

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

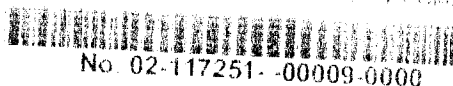
Ministerio de Desarrollo Económico

E.

S.

D.

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
No. 11 PATENTE
Art. 444 RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Ref.: Expediente No. **02.117.251**

Solicitud de Patente de Invención para: **COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPONENTES ACTIVOS TERAPEUTICAMENTE CON SOLUBILIDAD MEJORADA**

Solicitante: **ALLERGAN, INC**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 9186 notificado por fijación en lista el 11 de julio de 2008 correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

Reivindicaciones

Argumenta su Despacho: *"Existe falta de claridad y concisión por términos como "en una cantidad menor a" "en cantidad efectiva para"*

Con el fin de superar la anterior objeción, la expresión en una *cantidad menor a* ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio. Teniendo en cuenta que la proporción de compuesto activo ha sido claramente definida solicito a su Despacho tener como superada la anterior objeción. En cuanto al término *cantidad efectiva para*, pongo de presente a su Despacho que dicho término es claro para una persona versada en la materia teniendo en cuenta que las proporciones del componente mejorador de solubilidad y del componente clorito se encuentran reveladas en las páginas 17 y 18 de la descripción. Presento igualmente copia de la página 25 de la descripción donde se han corregido los valores de solubilidad del tartrato de brimonidina en las muestras 1 y 8 (pH 5.55 y 7.88 resp). Pongo de presente que dicho cambio obedece a un error de tipo tipográfico en la descripción original.

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Por otra parte, se ha restringido la concentración de principio activo en la reivindicación 1 a 0.16 % (p/v) con el fin de dar mayor claridad y concisión al capítulo reivindicatorio. Dicha modificación se encuentra debidamente sustentada en la página 28 de la descripción donde revelan concentraciones de brimonidina de 1000 ppm (0.1 %); 1300 ppm (0.13 %) y 1600 ppm (0.16 %). Igualmente, la expresión *diferente de ciclodextrina* de la reivindicación 1 también se encuentra sustentada en la página 15 de la descripción.

Nivel Inventivo

"Una persona versada en la materia....hubiese combinado las enseñanzas de D1 y d2 para lograr una composición como la reivindicada estableciendo mediante ensayos rutinarios la cantidad de activo que es capaz de ser disuelto por la sustancia mejorada de solubilidad a diversas concentraciones y pH de la solución sin denotar una actividad inventiva puesto que el efecto ya se presentaba en D1".

Con el fin de superar la anterior objeción, presento los siguientes argumentos que justifican el nivel inventivo de la presente invención.

El documento D1 revela una primera composición (composición 1) que contiene 0.2 % de tartrato de brimonidina y 0.5 % de carboximetilcelulosa sí como un preservante de tipo oxiclono. Revela además una segunda composición (composición 2) que contiene también 1 % de sulfobutil-β-ciclodextrina. Ambas composiciones pasaron el test de eficacia de preservantes (USPET). La primera composición se utilizó como control negativo con el fin de demostrar la eficiencia del preservante en ausencia de ciclodextrina. Sin embargo, no es totalmente claro si la composición 1 de D1 es una solución o una suspensión teniendo en cuenta que D1 establece lo siguiente en la pagina 17:

"la presencia del componente ciclodextrina en la composición 2 aumenta la efectividad o la aparente solubilidad en agua del tartrato de brimonidina"
(subrayado fuera de texto)

De acuerdo a lo anterior, la posibilidad de que la composición 1 sea una suspensión terapéuticamente inactiva ^{se reduce} es reforzada mas aún teniendo en cuenta el hecho de que aunque la composición 2 dice presentar efectos terapéuticos, la composición 1 por su parte nunca establece tener algún efecto terapéutico.

En cuanto a D2, dicho documento establece que los éteres de celulosa incluyendo carboximetilcelulosa pueden incrementar la solubilidad de sustancias insolubles en agua a concentraciones efectivas. Por el contrario, la presente invención está dirigida a soluciones terapéuticamente efectivas que comprenden

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

hasta 0.16 % (p/v) de tartrato de brimonidina, un componente mejorador de la solubilidad diferente de ciclodextrina y un preservante oxi-cloro. Por lo tanto, la información de los documentos D1 y D2 no llevaría a una persona versada en la materia a utilizar carboximetilcelulosa como componente mejorador de la solubilidad en vista del sinnúmero de compuestos revelados en el documento D2.

Adicionalmente, pongo de presente a su Despacho que el documento D2 está dirigido al problema de incrementar la solubilidad de compuestos en medios ácidos. De hecho, los medios utilizados en las soluciones de dicho documento comprenden pH menores a 5. Por el contrario, en la presente invención las soluciones de tartrato de brimonidina se encuentran a pH's comprendidos entre 7 y 9.

Ahora bien, es importante tener en cuenta que el problema técnico a solucionar en la presente invención no se limita a aspectos de solubilidad únicamente sino que también incluye aspectos de actividad terapéutica. En efecto, la información revelada en D1 y D2 no sugeriría a una persona versada en la materia que una solución que contiene 0.16 % de tártaro de brimonidina fuera efectiva para proveer un efecto terapéutico en determinado paciente. Dicha cantidad (0.16 %) es casi un 25 % menor a la concentración más baja de brimonidina conocida antes de la fecha de presentación de la presente invención (Alphagan solución oftálmica de Brimonidina 0.2 %).

Ahora bien, el Manual Andino de Patentes establece lo siguiente para conceder nivel inventivo a un compuesto químico o composición química.

"Efecto o uso no esperado. La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva.

"Tipos de efecto sorprendente: una mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica".

Entonces, queda claro que la presente invención si tiene nivel inventivo toda vez que con la composición de la invencion se logra el efecto terapéutico deseado a una concentración 25 % menor a la conocida en el estado de la técnica, esto es 0.16 % p/v. Esto se traduce en que la invencion presenta una "*mejora sustancial de un efecto de la misma índole...*", tal como lo establece el Manual Andino de Patentes.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio y página 25 de la descripción
- Formulario de Modificaciones
- Recibo de Pago

CASTELLANOS & CO.

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

De la Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70819 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94 A No. 7 A - 09

Teléfonos: 610 74 20

Bogotá, D.C.,

RECIBIDO

Los datos de solubilidad del Tartrato de Brimonidina en los vehículos de la formulación se presentan en la tabla II. Los resultados muestran que la solubilidad del Tartrato de Brimonidina es altamente dependiente del pH y abarca más de dos órdenes de magnitud por encima del intervalo del pH de 5-8. La solubilidad disminuye abruptamente en la medida que el pH se incrementa. Los resultados para los controles tratado y no tratado son muy cercanos, sugiriendo que la centrifugación y la filtración no causan ninguna pérdida significativa del Tartrato de Brimonidina. Los dos perfiles de solubilidad obtenidos en los días consecutivos están de acuerdo entre sí.

TABLA II

Solubilidad del Tartrato de Brimonidina en soluciones oftálmicas con pH's entre 5 y 8

Muestra	Estudio 1		Estudio 2	
	pH ^a	Solubilidad ^e	pH ^a	Solubilidad ^e
1	5.55	≥ 16.44	5.50	≥ 200.6 ^b
2	5.92	132.6	5.92	160.8
3	6.14	30.4	6.05	50.1
4	6.57	7.55	6.90	3.19
5	7.00	2.69	7.40	1.19
6	7.45	1.17	7.77	0.63
7	7.83	0.62	7.86	0.58
8	---	---	7.88	0.0543
Control no tratado	---	0.486 ^c	---	---
Control tratado	---	0.484 ^d	---	---

^a Medido después de agitar durante dos-días antes de retirar la muestra para la centrifugación y filtración.

^b Representa la concentración teórica basada en el peso de la muestra. La solución de la muestra indicaba claramente que toda el Tartrato de Brimonidina estaba disuelto.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① SOLICITUD DE:
☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

② SOLICITANTE

Nombre: ALLERGAN, INC.
Dirección: 2525 Dupont Drive,
Irvine T2-7H
CA 92612
Estados Unidos de América

Domicilio: Irvine T2-7H
CA 92612
Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③ REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39'779.654 Cual TPA 70.819

④ Número de Expediente:

02.117.251

⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad igualmente, presento nuevo capítulo descriptivo.

⑥ Comprobante de pago No. 08-78.131

Fecha Octubre 1, 2008

⑦ Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas
☒ Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧ NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS A.

FIRMA 
CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 CSJ

407
203

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 78,131
FECHA : OCTUBRE 1 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-117251-00009-0000

Fecha: 2008-10-01 13:41:53 Dep: 2000 NULCRO ACION
Pg: 11 PATENTELIYII Lvs: 379 FASE NACIONALII
Rpt: 444 RLSPULSTARLOQUE Folios: 8

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTELLANOS Y CO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3087254	01/10/2008	7,318,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

REIVINDICACIONES

Una composición que comprende:

1. Una solución con pH entre 7 y 9 que contiene tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina en una cantidad hasta 0.16 % (p/v) efectiva para proveer un efecto terapéutico a un paciente a quien se administre la composición; un componente mejorador de la solubilidad diferente de ciclodextrina en una cantidad efectiva para elevar la solubilidad del tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) quinoxalina; un componente clorito en una cantidad efectiva para preservar la composición, y un transportador líquido acuoso.
2. La composición de la reivindicación 1 donde el componente mejorador de solubilidad es carboximetilcelulosa.
3. La composición de la reivindicación 1 que es oftálmicamente aceptable.
4. La composición de la reivindicación 1 donde el componente mejorador de solubilidad es un componente polianiónico.
5. La composición de la reivindicación 1 donde el componente clorito se selecciona del grupo de hipocloritos, percloratos, oxi-cloros y mezclas de los mismos.
6. La composición de la reivindicación 5 donde el componente oxi-cloro comprende un componente clorito.
7. La composición de la reivindicación 6 donde el componente clorito comprende dióxido de cloro estabilizado.
8. La composición de la reivindicación 7 que es oftálmicamente aceptable.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Publication number:

0 426 390 A2

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 90311755.4

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/495**

(22) Date of filing: 26.10.90

(30) Priority: 31.10.89 US 429835

(72) Inventor: **Gluchowski, Charles**

(43) Date of publication of application:
08.05.91 Bulletin 91/19

21062 Primrose Lane

Mission Viejo, California 92691(US)

(64) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

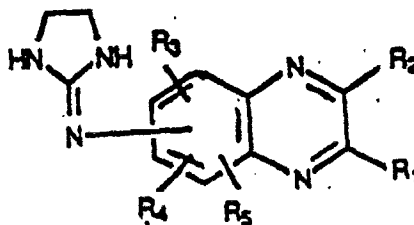
(74) Representative: **Hutchins, Michael Richard et al**

(71) Applicant: **ALLERGAN, INC.**
2525 Dupont Drive, P.O. Box 19534
Irvine, California 92713-9534(US)

Graham Watt & Co. London Road Riverhead
Sevenoaks, Kent TN13 2BN(GB)

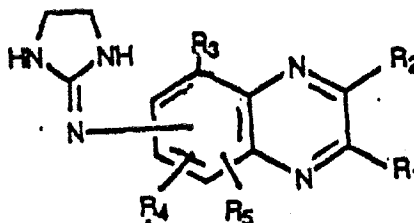
(54) Method for using (2-imidazolin-2-ylamino) quinoxalines to reduce or maintain intraocular pressure.

(57) The invention provides the use of a compound of the formula (I)



and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof and mixtures thereof, wherein R_1 is hydrogen, R_2 is C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy, the 2-imidazolin-2-ylamino group is in any of the 5-, 6-, 7- or 8-positions of the quinoxaline nucleus, and R_3 , R_4 and R_5 are each located in one of the remaining 5-, 6-, 7- or 8- positions of the quinoxaline nucleus and are independently selected from Cl, Br, hydrogen and C_{1-3} alkyl, for the manufacture of a medicament for reducing or maintaining intraocular pressure in a mammalian eye, for example an eye affected by glaucoma.

Also provided is the use of a compound of the formula (II)



EP 0 426 390 A2

nucleus. R₃ is selected from the group consisting of H and alkyl radicals containing 1 to 3 carbon atoms. preferably, R₃ is selected from H and methyl. R₄ and R₅ each is located in one of the remaining 6-, 7-, or 8-positions of the quinoxaline nucleus and is selected from Cl, Br, H and alkyl radicals containing 1 to 3 carbon atoms, preferably both R₄ and R₅ are H.

5 All stereoisomers, tautomers and mixtures thereof which comply with the constraints of one or more of the presently useful compounds are included within the scope of the present invention.

The medicament or composition is particularly effective in a strategy for the treatment or management of glaucoma, whether primary or secondary glaucoma. In this respect, one or more of the presently useful compounds are preferably administered directly to a mammalian eye affected with glaucoma to effectively
10 reduce or maintain, preferably control, the intraocular pressure in the glaucoma-affected eye.

The presently useful compounds are often administered to the eye in the form of a mixture with an ophthalmically acceptable carrier. Any suitable, e.g., conventional, ophthalmically acceptable carrier may be employed. Such a carrier is ophthalmically acceptable if it has substantially no long term or permanent detrimental effect on the eye to which it is administered. Examples of ophthalmically acceptable carriers
15 include water, in particular distilled water, saline and the like aqueous media. The presently useful compounds are preferably administered to the eye as a liquid mixture with the carrier. The compounds are more preferably soluble in the carrier so that the compounds are administered to the eye in the form of a solution.

When an ophthalmically acceptable carrier is employed, it is preferred that the mixture contain one or more of the presently useful compounds in an amount in the range of about 0.0001% to about 1%, more preferably about 0.05% to about 0.5%, W/V.

Any method of administering drugs directly to a mammalian eye may be employed to provide the presently useful compound or compounds to the eye to be treated. By the term "administering directly" is meant to exclude those general systemic drug administration modes, e.g., injection directly into the patients
25 blood vessels, oral administration and the like, which result in the compound or compounds being systemically available. The primary effect on the mammal resulting from the direct administering of the presently useful compound or compounds to the mammal's eye is preferably a reduction in intraocular pressure. More preferably, the presently useful compound or compounds are applied topically to the eye or are injected directly into the eye. particularly useful results are obtained when the compound or compounds
30 are applied topically to the eye.

Topical ophthalmic preparations, for example ocular drops, gels or creams, are preferred because of ease of application, ease of dose delivery, and fewer systemic side effects, such as cardiovascular hypotension. An exemplary topical ophthalmic formulation is shown below in Table I. The abbreviation q.s. means a quantity sufficient to effect the result or to make volume.

TABLE I

Ingredient	Amount(% W/V)
(2-imidazolin-2-ylamino) quinoxaline	about 0.0001 to about 1.0
Preservative	0-0.10
Vehicle	0-40
Tonicity Adjustor	1-10
Buffer	0.01-10
pH Adjustor	q.s. pH 4.5-7.5
antioxidant	as needed
Purified Water	as needed to make 100%

Various preservatives may be used in the ophthalmic preparation described in Table I above. Preferred preservatives include, but are not limited to, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate, and phenylmercuric nitrate. Likewise, various preferred vehicles may be used in such ophthalmic preparation. These vehicles include, but are not limited to, polyvinyl alcohol, povidone, hydroxypropyl methyl cellulose, poloxamers, carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and purified
55 water.

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

Brimonidine tartrate: a one-month dose response study.

Collect this paper and discover other ones on Labmeeting. [Learn more.](#)

Brimonidine tartrate: a one-month dose response study.

- Hide Abstract + View Abstract

BACKGROUND: Brimonidine tartrate is a relatively selective alpha2-agonist that effectively reduces mean intraocular pressure (IOP) and the incidence of IOP spikes after laser trabeculoplasty. The authors were interested in evaluating the dose response of brimonidine when applied topically for a longer duration in patients with elevated IOPs. **METHODS:** The authors conducted a 1-month, multicentered, double-masked, randomized, placebo-controlled, parallel clinical study in 194 patients with ocular hypertension or glaucoma (mean IOP, 25.6 +/- 3.2 mmHg). The authors administered three concentrations of brimonidine (0.08%, 0.2%, and 0.5%) or placebo bilaterally every 12 hours for 1 month. The authors evaluated the following parameters: IOP, heart rate, blood pressure, visual acuity, pupil size, basal tear secretion as well as patient comfort at baseline, day 1, week 1, week 3, and week 4. **RESULTS:** All concentrations of brimonidine significantly reduced IOP, compared to baseline and placebo, at all follow-up visits. Maximum mean IOP decreases from baseline of ~~20.8%~~, 27.2%, and 30.1% were observed for the 0.08%, 0.20%, and 0.5% treatment groups, respectively. On days 1 and 21, the 0.2% and 0.5% treatment groups exhibited significantly greater IOP decreases than did the 0.08% group. After the initial steep decline in IOP, the effect decreased slightly and stabilized at day 14 at the level that was maintained throughout the study. The most frequent side effects reported were fatigue and dry mouth. No significant changes in heart rate were reported. Statistically significant decreases in mean blood pressure without clinical symptoms were observed within the 0.2% and 0.5% treatment groups. **CONCLUSION:** Brimonidine 0.2% is well tolerated, efficacious, and shows potential as an agent in the long-term treatment of elevated IOP.

Derick RJ, Robin AL, Walters TR, Barnebey HS, Choplin N, Schuman J, Kelley EP, Chen K, and Stoecker JF

Ophthalmology 104(1):131-6, 1997

Jan

-

Who cited this? | PubMed ID: 9022117

208

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 02-117251
Clasificación Internacional (IPC): A61K31/557, A61K47/38, A61K47/02, A61K9/08
Concepto Técnico No. 3205

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/US01/21551
Fecha de Presentación Internal. 09-07-2001

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 51-79 y 88-89 como se radicó inicialmente
Folios 161-189 como se radicó el 14-01-2008
Folio 201 como se radicó el 06-10-2008
Reivindicaciones: Folios 80 a 87 como se radicó inicialmente
Folios 190 como se radicó el 14-01-2008
Folio 205 como se radicó el 06-10-2008
Prioridad: Folio 1 14-07-2000, US, 60/218206
Respuesta del
Solicitante: Folios 155-158 como se radicó el 14-01-2008
Folios 197-200 como se radicó el 06-10-2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: COMPOSICIONES QUE CONTIENEN COMPONENTES ACTIVOS TERAPEUTICAMENTE CON SOLUBILIDAD MEJORADA (folio 1).

El problema técnico planteado en la solicitud se relaciona con la necesidad de obtener una solución oftálmica de tartrato de brimonidina, mediante compuestos diferentes de ciclodextrinas que mejoren la solubilidad del agente activo sin afectar la efectividad del agente preservante (folios 52, 58; pág. 2, 8).

Para **solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona en:
Reivindicaciones 1-8: una solución con pH entre 7-9, que contiene tartrato de 5-bromo-6-(2-imidazolin-2-ilamino) [tartrato de brimonidina] en cantidad hasta del 0,16% (p/v); un componente mejorador de solubilidad diferente de ciclodextrina (un componente polianiónico como carboximetilcelulosa) y un componente preservante clorito (como dióxido de cloro estabilizado) en cantidades efectivas y un transportador líquido acuoso.

Clasificación internacional de Patentes (IPC): A61K31/557, A61K47/38, A61K47/02, A61K 9/08.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 14-07-2000, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 0012137	Preserved cyclodextrin-containing compositions	9-03-2000
D2	WO 9819708	Method for enhancing the solubility of substantial water-insoluble compounds	14-05-1998

Anterioridad D1 en folios 130-139 y D2 en folios 140-146 y 191

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-8, una solución con pH entre 7-9 que contiene tartrato de 5-bromo-6-(2-imidizolin-2-ilamino) quinoxalina (tartrato de brimonidina) en cantidad hasta del 0,16% (p/v), un componente mejorador de solubilidad en cantidad efectiva y un componente clorito en una cantidad efectiva y un transportador líquido acuoso.

SOLICITUD	D1
Composición de solución	Composición (folio 139; pág. 16, composición 1)
Tartrato de brimonidina Hasta 0,16% (p/v)	Tartrato de brimonidina 0,2 % (p/v)
Un componente mejorador de solubilidad Componente polianiónico como la carboximetilcelulosa En cantidad efectiva	Un componente mejorador de solubilidad Carboximetilcelulosa de sodio 0,5 % p/v
Un componente preservante clorito Como Dióxido de cloro estabilizado En cantidad efectiva	Un componente preservante clorito Dióxido de cloro estabilizado 50 ppm
Un transportador líquido acuoso pH 7-9	Un vehículo líquido acuoso pH 7,4
Oftálmicamente aceptable	Oftálmicamente aceptable (folio 131-132, 137, 139; pág. 1-2, 13, 16)
EFECTO: obtener una solución en medio acuoso sin que disminuya la efectividad del agente preservante.	EFECTO: obtener una composición en medio acuoso sin que disminuya la efectividad del agente preservante (folio 139; pág. 16).

El estado de la técnica más cercano es D1 que da a conocer una composición oftálmica de tartrato de brimonidina 0,2% (p/v), carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de cloro estabilizado, en medio acuoso a pH 7,4 junto con otros auxiliares para alcanzar la tonicidad y amortiguación de una composición oftálmicamente aceptable, tal como se muestra arriba en el cuadro comparativo.

Igualmente, D1 señala que la anterior composición oftálmica pasó la prueba (USPET) de eficacia preservante (folio 139; pág. 16), lo que indica que el dióxido de cloro estabilizado permaneció libre y fue efectivo como preservante en presencia de la carboximetilcelulosa (mejorador de solubilidad).

En consecuencia, la solicitud se diferencia de D1 en que establece específicamente que la composición contiene hasta 0,16% (p/v) de tartrato de brimonidina junto con una cantidad efectiva del componente mejorador de solubilidad

(carboximetilcelulosa), mientras que D1 señala que la composición contiene 0,2%(p/v) de tartrato de brimonidina y 0,5% (p/v) de carboximetilcelulosa.

Así que, el efecto técnico que logra tal diferencia es obtener una solución donde el agente activo (tartrato de brimonidina) está totalmente disuelto, sin que se afecte la efectividad del preservante (nota: D1 no establece si la composición acuosa es una solución al tener 0,2% (p/v) del agente activo).

Por tanto, el **problema técnico objetivo** de la solicitud es obtener una solución acuosa oftálmica de tartrato de brimonidina mediante compuestos solubilizantes, diferentes de ciclodextrinas, que aumenten la solubilidad del activo sin afectar la efectividad del agente preservante (folios 52, 58; pág. 2, 8).

Puesto que para resolver el anterior problema técnico, respecto a D1, la solicitud se basa:

- en usar una menor proporción del agente activo y
- en emplear una cantidad efectiva del agente mejorador de solubilidad (carboximetilcelulosa) que permite la solubilización completa del agente activo.

Es necesario aclarar:

- Primero, que un experto en la materia sabe que a menor proporción de un compuesto (agente activo) en un medio acuoso, mayor será la posibilidad que el compuesto se disuelva y se logre una solución; y
- Segundo, que D2 señala que son preferibles los derivados de celulosa como carboximetilcelulosa (folio 145; pág. 9) entre los mejoradores de solubilidad señalados, usados en cantidades efectivas para proveer un aumento en la solubilidad de al menos (10-200)% (folio 146; pág. 11), incluso de 10-500% o más (folio 142; pág.3) del compuesto sustancialmente insoluble en medios acuosos (p. ej. fármacos para glaucoma, folio 142; pág. 4) no solo a pH's bajos sino también a pH's neutros (folio 191; pág.16). Especialmente, D2 señala que las cantidades efectivas de dichos mejoradores de solubilidad se encuentran en concentraciones típicas de (0,1-25)% y preferiblemente de (0,1-2)% (folios 145; pág. 9).

En consecuencia, se hace obvio para el experto en la materia disminuir la concentración del agente activo en la composición de D1 y utilizar una cantidad efectiva del agente mejorador de solubilidad como lo indica D2 para lograr la solución acuosa oftálmica reivindicada; estableciendo mediante ensayos rutinarios en la etapa de pre formulación, la cantidad de agente activo que se disuelve a diversas concentraciones de la sustancia mejoradora de solubilidad (carboximetilcelulosa) y a diferentes pH's de la composición acuosa, tal como se enseña en la descripción (folios 76-78; pág. 26-28, ej. 2, tablas III-IV); lo que denota que la solicitud carece de nivel inventivo.

5. Respuesta al solicitante

- El solicitante anexa una copia de la pagina 25 de la descripción señalando que ha corregido los valores de solubilidad en las muestras 1 y 8 para los pH 5.55 y 7.88; indicando que el cambio obedece a un error tipográfico en la descripción original (folio 197; pág. 1 de respuesta).

Al respecto, se ha revisado y se encuentra en la tabla II que los valores de solubilidad que señala el solicitante son los resaltados en negrilla:

Información original					Nueva Información				
Muestra	Estudio 1		Estudio 2		Muestra	Estudio 1		Estudio 2	
	pH ^a	Solubilidad ^b	pH ^a	Solubilidad ^b		pH ^a	Solubilidad ^b	pH ^a	Solubilidad ^b
1	5.55	> 164.4 ^b	5.50	≥ 200.6 ^b	1	5.55	> 16.44 ^b	5.50	≥ 200.6 ^b
2	5.92	132.6	5.92	160.8	2	5.92	132.6	5.92	160.8
3	6.14	30.4	6.05	50.1	3	6.14	30.4	6.05	50.1
4	6.57	7.55	6.90	3.19	4	6.57	7.55	6.90	3.19
5	7.00	2.69	7.40	1.19	5	7.00	2.69	7.40	1.19
6	7.45	1.17	7.77	0.63	6	7.45	1.17	7.77	0.63
7	7.83	0.62	7.86	0.58	7	7.83	0.62	7.86	0.58
8	--	--	7.88	0.543	8	--	--	7.88	0.0543

^b significa la concentración teórica basada en el peso de la muestra. La solución indica claramente que todo el tartrato de brimonidina estaba disuelto. (folio 35, pág. 31 de WO0205822; folio 75, pág. 25 CO02-117251)

(Folio 202, pág. 25)

- El cambio del valor de solubilidad de 164.4^b a 16.44^b no es coherente, porque acorde con ^b este valor significa la concentración teórica y donde la solución estaba clara y el activo totalmente disuelto; adicionalmente, se observa en la tabla que a medida que aumenta el pH la solubilidad disminuye. Entonces, no es lógico que pase de 16.44 (pH 5.55, donde todo el activo estaba disuelto) a un valor mayor de 132.6 (pH 5.92).
- El cambio del valor de solubilidad de 0.543 a 0.0543 tampoco es coherente, porque aunque la disminución de la solubilidad es gradual con el aumento de pH, el cambio de solubilidad de 0.58 (pH 7.86) a 0.0543 (pH 7.88) es casi 10 veces menos, bastante diferente a la tendencia de cambio en solubilidad que se muestra en la tabla.

Por lo anterior y dado que el solicitante sólo indica que el cambio obedece a un error tipográfico en la descripción original sin dar otra explicación, no se acepta la nueva copia de la página 25 de la descripción y se realiza el estudio con el capítulo descriptivo (folios 51-79 y 88-89) como se radicó inicialmente.

- El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio (folio 204), que es aceptado por esta Oficina. Y expresa en cuanto a la falta de claridad y concisión del anterior capítulo reivindicatorio que:
- La expresión "cantidad efectiva para" es clara para una persona versada en la materia, ya que las proporciones del componente mejorador de solubilidad y del componente clorito son reveladas en las paginas 17-18 de la descripción (folio 197; pág. 1 de respuesta).

Dado que, se revisa la descripción que señala "la cantidad de componentes que mejoran la solubilidad no es de importancia crítica en las composiciones y es tan grande como sea necesaria para incrementar en al menos un poco la solubilidad del activo, estando entre (0,1-30)% o más de la composición" (folio 67; pág. 17) e indica que "los componentes preservantes son efectivos en concentraciones menores al 1% p/v" (folio 68; pág. 18); y teniendo en cuenta la observación del solicitante se concluye que las cantidades del componente mejorador de solubilidad y del preservante clorito no son características esenciales en la invención siempre y cuando sean efectivas.

- En cuanto al nivel inventivo el solicitante argumenta que la información de D1 y D2 no llevan a una persona versada en la materia a utilizar carboximetilcelulosa como componente mejorador de la solubilidad, puesto que:

- Menciona que no es claro si la composición 1 de D1 (que contiene 0,2% de tartrato de brimonidina, y 0,5% de carboximetilcelulosa junto con un preservante de tipo oxiclono y demás excipientes) es una solución o una suspensión, dado que D1 (pág. 17) señala que en la composición 2 (igual a la composición 1 mas 1% de ciclodextrina) la presencia de ciclodextrina es la que aumenta la solubilidad efectiva o aparente en agua del tartrato de brimonidina (folio 198; pág. 2 de respuesta).

Al respecto, se aclara que aunque D1 sólo señale que la ciclodextrina es la que aumenta la solubilidad del agente activo en la composición 2, sin hacer referencia al efecto mejorador de solubilidad del agente activo por parte de la carboximetilcelulosa en la composición 1 y sin mencionar si se logra o no una solución en la composición 1, no se puede desconocer que el efecto mejorador de solubilidad ya se presentaba porque es una característica intrínseca de la carboximetilcelulosa en medio acuoso, aun si no se alcanza a disolver todo el activo y la composición queda como una suspensión.

- Expresa que D2 señala que éteres de celulosa, incluyendo carboximetilcelulosa, incrementan la solubilidad de sustancias insolubles a concentraciones efectivas, ...y que esta información no llevaría a una persona versada en la materia a utilizar carboximetilcelulosa como componente mejorador de solubilidad en vista del sinnúmero de compuestos revelados en D2 (folios 198-199; pág. 2-3).

En referencia a lo anterior, se aclara que D2 señala que son preferibles los derivados de celulosa como carboximetilcelulosa (folio 145; pág. 9) entre los mejoradores de solubilidad señalados, usados en cantidades efectivas para proveer un aumento en la solubilidad de al menos (10-200)% (folio 146; pág. 11), incluso de 10-500% o más (folio 142; pág.3) del compuesto sustancialmente insoluble en medios acuosos (p. ej. fármacos para glaucoma, folio 142; pág. 4) tanto a pH's bajos como a pH's neutros (folio 191; pág.16); señalando especialmente, que las cantidades efectivas de los mejoradores de solubilidad se encuentran en concentraciones típicas de (0,1-25)% y preferiblemente de (0,1-2)% (folios 145; pág. 9).

Es decir que la información de D2 (carboximetilcelulosa en cantidad efectiva para solubilizar un agente activo ligeramente insoluble en medio acuoso) sí lleva al experto en la materia a modificar la composición de D1 (adecuando la cantidad del agente activo y de la carboximetilcelulosa) para lograr una composición de una solución (donde el agente activo está totalmente disuelto).

- Apunta adicionalmente, que D2 está dirigido a incrementar la solubilidad de compuestos en medios ácidos (pH menores a 5), mientras que las soluciones de la solicitud están entre pH 7-9 (folio 199; pág. 3).

Referente a lo anterior, se aclara que D2 señala que el incremento de solubilidad se presenta no sólo a pH's bajos sino también a pH's neutros (folio 191; pág. 16), lo que concuerda con la información de la gráfica 1 de la solicitud (folio 89; pág. 40) donde se observa que a pH's mayores a 7,5 no se logra obtener una solución con 0,16% del agente activo a ningún porcentaje de carboximetilcelulosa, es decir que la invención no se podría llevar a cabo en todo el rango de pH reivindicado.

- Expone que el problema técnico a solucionar en la solicitud no se limita a aspectos de solubilidad únicamente sino que también incluye aspectos de actividad terapéutica y que la información revelada en D1 y D2 no sugiere a una

213

persona versada en la materia que una solución que contenga 0,16% de tartrato de brimonidina sea efectiva para proveer un efecto terapéutico, ya que 0,16% es menor casi un 25% a la concentración de 0,2% de la solución oftálmica de tartrato de brimonidina conocida Alphagan, ... lo que se traduce en una mejora sustancial de un efecto de la misma índole y le concede nivel inventivo (folio 199; pág. 3 de respuesta).

Concerniente a lo anterior, se aclara primero, que existe incoherencia entre lo que expresa el solicitante y la materia que solicita, puesto que señala que la solución tiene una concentración efectiva de 0,16% de tartrato de brimonidina, pero reivindica una solución que contiene una concentración de hasta 0,16% de tartrato de brimonidina, lo que significa que se incluyen concentraciones menores a 0,16% que pueden no ser una concentración efectiva para la actividad terapéutica.

Segundo, se aclara que 0,16% de tartrato de brimonidina en la solución puede ser una concentración efectiva, puesto que ya es conocido por un experto en la materia que composiciones oftálmicamente aceptables de tartrato de brimonidina pueden contener este agente activo en el rango de concentraciones de (0,0001-1)%, más preferible de (0,05-0,5)% (EP0426390 publicado el 08-05-1991, folio 206; pág. 5); por ejemplo, se conoce que concentraciones de 0,08%, 0,2% y 0,5% de tartrato de brimonidina reducen significativamente el aumento de la presión intraocular (glaucoma) [artículo: Derick RJ, brimonidine tartrato: a one-month dose response study, Ophthalmology 104(1): 131-6, 1997; folio 207]. Lo que significa que el hecho de disminuir la concentración del agente activo a 0,16% no es una mejora sustancial que le conceda nivel inventivo a la solicitud.

6. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-8 (folio 205).

Bogotá, D.C.

CONCEPTO TECNICO No. 3205	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--