

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Superintendente

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-122629- -00012-0000

Fecha: 2012-08-03 16:43:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 18

Trámite: 011 Evento : 378 Actuación: 412

Referencia

Expediente No. 07122629

Asunto

Solicitud de Patente:

**UTILIZACIÓN DE LA AZITROMICINA PARA LA
FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE
TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES**

Solicitante

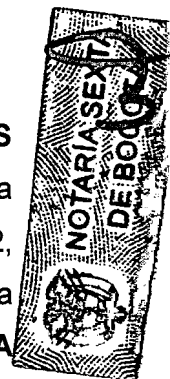
LABORATOIRES THEA

Fecha de solicitud

20 de noviembre de 2007

1. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **LABORATOIRES THEA** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **40737** del 28 de junio de 2012, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**UTILIZACIÓN DE LA AZITROMICINA PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES**" a favor de **LABORATOIRES THEA**.



2. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **40737** del 28 de junio de 2012, fue notificada mediante edicto No. **20103** desfijado el veintisiete (27) de julio de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el tres (3) de agosto de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

NIT. 860.041.367-3



3. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1. Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

*“Negar el privilegio de patente para la invención **“UTILIZACIÓN DE LA AZITROMICINA PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES”***

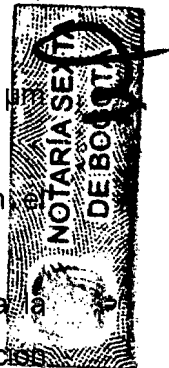
3.2. En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1. Las características esenciales de la composición de la reivindicación 6 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual da a conocer un método para preparar una composición oftálmica al 1% y al 1.5% en presentación de unidosis sin la presencia de un conservante, el cual consiste en:

- a) calentar a 70°C una masa de triglicéridos de 98% del peso de la composición
- b) disolver el polvo de azitromicina en los triglicéridos de cadena lineal mediante cadena lineal media
- c) la solución obtenida es filtrada en un entorno estéril usando un filtro de 0.2 μ m de malla de una membrana de polietersulfona.

En consecuencia, la reivindicación 6 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

3.2.2. Los documentos D1 y D2 son el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 divulga una composición farmacéutica de dosis unitaria para el tratamiento de infecciones oculares en concentraciones del 07% (sic) al 2% preferiblemente del 1 al 1,5% esencialmente de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal media, en particular ácido caprílico y ácido cáprico y que no contienen componentes adicionales, entre otros como un conservante. Adicionalmente este documento también enseña que el vehículo oleoso conformado por los aceites vegetales (triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media) presenta muchas ventajas en cuanto a que evita reacciones de irritación, facilita la disolución del principio activo y no se requiere de conservantes en la composición. Asimismo se menciona que dichos





triglicéridos son seguros de acuerdo a los estándares definidos por la farmacopea europea con un porcentaje de por lo menos 95% de triglicéridos de ácidos caprílico y cáprico.

La diferencia entre la composición reivindicada y la conocida en D1 consiste en que la proporción de ácido caprílico y ácido cáprico dentro del vehículo oleoso de dicha composición, es de 50 a 65% para el primero y de 30 a 45% para el segundo.

No obstante esta diferencia, no existe evidencia de ninguna ventaja técnica respecto a las composiciones conocidas. Además, en el capítulo reivindicatorio no se establecen específicamente las proporciones de dichos ácidos sino que por el contrario solo se divulga que está presente una masa de TCM como vehículo, el cual corresponde a la definición de la monografía de la farmacopea europea para un ácido graso refinado al 95% tal como se especifica en D1.

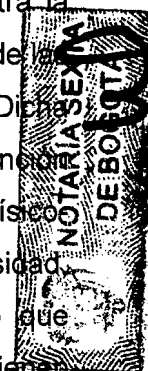
Por lo anterior, el problema técnico objetivo se puede formular así: ¿Cómo obtener composiciones alternativas, a las divulgadas en D1, cuyo vehículo oleoso contenga entre de 50 a 65% de ácido caprílico y de 30 a 45% de ácido cáprico?

Por otro lado, D2 se refiere a la caracterización de los diferentes tipos de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal de longitud media y muestra la presencia de diferentes tipos de triglicéridos de cadena lineal media 3, en donde las proporciones de estos pueden variar dependiendo del tipo de exacción. Dicha anterioridad establece que depende del tipo de planta y del proceso de obtención de los triglicéridos pueden obtenerse vehículos con diferentes características físicas y químicas como son: valores de yodo, color, índice de saponificación, viscosidad, índice de refracción y diferentes proporciones de triglicéridos; mostrando que dependiendo de la aplicación industrial y de los parámetros deseados se obtienen diferentes tipo de MCT con diferentes marcas registradas.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, de acuerdo con lo divulgado en D1 y a la posibilidad de variación de la proporción de triglicéridos divulgada en D2, estaría motivada para obtener una composición oftálmica de (...) (sic) inventivo.

3.2.3. Las reivindicaciones 2 a 5 no mencionan características inventivas adicionales y tampoco pueden ser consideradas inventivas.

3.2.4. En relación a los argumentos presentados por el solicitante, las características técnicas esenciales de la invención son dihidrato de azitromicina





(1%-2%), vehículo líquido oleoso 50 a 65% de ácido caprílico y 30 a 45% de ácido cáprico que no contiene conservante y el régimen de administración no corresponde a una característica técnica esencial de la composición. Además, las composiciones de D1 sí son soluciones líquidas oleosas, la azitromicina dihidrato sí está en un vehículo líquido oleoso que consiste esencialmente de triglicéridos de ácidos grasos de cadena lineal media, en particular ácido caprílico y ácido cáprico, sin la presencia de componentes adicionales entre otros como un conservante.

3.2.5. También allí se revela que con dichas composiciones ya se evitaban los inconvenientes como los riesgos de irritación de la membrana mucosa de los ojos y de la córnea.

Respecto de D2 dicho documento no enseña composiciones de azitromicina pero sí revela vehículos oleosos como el divulgado.

Tomando en cuenta las enseñanzas de D1 y D2, el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

4. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

Petición Principal:

4.1.1. Revocar la Resolución No. **40737** del 28 de junio de 2012.

4.1.2. Conceder el privilegio de patente de invención (reivindicaciones 1 a 6) para la invención: **“UTILIZACIÓN DE LA AZITROMICINA PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES”** a favor de **LABORATORIOS THEA**.

Petición Subsidiaria:

4.1.3. Revocar la Resolución No. **40737** del 28 de junio de 2012.





- 4.1.4. Conceder el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones 1 a 5 para la invención: "UTILIZACIÓN DE LA AZITROMICINA PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES" a favor de LABORATORIOS THEA.

5. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

5.1. Sobre la novedad de la solicitud

5.1.1. Análisis de Novedad de acuerdo a los parámetros establecidos por la Normatividad Andina.

El Tribunal Andino de Justicia se refiere a la forma de evaluar Novedad en la Interpretación Prejudicial 36-IP-2010 en los siguientes términos:

"(...) De la novedad de la invención:

El artículo 16 de la Decisión 486 dice: "Una invención se considerará nueva cuando no se está comprendida en el estado de la técnica". En el ordenamiento jurídico comunitario andino, la novedad que se predica de los inventos debe ser absoluta o universal, esto es, en relación con el estado de la técnica a nivel mundial.

(...) El Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, determinó ciertos criterios que conviene transcribir:

(...) Una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa.

En el caso de rangos, la novedad se destruye si en el estado de la técnica existen ejemplos contenidos en dicho rango. Así por ejemplo, si la solicitud reivindica un proceso entre 120 y 150 grados y el estado



de la técnica describe el mismo proceso a 130 grados, no habría novedad.”

(Resaltado nuestro)

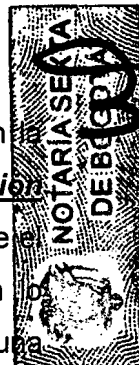


5.1.2. La presente solicitud sí tiene novedad

Los argumentos que esgrime el Señor Examinador van en contravía de lo que dicta el Tribunal Andino. Nótese que lo reivindicado refiere una masa de la cadena lineal de triglicéridos de ácidos grasos al 98% (descripción específica del invento) y la novedad se destruiría en este caso sólo sí el antecedente D1 señala explícitamente una masa de cadena lineal al 98%. Recuérdese que una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa.

Al observar lo relacionado en D1, se encuentra que dicha masa de la cadena lineal de triglicéridos de ácidos grasos debe ser de al menos 80% y preferiblemente de al menos 95%; es decir, están manejando intervalos amplios. Obsérvese que la presente solicitud en su reivindicación 6 refiere que dicha proporción es exactamente 98%.

De lo anterior se tiene que el antecedente D1 es más general que lo referido en la reivindicación 6 que es muy específica y teniendo en cuenta que una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa, resulta en que el Señor Examinador no podía negar por novedad la reivindicación 6 con base en lo encontrado en el antecedente D1, pues precisamente dicho porcentaje preciso es una característica técnica esencial de la presente invención.



5.1.3. Conclusión: La presente solicitud sí tiene novedad

Por consiguiente, la reivindicación 6 es nueva de acuerdo a lo señalado por el Tribunal Andino, norma que es de obligatorio cumplimiento para los países que se rigen por la Decisión 486, dado que el antecedente señala una descripción general de la invención que no puede afectar por novedad las características específicas de la presente solicitud.

5.2. Sobre el nivel inventivo de la solicitud

5.2.1. Análisis de Nivel Inventivo de acuerdo a los parámetros establecidos por la Normatividad Andina.



El Tribunal Andino de Justicia se refiere a la forma de evaluar Novedad en la Interpretación Prejudicial 36-IP-2010 en los siguientes términos:

Ahora bien, para los efectos del artículo 18 de la Decisión 486 resulta pertinente definir qué se entiende por “obvio” y por “evidente” y, en consecuencia, determinar qué se debe entender por nivel inventivo. Lo obvio es “que se encuentra o pone delante de los ojos; muy claro o que no tiene dificultad. Mientras que lo evidente “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar”. Como se deduce, algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

*(...)El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención **debe probarse** a partir del estado de la técnica. Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, **hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica.***



*(...)Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al **método problema-solución.***

Para ello deben cumplirse las siguientes etapas:

- identificación del estado de la técnica más cercano;
- identificación de las **características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad;** y
- **definición del problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano.**

La pregunta es **¿qué problema resuelven las diferencias técnicas entre la invención y el estado de la técnica más cercano?**

Dichas diferencias, en términos de características técnicas, entre la invención y el estado de la técnica más cercano representan la solución al problema técnico en cuestión. Se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente.

(...) **La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es).**

Una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto, no debe extraerse ni interpretarse fuera de éste. Es decir, que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos.

Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención.

La invención reivindicada tiene que considerarse en su conjunto. Si consiste en una combinación de elementos no es válido argumentar que cada uno por separado es obvio, pues la invención puede estar en la relación (carácter técnico) entre ellos. La excepción a esta regla es el caso de yuxtaposición en el que los elementos se combinan sin que haya relación técnica entre las distintas características.

Una composición novedosa de AB donde A y B son conocidos de manera independiente, será inventiva si existe un efecto inesperado. Si el efecto se reduce a la suma de los efectos de A y B, no habrá nivel inventivo.

En resumen, el examinador debe plantearse las siguientes preguntas:



- ¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?;
- ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica: y
- ¿de prever el resultado?

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo.



5.2.2. Del incorrecto análisis de nivel inventivo por parte del Señor Examinador

Los argumentos que esgrime el Señor Examinador van en contravía de lo que dicta el Tribunal Andino.

5.2.2.1. Nótese que el Señor Examinador refiere que la diferencia entre la composición reivindicada y la conocida en D1 radica en las proporciones de ácido caprílico y ácido cáprico.

5.2.2.2. El Señor Examinador afirma que “no obstante esta diferencia, no existe evidencia de ninguna ventaja técnica respecto a las composiciones conocidas”. Aquí el Señor Examinador realiza varias acciones que el Tribunal Andino dicta no se deben hacer:

- **La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo.**
- **El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica. El Señor Examinador no lo prueba y se queda en las apreciaciones personales**
- **Hay que determinar si se carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica. El examinador sólo establece las diferencias y no prueba con un silogismo claro el por qué de la falta de altura inventiva.**
- **Una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto, no debe extraerse ni interpretarse fuera de éste. Es**



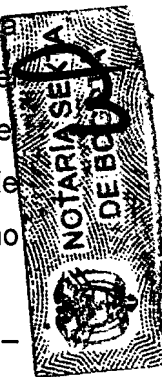
incoherente e inaceptable que el Señor Examinador determine que la proporción de ácidos que no está en D1 puede obtenerse directamente del documento D2, documento que está fuera del contexto y que refiere composiciones y procesos genéricos de triglicéridos de cadena lineal media y que no se refiere de manera puntual y específica a composiciones que busquen solucionar el problema específico desarrollado

- **La invención reivindicada tiene que considerarse en su conjunto.** Si consiste en una combinación de elementos **no es válido argumentar que cada uno por separado es obvio, pues la invención puede estar en la relación (carácter técnico) entre ellos.** El Señor Examinador no estableció cómo la diferencia entre el antecedente y lo reivindicado no resulta inventiva; muy al contrario, demostraremos como la relación técnica de estas composiciones es lo que le da la altura inventiva a la presente solicitud.
- Una composición novedosa de AB donde A y B son conocidos de manera independiente, **será inventiva si existe un efecto inesperado.** Si el efecto se reduce a la suma de los efectos de A y B, no habrá nivel inventivo. El Señor Examinador en ningún momento hace la evaluación de efectos inesperados y se limita a un escueta apreciación personal: "no existe evidencia de ninguna ventaja técnica"

5.2.2.3. El Señor Examinador no empleó correctamente el método problema – solución.

Nótese que el mencionado método refiere que se debe identificar el estado de la técnica más cercano; identificar las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y definir del problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano. La pregunta que debió hacerse el examinador es ¿qué problema resuelven las diferencias técnicas entre la invención y el estado de la técnica más cercano?

Nótese que está pregunta nunca se la hace el Examinador. La pregunta que se hace, y que según él es el problema técnico objetivo, es ¿Cómo obtener composiciones alternativas a las divulgadas en D1 cuyo vehículo oleoso contenga entre 50 y 60% de ácido caprílico y 30 a 45% de ácido cáprico? La pregunta nada tiene que ver con el problema que resuelven las



diferencias técnicas. Aún más, el Tribunal es claro en advertir que **se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente**; obsérvese que lo que no se debe hacer es lo primero que hace el Señor Examinador.

Por consiguiente es totalmente inaceptable el examen que hace el Señor Examinador.

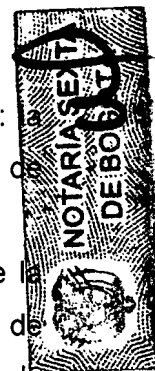
Las evidentes fallas en el análisis de nivel inventivo resultan importantes teniendo en cuenta que las directrices dadas al respecto por el Tribunal de Justicia con base en la interpretación de las normas comunitarias constituyen los derroteros que deben llevarse a cabo al momento de este examen. De esta manera no respetar estos pasos o derroteros constituye violación del debido proceso al que tiene derecho mi representada y por ende, vicia de nulidad *per se* la resolución acá impugnada.



5.2.3. **La presente solicitud sí tiene nivel inventivo**

5.2.3.1. Considérese la misma diferencia señalada por el Señor Examinador: la composición reivindicada y la conocida en D1 radica en las proporciones de ácido caprílico y ácido cáprico.

5.2.3.2. Según el método problema solución, se ha identificado el estado de la técnica más cercano (D1); se han identificado las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad (proporción de ácidos); la definición del problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano sería ¿cómo proporcionar azitromicina a un ojo afectado de forma tal que no sea irritante a dicho ojo? El problema que resuelve las diferencias técnicas encontradas entre la invención y el estado de la técnica más cercano es precisamente dicha irritación. **Dicho problema se resuelve con rangos muy específicos de ácido cáprico y ácido caprílico (ver página 4 de la descripción).** Nótese que ***en el estado de la técnica en su conjunto NO existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es).***



En consecuencia es claro que la presente solicitud SÍ TIENE NIVEL INVENTIVO

5.2.3.3. Nótese que el Tribunal da otras pautas sobre cómo evaluar el nivel inventivo: una composición novedosa de AB donde A y B son conocidos de manera independiente, será inventiva si existe un efecto inesperado. Si el efecto se reduce a la suma de los efectos de A y B, no habrá nivel inventivo. En el presente caso es claro que EXISTE UN EFECTO INESPERADO, ya que además de ser una composición eficaz en el tratamiento objetivo, no es irritante para el ojo. Nótese que esto permite su uso en infantes de una manera que antes no se había logrado. Nos permitimos anexar reportes de los ensayos realizados que demuestran este hecho.



5.2.3.4. El Tribunal también afirma que el examinador debe plantearse las siguientes preguntas: ¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?; ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica; y ¿de prever el resultado? Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo.

En la presente solicitud un técnico con conocimientos medios en la materia estaba en condiciones de plantearse el problema, pero no de resolverlo en la forma en que se reivindica, esto es, con las composiciones como se refieren; dicho técnico tampoco estaba en condiciones de prever el resultado. Por consiguiente, se demuestra aún más que la presente solicitud sí tiene nivel inventivo.



5.2.4. Conclusión: La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Por consiguiente, todo el capítulo reivindicatorio posee nivel inventivo de acuerdo a lo señalado por el Tribunal Andino, norma que es de obligatorio cumplimiento para los países que se rigen por la Decisión 486, dado que no se deriva de manera evidente del

estado de la técnica, ni resulta obvia para una persona entendida o versada en la materia.

5.3. Sobre el merecimiento de la patente

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud, compuesta por la invención de producto y de método, cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:



6. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

Petición Principal:

- 6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **40737** del 28 de junio de 2012, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.
- 6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: **"UTILIZACIÓN DE LA AZITROMICINA PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES"** a favor de **LABORATORIES THEA**



Petición Subsidiaria:

- 6.2.1. Revocar la Resolución No. **40737** del 28 de junio de 2012.
- 6.2.2. Conceder el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones 1 a 5, para la invención: **"UTILIZACIÓN DE LA AZITROMICINA PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OCULARES"** a favor de **LABORATORIOS THEA**.

7. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

LABORATORIES THEA
12 Rue Louis Biéroit
Zone industrielle du Brézet
63100 Clermont Ferrand
Francia

8. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-16189-841-001-4

RBL\RBL\ID-222704\WPC16189

No. M-2012-222704\RBL



14
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante el 03 AGO 2012
NOTARIO SEXTO (E) DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ D.C.
Compresario (cra)
Almendra Suárez
del Vago
31456348
707 23155
Y de cinco (5) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Almendra Suárez
TP # 23155 CSJ



APPENDIX : Trials Report

The natural history of trachoma usually includes an inflammatory stage during childhood, with the formation of characteristic lymphoid follicles and diffuse infiltration with papillae in the conjunctiva. Chronic inflammation may result in conjunctival scars, which, in turn, may lead to trichiasis and corneal complications in older children and adults and finally to blindness.

Trachoma is graduated according to the simplified grading system of trachoma of WHO (World Health Organisation). It is based on the presence of the characteristic follicles of trachoma. Two forms of trachoma are used to estimate prevalence : Trachomatous inflammation follicular (TF) and Trachomatous inflammation follicular intense (TF/TI). This last form is related to presence of follicles and an intense inflammation.

1/ Explanatory Clinical trials

Hereafter are presented clinical trials related to the invention with treatments for 2 or 3 days:

Clinical trials were carried out with 442 children of 1 – 10 years old, all suffering of active trachoma (trachomatous inflammation – follicular more or less intense) in at least one eye. Trachoma was graduated according to the simplified grading system of trachoma of WHO.

Children were treated with eye-drop solution of azithromycin/MCT at 1.5 % of azithromycin dihydrate (as described in Example 1 of the description of the patent: application), contained in one-single-dose bottle - (provided by Laboratoires THEA). There were two groups of children :

- Group I : treated with the said eye-drop solution of azithromycin/MCT : one drop was instilled into each eye, twice a day, for 2 days.
- Group II : treated with the said eye-drop solution of azithromycin/MCT : one drop was instilled into each eye , twice a day, for 3 days.

Children were examined after the administration of the treatment: 2 months later, the cure rate was above 90% (93 % in group I, 96,3 % in group II).

In conclusion, the therapeutic efficiency of topical treatments with the eye drop of azithromycin/MCT for 2 or 3 days against trachoma is confirmed. Furthermore, results of the treatment of 2 days or 3 days are equivalent.

2/ Campaigns of mass treatment in Cameroon

Despite good results for a 2 days treatment, a treatment with the eye-drop for 3 days was preferred to a treatment for 2 days in campaigns of mass treatment because it is more safe against omission by the person to treat, specifically in countries with hyperendemic trachoma and additionally with poor health education.

Hereafter are results of prevalence studies in connection with campaigns of treatment of all population (120 000 people) of the district of Kolofota carried out yearly during three years (2008, 2009, 2010). Each person was treated with the eye-drop solution of azithromycin/MCT at 1.5 % of azithromycin dihydrate (as described in Example 1 of the description of the patent application), contained in one-single-dose bottle - (provided by Laboratoires THEA). One drop was instilled into each eye, twice a day, for 3 days.

To assess the efficacy of treatment on the prevalence of active trachoma, three epidemiological studies were conducted on a representative sample of children aged between 1 and 10 years. Prevalence studies were carried out according to the standard WHO protocol (1), in the beginning of year, just before each annual treatment.

An additional prevalence survey was done recently (January 2011), one year after the last treatment carried out in 2010. This last prevalence survey was carried out according to a method based on a method used for quality assurance (2). Their results are presented in the following table :

	TF (Trachomatous inflammation – follicular without intense inflammation)	TF/TI (Trachomatous inflammation – follicular with intense inflammation)	TF + (TF/TI) (Total of trachomatous inflammation – follicular)
1 st prevalence study - 2008	24 % (95%CI : 20.7-27.5)	7,5 % (95%CI : 5.7-10.0)	31,5 % (95%CI : 26.4-37.5)
2 nd prevalence study - 2009	5,8 % (95%CI : 4.1-8.0)	0,5 % (95%CI : 0.13-1.6)	6,3 % (95%CI : 4.5-8.6)
3rd prevalence study - 2010	3,1 % (95%CI : 2.0-4.9)	0 % (95%CI : 0.0-0.8)	3,1 % (95%CI : 2.0-4.9)
Prevalence survey - 2011	2,8 % (95%CI : 2.0-4.9)	0,2 % (95%CI : 0.0-0.8)	3,0 % (95%CI : 2.0-4.9)

The prevalence of active forms of trachoma (TF + TF/TI) dropped from 31.5% (95%CI 26.4-37.5) before treatment to 6.3% (95%CI 4.1-9.6) one year after first treatment; a reduction of nearly 80%. One year after the second treatment, the prevalence decreased to 3.1% (95%CI 2.0–4.9), a total reduction of 90%.

These prevalence studies confirm the efficiency of eye drop solution of azithromycin/MCT against trachoma. After two annual treatments, the prevalence is under 5 %, which is the level to consider trachoma as eliminated (no more transmission) according to WHO (3).

Furthermore, the prevalence of TF/TI decreased from 7.5% (95%CI 5.7-10) before treatment to 0% after two annual treatments (0.5% after 1st treatment and 0% after second one). The fact that there was no more grade of severe inflammation is a very

important result. Indeed inflammation of eye makes easier re-infections by *Chlamydiae*.
Trachomatis and chronic re-infections can conduct to blindness.

According to the last prevalence survey, the prevalence rate is maintained at a low level, there is no re-increase of trachoma infection.