



No. 03-095323- -00011-0000

Fecha: 2007-10-02 15:47:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

307

Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 03.095.323

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Composiciones de Timolol y de
lípidos hipotensivos y los métodos para utilizarlas"

Solicitante: Allergan, Inc.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 235**DEL 05 DE JULIO DE 2007, OFICIO NO. 7923 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. El Examinador establece que las reivindicaciones 2 a 5 se relacionan con un efecto terapéutico relativo, lo cual no limita ni especifica las características técnicas de la composición que se pretende proteger.

De otra parte, el Examinador considera que la reivindicación 6 caracteriza una composición por su efecto farmacológico, lo cual no es correcto. Añade el Examinador que

“una composición farmacéutica se debe caracterizar por sus componentes específicos y la proporción de los mismos para que se puedan diferenciar claramente de aquellos que se encuentran en el estado de la técnica”.

1.2 Respuesta a las observaciones dirigidas a la solicitud de patente

Para atender a las observaciones del Examinador dirigidas a la solicitud, presento un nuevo capítulo reivindicatorio en donde se eliminaron las reivindicaciones 2 a 6.

Para que la anterior modificación surta efecto, adjunto un recibo de pago correspondiente a la tasa por solicitud de modificación para solicitud de patente en trámite.

2. NIVEL INVENTIVO

En la búsqueda de documentos realizada por el Examinador para determinar si la solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad, encontró la patente EP 0286903 (D1) “Uso de una prostaglandina en combinación con un agente bloqueador adrenérgico para la reducción de la presión intraocular”, que de acuerdo con el análisis del Examinador, afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

2.1. En concreto, el Examinador considera que:

“El documento EP-0286903 enseña un método y una composición que comprende la combinación de:

- *un bloqueador adrenérgico, como el maleato de Timolol y*
- *una prostaglandina o un derivado de esta.*

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer composiciones que comprenden Timolol y un prostaglandina para el tratamiento de la hipertensión ocular, es una derivación evidente del estado de la técnica, debido a que una persona versada en la materia tomaría las enseñanzas del documento citado y cambiaría las prostaglandinas usadas allí por las de la presente solicitud, esperando que dicha combinación serviría para el tratamiento de la hipertensión ocular.

Finalmente no se demuestran ventajas de las composiciones de la presente solicitud en comparación con las del estado de la técnica.”

3. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA PATENTABILIDAD DE LA PRESENTE INVENCION

Tal y como lo establece el artículo 18 de la Decisión 486, una invención cumple con el requisito de nivel inventivo cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Después de analizar las objeciones planteadas por el Examinador sobre la base de las enseñanzas reportadas en EP 0286903, considero que la presente invención goza del requisito de nivel inventivo según lo establece el artículo 18 por cuanto esta invención no es obvia ni evidente a la luz de las enseñanzas contenidas en el arte previo citado por el Examinador.

3.1. Objeto de la presente invención.

La presente invención comprende una composición que contiene un componente de Timolol y componentes lípidos hipotensores para tratar la hipertensión ocular. Las composiciones de la presente invención proporcionan una mejor reducción en la presión intraocular con las concentraciones reducidas de cada uno de estos materiales activos en relación con las composiciones similares, incluyendo solamente el componente de timolol o el componente hipotensor. Las concentraciones reducidas de los materiales activos en las presentes composiciones también reducen el número y/o la importancia de los efectos secundarios, en particular los efectos secundarios causados por el componente de timolol.

3.2. Consideraciones sobre las objeciones basadas en D1 (EP 0286903)

3.2.1. En general, el documento EP 0286903 describe el uso combinado de Timolol y una prostaglandina o un derivado de prostaglandina que es diferente a la de la presente invención, a una concentración menor de la que hubiera sido requerida si se usaran separadamente, con el propósito de reducir los efectos secundarios. En el documento EP 0286903 se muestra que los efectos secundarios de un compuesto serán reducidos cuando el compuesto se usa a una concentración baja, lo cual es completamente esperado y predecible por una persona de conocimiento medio en la materia.

300

0000 ;

3.2.2. Particularmente, tal como lo expone el Examinador, en EP 0286903 se muestra el uso de una composición que comprende un bloqueador beta-adrenérgico, como el Timolol y un éster isopropílico de $\text{PGF}_{2\alpha}$ para el tratamiento de la presión intraocular elevada. En la figuras 1 y 2 de la anterioridad se muestran los resultados de las pruebas utilizando una solución al 2% de Timolol y una combinación al 2% de solución con 0.5 g de éster isopropílico de $\text{PGF}_{2\alpha}$. Esta composición muestra que es efectiva para disminuir la presión intraocular más allá de los resultados reportados usando solamente Timolol.

3.2.3. De otra parte, en EP 0286903 se establece que *“por medio de utilizar una combinación de un agente bloqueador adrenérgico y una prostaglandina, cada uno en una concentración menor de la que se requeriría si se utilizara de manera separada en el tratamiento de la hipertensión ocular y glaucoma, se obtendría una reducción significativa en la ocurrencia de los efectos colaterales tales como molestia ocular, irritación, hiperemia conjuntival y respuesta cardiovascular”* Columna 3 (líneas 26 a 34).

3.2.4. Nada en esta referencia suministra evidencia suficiente que permita específicamente combinar Timolol y ciclopentano N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 4 α] (Lumigan®) a partir de las innumerables opciones de agentes reductores de presión intraocular disponibles en el estado de la técnica. De esta manera, esta referencia no brinda evidencia necesaria para una persona experta en la técnica pueda llegar a la combinación de estos dos componentes específicos que disminuyen la presión intraocular.

3.2.5. Más aún, en la presente invención la hiperemia (uno de los efectos secundarios del uso del Timolol) se reduce cuando los componentes Timolol y Lumigan® están presentes en la **misma concentración que cuando se administran de manera individual**. En otras palabras, se presenta mayor hiperemia cuando se aplica en el ojo Timolol como único agente activo a una concentración terapéuticamente efectiva, o ciclopentano N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 4 α] como único componente activo a una concentración terapéuticamente efectiva, que cuando estos dos agentes se combinan y se aplican al ojo **a la misma concentración que cuando son aplicados individualmente**. Estos resultados son completamente diferentes a los reportados en EP 0286903, donde se enseña que para reducir la hiperemia se deben aplicar los dos compuestos en cantidades menores a las concentraciones de aplicación cuando se entregan de manera independiente.

34

3.3. Declaración del Dr. June Chen Ph. D.

Adjunto al presente escrito la declaración del Dr. June Chen Ph. D. quien aparece como primer inventor en la presente solicitud de invención. Esta declaración fue presentada ante la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos bajo 37 CFR 1.132 para el trámite de esta misma solicitud en los Estados Unidos.

3.3.1. En la declaración del Dr. June Chen Ph. D., se describen los resultados de un estudio comparativo entre la administración separada y combinada de Timolol y Lumigan® que muestra inesperadamente incidencia reducida en la hiperemia conjuntival (19.3%) frente a la que se tiene cuando se hace la administración de los medicamentos cada uno por separado. (25.6%), mientras que se tiene una eficiencia idéntica o similar en la reducción de la presión intraocular (Ver la página 4 de la declaración). De acuerdo con la experiencia del Dr. Chen estos resultados son completamente inesperados.

3.3.2. En EP 0286903 la reducción de la hiperemia solo se hace en el contexto de tener los agentes en una combinación a una concentración menor a la que se usaría si se tuvieran que aplicar por separado. En consecuencia, dicha invención contenida en EP 0286903 lo que hace es reducir la concentración de los agentes para reducir los efectos secundarios.

3.3.3. Sin embargo, en la declaración del Dr. Chen es claro que la disminución significativa en la hiperemia se ve en comparación con a) una combinación que comprende 0.03% de Lumigan ® y 0.5% de maleato de timolol, y b) la aplicación concurrente de dos soluciones por separado, la primera conteniendo 0.03% de Lumigan®, y la otra conteniendo 0.5% de maleato de Timolol. De esta forma, contrario a la situación descrita en EP 0286903, la disminución en hiperemia descrita en la Declaración de Chen se vio cuando la concentración de cada uno de los agentes de la composición reclamada eran los mismos que se utilizaron cuando se aplicaron los agentes de manera separada. Estos resultados no pueden haber sido anticipados y son realmente sorprendentes.

3.4. Indicios de la existencia de nivel inventivo

En el manual para el examen de solicitudes de patentes de invención preparado por la Oficina internacional de la OMPI para las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la

Comunidad Andina, se establece en la página 81 que los indicios de existencia de nivel inventivo son:

- “- El carácter inesperado del resultado;*
- El hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;*
- La sorprendente sencillez de la solución propuesta;*
- El hecho de haber superado dificultades técnicas reales;*
- La originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y*
- El hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha.”*

La presente invención cumple con varios de los indicios para nivel inventivo propuestos por el Manual. En particular:

3.4.1. El resultado reportado por la presente invención es completamente inesperado puesto que se espera que con la utilización de los agentes activos en concentraciones iguales a aquellas utilizadas cuando se aplican por separado, se den mayores efectos secundarios por cuanto en efecto, se está aplicando más cantidad de combinación y es esperado que esto se traduzca en mayores efectos secundarios, y los resultados demuestran todo lo contrario. Tal y como se muestra en la descripción y la declaración del inventor Chen los efectos secundarios son menores.

3.4.2. De igual forma se superó un prejuicio anterior por cuanto, en EP 0286903 se indicaba que debería utilizarse menos concentración de los componentes activos para disminuir los efectos colaterales y esta invención supera este prejuicio por cuanto usa cantidades iguales a las utilizadas cuando se usan los componentes activos separadamente.

3.4.3. Sin lugar a dudas la solución propuesta por la solicitante es muy sencilla y cumple con los objetivos que se buscaban.

3.4.4. Con la combinación de la presente invención se superan las dificultades técnicas anteriores por cuanto se requería aplicar dosis farmacéuticamente activas de Lumigan® y de maleato de Timolol para el tratamiento de la hipertensión ocular, pero se tenía el gran inconveniente de los efectos colaterales, y mediante la presente invención se supera la dificultad

de administrar al paciente la cantidad que necesita para tratar su enfermedad con mínima incidencia de efectos colaterales.

3.4.5. La solución propuesta por el solicitante se parta de lo conocido en la técnica puesto que todo indicaba que se debían utilizar concentraciones bajas para evitar los efectos secundarios indeseados, y esta solución propone lo contrario, cumpliendo con el efectivo tratamiento del paciente y control de los efectos secundarios.

3.4.6. Indiscutiblemente la presente invención comprende una composición para el tratamiento de la presión intraocular que responde a una necesidad permanente y aún insatisfecha que era administrar el componente de timolol y el componente hipotensor en cantidades que fueran efectivas en el tratamiento del paciente y que a su vez no condujeran a efectos secundarios indeseados.

Finalmente, el Examinador se equivoca cuando establece que no se demuestran las ventajas de la composición en estudio, por cuanto en los ejemplos se hacen comparaciones del compuesto de la invención frente a otras tres composiciones que tienen uno de los materiales de la invención o ninguno, y se encuentra que la composición de la invención (composición 3) ofrece resultados sorprendentes en la reducción de presión intraocular media (IOP). De igual manera, y para atender la solicitud del Examinador, presento los resultados que reporta el Dr. Chen en su declaración, los cuales solicito sean incorporados a este trámite.

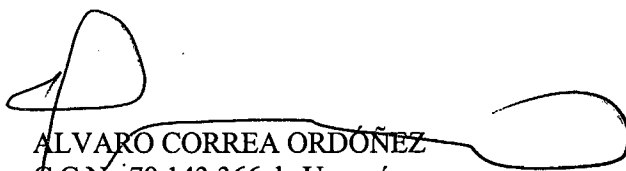
4. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las patentes paralelas de la presente invención presentadas en Australia (2002312221), México (247106), Nueva Zelanda (528998) y Singapur fueron otorgadas. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado
 Formulario de modificación
 Recibo
 Declaración del Dr. June Chen Ph.D. radicada bajo 37 CFR1.132

Atentamente,


ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

BOGLMS/BOGDMS-90249-V1-.DOC



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

000009

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE

☐

Corrección de Error Material

☐

Modificación de una solicitud *

②

SOLICITANTE

Nombre: Allergan, Inc

Dirección: 2525 Dupont Drive, California
92612, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366

TP 20.281

④

Numero de expediente

03.095.323



Descripción de la corrección o modificación solicitada El solicitante presenta nuevo
capitulo reivindicatorio para cumplir con los requisitos del
Examinador.

⑥

Comprobante de Pago No. 07-57808

Fecha 16-JUL-07

⑦

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

C.C. 79.143.366

T.P. 20.281

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

2000-F03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-095323- -00011-0000

Fecha: 2007-10-02 15:47:46 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

718

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 57,808
FECHA : JULIO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51180926	16/07/2007	42,977,000.00

***** CONCEPTO *****

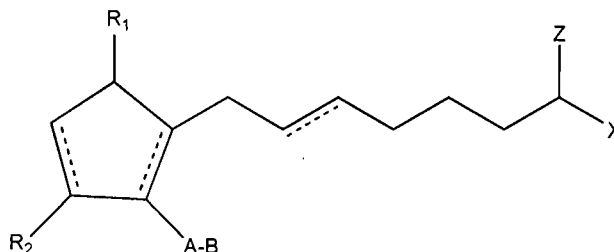
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

320

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un componente de timolol y un componente lípido hipotensor, dicho componente lípido hipotensor tiene la siguiente fórmula (I):



donde las uniones punteadas representan una unión única ó doble que puede estar en la configuración cis ó trans, A es un radical alquilenó ó alquenileno que tiene de dos a seis átomos de carbono, cuyo radical puede estar interrumpido por uno ó más radicales de óxido y substituido con uno ó más grupos hidroxí, oxo, alquiloxi ó alquilcarboxi donde dicho radical alquilo comprende desde uno a seis átomos de carbono; B es un radical cicloalquilo que tiene desde tres a siete átomos de carbono, ó un radical arilo, seleccionado del grupo que consiste de hidrocarbíl arilo y radicales eteroarilo que tienen desde cuatro a diez átomos de carbono donde el heteroátomo está seleccionado del grupo que consiste de átomos de nitrógeno, oxígeno, sulfuro; X es un radical seleccionado del grupo que consiste de -OR⁴ y -N(R⁴)₂ donde R⁴ está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, un radical alquilo inferior que tiene de uno a seis átomos de carbono,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^5-\text{C} \end{array} \text{ ó } \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^5-\text{O}-\text{C} \end{array}$$
 donde R^5 es un radical alquilo inferior que tiene desde uno a seis átomos de carbono; Z es un =O ó representa 2 radicales de hidrógeno; uno de R_1 y R_2 es =O, -OH ó un grupo -O(CO) R_6 , y el otro es un OH ó un O(CO) R_6 , ó R_1 es un =O y R_2 es H, donde R_6 es un grupo de hidrocarburos saturado ó no saturado acíclico que tiene desde 1 a 20 átomos de carbono, ó $(\text{CH}_2)_m\text{R}^7$ donde m es 0-10 ó un entero desde 1 a 10, y R^7 es un radical ciclalquilo que tiene desde tres a siete átomos de carbono, ó un hidrocarbilo arilo ó un radical heteroarilo, como se definiera anteriormente, ó una sal farmacéuticamente aceptable, siempre que, sin embargo, que cuando B no está substituido con un radical que contiene heteroátomo pendiente, y Z es un = O entonces X no es -OR⁴.

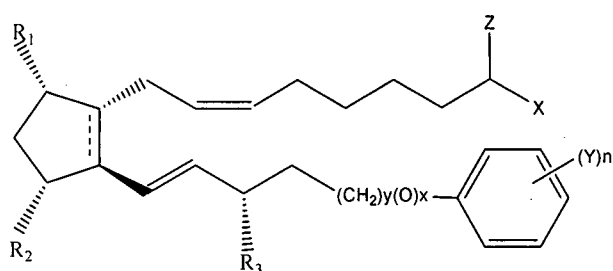
2. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1, caracterizada porque dicho componente de timolol comprende una sal ácida.

3. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1, caracterizada porque dicho componente de timolol comprende maleato de timolol.

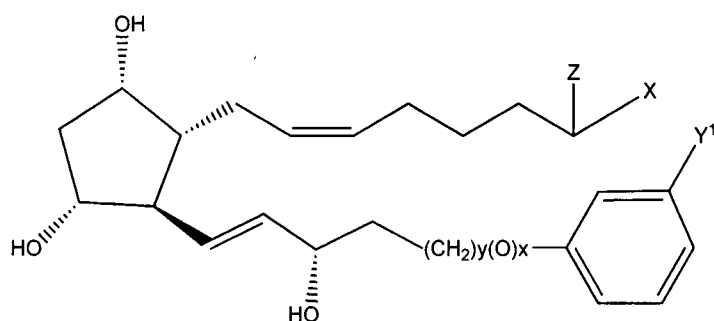
4. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1, caracterizada porque dicho componente de hipotensor lípido tiene la siguiente fórmula II:

313

6. La composición farmacéutica de la Reivindicación 5, caracterizada porque dicho componente lípido hipotensor se representa por la siguiente fórmula (IV)



7. La composición farmacéutica de la Reivindicación 6, caracterizada porque dicho componente lípido hipotensor tiene la siguiente fórmula (V)



donde Y^1 es Cl ó trifluorometilo y los ésteres 9- y/o 11- y/o 15, de los mismos.

8. La composición farmacéutica de la Reivindicación 7, caracterizada porque Z es $=O$ y X está seleccionada del grupo que consiste de NH_2 ó OCH_3 .

9. La composición farmacéutica de la Reivindicación 7, caracterizada porque Y es O, Z es =O y X está seleccionada del grupo que consiste de alcoxi y radicales amino.

10. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1, caracterizada porque dicho componente hipotensor lípido está seleccionado del grupo que consiste de:

ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano heptanamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano N, N-dimeetilheptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano heptenil metóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano heptenil etóxido-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-meta-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano heptenilamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-trifluorometilfenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano N-isopropil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano N-etil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano N-metil heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α];

ciclopentano heptenamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-4-m-clorofenoxi-1-trans-butenil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α]; y

ciclopentano heptenol-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenilpentil)-3,5-dihidroxi, [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

11. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1, caracterizada porque dicho componente lípido hipotensor comprende ciclopentano N-etil heptanamida-5-cis-2-(3 α -hidroxi-5-fenil-1-trans-pentenil)-3,5- dihidroxi [1 α , 2 β , 3 α , 5 α].

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of:
CHEN et al.

Serial No. 10/153,043

Dated: May 22, 2002

For: HYPOTENSIVE LIPID AND TIMOLOL
COMPOSITIONS AND METHODS OF
USING SAME

) Group Art Unit: 1614

) Examiner: Fay, Zohreh

CERTIFICATE OF FACSIMILE TRANSMISSION

I hereby certify that this paper for
Application Serial No. 10/153,043 is being
facsimile transmitted to the Patent and
Trademark Office fax number 703-822-9306
on the date shown below.

571-273-8300

Carlos A. Fisher
Carlos A. Fisher 9/9/05

DECLARATION UNDER 37 CFR 1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

I, June Chen Ph.D., declare as follows:

- 1) That I am an inventor in the above-identified application.
- 2) That a 3-week, multicenter, double masked, randomized, 3-arm study was conducted by Allergan, Inc. to evaluate the safety and efficacy of:
 - a) once daily (AM dosing) administration to 178 patients of a single solution containing 0.03% (w/v) of cyclopentane N-ethyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-dihydroxy [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] and 0.5% (w/v) timolol maleate (hereinafter "Combination Therapy");

- b) concurrent administration to 177 patients of 2 separate solutions, the first an ophthalmic solution containing 0.03% (w/v) of cyclopentane N-ethyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-dihydroxy [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] once daily (PM dosing) and a second solution containing 0.5% (w/v) timolol maleate BID (hereinafter referred to as "Concurrent Administration"); and
- c) once daily administration to 90 patients of an ophthalmic solution containing 0.03% (w/v) of cyclopentane N-ethyl heptenamide-5-cis-2-(3 α -hydroxy-5-phenyl-1-trans-pentenyl)-3,5-dihydroxy [1 α , 2 β , 3 α , 5 α] QD (PM dosing), hereinafter referred to as "Monotherapy Administration".
- 3) That the combination ophthalmic solution employed in (1) above is an embodiment of the compositions claimed in the above-identified application.
- 4) That all patients, including both the intent-to-treat (ITT) and per protocol (PP) populations, in the above-noted study had ocular hypertension or glaucoma and were naïve to any intraocular pressure (IOP) lowering treatment. Visits were scheduled at prestudy, Day 0 (Baseline) and Week 3. At baseline visits, IOP measurements were taken at Hour 0 (8 am), Hour 2, (10 am), and Hour 8 (4 pm). At Week 3 visits, IOP measurements were taken at Hour 0 (8 am; i.e., 12 hours after the evening or pm dose), Hour 2 (10 am; i.e., 2 hours after the morning or am dose), and Hour 8 (4 pm; i.e., 8 hours after the morning dose). The primary safety variable was incidence of adverse events. The clinical hypothesis was that the efficacy of the Combination Administration was not inferior to that of the Concurrent Administration as measured by mean IOP at each timepoint at Week 3. The Monotherapy Administration arm of

the study was included for validation of study outcomes only.

5) That the 445 patients were randomized and 96.6% (430/445) completed the study as planned, while 15/445 (3.4%) discontinued the study. Ocular adverse events were the leading causes of early study discontinuation, accounting for 3/178 (1.7%), 2/177 (1.1%) and 1/90 (1.1%) of the patients in the Combination Administration, Concurrent Administration and the Monotherapy Administration groups, respectively.

6) That the mean IOP values at Baseline and Week 3 are summarized as follows. Baseline IOPs were similar between treatment groups at Hour 0, at Hour 2 and at Hour 8. At Week 3, the mean IOP values in the Combination Administration and Concurrent Administration groups were similarly reduced relative to the corresponding baseline IOP values. Both the Combination Administration and the Concurrent Administration were effective in reducing IOP.

7) That the IOP results noted above were analyzed, using conventional statistical techniques. Based on this analysis, it was determined that, in terms of IOP reduction, the Combination Administration was non-inferior to the Concurrent Administration group at all three timepoints based on the non-inferiority margin of 1.5 mm Hg, and was non-inferior to the Concurrent Administration at Hour 8 based on the non-inferiority margin of 1.0 mm Hg. Thus, in the above-noted study, the Combination Administration and the Concurrent Administration had substantially similar efficacies in terms of reducing IOP.

8) That no serious adverse event was reported during the study. The most commonly reported adverse events were: conjunctival hyperemia (19.3%), burning sensation in eye (6.8%), stinging sensation eye, eye pruritus, visual disturbance and foreign body

sensation (each 3.4%) in the Combination Administration group; and conjunctival hyperemia (25.6%), burning sensation in eye (14.2%), stinging sensation eye (4.5%), and eye pruritus (3.4%) in the Concurrent Administration group. Incidence of overall adverse effects was lower in the Combination Administration Group than in the Concurrent Administration Group, but did not reach statistical significance.

9) That a key finding of the study was that the incidence of conjunctival hyperaemia was surprisingly lower in the Combination Administration group (19.3%) relative to the Concurrent Administration group (25.6%).

10) That the reduced incidence of adverse events or side effects, and in particular the reduced incidence of conjunctival hyperemia with the Combination Administration relative to the Concurrent Administration is unexpected and could not have been anticipated, particularly since the Combination Administration appears to have the same or similar IOP lowering efficacy to the Concurrent Administration.

11) That all statements made herein of her own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further, that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under §1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful statements may jeopardize the validity of the present application or any patent issuing thereon.

Respectfully submitted,

D-2974

5

21

June Chen
June Chen, Ph.D.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03 95323

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K 31/5575

Concepto Técnico No. 1872

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

- 1.1. Descripción: Folios 45 – 83
Folios 256 – 281 (modificaciones)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 320 - 325
- 1.3. Rta. del Solicitante: Folios 307 – 314 y 327 - 331
- 1.4. Prioridad: Presentada en Estados Unidos el 31.05.01, bajo el número 60/294845

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Composiciones de timolol y de lípido hipotensivas y los métodos para utilizarlas"

Según las reivindicaciones 1-11 se provee una composición farmacéutica que comprende un componente de timolol y un componente lípido hipotensor de fórmula (I), cuyos sustituyentes se revelan en la descripción. Dichas composiciones son utilizadas para tratar la hipertensión ocular.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una composición efectiva para el tratamiento de la hipertensión ocular con menos efectos secundarios que los conocidos en el estado de la técnica.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende timolol y un componente lípido hipotensor (prostaglandinas) de fórmula (I).

- Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/5575

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 31.05.01, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP 0286903	"Uso de una prostaglandina en combinación con un agente bloqueador adrenérgico para la reducción de la presión intraocular"	19.10.88

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

El documento EP 0286903 enseña un método y una composición que comprende la combinación de:

- Un bloqueador adrenérgico, como el maleato de timolol
- Una prostaglandina o un derivado de ésta.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proveer composiciones que comprenden timolol y una prostaglandina para el tratamiento de la hipertensión ocular, es una derivación evidente del estado de la técnica, debido a que una persona versada en la materia tomaría las enseñanzas del documento citado y cambiaría las prostaglandinas usadas allí por las de la presente solicitud, esperando que dicha combinación serviría para el tratamiento de la hipertensión ocular.

Finalmente no se demuestran ventajas de las composiciones de la presente solicitud en comparación con las del estado de la técnica.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0286903	1-11	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El señor solicitante en su respuesta dice que nada en D1 suministra evidencia suficiente que permita combinar timolol y lumigan y que la hiperemia se disminuye cuando los componentes están presentes en la misma concentración que cuando se administran de manera individual. Finalmente adjunta la declaración de uno de los inventores en donde se afirma lo anteriormente dicho.

En respuesta a los argumentos del solicitante, se le aclara que en los capítulos reivindicatorios presentados no se limitó la invención a timolol y lumigan, sino que se reivindica la composición de timolol y una prostaglandina, por lo tanto el argumento de que la combinación de timolol y lumigan no es sugerida, no es aplicable para la presente solicitud.

Adicionalmente a lo anterior, D1 enseña que las composiciones que contienen timolol y prostaglandinas son efectivas para reducir la presión intraocular del ojo y que presentan una reducción de los efectos secundarios como la hiperemia, por lo tanto, el resultado que se reclama como sorprendente, es decir la reducción de la hiperemia, realmente no lo es, ya que en el estado de la técnica ya se reportaba que la combinación de timolol y prostaglandinas reducía este efecto secundario.

En conclusión, la presente solicitud carece de nivel inventivo.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 - 11 (folios 320-325) de la presente solicitud.

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1872	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---