

Doctor
José Luis Salazar
Director de Nuevas Creaciones (C)
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-083073- -00010-0000

Fecha: 2015-09-10 11:14:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 19

Referencia: Expediente No. 14.083.073

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Una composición que comprende un agonista del receptor muscarínico M3 de acetilcolina y un agonista estimulante alfa que tiene un grupo imidazolina".

Solicitante: Allergan, Inc.

MEMORIAL DE COMPLEMENTACIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad en referencia, manifiesto lo siguiente:

Dando alcance a mi escrito presentado el día 20 de Agosto de 2015, bajo el número de radicación 14.083.073-00008, donde se dio respuesta al auto notificado por fijación en lista No. 14 del 7 de Abril de 2015, me permito adjuntar declaraciones del inventor Dr. Juan Carlos Abad de la presente solicitud de patente donde se evidencia la patentabilidad y se muestra los resultados sorprendentes e inesperados de la solicitud en estudio.

Atentamente,


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

Anexo: -Declaraciones del Dr. Juan Carlos Abad
-Traducción al castellano

Solicitud de patente Núm. 14.083.073

Titulada: "Composiciones y métodos para el tratamiento de la presbicia, la hipermetropía leve, y el astigmatismo irregular".

Solicitante: Allergan, Inc.

PROPÓSITO DE LA DECLARACIÓN

1. Esta declaración es para establecer evidencia de la patentabilidad de una o más reivindicaciones de la solicitud arriba citada, y para mostrar los resultados sorprendentes e inesperados de la misma.
2. La persona que hace esta declaración es el Dr. Juan Carlos Abad, un inventor en la solicitud de patente antes referenciada y un experto en el campo de la oftalmología.

TESTIMONIO SOBRE RESULTADOS INESPERADOS

ANTECEDENTES

3. Como se afirmó en la presente solicitud de patente, yo he descubierto ciertas composiciones y métodos para tratar condiciones oculares. Entre las composiciones que he descubierto hay combinaciones de pilocarpina y oximetazolina. Como se describió en la anterior, tales combinaciones muestran una efectividad sorprendente e inesperada mejorando la visión y en el tratamiento de condiciones oculares en pacientes.

TESTIMONIO SOBRE RESULTADOS INESPERADOS

4. Un experimento fue conducido en diez pacientes. Se preparó una primera solución la cual contenía pilocarpina al 1% y oximetazolina al 0,025%, en un vehículo acuoso preservado con cloruro de benzalconio. También se preparó una segunda solución de control, la cual no contenía oximetazolina, pero usó el mismo vehículo de la primera solución. Una gota de la primera solución fue instilada en el ojo derecho de cada paciente, y una gota de la segunda solución en el ojo izquierdo de cada paciente. La visión de ambos ojos de cada paciente se midió antes y a una hora, cuatro horas, y seis horas después de la administración de la primera y segunda soluciones. Los resultados relevantes se reproducen y se discuten adelante.

5. La Figura 1 muestra la Agudeza Visual Cercana No Corregida ("UNVA") promediada para todos los pacientes durante el periodo de tiempo del experimento, y se presenta usando la Escala Equivalente Jaeger. Esta escala es utilizada para determinar la agudeza visual, y una marcación de J5 corresponde a una visión 20/50, J3 a 20/40, J2 a 20/30, J1 a 20/25, y J1+ a 20/20.

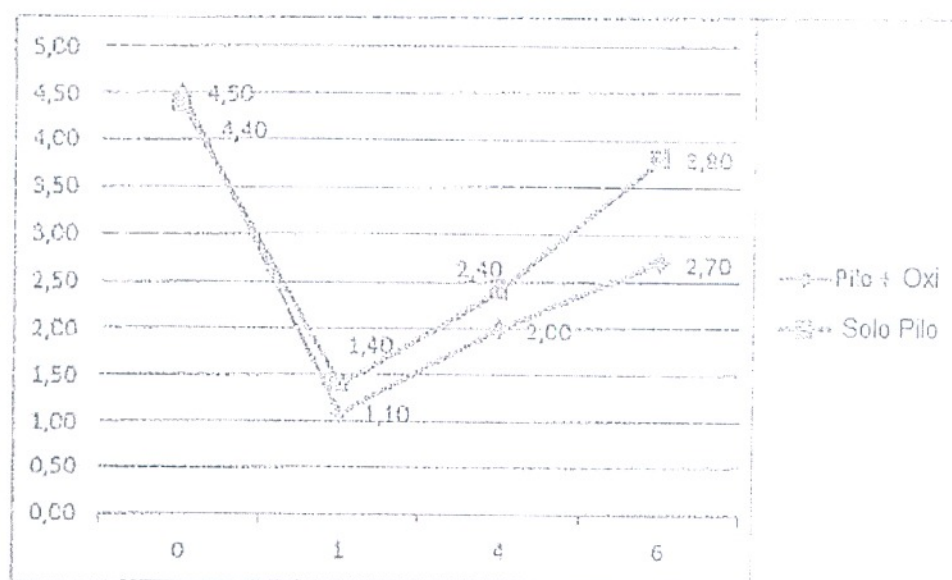


Figura 1

6. Como muestra la Figura 1, las UNVA antes de la administración del fármaco (a las 0 horas) fueron casi idénticas en los dos grupos (Prueba T de Student = 0,80, no significativo). Después de una hora, los efectos del fármaco fueron mayores, y la combinación pilocarpina/oximetazolina mostro una mejoría más grande en la escala de Jaeger comparada con la pilocarpina sola. Esta mejoría se mantiene, y la diferencia en la mejoría comparada con la pilocarpina sola se incrementa durante el periodo de tiempo del ensayo.

7. A las seis horas después de la administración, el valor en la escala de Jaeger para el grupo pilocarpina/oximetazolina fue de 2,70, mientras que el valor para el grupo de pilocarpina sola había incrementado a 3,80. Esto indica que la visión cercana en el grupo de pilocarpina sola había empeorado considerablemente desde los efectos pico a una hora después de la administración. Sin embargo, el efecto sobre la visión cercana en el grupo de pilocarpina/oximetazolina había disminuido sorprendentemente en una cantidad muchísimo menor. Esta diferencia en la visión cercana entre los dos grupos fue analizada usando la prueba T de Student y se encontró estadísticamente muy significativa ($t=0,03$). En términos prácticos, una marcación Jaeger de 3 es aproximadamente equivalente a ser capaz de leer un tamaño de letra de una revista, y le permitiría al paciente llevar a cabo la mayoría de las actividades de la vida diaria sin usar anteojos de lectura. El grupo de pacientes que usaron la combinación de pilocarpina/oximetazolina tuvieron mejor capacidad de llevar a cabo las tareas diarias que requieren visión cercana sin usar lentes de lectura, y durante un periodo de tiempo más largo, en comparación con aquellos que usaron solamente pilocarpina.

8. La Figura 2 ilustra la Agudeza Visual a distancia sin ayuda (UDVA) promedio para todos los pacientes durante el periodo de tiempo del experimento, y se presenta usando la escala LogMAR. La escala LogMAR asigna una marcación de 0 para visión "perfecta" 20/20, 1 para visión 20/25, 2 para visión 20/30, y 3 para visión 20/40.

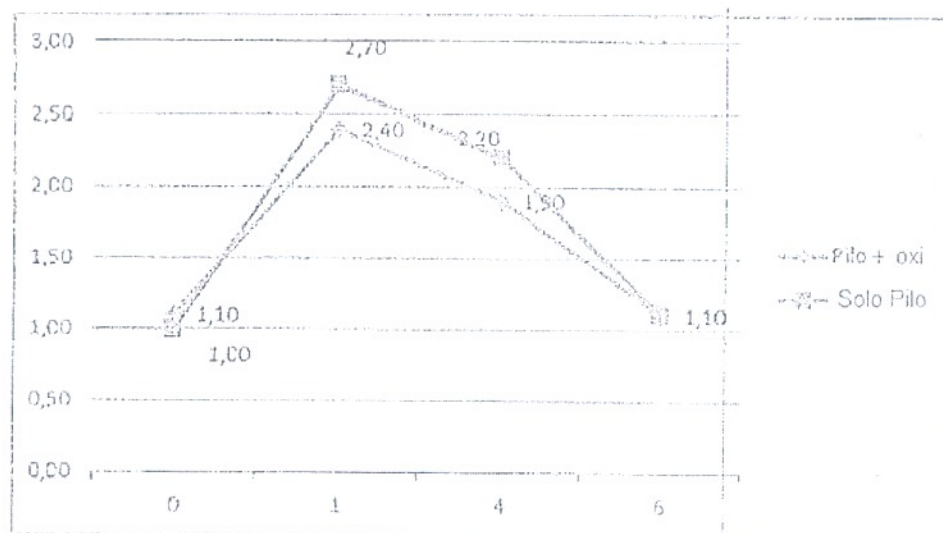


Figura 2

9. Como se muestra en la Figura 2, ambos grupos tenían marcaciones LogMAR UDVA virtualmente idénticas antes de la administración de los fármacos a las 0 horas. A 1 y 4 horas después de la administración, la agudeza visual a distancia de ambos grupos había empeorado, aunque este efecto es menor para el grupo de pilocarpina/oximetazolina frente al grupo de solo pilocarpina. Después de 6 horas, la visión a distancia de ambos grupos había regresado efectivamente a la línea base.

10. Las Figuras 1 y 2 muestran que la combinación pilocarpina/oximetazolina, en comparación con solo pilocarpina, muestra una mejora en la visión cercana mientras que afecta la visión a distancia a un grado menor. Esto fue un resultado altamente inesperado, uno hubiera esperado que el efecto incrementado de la pilocarpina/oximetazolina sobre la visión cercana hubiera resultado en un empeoramiento correspondiente en la visión a distancia. De hecho, se encontró lo opuesto, en donde la combinación pilocarpina/oximetazolina causó una mejora en la visión cercana y una reducción en el empeoramiento de la visión a distancia en comparación con la pilocarpina sola.

11. Adicionalmente, las Figuras 1 y 2 muestran que después de seis horas y comparado con la pilocarpina sola, la combinación de pilocarpina y oximetazolina continúa teniendo un efecto mejorado en la visión cercana, mientras que la visión a distancia para ambas composiciones retornó de manera efectiva a un nivel cercano a la línea base (antes de la administración). Esta eficacia y duración de la acción incrementadas fue algo sorprendente e inesperado.
12. Además de las mejoras inesperadas en el tratamiento de las condiciones oculares tales como presbicia según se discutió antes, he encontrado también que la combinación de pilocarpina y oximetazolina de manera sorprendente e inesperada resuelve otras condiciones oculares.
13. La hipermetropía es una condición que afecta al 10% de la población, y ocurre cuando la potencia refractiva del ojo es muy baja y no puede enfocar la luz que le llega a la retina cuando el ojo está relajado. En este caso, el músculo ciliar debe contraerse para incrementar la potencia refractiva del lente cristalino, compensando así el déficit refractivo. Esta compensación refractiva, resulta frecuentemente en fatiga ocular, y la hipermetropía debe ser manejada con anteojos o lentes de contacto. Además, la capacidad refractiva se pierde gradualmente con la edad, y dependiendo de la magnitud de la hipermetropía, en algún momento el paciente sufrirá una disminución tanto en la visión cercana como en la lejana, y puede sufrir de fatiga ocular incrementada. Yo he encontrado, sin embargo, que la combinación de pilocarpina y oximetazolina resuelve de manera sorprendente e inesperada los síntomas hipermétropes en algunos de mis pacientes. La profundidad de foco incrementada, miopización adicional, acción prolongada, y efectos colaterales reducidos para la combinación de pilocarpina y oximetazolina fueron superiores a las de la pilocarpina sola.
14. El astigmatismo irregular ocurre cuando el sistema óptico del ojo tiene aberraciones ópticas de alto orden que no pueden ser corregidas por lentes esférico-cilíndricos tradicionales como en el astigmatismo regular. Este astigmatismo irregular causa distorsiones en la imagen, imágenes dobles, y es particularmente notable cuando la pupila se dilata por encima de 4 mm. De manera sorprendente e inesperada, la administración de combinaciones de pilocarpina y oximetazolina han sido usadas en mi experiencia personal para tratar esta condición en un subconjunto de pacientes. Es mi entendimiento que, entre otros mecanismos de acción, la combinación trata el astigmatismo irregular mediante mantener la pupila del paciente dentro de un tamaño menor (menos de aproximadamente 4 mm) sin promover efectos secundarios.
15. La endotropía acomodativa es una condición médica caracterizada por el giro del ojo hacia el interior ("cruce de ojos") causado por una respuesta anormal en donde un ojo típicamente hipermetrope gira hacia adentro desproporcionadamente. Yo he podido tratar esta condición
-

mediante administrar la combinación de pilocarpina y oximetazolina. Es mi entendimiento que la combinación actúa localmente sobre la pupila y lente, reduciendo así el estímulo cerebral para compensar la hipermetropía, reduciendo por lo tanto el cruce de ojos y tratar la endotropía.

16. Se sabe que la pilocarpina disminuye la presión ocular mediante incrementar la salida del humor acuoso por los canales de drenaje regulares hacia afuera del ojo, mientras que la oximetazolina (un estimulante alfa-2 y compuesto de imidazolina) disminuye la presión intraocular en parte por la disminución de la producción de humor acuoso. La duración de la acción incrementada de manera sorprendente e inesperada para las combinaciones de pilocarpina y oximetazolina puede por lo tanto ser utilizada en una medicación para tratar el glaucoma de una manera práctica no provista por el uso de solo pilocarpina.

17. En mi opinión profesional, los resultados discutidos anteriormente aquí en relación con las combinaciones de pilocarpina y oximetazolina en comparación con la pilocarpina sola son sorprendentes y no predecibles.

Dr. Juan Carlos Abad

Director médico

Altavista Instituto de Investigación Médica S.A.S.

Firma:



Fecha:

Sep 8 '15

2014/103 (2)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant:	Juan Carlos Abad	)	Group Art Unit:	1621
Serial No.:	14/140,103	)	Examiner:	Fay A. Zohreh
Filed:	December 24, 2014	)	Conf. No.:	7647
For:	COMPOSITIONS AND	)		
	METHODS FOR TREATING	)		
	PRESBYOPIA, MILD	)		
	HYPEROPIA, AND	)		
	IRREGULAR ASTIGMATISM	)		

SUPPLEMENTAL DECLARATION REGARDING FACTS RELEVANT TO
PATENTABILITY UNDER 37 C.F.R. § 1.132

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

PURPOSE OF DECLARATION

1. This declaration is to establish evidence of patentability of one or more claims of the above referenced application, and to show the surprising and unexpected results thereof. This declaration is intended to supplement the Declaration under 37 C.F.R. § 1.132 filed on October 17, 2014.
2. The persons making this declaration are Dr. Juan Carlos Abad, an Inventor in the above-referenced patent application and an expert in the field of ophthalmology, and Dr. Charles Bosworth, a Senior Director of Clinical Development at Allergan, Inc. and an expert in clinical research. (Collectively, "Declarants").

TESTIMONY OF UNEXPECTED RESULTS

BACKGROUND

3. As stated in the present patent application, Dr. Abad has discovered certain compositions and methods for the treatment of ocular conditions. Among the compositions that he has discovered are combinations of pilocarpine and oxymetazoline. As described in the foregoing, such combinations show surprising

and unexpected effectiveness in improving vision (particularly presbyopia) and treating ocular conditions in patients.

TESTIMONY OF UNEXPECTED RESULTS

4. Applicants have conducted a study comparing the effect on presbyopia of the combination of pilocarpine and oxymetazoline (at 1% and 0.125%, respectively) to that of pilocarpine or oxymetazoline alone.
5. In this study, a total of 64 patients were randomized into four treatment groups. The first group was administered oxymetazoline and vehicle in the non-dominant eye, and two doses of vehicle in the dominant eye. The second group received pilocarpine and vehicle in the non-dominant eye, and two doses of vehicle in the dominant eye. The third group received one dose of oxymetazoline and one dose of pilocarpine in the non-dominant eye, and two doses of vehicle in the dominant eye. Finally, the fourth group received one dose of oxymetazoline and one dose of pilocarpine in each eye. Treatment was administered once daily over three visits, and Uncorrected Near Visual Acuity ("UNVA") was evaluated at zero (baseline), and 1, 3, 6, and 8 hours post dose.
6. To evaluate the effect of the respective treatment groups, the change from baseline in UNVA (number of letters) was subtracted between treated and untreated eyes to remove confounding factors such as learning effects by the study population. The fourth group, which received oxymetazoline and pilocarpine in both eyes, served as a positive control, since any changes in UNVA that resulted from the intervention would be cancelled out and any remaining deviations from zero would serve as an estimate of residual measurement error. The results of this study are illustrated below in Figure 1.

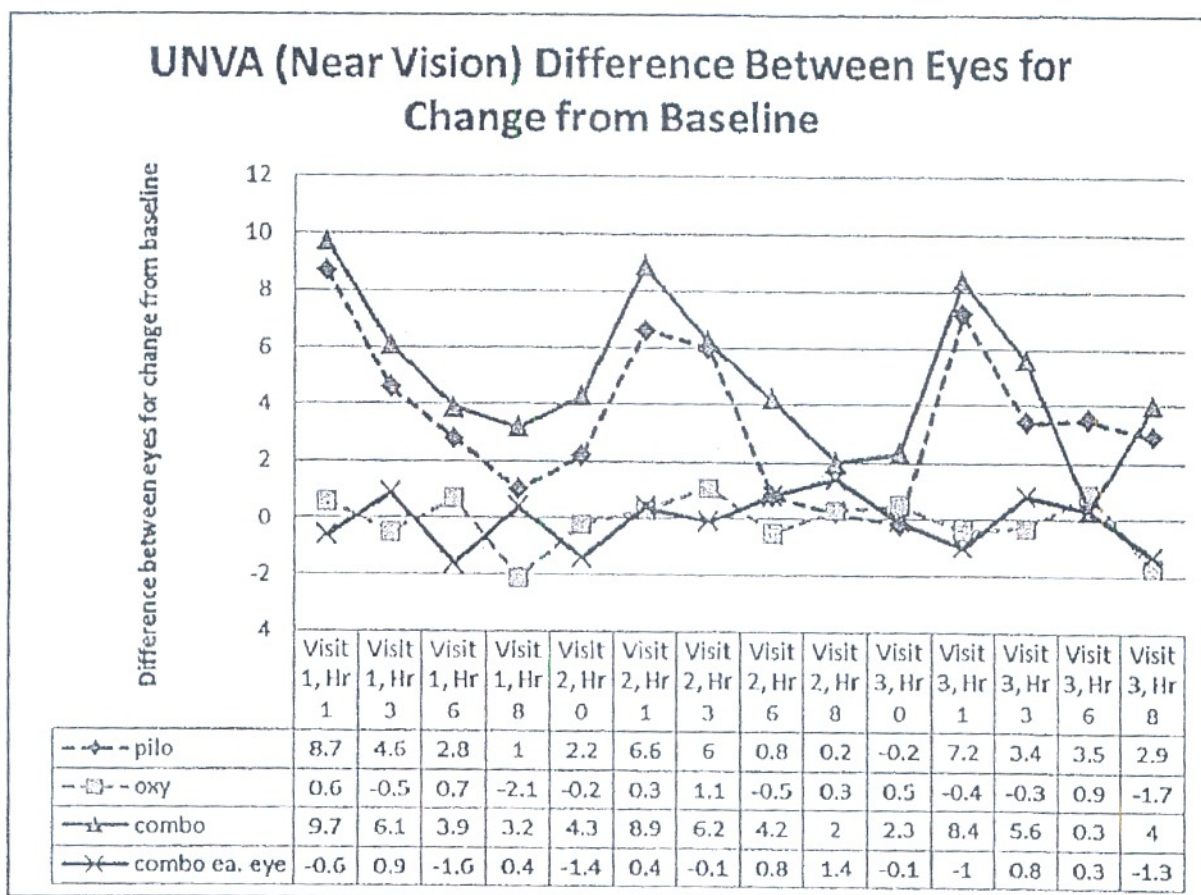


Figure 1

7. With reference to Figure 1 above, the combination of pilocarpine and oxymetazoline in the non-dominant eye (the third group denoted as "combo" in the chart above) shows i) an increased peak effect and ii) an increased duration of effect on UNVA in comparison to pilocarpine alone in the non-dominant eye (denoted as "pilo" in the chart above). While the effect of pilocarpine alone has mostly regressed to a baseline level six hours after administration, the combination shows a continued effect six hours after administration, and even after eight hours. Additionally, the combination maintained a greater effect than pilocarpine alone at all measured time points, aside from the time point at visit 3, hour 6 which is believed to be a measurement error. This result was highly surprising and unexpected.
8. Further, in the treatment group where oxymetazoline was administered alone, there was little effect on UNVA. This second group is denoted as "oxy" in the chart above. As with the positive control group ("combo ea. eye," where treatment was administered to both eyes), the difference between the eyes for the oxymetazoline group shown in Figure 1 largely centers around zero and is within

the fluctuation recorded for the positive control, indicating little to no treatment effect. Thus, it was highly unexpected that the combination of pilocarpine and oxymetazoline would show increased peak and duration of effect, when oxymetazoline alone had no measurable effect on UNVA.

9. The additional effect of oxymetazoline when combined with pilocarpine was also unexpected due to prior published studies. For example, an article by Samson et al. titled "Safety and toleration of oxymetazoline ophthalmic solution" (attached as Exhibit A) found that 0.025% oxymetazoline ophthalmic solution had no significant effect on the near point of accommodation ("NPA")—see Table 2. Further, Table 1 shows that oxymetazoline showed no significant effect on pupil size.
10. Another article, by Duzman et al. titled "Topically Applied Oxymetazoline", attached as Exhibit B, also showed that oxymetazoline 0.025% applied topically to the eye did not cause any significant changes in safety indicators such as pupil size and visual acuity, as oxymetazoline was found to penetrate the eye poorly and remain mostly in extraocular tissues. (Exhibit B, pp. 1125-26). These two references showing the lack of efficacy of oxymetazoline on near vision further highlight the unexpected results described herein.
11. Dr. Abad has conducted testing on a number of patients in his practice as an ophthalmologist. This testing included administering solutions with differing concentrations of pilocarpine and oxymetazoline. He has found that dosing therapeutically effective amounts of pilocarpine and oxymetazoline can vary somewhat between each patient. For example, younger patients may require a lower concentration of pilocarpine to achieve effective treatment as compared to older patients who may require somewhat higher concentrations of pilocarpine. Therefore, a therapeutically effective amount of pilocarpine and oxymetazoline may vary between patients.
12. In the course of these tests, Dr. Abad has administered dosages of pilocarpine as low as 0.3% and as high as 1.8%, in combination with oxymetazoline concentrations between 0.00625% to 0.125%. All of these tested combinations surprisingly showed efficacy for time periods greater than six hours, and in some cases even eight hours or more. The various combinations were also well-tolerated by the patients. Because the surprising efficacy of pilocarpine and oxymetazoline was not found to be limited to a single combination of concentrations, a medical professional can tailor the combination dosage to the particular patient while still achieving a superior duration of effect.

13. Testing was also conducted using oxymetazoline alone. Here, patients who were administered solutions with 0.025% and 0.05% oxymetazoline (without pilocarpine) did not show any measurable effect in the treatment of presbyopia.
14. In the professional opinions of the Declarants, the results discussed above in relation to combinations of pilocarpine and oxymetazoline are surprising and not predictable. The combination of pilocarpine and oxymetazoline in therapeutically effective amounts seems to provide unexpected synergistic effects. Further, the demonstrated enhanced peak and duration of effect was surprising and unexpected.

DOCKET NO. 19362CON (AP)

PATENT

DECLARATION

15. As a person signing below:

I hereby declare that all statements made herein of my 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 Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

SIGNATURE

Full name: Dr. Juan Carlos Abad
Medical Director
Allavista Instituto de Investigaciones Medicas

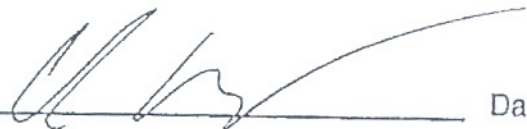
Signature:  Date: Jun 26 '15

Country of Citizenship: Colombia - US
Residence: Colombia
Post Office Address: Cra 48 #19 A - 40 (1717)
Medellin -- Colombia
050021

DOCKET NO. 19362CON (AP)

PATENT

Full name: Dr. Charles Bosworth
Senior Director of Clinical Development
Allergan, Inc.

Signature:  Date: 6/29/15

Country of Citizenship: US

Residence: US

Post Office Address: 2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Solicitante: Juan Carlos Abad) Unidad del Grupo Técnico: 1621

Serie No.: 14/140.103) Examinador: Fay A. Zohreh

Presentado: Diciembre 24 de 2014) Conf. No.: 7647

Para: COMPOSICIONES Y

MÉTODOS PARA TRATAR

PRESBIOPIA, HIPEROPIA LEVE,

Y ASTIGMATISMO IRREGULAR

DECLARACIÓN SUPLEMENTARIA CON RELACIÓN A HECHOS
RELEVANTES RELACIONADOS CON LA PATENTABILIDAD BAJO LA
NORMA 37 C.F.R. § 1.132

Comisionado para las patentes

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

PROPÓSITO DE LA DECLARACIÓN

1. Esta declaración es para establecer evidencia de la patentabilidad de una o más reivindicaciones de la anteriormente mencionada solicitud, y para mostrar los resultados sorprendentes e inesperados de la misma. Esta declaración intenta suplementar la Declaración hecha bajo la norma 37 C.F.R. § 1.132 presentada el 17 de octubre de 2014.
2. Las personas que hacen esta declaración son el Dr. Juan Carlos Abad, un inventor en la solicitud de patente antes mencionada y un experto en el campo de la oftalmología, y el Dr. Charles Bosworth, Director Principal Desarrollo Clínico en Allergan, Inc., y un experto en investigación clínica. (Colectivamente, "Declarantes").

TESTIMONIO SOBRE RESULTADOS INESPERADOS

ANTECEDENTES

3. Como se afirmó en la presente solicitud de patente, el Dr. Abad descubrió ciertas composiciones y métodos para tratar condiciones oculares. Entre las composiciones que el descubrió hay combinaciones de pilocarpina y oximetazolina. Como se describió en la anterior, tales combinaciones muestran una efectividad sorprendente e inesperada en

la mejora de la visión (particularmente en la presbicia) y en el tratamiento de condiciones oculares en pacientes.

TESTIMONIO SOBRE RESULTADOS INESPERADOS

4. Los solicitantes han conducido un estudio comparativo de los efectos en la presbicia de la combinación de pilocarpina y oximetazolina (al 1% y 0,125%, respectivamente) con respecto a aquellos efectos de la pilocarpina o la oximetazolina individualmente.
5. En este estudio, un total de 64 pacientes fueron clasificados aleatoriamente en cuatro grupos de tratamiento. Al primer grupo se le administró oximetazolina y un vehículo en el ojo no dominante, y dos dosis del vehículo en el ojo dominante. El segundo grupo recibió pilocarpina y vehículo en el ojo no dominante, y dos dosis del vehículo en el ojo dominante. El tercer grupo recibió una dosis de oximetazolina y una dosis de pilocarpina en el ojo no dominante, y dos dosis del vehículo en el ojo dominante. Finalmente, El cuarto grupo recibió una dosis de oximetazolina y una dosis de pilocarpina en cada ojo. El tratamiento se administró una vez por día durante tres visitas, y se evaluó la Agudeza Visual Cercana No Corregida ("UNVA") en cero (línea base), y 1, 3, 6, y 8 horas luego de la dosis.
6. Para evaluar el efecto en los respectivos grupos de tratamiento, el cambio desde la línea base en el UNVA (número de letras) fue restado entre ojos tratados y no tratados para remover factores de confusión tales como efectos de aprendizaje por la población de estudio. El cuarto grupo, que recibió pilocarpina y oximetazolina en ambos ojos, sirvió como control positivo, ya que cualesquier cambios en la UNVA que resultara de la intervención se cancelarían y cualesquier desviaciones remanentes de cero servirían como un estimado del error residual de medición. Los resultados de este estudio se ilustran adelante en la Figura 1.

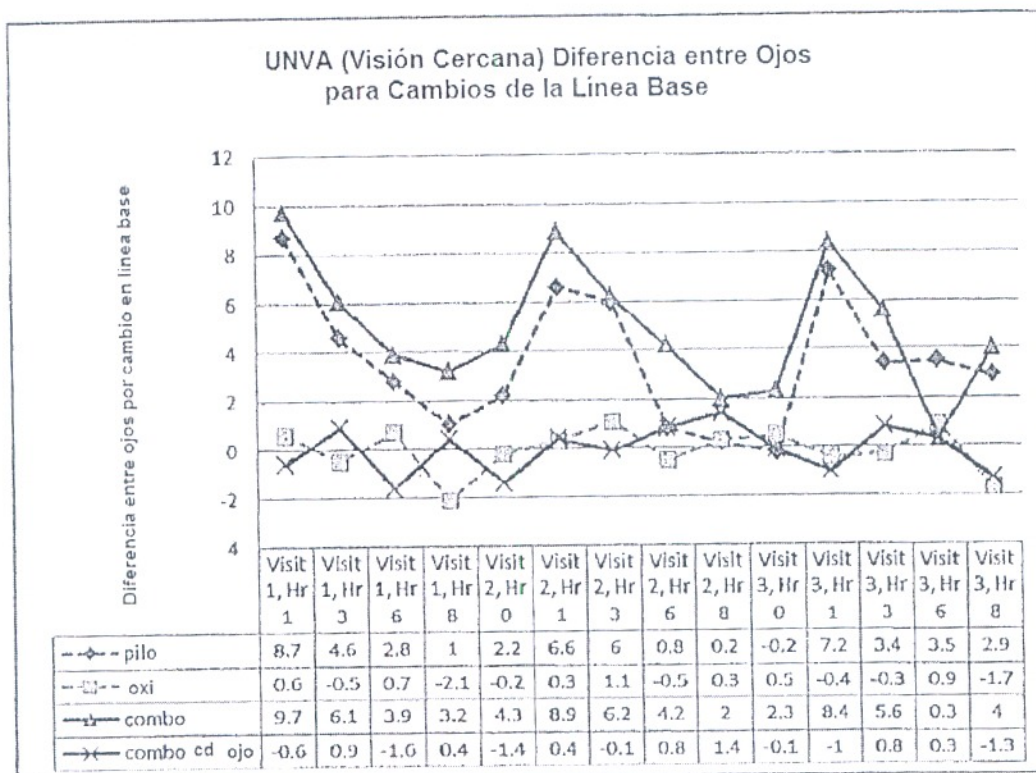


Figura 1

7. Con referencia a la Figura 1 anterior, la combinación de pilocarpina y oximetazolina en el ojo no dominante (el tercer grupo llamado “combo” en la gráfica anterior) muestra i) un efecto pico incrementado y ii) una duración del efecto incrementada en la UNVA en comparación con la pilocarpina sola en el ojo no dominante (llamado “pilo” en la gráfica anterior). Aunque el efecto de la pilocarpina sola mayormente ha regresado a un nivel de línea base seis horas después de la administración, la combinación muestra un efecto continuado seis horas después de la administración, y aún después de ocho horas. Adicionalmente, la combinación mantuvo un efecto mayor que el de la pilocarpina sola en todos los puntos de tiempo medidos, a parte del punto de tiempo en la visita 3, 6 horas lo cual se cree que fue un error de medición. Este resultado fue altamente sorprendente e inesperado.
8. Además, en el grupo de tratamiento en donde se administró solo oximetazolina, hubo poco efecto en la UNVA. Este segundo grupo es llamado “oxi” en el gráfico anterior. Como con el control positivo (“combo cd. Ojo”, en donde el tratamiento fue aplicado en ambos ojos), la diferencia entre los ojos para el grupo oximetazolina mostrado en la Figura 1 se centró grandemente alrededor de cero y está dentro de la fluctuación registrada para el control positivo, indicando poco o ningún efecto de tratamiento. Así, fue altamente inesperado que la combinación de pilocarpina y oximetazolina hubiera mostrado un pico y una duración

del efecto incrementados, cuando la oximetazolina sola no tuvo efectos medibles sobre la UNVA.

9. El efecto adicional de la oximetazolina cuando se combinó con pilocarpina también fue inesperado debido a estudios publicados con anterioridad. Por ejemplo, un artículo de Samson et al., titulado "Seguridad y tolerancia de la solución oftálmica de oximetazolina" (Anexo A) encontró que 0.025% de solución oftálmica de oximetazolina no tuvo un efecto significativo sobre el punto cercano de acomodación ("NPA"). ver Tabla 2. Además, la Tabla 1 muestra que la oximetazolina no mostró un efecto significativo sobre el tamaño de la pupila.
10. Otro artículo de Duzman et al., titulado "Oximetazolina aplicada tópicamente", (Anexo B), también mostró que la oximetazolina al 0.025% aplicada tópicamente al ojo no causó ningún cambio significativo en los indicadores de seguridad tales como tamaño de la pupila y agudeza visual, ya que se encontró que la oximetazolina penetra en el ojo muy pobremente y permanece más que todo en los tejidos extra oculares. (Anexo B, páginas 1125-26). Estas dos referencias que muestran la carencia de eficacia de la oximetazolina sobre la visión cercana destaca adicionalmente los resultados inesperados descritos aquí.
11. El Dr. Abad ha conducido ensayos en un número de pacientes en su práctica como oftalmólogo. Este ensayo incluyó administrar soluciones con concentraciones diferentes de pilocarpina y oximetazolina. El ha encontrado que las cantidades de dosificación terapéuticamente efectivas de pilocarpina y oximetazolina pueden variar algo de paciente a paciente. Por ejemplo, los pacientes más jóvenes pueden requerir una concentración más baja de pilocarpina para lograr el tratamiento efectivo en comparación con pacientes de más edad quienes pueden requerir concentraciones algo más altas de pilocarpina. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente efectiva de pilocarpina y oximetazolina puede variar entre pacientes.
12. En el curso de estos ensayos, el Dr. Abad ha administrado dosis de pilocarpina tan bajas como 0,3% y tan altas como 1,8%, en combinación con concentraciones de oximetazolina entre 0,00625% a 0.125%. Todas estas combinaciones ensayadas mostraron de manera sorprendente una eficacia durante periodos de tiempo mayores a seis horas, y en algunos casos aún mayores a ocho horas o más. Las varias combinaciones también fueron bien toleradas por los pacientes. Debido a que la eficacia sorprendente de la pilocarpina y oximetazolina no se limitó a una única combinación de concentraciones, un profesional de la medicina puede establecer la combinación de la dosificación para el paciente particular y aún lograr una duración del efecto superior.
13. También se llevaron a cabo ensayos usando solo oximetazolina. Aquí, los pacientes a quienes se administró soluciones con 0.025% y 0.05%

de oximetazolina (sin pilocarpina) no mostraron efectos medibles en el tratamiento de la presbicia.

- 14. En las opiniones profesionales de los Declarantes, los resultados discutidos aquí antes en relación con las combinaciones de pilocarpina y oximetazolina son sorprendentes y no predecibles. La combinación de pilocarpina y oximetazolina en cantidades terapéuticamente efectivas parece suministrar efectos sinérgicos no esperados. Además, el pico y duración del efecto mejorados demostrados fue sorprendente e inesperado.

DECLARACIÓN

- 15. Como la persona abajo firmante:

Declaro aquí que todas las afirmaciones hechas aquí de mi propio conocimiento son verdad y que todas las afirmaciones hechas sobre información y creencias se consideran ser verdaderas; y además todas estas afirmaciones se hicieron con el conocimiento de que las afirmaciones falsas a propósito y similares son punibles con multas o arresto, o ambos, bajo la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos. Y que tales afirmaciones falsas a propósito pueden afectar la validez de la solicitud o de cualquier patente otorgada a esta.

FIRMA

Nombre completo: Dr. Juan Carlos Abad

Director médico

Instituto Altavista de Investigaciones Médicas

Firma: (Firmado)

Fecha: Junio 26 de 2015

País de ciudadanía: Colombia – Estados Unidos

Residencia: Colombia

Dirección de correo: Cra 48 # 19 A – 40 (1717)

Medellín - Colombia

O50021

Nombre completo: Dr. Charles Bosworth

Director Principal de Desarrollo Clínico

Allergan, Inc.

Firma: (Firmado)

Fecha: 6/29/15

País de ciudadanía: Estados Unidos

Residencia: Estados Unidos

Dirección de correo: 2525 Dupont Drive

Irvine, CA 92612