, la formulación oftálmica acuosa de la presente invención comprende una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media y alta viscosidad.

[0015] Más preferiblemente, la formulación oftálmica acuosa de la invención comprende una cantidad efectiva de ketorolac de desde 0.25 a 0.50 por ciento, en peso, o alrededor de 0.45 por ciento, en peso.

[0016] Más preferiblemente, la formulación oftálmica acuosa de la invención tiene una viscosidad de desde 5 a 50 cPs, preferiblemente desde 10 a 30 cPs.

[0017] Sorpresivamente se ha descubierto que optimizando la concentración de ketorolac trometamina se reduce la ocurrencia de episodios adversos manteniendo al mismo tiempo la eficacia clínica. Adicionalmente, se ha descubierto que la concentración optimizada de ketorolac trometamina en

combinación con carboximetilcelulosa ofrece beneficios claros y sorprendentes en términos de formulación en que no se requieren preservante, agente secuestrante y tensioactivo. Por consiguiente, encontrar un modo de intensificar la absorción de ketorolac beneficia al paciente, el cual puede usar una solución que tiene una concentración optimizada de ketorolac y obtener resultados similares en términos de eficiencia, comparada con una solución de ketorolac que tiene una concentración más alta de ketorolac.

[0018] Por consiguiente, esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa que comprende 0.25 a .50 por ciento en peso, más preferiblemente desde 0.35% a 0.45% en peso y, muy preferiblemente, alrededor de 0.45% de ketorolac trometamina en peso/volumen. La presente invención contiene igualmente desde 0.2 a 2 por ciento en peso, más preferiblemente desde 0.5 a 1.5 por ciento en peso y, muy preferiblemente, alrededor de 0.5% p/v por ciento de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio y alto. Otro aspecto de esta invención se refiere a un método de tratar o prevenir el dolor ocular en una persona, método que comprende administrar tópicamente al citado paciente una composición estéril que contiene desde 0.25 a 0.50 por ciento, en peso, más particularmente desde 0.35% a 0.45% en peso, o alrededor de 0.45% p/v de ketorolac trometamina en combinación con desde 0.2 a 2 por ciento, en peso, preferiblemente desde 0.5 a 1.5 por ciento en peso y, muy preferiblemente, 0.5% por ciento en peso/volumen, de carboximetilcelulosa sódica y sus mezclas.

[0019] Sin pretender limitar el ámbito de esta invención en ningún modo, de interés particular en relación con esta invención es el uso de composiciones oftálmicas tópicas acuosas de ketorolac trometamina al 0.45% (p/v) para el tratamiento de dolor ocular, especialmente para el tratamiento de dolor ocular en pacientes con cirugía de queratectomía fotorrefractiva posoperatoria (PRK - *postoperative photorefractive keratectomy*), que mejora la cicatrización. Es sorprendente que la concentración más baja de ketorolac, comparada con el producto Acular®, comentado en esta especificación, reduzca la incidencia de efectos adversos y mejore la comodidad, manteniendo al mismo tiempo la eficacia clínica. Dos gotas (0.1 mL) de solución oftálmica de ketorolac trometamina al 0.5% instiladas en los ojos de pacientes 12 horas y 1 hora antes de la extracción de cataratas consiguió niveles cuantificables en los ojos de 8 de 9 pacientes (concentración media de ketorolac 95 ng/mL en el humor acuoso, intervalo 40 a 170 ng/mL). La administración ocular de ketorolac trometamina reduce los niveles de prostaglandina E₂ (PGE₂) en el humor acuoso. La concentración media de PGE₂ fue 80 pg/mL en el humor acuoso de ojos a los que se administró vehículo y

28 pg/mL en los ojos que recibieron solución oftálmica de ketorolac trometamina al 0.5%.

[0020] La administración ocular de solución oftálmica de ketorolac trometamina al 0.45% p/v incrementa la biodisponibilidad relativa del ketorolac en el humor acuoso de conejos a más del 200% y en el cuerpo iris-ciliar a cerca de 300%, comparada con solución oftálmica de ketorolac trometamina al 0.5%. Esta disponibilidad mejorada del ketorolac permite una reducción en la frecuencia de la dosificación desde QID (*quarter in die* – cuatro veces al día) con solución oftálmica de ketorolac trometamina al 0.5% a BID (*bis in die* – dos veces al día) con solución de ketorolac al 0.45%. Datos preclínicos indican que niveles sistémicos de exposición al ketorolac, logrados luego de la administración ocular de solución de ketorolac al 0.45%, son comparables con niveles obtenidos con solución oftálmica de ketorolac trometamina al 0.5%.

Descripción Detallada de la Invención

[0021] Durante la reformulación del producto Acular LS® (0.40 % p/v de ketorolac) comercializado por Allergan, se descubrió sorpresivamente que una formulación de prueba que contenía ketorolac trometamina al 0.45% y carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) exhibió una absorción ocular significativamente mejor en conejos que la que exhibió el producto comercializado en la actualidad, es decir, Acular LS®.

[0022] Puesto que las viscosidades de las dos soluciones de prueba eran virtualmente idénticas, el mecanismo para lograr una penetración ocular incrementada, comparada con la formulación de control, no puede explicarse únicamente por la viscosidad de las soluciones de prueba. De hecho, una comparación de dos soluciones idénticas, que contenían carboximetilcelulosa, las cuales difieren únicamente en que tienen una viscosidad de 11 y 22 cPs muestra una absorción similar de ketorolac en el humor acuoso. Sin querer entrar en limitaciones teóricas, se cree que existe una relación funcional entre la carboximetilcelulosa sódica y el ketorolac o algún componente de la superficie ocular, que facilita la absorción del ketorolac.

[0023] La totalidad de las soluciones oftálmicas tópicas acuosas de esta invención se contemplan para uso en tratar o prevenir el dolor ocular. Preferiblemente, la totalidad de las soluciones de esta invención se contemplan para uso cuando el citado dolor ocular es resultado de la queratectomía fotorrefractiva posoperatoria

(PRK).

[0024] Un aspecto importante de esta invención es que las soluciones de la presente invención tienen una concentración de ketorolac trometamina que se optimiza para reducir los efectos secundarios, manteniendo al mismo tiempo la eficacia clínica en tratar el dolor ocular. Como tal, la concentración de ketorolac trometamina en composiciones relacionadas con esta invención es preferiblemente desde 0.35% a 0.45%; muy preferiblemente, la concentración de ketorolac trometamina en la solución oftálmica tópica acuosa de esta invención es 0.45% de ketorolac trometamina, en peso.

[0025] La carboximetilcelulosa (CMC) es un derivado carboximetilo de celulosa formado por la reacción de celulosa con álcali y ácido cloroacético. Como un resultado de la citada reacción, grupos carboximetilo se unen a algunos de los grupos hidroxilo de las unidades de glucopiranososa que constituyen el esqueleto de la celulosa. El grado de sustitución del carboximetilo varía desde alrededor de 0.6 a 0.95 por unidad de glucopiranososa. La CMC se emplea en soluciones acuosas usualmente como la sal de sodio para aumentar la viscosidad.

[0026] La carboximetilcelulosa se encuentra disponible en varios pesos moleculares. La carboximetilcelulosa de bajo peso molecular tiene un Mw de alrededor de 90.000 y una solución al 2% de la misma tendrá una viscosidad de alrededor de 1.1 cP a 25° C. La carboximetilcelulosa de peso molecular medio tiene un Mw de alrededor de 250.000. La carboximetilcelulosa de alto peso molecular tiene un Mw de alrededor de 700.000 y una solución al 2% tendrá una viscosidad de alrededor de 12 cP a 25° C.

[0027] Para el propósito de la presente invención, es deseable usar una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio y alto. Por ejemplo, desde 25/75 a 75/25 carboximetilcelulosa, preferiblemente desde 30/70 a 70/30 y, muy preferiblemente, alrededor de 35/65 carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio/alto.

[0028] El hecho de que la concentración de ketorolac trometamina en composiciones relacionadas con esta invención obtenga una absorción mayor o igual de ketorolac en el humor acuoso del ojo e incluya carboximetilcelulosa, permite preparar las soluciones de la presente invención sin preservante, tensioactivo y agente secuestrante. Ésta es una ventaja significativa sobre las formulaciones de ketorolac del arte previo, ya que los preservantes, tensioactivos

y agentes secuestrantes pueden causar irritación al ojo, resultando en menos observancia de las prescripciones médicas por parte del paciente y menos efectividad de las formulaciones de keterolac del arte previo.

[0029] El término preservante tiene el significado entendido comúnmente en el arte oftálmico. Los preservantes se usan para impedir la contaminación bacteriana en preparaciones oftálmicas multi-uso, y, aunque no pretenden ser limitantes, los ejemplos incluyen cloruro de benzalconio, complejos oxiclora estabilizados (conocidos en otra forma como Purite®), acetato fenilmercúrico, clorobutanol, alcohol bencílico, parabenos y timerosal. Preferiblemente, la solución de keterolac de la presente invención está libre de preservante.

[0030] El término tensioactivo empleado en esta invención tiene el significado entendido comúnmente en el arte. Los tensioactivos se usan para contribuir a solubilizar el agente terapéuticamente activo u otros componentes insolubles de la composición. Tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfotéricos, iónicos dipolares ("**zwitterionic**") y no iónicos pueden usarse todos en esta invención. Si un tensioactivo se incluye en las soluciones de esta invención, preferiblemente se emplea un tensioactivo no iónico. Sin pretender limitar el ámbito de la invención, algunos ejemplos de tensioactivos útiles no iónicos son polisorbatos, poloxámeros, alcohol etoxilatos, copolímeros de bloques de etilenglicol-propilenglicol, amidas de ácido graso y alquilfenol etoxilatos y fosfolípidos. Muy preferiblemente, el tensioactivo es un octilfenol etoxilato con un promedio de 40 grupos etoxilato. Este tipo de tensioactivo, también conocido como octoxinol-40 o Igepal CA-897®, puede adquirirse bajo la marca registrada Igepal CA-897® de Rhône-Poulenc. Preferiblemente, la solución de keterolac de la presente invención está libre de tensioactivo.

[0031] El término agente secuestrante se refiere a un compuesto que es capaz de acomplejar un metal, como se entiende por los expertos en el arte químico. Los agentes secuestrantes se usan en composiciones oftálmicas para intensificar la efectividad del preservante. Sin pretender ser limitantes, algunos agentes secuestrantes útiles para los propósitos de esta invención son sales edetato como edetato disódico, edetato de calcio disódico, edetato sódico, edetato trisódico y edetato dipotásico. Preferiblemente, la solución de keterolac de la presente invención está libre de secuestrante.

[0032] Además de los tensioactivos, preservantes y agentes secuestrantes, a menudo se usan agentes de tonicidad y otros excipientes en composiciones

oftálmicas. Los agentes de tonicidad se emplean con frecuencia en composiciones oftálmicas para ajustar la concentración de material disuelto al intervalo isotónico deseado. Los agentes de tonicidad son conocidos por los expertos en el arte oftálmico, y, aunque no pretenden ser limitantes, algunos ejemplos incluyen glicerina, manitol, sorbitol, cloruro de sodio y otros electrólitos. Preferiblemente, el agente de tonicidad es cloruro de sodio.

[0033] Una incorporación preferida de esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa que contiene 0.4% de ketorolac trometamina, desde 0.2 a 2.0 %, en peso, de carboximetilcelulosa sódica.

[0034] La incorporación más preferida de esta invención se refiere a una composición oftálmica tópica acuosa que consta de 0.45% (p/v) de ketorolac trometamina, 0.5 % p/v de carboximetilcelulosa sódica, v.g. una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media y alta, cloruro de sodio, citrato sódico dihidratado, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua purificada.

Ejemplo 1

[0035] A menos que se especifique lo contrario, todos los pasos en este procedimiento se llevaron a cabo a temperatura ambiente. El siguiente procedimiento se observó de acuerdo con las cantidades enumeradas en la siguiente Tabla 1. Agua purificada se cargó en el tanque del lote principal. Se inició el proceso de mezclado para producir un flujo turbulento (vórtice) suficiente para dispersar y/o disolver todos los ingredientes del producto sin aireación excesiva o formación de espuma. Los siguientes componentes se agregaron directamente al vórtice en orden, permitiendo que cada uno se disolviera antes de añadir el siguiente: cloruro de sodio, cloruro de calcio, dihidrato de cloruro de magnesio, hexahidrato, ácido bórico, borato sódico, carboximetilcelulosa sódica como una solución acuosa porcentual que comprende incluir una mezcla de 65% de carboximetilcelulosa de peso molecular medio y 35% de carboximetilcelulosa de peso molecular alto. La solución se mezcló durante no más de 15 minutos. A continuación se agregó una cantidad especificada de 1N hidróxido de sodio. Se comprobó el pH y, si era necesario, se ajustó a 7.3 con 1N hidróxido de sodio o 1N ácido clorhídrico. En seguida se agregó ketorolac trometamina basada en un análisis "tal como está" y se mezcló hasta que se disolvió completamente basándose en la inspección visual. Una vez disuelta, se verificó nuevamente el pH de la solución y, si era necesario, se ajustó a pH 7.3 - 7.5 (pH final objetivo es 7.4) con 1N hidróxido de sodio o 1N ácido clorhídrico. Entonces se agregó agua

purificada para llevar la solución patrón ("**bulk solution**") a un volumen final y se dejó mezclar durante por lo menos 15 minutos para garantizar la uniformidad. La solución se filtró entonces a esterilización para uso.

[0036]

Tabla 1. Solución Oftálmica de Ketorolac Trometamina al de 0.4% de la Invención

Ketorolac Trometamina	0.4%
CMC, viscosidad media	0.65%
CMC viscosidad baja	0.35%
Cloruro de potasio	0.14%
Cloruro de potasio, dihidrato	0.060%
Cloruro de magnesio, hexahidrato	0.060%
Ácido bórico	0.060%
Borato sódico	0.1225%

Ejemplo 2

[0037] A menos que se especifique lo contrario, todos los pasos en este procedimiento se llevaron a cabo a temperatura ambiente. El siguiente procedimiento se siguió de acuerdo con las cantidades enumeradas en la siguiente Tabla 2. Agua purificada a 90% del tamaño del lote se cargó en el tanque del lote principal. Se inició el proceso de mezclado para producir un flujo turbulento (vórtice) suficiente para dispersar y/o disolver todos los ingredientes del producto sin aireación excesiva o formación de espuma. Los siguientes componentes se agregaron directamente al vórtice en orden, permitiendo que cada uno se disolviera antes de añadir el siguiente: cloruro de sodio, octoxinol-40 (como una solución patrón concentrada al 70%) y cloruro de benzalconio (como una solución patrón concentrada al 10%). La cantidad de cloruro de benzalconio agregada tomó en cuenta el análisis de la solución patrón concentrada utilizada. La solución se mezcló durante no más de 15 minutos. A continuación se agregó una cantidad especificada de 1N hidróxido de sodio, 1.85 ml. por litro de producto final sin purificar ("**final bulk product**"). Se comprobó el pH y, si era necesario, se ajustó a 10.7 - 11.0 con 1N hidróxido de sodio o 1N de ácido clorhídrico. En seguida se agregó ketorolac trometamina basada en un análisis "tal como está" y se mezcló hasta que se disolvió completamente basándose en la inspección visual. Una vez disuelta, se verificó nuevamente el pH de la solución y, si era necesario, se ajustó a pH 7.3 - 7.5 (pH final diana es 7.4) con 1N hidróxido de sodio o 1N ácido clorhídrico. Entonces se agregó agua purificada para llevar la solución patrón ("**bulk solution**") a un volumen final y se dejó mezclar durante por lo menos 15 minutos para garantizar la uniformidad. La solución se filtró entonces

a esterilización para uso.

[0038]

Tabla 2. Solución Oftálmica de Keterolac Trometamina al 0.4% de (Comparativa)

Keterolac trometamina	0.4%
Edetato disódico	0.015%
NaCl	0.79%
Cloruro de benzalconio	0.006%
Octoxinol-40	0.003%
Ph	7.4

Ejemplo 3

[0039] Este ejemplo se preparó de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 1, salvo que se utilizó hidroxipropilcelulosa en lugar de la carboximetilcelulosa sódica en una cantidad suficiente para proporcionar una viscosidad equivalente a la viscosidad de la composición de Ejemplo 1.

Ejemplo 4

[0040] La siguiente composición se fabricó sobre una base de volumen a temperaturas ambientes de dos partes principales. Cada parte se fabrica separadamente y luego se combina bajo secuencias controladas para formar un producto en bruto estéril: la primera parte (Parte 1) involucra la disolución de carboximetilcelulosa sódica en agua seguida por esterilización en masa con calor ("**bulk heat sterilization**"), y la segunda parte (Parte 2) involucra la disolución de keterolac trometamina y sales en agua con filtración estéril a través de una membrana de 0.2 micrones a un recipiente a presión estéril. La solución patrón estéril se filtra entonces a claridad a través de un filtro de membrana de polipropileno de 20 micrones en el reservorio de una máquina envasadora.

[0041] La solución filtrada estéril pos-clarificada se envasa entonces por una máquina envasadora de dosis unitarias mediante un proceso de fabricación aséptica ("**blow-fill-seal process**") en frasquitos de dosis unitaria usando resina LDPE virgen sin colorante. El envasado se lleva a cabo en un ambiente ISO Clase 5. El llenado nominal es 0.4 mL en frasquitos de 0.9 mL de capacidad.

[0042]

Tabla 3: Solución Oftálmica de 0.45 % p/v de Keterolac Trometamina

Ingrediente	Función	Concentración (% p/v)
Keterolac trometamina	Activo	0.45%
Carboximetilcelulosa sódica (viscosidad media)	Agente espesante	0.325%
Carboximetilcelulosa sódica (viscosidad alta)	Agente espesante	0.175%
NaCl	Agente de tonicidad	0.7%
Citrato sódico	Solución amortiguadora	0.2%
Dihidrato		
Hidróxido de sodio	Ajuste de pH	Ajuste a pH 6.8
Ácido clorhídrico (1N)	Ajuste de pH	Ajuste a pH 6.8
Agua purificada	Vehículo	Q.S. (<i>quod satis</i> - cantidad suficiente)

Ejemplo 5

[0043] Comparación de la farmacocinética del ketorolac en el humor acuoso, luego de una instilación ocular única de formulaciones de ketorolac trometamina al 0.45% con pH variable, con Acular LS® en Conejos Blancos de Nueva Zelanda.

[0044] Objetivos del Estudio:

- 1) comparar la farmacocinética del ketorolac en el humor acuoso luego de una instilación única de formulaciones con ketorolac trometamina al 0.45% con pH variable pH y Acular LS® a conejos blancos de Nueva Zelanda;
- 2) este Ejemplo se diseñó para determinar si disminuyendo el pH de la composición aumentaría la absorción de ketorolac en el ojo; y,
- 3) además, una rama de este experimento se diseñó para comprobar el efecto de disminuir la viscosidad de la composición de 22 cPs a 11 cPs.

[0045] Los detalles específicos de este estudio son los siguientes:

Concentraciones de ketorolac en el humor acuoso del conejo luego de la administración de tres formulaciones de ketorolac trometamina al 0.45% y Acular®

LS

[0046]

Tabla 4

Grupos de Tratamiento	Ketorolac trometamina al 0.45% 22 cPs pH=7.4
	Ketorolac trometamina al 0.45% 22 cPs pH=7.2
	Ketorolac trometamina al 0.45% 22 cPs pH=7.0
	Ketorolac trometamina al 0.45% 11 cPs pH=7.0
	Ketorolac trometamina al 0.45% 22 cPs pH=6.8

18350 PCT (AP)

	Acular LS pH=7.4
Ruta de dosificación	Ocular tópica
Género de animales	Conejos NZW/hembra
Régimen posológico	Dosis única, bilateral
Puntos de tiempo:	1, 2 y 4 horas pos-dosis
# Conejos:	3 conejos/punto de tiempo +1 conejo no tratado
	Total = 39 conejos
Tejidos/matrices:	Humor Acuoso
Bioanálisis:	LC-MS/MS
Análisis de datos:	AUC _{0-t} , C _{max}

[0047] Los resultados del estudio se divulgan en la siguiente Tabla 5.

Tabla 5
Parámetros Farmacocinéticos (PK)

Formulación	AUC ₀₋₄ ± SE (ng-h/ml)	C _{max} ± SD (ng/ml)	%F* Relativo
0.45% CMC 22 cPs pH 7.4 sin "valor atípico"	627±51	265±71	135
0.45% CMC 22 cPs pH 7.4	713±96	322±153	153
0.45% CMC 22 cPs pH 7.2	620±50	240±84	133
0.45% CMC 22 cPs pH 7.0	658±73	268±125	142
0.45% CMC 22 cPs pH 6.8	939±163	389±258	202
0.45% CMC 11 cPs pH 7.0	649±74	347±218	139
Acular LS®	465±65	211±106	100

Resumen de los Resultados:

[0048] Las formulaciones que contienen carboximetilcelulosa sódica se desempeñan mejor que el Acular LS® con una biodisponibilidad relativa que varía desde 133% (0.45% Keto 22 cPs pH 7.2) a 202% (0.45% Keto 22 cPs pH 6.8). Sin embargo, no existe un efecto pH claro porque la 0.45% Keto 22 cPs pH 7.4 tiene una biodisponibilidad relativa de 153%, aunque un resultado anómalo puede estar guiando esta observación. No obstante, la solución que tiene un pH de 6.8 exhibe la mejor biodisponibilidad.

Ejemplo 6

[0049] Se lleva a cabo un estudio multicentro, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos usando las formulaciones con la ketorolac trometamina al 0.4% de los Ejemplos 2 y 3. Los sujetos del estudio constaban de 157 pacientes (78-79/grupo) que se estaban sometiendo a cirugía PRK unilateral. Los criterios claves de inclusión para el estudio eran que cada sujeto a) fuera un candidato a cirugía de queratectomía fotorrefractiva (PRK) unilateral en un término de 7 después de la visita inicial, b) tuviera una agudeza visual corregida ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) de 20/100 o mejor y c) fuera capaz de llevar lentes de contacto blandos de vendaje. Los criterios claves de exclusión son una historia de

cirugía ocular refractiva y sensibilidad a la medicación del estudio o su vehículo, Tylenol #3® u Ocuflor®. Los datos demográficos se muestran en Tabla 6. Se reclutaron un total de 157 pacientes con un intervalo de edad de 20-66 años. No hay diferencias demográficas significativas entre los grupos de tratamiento.

[0050]

Tabla 6: Datos Demográficos de los Pacientes

	n	%
Género		
Femenino	91	58
Masculino	66	42
Edad, media ± SD	39 ±10	
Raza		
Caucásica	148	94
Negra	5	3
Hispanica	2	1
Asiática	1	1
Otra	1	1

[0051] A cada sujeto se le administra el Ocuflor® 5 minutos antes de la medicación del estudio. Los sujetos del estudio reciben entonces solución oftálmica de ketorolac trometamina al 0.4% del Ejemplo 2 o Ejemplo 3, 1 gota QID durante un término de hasta 4 días. A continuación todos los sujetos reciben instrucciones de tomar Tylenol #3® según se requiera para el dolor intolerable (medicación de falla del tratamiento ("**escape medication**")). Los pacientes utilizan diarios electrónicos con registros de fecha y hora para registrar el dolor ocular que experimentan como uno de los siguientes: ausencia de dolor, dolor benigno, moderado, severo, intolerable.

[0052] La intensidad del dolor es menor para los sujetos que reciben la solución de Ejemplo 2 durante las primeras 12 horas pos-PRK, comparados con los que reciben la solución de Ejemplo 3. En particular, durante las primeras 12 horas pos-PRK, el grupo que recibió la solución de Ejemplo 2 tuvo menos pacientes con dolor severo o intolerable, comparados con los que recibieron la solución de Ejemplo 3. En particular, la intensidad de dolor media, comunicada por el grupo que recibió la solución de Ejemplo 2, fue 1 grado menor que con el grupo que recibió la solución de Ejemplo 3 (moderado vs. severo en una escala de 5 puntos de 0 = ausencia de dolor a 4 = dolor intolerable). Adicionalmente, la intensidad del dolor es igualmente menor para el grupo que recibió la solución de Ejemplo 2, comparado con el grupo que recibió la solución de Ejemplo 3.

[0053] Este estudio clínico muestra que la solución de la invención proporciona un mayor grado de absorción del ketorolac, comparada con la solución sin carboximetilcelulosa sódica, a pesar del hecho de que las soluciones tienen la misma concentración de ketorolac y están a la misma viscosidad.

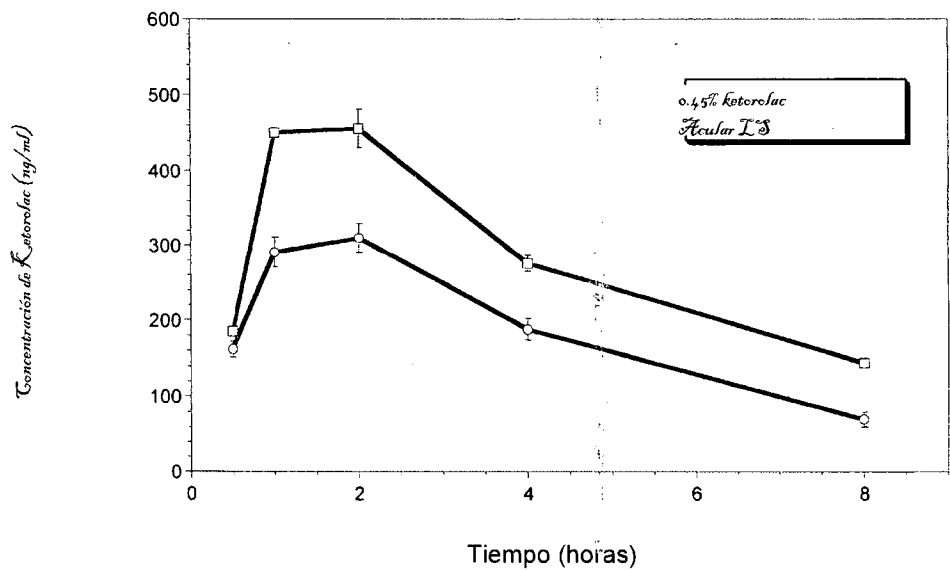
[0054] En resumen, la formulación de ketorolac al 0.4% es clínicamente efectiva en tratar dolor ocular pos-PRK. En pacientes tratados con ketorolac trometamina al 0.4% – los pacientes tratados con la solución que contenía carboximetilcelulosa sódica experimentaron un alivio del dolor significativamente mayor y más rápido, y usaron menos medicación de falla del tratamiento, comparados con los pacientes tratados con la solución que contenía hidroxipropilcelulosa.

Ejemplo 7

[0055] Evaluación Farmacocinética Ocular de Keterolac Trometamina al 0.45% en Conejos

Conejos NZW/hembra
Régimen posológico: Dosis ocular única, bilateral
Puntos de tiempo: 0.5, 1, 2, 4, 8, 10 y 24 horas pos-dosis
Tejidos/matrices: Humor acuoso y cuerpo iris-ciliar
Bioanálisis: LC-MS/MS
Análisis de datos: Análisis farmacocinéticos y simulación

[0056]
Tabla 7: Farmacocinética Ocular, Humor Acuoso: Exposición Incrementada y Prolongada al Keterolac



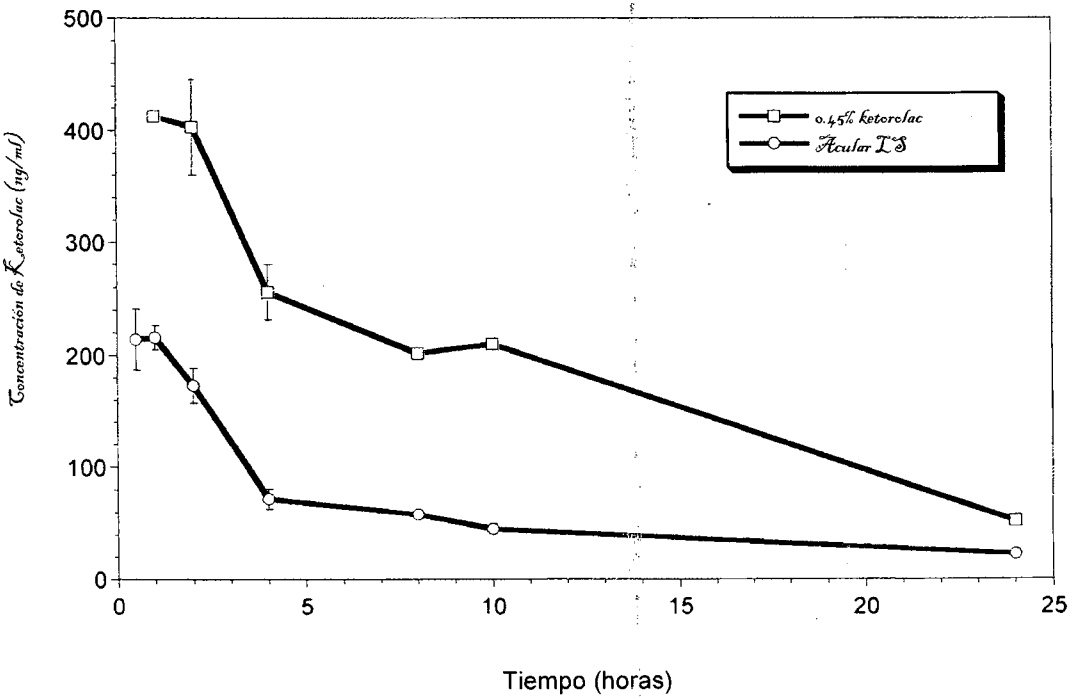
[0057]

Tabla 8: Farmacocinética Ocular, Biodisponibilidad Relativa en el Humor Acuoso Basada en la comparación de AUC_{0-t} con Acular LS®

	0.45% Ketorolac	Acular LS®
Cmax (ng/mL)	456	310
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	2230	1467
% Biodisponibilidad Relativa	178	100

[0058]

Table 9: Farmacocinética Ocular en el Cuerpo Iris-Ciliar



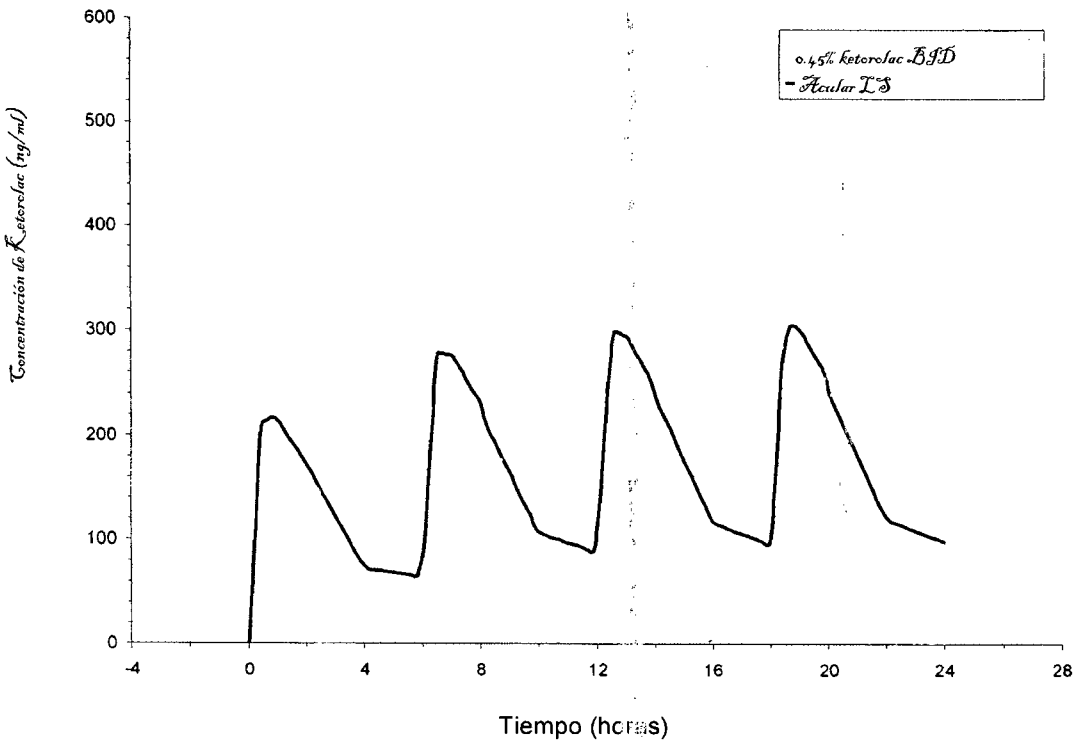
[0059]

Tabla 10: Farmacocinética Ocular: Cuerpo Iris Ciliar, Biodisponibilidad Relativa Basada en la Comparación AUC normalizada de dosis con Acular LS®, Exposición Incrementada y Prolongada al Keterolac

	0.45% Ketorolac	Acular LS®
C _{max} (ng/g)	429	216
AUC _{0-∞} (ng.h/g)	5090	1860
% Biodisponibilidad Relativa	285	100

[0060]

Tabla 11: Simulación de Dosis Múltiple: Cuerpo Iris-Ciliar Ketorolac al 0.45% BID vs. Acular LS® QID



	0.45% Ketorolac BID	Acular LS ® QID
AUC _{0-τ} (ng.hr/g)	2910	725

[0061]

Conclusiones:

- 1) incremento en la biodisponibilidad relativa de keterolac comparada con Acular LS®;

- 2) concentraciones incrementadas de ketorolac se mantienen más tiempo pos-dosis; y
- 3) en conjunto, estos datos sustentan una reducción en la frecuencia de la dosificación de 4X/día a 2X/día.

[0062]

Tabla 12: Seguridad y Resultados de Tolerabilidad

Variable	Ketorolac 0.45%	ACULAR LS 0.40%
Episodios Adversos Oculares (AEs)-Irritación	10.0% (2/20)	15.4% (6/39)
Síntomas – ardor/picazón (Incremento ≥ 1 grado)	10.0% (2/20)	12.8% (5/39)
Hiperemia bulbar (≥ traza)	10.0% (2/20)	23.1% (9/39)
Comodidad ocular (≥ cómoda)	90-100%	84-100%

[0063]

Conclusión:

Acular 0.45% es seguro y bien tolerado cuando se administra 5 veces durante un medio día y se compara muy favorablemente con ACULAR LS.

La presente invención no tiene que limitarse en su ámbito por las incorporaciones ejemplificadas, las cuales sólo están previstas como ilustraciones de aspectos específicos de la invención. Además de las divulgadas en esta especificación, varias modificaciones de la invención serán evidentes a los expertos en el arte mediante una lectura cuidadosa de la misma, incluyendo las reivindicaciones, como se presentaron originalmente. Se pretende que la totalidad de tales modificaciones caigan dentro del ámbito de las reivindicaciones anexas.

Lo que se reivindica es:

1. Una solución oftálmica tópica acuosa que comprende ketorolac trometamina, carboximetilcelulosa y ningún preservante.
2. La solución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 1 en donde la ketorolac trometamina está presente en una concentración de aproximadamente 0.40 - 0.45 por ciento en peso/volumen.
3. La solución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 1 en donde la carboximetilcelulosa es una combinación de carboximetilcelulosa de media y alta viscosidad.
4. La solución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 1 en donde la ketorolac trometamina está presente en una concentración de 0.45 por ciento en peso/volumen.
5. La solución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 4 que tiene un pH entre 6.8 y 7.4.
6. La solución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 5 en donde la concentración de carboximetilcelulosa es desde 0.2 a 2 por ciento en peso.
7. La solución oftálmica acuosa tópica de la reivindicación 5 que tiene un pH de aproximadamente 6.8.
8. La solución acuosa tópica de la reivindicación 4 en donde la solución está libre de tensioactivo y secuestrante.
9. La solución acuosa tópica de la reivindicación 8 para uso en el tratamiento de dolor ocular asociado con queratectomía fotorrefractiva posoperatoria.
10. La solución acuosa tópica de la reivindicación 4 que comprende además una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de peso molecular medio y alto.
11. La solución acuosa tópica de la reivindicación 4 que comprende además una mezcla de carboximetilcelulosa sódica de media y alta viscosidad, cloruro de sodio, citrato sódico dihidratado, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico y agua purificada.
12. La solución acuosa tópica de la reivindicación 10 en donde la combinación de carboximetilcelulosa y ketorolac aumenta la absorción en el ojo de un paciente

más que una solución de keterolac solo.

13. La solución acuosa tópica de la reivindicación 1 en donde la keterolac trometamina está presente como una mezcla racémica de R-(+) y S-(-)- ketorolac trometamina.

14. La solución acuosa tópica de la reivindicación 1 en donde la keterolac trometamina está presente en una mezcla de formas cristalinas.

15. La solución acuosa tópica de la reivindicación 5 en donde la viscosidad es desde 10 a 30 cPs.

16. La solución acuosa tópica de la reivindicación 6 en donde la carboximetilcelulosa está presente en la cantidad de 0.5% por ciento en peso.

17. La solución acuosa tópica de la reivindicación 4 en donde la solución puede administrarse antes o después de una cirugía del ojo para prevenir el dolor ocular.

18. La solución acuosa tópica de la reivindicación 4 en donde la solución aumenta el tiempo de cicatrización después de la cirugía en comparación con soluciones de keterolac que contienen un preservante.

19. La solución acuosa tópica de la reivindicación 4 en donde la solución acuosa tópica se instila dos veces al día para lograr una eficacia adecuada.

20. La solución acuosa tópica de la reivindicación 4 en donde la solución acuosa está libre de tensioactivo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 82,037
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121549- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 18:13:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO PINEDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	130962263	30/09/2010	27,693,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 82,042
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121549- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 18:13:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO PINEDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	130962263	30/09/2010	27,693,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
10 50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	260,000.00
	TOTAL :	\$ 260,000.00

SON: DOSCIENTOS SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121549- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 18:13:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO BONILLA JERONIMO
Apoderado(a) y/o Representante de
ALLERGAN INC.

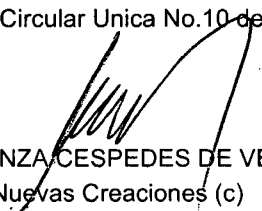
REFERENCIA	Radicación No.	10 121549
	Solicitud internacional	PCT/US2009/035787
	Fecha inicio fase nacional	03/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	NO 15275

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

26 NOV. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11