



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: EXPEDIENTE No. 12-122166

Solicitud de patente a nombre de
ALLERGAN, INC

Me refiero al Oficio No. 3384, notificado en el asunto de la referencia y al respecto me permito presentar el capítulo reivindicatorio modificado, compuesto de trece reivindicaciones, de acuerdo a las observaciones formuladas por el Examinador y que no implica ampliación a lo reivindicado inicialmente en la presente solicitud.

En cuanto a las excepciones de patentabilidad y de acuerdo a lo sugerido por el Examinador, las reivindicaciones originales 14 a 20 se han suprimido.

En el mismo orden en que han sido planteadas, los solicitantes desean manifestar lo siguiente en cuanto a las observaciones del Examinador.

De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D486, Art 22 PCT)

Con relación a la observación de la amplitud de la Reivindicación 2, se precisa que la reivindicación 2 tiene menos alcance que la reivindicación 1, ya que el tartrato de brimonidina es una sal **específica** de brimonidina y el maleato de timolol es una sal **específica** de timolol, mientras que la reivindicación 1 incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de brimonidina, timolol y bimatoprost, además de sus formas neutras (no salinas).

La expresión “*alrededor de*” en las reivindicaciones 5, 6 y 7 ha sido eliminada para atender los comentarios de ambigüedad y falta de claridad mencionadas en el Oficio 3384.

En atención a lo mencionado con relación a la reivindicación 11, ésta ha sido modificada y ahora divulga: *"La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que consta además de 0,005% p/v de cloruro de benzalconio."*

De esta manera, se superan las observaciones del Examinador en cuanto a las reivindicaciones se refiere.

Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

El capítulo reivindicatorio modificado es nuevo e inventivo sobre D1 (2009) y D2 (WO03/088973)

Según el Oficio 3384, el documento D1 falla en revelar la composición reclamada:

"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1 consiste en que la anterioridad no especifica que los tres fármacos se encuentren dentro de una sola composición."

Frente a esto el solicitante desea expresar que no es de ninguna manera obvio para una persona versada en la técnica la preparación de una combinación que comprende **tres** (3) ingredientes activos en **una** sola composición oftálmica, especialmente por las interacciones medicamentosas que pueden tener entre dichos principios activos.

Por ese motivo la formulación de dicha composición no es fácil de lograr, ni tampoco obvia a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 pues éstos se refieren a combinaciones de dos (2) agentes pero en ningún momento divulgan, enseñan o sugieren la **combinación de los tres (3) agentes activos acá reclamados**.

En muchos sentidos que el experto medio en la materia entenderá, la formulación de una composición con tres (3) ingredientes activos para uso diario es más exigente que la formulación de una composición de un (1) agente activo único o doble (2).

Formular una composición con tres ingredientes activos para uso diario plantea mayores desafíos que una composición de un agente activo único o un agente activo doble. El uso de cierto excipiente en composiciones de uno o dos agentes activos no instruye como formular una composición de tres componentes activos. Esta es una formulación mucho más complicada y por tanto los sistemas de excipientes de otras formulaciones no serán usados en forma idéntica en las formulaciones de tres principios activos.

En cuanto a la observación hecha en el Oficio 3384 (numeral 5) sobre el alcance de la materia reclamada en las reivindicaciones 1, 8 y 11, se deja de presente que al tratarse de **nuevas** composiciones que comprenden tres (3) principios activos no es imprescindible la acotación de las composiciones en el capítulo reivindicatorio pues no se habían divulgado previamente a la fecha de presentación de esta solicitud composiciones como las acá reclamadas.

Nivel inventivo de las composiciones reclamadas sobre D1 y D2

Como se puede ver en el documento D1, éste enseña una terapia complementaria de los compuestos reivindicados y no los compuestos en una combinación fija única o dosis.

D1 revela una comparación entre brimonidina vs. timolol y dorzolamida vs. timolol, y luego cada uno agregado a una monoterapia de bimatoprost, latanoprost o travoprost. Sin embargo, **los compuestos individuales no se**

administran juntos o incluso sucesivamente. Por lo tanto se considera que D1 no enseña o sugiere la combinación triple de las presentes reivindicaciones.

“Abstract - OBJECTIVE:

*Fixed combinations of 0.2% brimonidine-0.5% timolol and 2% dorzolamide-0.5% timolol are used to lower intraocular pressure (IOP). The objective of this study was to evaluate the IOP-lowering efficacy and ocular tolerability of **brimonidine-timolol** compared with **dorzolamide-timolol** when used as monotherapy or as adjunctive therapy to a prostaglandin analog (PGA) in patients with glaucoma or ocular hypertension.”*

Por supuesto, D1 enseña que pacientes que habían tomado una prostaglandina durante algún periodo de tiempo (la duración efectiva nunca se estipula) deben tomar entonces la combinación fija de **brimonidina - timolol** (o **dorzolamida- timolol**) conjuntamente con la prostaglandina para una disminución adicional de una presión intraocular (IOP) (página 1652). Lo cual no tiene ninguna incidencia sobre la combinación tripe reivindicada.

D1 enseña además en la sección “*Método*” que pacientes que tomaban una terapia concurrente de prostaglandina recibieron instrucciones de esperar por lo menos 10 minutos entre la instilación de fármaco del estudio (es decir, la combinación fija de dorzolamida-timolol o brimonidina-timolol) y la PGA (página 1647, columna izquierda, líneas 30-32). Lo anterior claramente es lejano de las enseñanzas de una combinación triple en una formulación única. En conclusión, una persona experta en el arte NO se vería motivada por D1 a preparar una combinación de **tres** agentes activos en una formulación única.

Como se puede ver, D2 enseña combinaciones fijas de brimonidina y timolol. Sin embargo, no hay nada en esta referencia que enseñe o sugiera agregar bimatoprost a la combinación:

20 The following example is a representative pharmaceutical composition of
the invention for topical use when indicated for treating glaucoma.

EXAMPLE I

 The combination of active pharmaceutical ingredients is as follows:
Brimonidine Tartrate 0.20 %(w/v) and Timolol Maleate 0.68 %(w/v)
25 (Equivalent to 0.50 %(w/v) timolol)

Además, no hay nada en D1 o D2 que sugiera combinar bimatoprost con brimonidina y timolol.

La combinación se aparta de las enseñanzas de la combinación fija de brimonidina, timolol y bimatoprost por pues en la Tabla en la Columna 7 de D2 se enseña de forma sorprendente que la combinación fija de brimonidina y timolol tiene **menos** efectos secundarios que la monoterapia de brimonidina, lo cual hace inventiva, efectiva y preferible a la combinación fija de brimonidina y timolol:

<u>Preferred Term</u>	<u>Combination</u> <u>N = 193</u>	<u>Brimonidine</u> <u>N = 196</u>	<u>Timolol</u> <u>N = 197</u>
burning sensation in eye	23 (11.9%)	11 (5.6%)	25 (12.7%)
conjunctival hyperemia	16 (8.3%)	23 (11.7%)	11 (5.6%)
stinging sensation eye	13 (6.7%)	4 (2.0%)	11 (5.6%)
infection (body as a whole)	11 (5.7%)	6 (3.1%)	8 (4.1%)
visual disturbance	6 (3.1%)	11 (5.6%)	3 (1.5%)
epiphora	5 (2.6%)	8 (4.1%)	3 (1.5%)
oral dryness	4 (2.1%)	19 (9.7%)	1 (0.5%)
eye pruritus	3 (1.6%)	13 (6.6%)	3 (1.5%)
allergic conjunctivitis	3 (1.6%)	7 (3.6%)	0 (0.0%)
asthenia	3 (1.6%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)
foreign body sensation	2 (1.0%)	10 (5.1%)	5 (2.5%)
conjunctival folliculosis	2 (1.0%)	9 (4.6%)	1 (0.5%)
somnolence	2 (1.0%)	7 (3.6%)	0 (0.0%)

Para el caso particular de la presente solicitud, vale recordar que el bimatoprost es bien conocido en el arte por causar hiperemia, un efecto secundario ocular, el cual es una de las desventajas conocidas de su uso (Honrubia et al., 2009) :

“Para llevar a cabo un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios (ECA) con el fin de evaluar el desarrollo de hiperemia conjuntival después de que el uso de latanoprost versus bimatoprost y travoprost, en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma. (...)

CONCLUSIONS: According to available data, the use of latanoprost is associated with a lower incidence of conjunctival hyperaemia when compared with travoprost and bimatoprost in the treatment of patients with ocular hypertension or glaucoma.”

En consecuencia, no existe razón por la cual una persona experta en arte tomaría una combinación fija de brimonidina y timolol - que según D1 es exitosa en controlar la presión intraocular con sorprendentemente pocos efectos secundarios - y agregar un tercer compuesto conocido por ocasionar efectos secundarios tales como hiperemia. Claramente, no habría motivación de hacerlo.

De hecho, no hay motivación para añadir algún agente activo adicional a las composiciones enseñadas por D2 pues allí se divulga que la combinación de brimonidina/timolol controla adecuadamente la presión intraocular (IOP) con pocos efectos secundarios.

Por demás, tal como la precisa la presente solicitud, la combinación triple de bimatoprost, brimonidina y timolol tiene como resultado una eficacia y/o tolerabilidad superiores.

Ninguna de las referencias citadas insinúa que esta eficacia y/o tolerabilidad superiores pueden lograrse por las composiciones reivindicadas. Este resultado es completamente inesperado

Finalmente, el Examinador no ha considerado la dificultad en formular una formulación de combinación triple en un solo frasco. Por ejemplo, cada activo es soluble a un pH diferente, algunos de los activos son conocidos por formar iones contrarios, y excipientes conocidos pueden ser incompatibles en una combinación triple de las relaciones enseñadas en las formulaciones de agente activo mono y dual del arte previo.

¹ Br J Ophthalmol. 2009 Mar;93(3):316-21, doi: 10.1136/bjo.2007.135111, E-pub 2008 Nov 19.

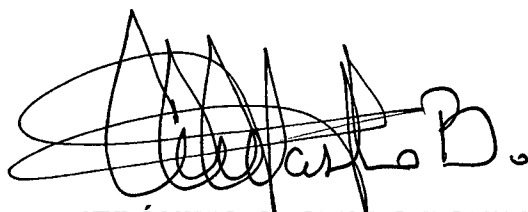
Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. Honorubia F, García-Sánchez J, Polo V, de la Casa JM, Soto J.

Por las razones expuestas, la combinación reivindicada es inventiva sobre las referencias citadas.

En los términos anteriores doy respuesta al requerimiento del oficio 3384 notificado en la presente solicitud de patente.

Presento el recibo No. Por concepto de las tres reivindicaciones adicionales.

Atentamente,



JERÓNIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P 104167 C.S. Judicatura

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

- 1) Una composición farmacéutica para reducir la presión intraocular en un paciente que padece presión intraocular elevada que comprende bimatoprost, brimonidina y timolol.
- 2) La composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde la brimonidina es tartrato de brimonidina y el timolol es maleato de timolol.
- 3) La composición farmacéutica de la reivindicación 2 que comprende adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso.
- 4) La composición farmacéutica de la reivindicación 3 que comprende adicionalmente cloruro de benzalconio.
- 5) La composición farmacéutica de la reivindicación 2 que comprende bimatoprost al 0.01% p/v, tartrato de brimonidina al 0.015% p/v y maleato de timolol al 0.68% p/v.
- 6) La composición farmacéutica de la reivindicación 5 que comprende adicionalmente heptahidrato dibásico de fosfato sódico al 1,5% p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0.025% p/v y cloruro de sodio al 0.35% p/v.
- 7) La composición farmacéutica de la reivindicación 6 que además comprende cloruro de benzalconio al 0.005% p/v.
- 8) Una composición farmacéutica que consiste esencialmente en bimatoprost, tartrato de brimonidina, maleato de timolol, heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso.
- 9) La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que además comprende cloruro de benzalconio.
- 10) La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende bimatoprost al 0.01% p/v, tartrato de brimonidina al 0.15% p/v, maleato de timolol al 0.68% p/v, heptahidrato dibásico de fosfato sódico al 1,5% p/v, monohidrato de ácido cítrico al 0.025% p/v y cloruro de sodio al 0.35% p/v.
- 11) La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que consta además de 0,005% p/v de cloruro de benzalconio.
- 12) La composición farmacéutica de la reivindicación 8, donde dicha composición consiste en bimatoprost, tartrato de brimonidina, maleato de timolol, heptahidrato dibásico de fosfato sódico, monohidrato de ácido cítrico, cloruro de sodio e hidróxido de sodio en un portador acuoso.
- 13) La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que consiste adicionalmente en cloruro de benzalconio.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

9

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0080221

Bogotá D.C., Julio 29 de 2014 - 16:10:52

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS

NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	686794986	29/07/2014	2.533.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
3 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	93.000.00
				\$93.000.00
			=====	

SON: **NOVENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122166- -00010-0000

Fecha: 2014-07-29 16:16:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

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

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

Julio 29 de 2014 - 16:10:53