

## Respuesta a Requerimientos

### 1 Datos del Solicitante

|                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                     |                                                |                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Nombre:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                | ALVARO<br>JOSE<br>CORREA<br>ORDOÑEZ | <b>Dirección<br/>Electrónica:</b>              | Notificacionesbm.bogota@bakermckenzie.com |
| <b>Dirección:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             | Av. 82 # 10-<br>62, P. 5            | <b>Domicilio/País<br/>de<br/>constitución:</b> | COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA<br>D.C.   |
| <b>Identificación:</b><br><br><input checked="" type="checkbox"/> CEDULA DE CIUDADANIA<br><input type="checkbox"/> CEDULA DE EXTRANJERIA<br><input type="checkbox"/> EMPRESA EXTRANJERA<br><input type="checkbox"/> NIT<br><input type="checkbox"/> PASAPORTE<br><br><b>Número:</b> 79143366- |                                     |                                                |                                           |

### 2 Dato de la Creación

|                                      |                           |                 |                          |                     |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|
| <b>Identificación de la Creación</b> | <b>No. de Certificado</b> | <b>Vigencia</b> | <b>No. de Expediente</b> | <b>Tipo Trámite</b> |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|

|                                                                                                                                        |                             |                                                                                                                                        |  |          |                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------|-------------------------------------------------|
| ADMINISTRACIÓN EFICIENTE DE LÍPIDOS<br>A LA PELÍCULA LAGRIMAL HUMANA<br>MEDIANTE EL USO DE UN SISTEMA DE<br>EMULSIÓN SENSIBLE A LA SAL |                             | 000000                                                                                                                                 |  | 14138315 | PCT-PATENTE DE<br>INVENCION<br>CAPITULOS I Y II |
| 3                                                                                                                                      | Texto de la<br>Comunicación | RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA<br>DEL 1 DE DICIEMBRE DE 2015, OFICIO NO. 13990, ACTUACIÓN<br>519 (EXAMEN DE FONDO) |  |          |                                                 |
| 4                                                                                                                                      | Anexos                      |                                                                                                                                        |  |          |                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Anexos                                                                                             |                             |                                                                                                                                        |  |          |                                                 |

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Referencia: Expediente No. 14.138.315

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Administración eficiente de lípidos a la película lagrimal humana mediante el uso de un sistema de emulsión sensible a la sal"

Solicitante: Allergan, Inc.

**RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA**  
**DEL 1 DE DICIEMBRE DE 2015, OFICIO NO. 13990 (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. Respuesta a las observaciones del Examinador**

**1.1 Claridad de las reivindicaciones**

**1.1.1 Reivindicación 1**

Su Despacho establece que la expresión "libre de sal" es más amplia que el objeto de la solicitud. Por lo que el examinador sugiere que dicha expresión se reemplace por "libre de cloruro de sodio".

Con el objeto de atender a la anterior observación, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, en el cual las expresiones "libre de sal" y "sensible a la sal" se cambiaron por "libre de cloruro de sodio".

De esta forma se da por superada la anterior observación.

#### 1.1.2 Expresiones que carecen de concisión, claridad y sustento descriptivo

Su Despacho establece que las expresiones "*lubricante de polímero*", "*polímero modulador de la viscosidad*", y "*tensioactivo*" son términos funcionales que se pueden atribuir a un ilimitado número de agentes tanto conocidos como aquellos que pudieran desarrollarse a futuro, por lo que se considera que estos términos no son claros ni concisos y carecen de sustento.

Con el fin de atender a la anterior observación y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento una nueva reivindicación 1 en la cual se incluyeron las siguientes limitaciones:

*"Una composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio que comprende una emulsión de submicrones, un lubricante de polímero, el cual es carboximetilcelulosa de sodio, un polímero modulador de la viscosidad libre de cloruro de sodio el cual es un acrilato/polímero entrelazado de acrilato de C10-C30, donde dicha emulsión de submicrones comprende un tensioactivo el cual es un éster de sorbitano, un lípido terapéutico que consiste de aceite de ricino presente en una concentración de 0,25% p/p, un soluto compatible el cual es eritritol y/o levocarnitina y glicerina".*

En particular, el examinador podrá notar que el lubricante de polímero se definió como carboximetilcelulosa de sodio, el polímero modulador de la viscosidad libre de cloruro de sodio se definió como un acrilato/polímero entrelazado de acrilato de C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>, y el tensioactivo se definió como un éster de sorbitano.

Adicionalmente se incluyó las limitaciones de las reivindicaciones 2 y 6. Por lo tanto, dichas reivindicaciones fueron canceladas.

De esta forma se da por superada esta observación.

#### 1.1.3 Reivindicación 6

Su Despacho establece que la expresión "un soluto compatible" de la reivindicación 6 abarca un innumerable número de agentes, lo cual resta concisión a la solicitud.

Con el propósito de atender a la anterior observación y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento una nueva reivindicación 1 en la cual se incluyó la limitación de la reivindicación 7 es decir el soluto compatible se limitó a eritritol y/o levocarnitina. De esta forma se da por superada la anterior observación.

De conformidad con esta modificación las reivindicaciones 6 y 7 fueron canceladas.

#### 1.2 Novedad

Su Despacho establece que los documentos D1<sup>1</sup> (WO2010/141648) y D2<sup>2</sup> (WO2008/106228) afectan la novedad de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio.

En particular su Despacho afirma:

*"Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña composiciones adecuadas para uso oftálmico en el manejo del síndrome del ojo seco que comprende como vehículo el aceite de ricino y contiene glicerina, polisorbato 80 como tensoactivo (parte 1), un lubricante que es carboximetilcelulosa (parte 4), un polímero modulador de la viscosidad que es Permulen TR-2 y un agente preservante que es preferiblemente purite (parte 5) (ejemplo 1).*

Con relación a D2 su Despacho menciona que la reivindicación 1 no es nueva según lo divulgado en D2 y argumenta lo siguiente:

---

<sup>1</sup> "Artificial tears and therapeutic uses"

<sup>2</sup> "Methods and compositions for normalizing meibomian glands secretions"

*"Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña composiciones oftálmicas cuyo vehículo oleoso es el aceite de ricino, comprende un surfactante como el polisorbato 80, polioles como la glicerina y un vehículo que puede ser la carboximetilcelulosa (sustituto de lágrima), y polímeros moduladores de la viscosidad tales como polímero de ácido acrílico"*

El examinador afirma también que las reivindicaciones 2 a 16 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se consideran que no son nuevas.

#### 1.2.1 Argumentos que sustentan la novedad de la solicitud en estudio:

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *"una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida.."*

En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos D1 y D2 no constituyen documentos del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud por cuanto las siguientes razones:

##### 1.2.1.1 Modificación a una solicitud en trámite.

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones a su solicitud siempre y cuando no se amplíe la invención inicialmente presentada, presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado conformado por 13 reivindicaciones.

El nuevo pliego reivindicatorio esta totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

En particular, se limitó la reivindicación 1 como se enuncia a continuación:

*"1) Una composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio que comprende una emulsión de submicrones, un lubricante de polímero, el cual es carboximetilcelulosa de sodio, un polímero modulador de la viscosidad libre de cloruro de sodio el cual es un acrilato/polímero entrelazado de acrilato de C10-C30, donde dicha emulsión de submicrones comprende un tensioactivo el cual es un éster de sorbitano, un lípido terapéutico que consiste de aceite de ricino presente en una concentración de 0,25% p/p, un soluto compatible el cual es eritritol y/o levocarnitina y glicerina".*

Con las modificaciones efectuadas al pliego reivindicaciones se supera las observaciones de novedad ya que ninguno de los documentos D1 y D2 revelan cada una de las características técnicas de la solicitud en estudio. El examinador podrá notar que en particular las limitaciones "consiste de aceite de ricino presente en una concentración de 0,25% p/p y un soluto compatible el cual es eritritol y/o levocarnitina" no se encuentran en ninguno de los documentos D1 y D2. Por lo tanto, la presente solicitud es novedosa con respecto al arte previo citado por su Despacho.

Con relación a la novedad la guía<sup>3</sup> para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio establece en el numeral 2.12 lo siguiente:

*"El examinador deberá evaluar si la invención es nueva o no, de la siguiente manera:*

- Definir cuáles son las características técnicas esenciales de la primera reivindicación independiente.*
- Comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales con las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica.*

---

<sup>3</sup> Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, Bogotá, mayo 2012.

- Verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad.
- Examinar de la misma manera las otras reivindicaciones independientes, y
- Revisar si las reivindicaciones dependientes mencionan elementos nuevos"

En vista de lo anterior, y siguiendo lo citado por la Guía de la SIC es claro que los documentos D1 y D2 no afectan la novedad de la presente solicitud ya que al efectuar la comparación elemento por elemento, la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica y en consecuencia, el objeto de la presente solicitud es novedoso.

### 1.3 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que los documentos **D3**<sup>4</sup> (US 20080207495) y **D4**<sup>5</sup> (US20060106104) afectan el nivel inventivo de la reivindicación 6 que comprende además un soluto compatible que es eritritol o levocarnitina.

En forma resumida menciona lo siguiente:

*"El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención debido a que enseña emulsiones oftálmicas que comprenden 0.3% de aceite de ricino, 0.3% de polisorbato 80, 1.0% de glicerina, 0.1% de Pemulen, hidróxido de sodio y agua. D2 indica que la composición solo tiene un agente oleoso e indica que como preservante puede utilizarse Purite y cloruro de benzalconio y como agente activo se puede incluir en la formulación carboximetilcelulosa.*

*La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D3 consiste en que la anterioridad no especifica que la composición comprenda eritriol y levocarnitina.*

---

<sup>4</sup> Therapeutic methods compositions and medicaments related to cyclosporine

<sup>5</sup> "Ophthalmic compositions and methods for treating eyes"

*Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas ya que D3 indica que estas composiciones son aptas para uso oftálmico y para la administración de medicamentos. Estas diferencias no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas ya que D3 indica que estas composiciones son aptas para uso oftálmico y para la administración de medicamentos. La presente solicitud carece de información técnica que evidencie un efecto inesperado o sorprendente relacionado con las composiciones reivindicadas...(...)...En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría activos y excipientes adicionales como lo sugiere D4 en la formulación oftálmica divulgada en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud, la cual consiste en la aplicación de una tecnología conocida. Por lo cual se considera obvia".*

Como se mencionó anteriormente se presenta un nuevo pliego reivindicatorio el cual se limitó significativamente.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio que comprende una emulsión de submicrones, que permite una administración óptima de un lípido terapéutico (aceite de ricino) al ojo.

La presente invención presenta una eficacia inesperada con relación al arte anterior con la combinación de CMC, aceite de ricino, glicerina, así como también los osmoprotectores adicionales (carnitina, eritritol). Esto se demuestra con los datos experimentales que se presentan a continuación, los cuales ya se habían presentado ante su Despacho, pero al parecer no fueron tenidos en cuenta.

En el siguiente estudio se compara la efectividad de la composición farmacéutica libre de sal de la solicitud en estudio (llamada en el estudio Optive Plus) con otros productos relacionados con gotas artificiales:

#### "Resumen de los resultados del estudio 19044

Se condujo un estudio para evaluar el efecto terapéutico de las soluciones para ojo seco en sujetos normales y sujetos con ojo seco medio a moderado. Este estudio fue un diseño

cruzado aleatorizado con 3 brazos, con un tratamiento de dos semanas para cada terapia con un mínimo de una semana de lavado entre brazos. Se ensayaron 19 sujetos con ojos normales y 19 sujetos con ojo seco. Entre los parámetros evaluados de la lágrima estuvieron la velocidad de evaporación de la lágrima y el tiempo de ruptura no invasivo de la lágrima (NITBUT).

Se ensayaron los siguientes productos:

Solución A: Refresh Tears, que comprende carboximetil celulosa y Purite®

Solución B: Optive Plus, que comprende carboximetil celulosa, aceite de ricino, glicerina, eritritol, levocarnitina, y Purite®

Solución C: Refresh Ultra, que comprende aceite de ricino, glicerina, y Purite®

Los sujetos fueron expuestos a condiciones de tensión ambiental. Todos los parámetros de lágrima evaluados se llevaron a cabo después de periodos de adaptación del paciente de 10 minutos en condiciones ambientales de 72°F y a un nivel de humedad relativa controlada del 20%. La evaporación de la película de la lágrima se determinó con un Evaporímetro EP Servo-Med, que mide la humedad relativa y la temperatura en dos sensores separados por una distancia conocida por encima de la superficie de evaporación. La evaporación de la superficie ocular se calculó de las mediciones de la pérdida de fluido con los ojos abiertos y cerrados mientras que el sujeto estaba sentado con el ojo cubierto por unas gafas modificadas. El NITBUT se midió utilizando el sistema de rejilla HIR-CAL basado en el uso de un queratómetro de Bausch and Lomb modificado. La rejilla HIR-CAL se enfocó en una película de lágrima precorneal y se registró el tiempo antes de la primera distorsión de la imagen de la rejilla, indicando de esta manera el NITBUT. Se tomaron tres mediciones mientras que se le dieron instrucciones al sujeto de parpadear y luego de mantener el ojo abierto mientras el examinador miraba la reflexión proveniente de la película de lágrima, y calculaba la media.

Resultados:

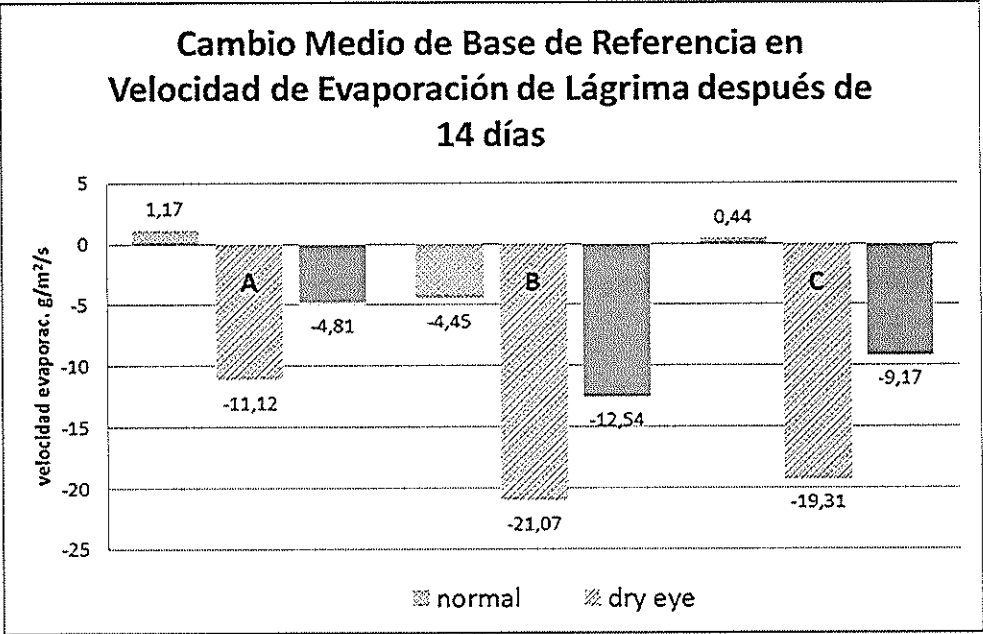


Figura 1

Ojo seco

La velocidad de evaporación de la lágrima está asociada con el ojo seco, y reducir esta velocidad de evaporación generalmente ayudará a aliviar los síntomas y la incomodidad asociada con el mismo. Incrementar el componente de lípido de la película de lagrime (es decir, por vía de las gotas oftálmicas que contienen lípido) puede ayudar a reducir la velocidad de evaporación de la lágrima. La Figura 1 anterior ilustra el cambio en la velocidad de evaporación de la lágrima después de 14 días de tratamiento con las soluciones A, B, o C. Los datos se presentan para ojo normal y seco separadamente, así como también todos los grupos. Como se mostró anteriormente, la solución B mostró mayor reducción en la evaporación de la película de lágrima comparado con las soluciones A o B en todos los grupos ( $p<0.001$  vs. Solución A,  $p= 0.098$  vs. Solución C). Aquí, la Figura 1 ilustra que la solución B reduce esta velocidad de evaporación en una proporción mayor en todos los sujetos de ensayo, comparados con las soluciones A y C. Esta mayor eficacia fue sorprendente e inesperada, especialmente ya que la Solución C también contiene aceite de ricino, e ilustra el mayor beneficio terapéutico asociado con la solución B.

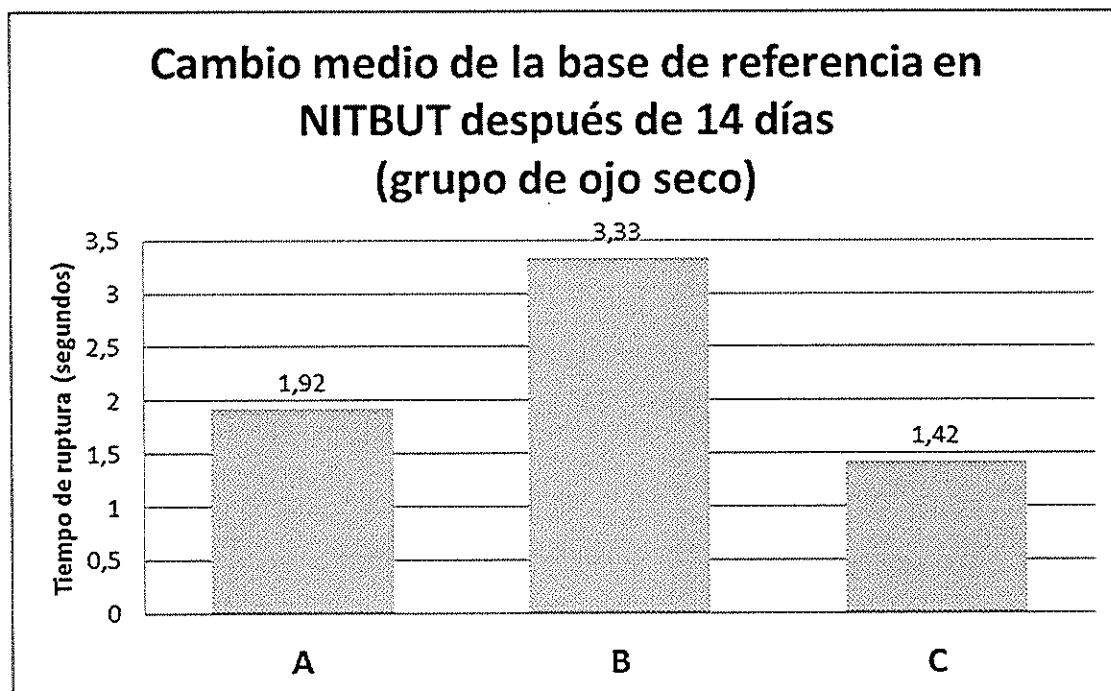


Figura 2

El Tiempo de Ruptura de Lágrima no Invasivo (NITBUT) mide la duración de tiempo para que se rompa la película de lágrima sobre la superficie del ojo después de parpadear. En sujetos con ojo seco, el tiempo de ruptura de lágrima es relativamente más corto, originando la irritación ocular y otra incomodidad asociada con el ojo seco. Incrementar el tiempo de ruptura de lágrima se correlaciona con disminuir los síntomas del ojo seco en la medida en que la película de lágrima permanece esparcida sobre la superficie ocular durante un periodo de tiempo mayor. En la Figura 2 anterior, la solución B muestra una mayor mejora en el tiempo de ruptura de lágrima comparado con las otras soluciones ensayadas. ( $p=0.19$  vs. Solución A;  $p=0.07$  vs. Solución C). Estos resultados mostraron que se esperaba que la solución B redujera los síntomas de ojo seco en mayor proporción que las otras soluciones ensayadas.

En resumen, como se puede observar, el estudio muestra que Optive Plus (“Solución B”) tiene mayor reducción en la velocidad de evaporación de la lágrima y un incremento en el tiempo de ruptura de la lágrima sobre las otras lágrimas artificiales. Optive Plus comprende CMC, aceite de ricino, glicerina, eritritol, y levocarinitina. Mientras tanto, los otros comparadores comprenden CMC (Refresh Tears), o aceite de ricino/glicerina (Refresh

Ultra). La combinación de CMC, aceite de ricino, glicerina, así como también los osmoprotectores adicionales (carnitina, eritritol) muestran una eficacia adicional inesperada para Optive Plus sobre las lágrimas artificiales de la técnica anterior – las cuales, se debe notar, ya trabajan relativamente bien para el tratamiento del ojo seco. El beneficio de las composiciones reivindicadas que cubren Optive Plus son una eficacia adicional para el ojo seco para pacientes que no están protegidos de manera adecuada por las gotas oftálmicas existentes".

Con relación al nivel inventivo la guía<sup>6</sup> para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio establece en el numeral 2.13.6.2 lo siguiente:

*"Información complementaria y ejemplos comparativos*

*Ante una objeción por falta de nivel inventivo el solicitante puede proceder a alguna de las siguientes opciones: ....(....)....*

*Aportar pruebas, tales como ensayos comparativos, que demuestren la presencia de un efecto técnico sorprendente o una ventaja de la invención respecto al estado de la técnica más cercano ....(....)..."*

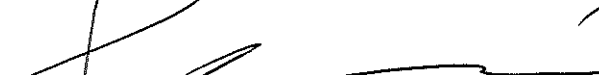
En vista de lo anterior, y siguiendo, lo citado por la guía de la SIC, los resultados aportados por mi representada demuestra un efecto inesperado en comparación con el arte previo. Con los resultados se demuestra que la presente invención presenta una eficacia inesperada en comparación con el arte previo, lo que claramente es un indicio de nivel inventivo.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

---

<sup>6</sup> Ibídem

Atentamente,

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

Anexos:

- Copia del memorial de complementación adjuntando datos de prueba
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 13 reivindicaciones

REIVINDICACIONES MODIFICADAS PARA LA SOLICITUD DE PATENTE No.

14.138.315-RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO-FEBRERO 2016.

1) Una composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio que comprende una emulsión de submicrones, un lubricante de polímero, el cual es carboximetilcelulosa de sodio, un polímero modulador de la viscosidad libre de cloruro de sodio el cual es un acrilato/polímero entrelazado de acrilato de  $C_{10}$ - $C_{30}$ , donde dicha emulsión de submicrones comprende un tensioactivo el cual es un éster de sorbitano, un lípido terapéutico que consiste de aceite de ricino presente en una concentración de 0,25% p/p, un soluto compatible el cual es eritritol y/o levocarnitina y glicerina.

2) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1 donde dicho éster de sorbitano es polisorbato 80 presente en una concentración de 0.5% (p/p).

3) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1 donde el acrilato/polímero entrelazado de acrilato de  $C_{10}$ - $C_{30}$  tiene una viscosidad de emulsión estándar entre 1.700 y 4.500 cPs, donde

dicho polímero modulador de la viscosidad libre de cloruro de sodio está presente en una concentración de 0.1% (p/p).

4) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1 donde la carboximetilcelulosa de sodio esta presente en una concentración de 0.5% (p/p).

5) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende eritritol en una concentración de 0,25% (p/p) y levocarnitina en una concentración de 0,25% (p/p).

6) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, donde la glicerina está presente en una concentración de 1.0% (p/p).

7. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un conservante, donde dicho conservante es un complejo oxiclora estabilizado presente a una concentración de 0.01% (p/p).

8. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un amortiguador.

9. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicho amortiguador es ácido bórico presente en una concentración de 0.6% (p/p).

10. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente ajustador de pH.

11. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho agente ajustador de pH es NaOH.

12. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 11, con un pH de 7.3.

13. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio que comprende:

un lípido terapéutico que consiste de aceite de ricino en una concentración de 0.25% (p/p);

polisorbato 80 en una concentración de 0.5% (p/p);  
acrilato/polímero entrelazado de acrilato de C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub> a una  
concentración de 0.1% (p/p), donde dicho acrilato/polímero  
entrelazado de acrilato de C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub> tiene una viscosidad de  
emulsión estándar entre 1,700 y 4,500 cPs;  
carboximetilcelulosa de sodio a una concentración de 0.5% (p/p);  
glicerina a una concentración de 1.0% (p/p),  
un conservante complejo oxiclora estabilizado presente a una  
concentración de 0.01% (p/p);  
ácido bórico presente a una concentración de 0.6% (p/p),  
eritritol a una concentración de 0.25% (p/p);  
levocarnitina a una concentración de 0.25% (p/p);  
NaOH; y agua.

Baker & McKenzie

Baker & McKenzie S.A.S  
NIT: 900.532.339-9

Av. 82 No. 10-62 Piso 6  
Bogotá  
Colombia

Tel: +57 1 634 1500  
Fax: +57 1 376 2211  
www.bakermckenzie.com

COPIA

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-138315- -00007-0000

Fecha: 2015-11-26 15:46:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 11

Referencia: Expediente No. 14.138.315

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Administración eficiente de lípidos a la película lagrimal humana mediante el uso de un sistema de emulsión sensible a la sal"

Solicitante: Allergan, Inc.

MEMORIAL DE COMPLEMENTACIÓN

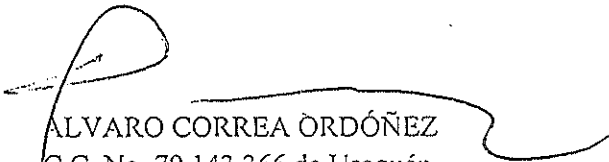
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad en referencia, manifiesto lo siguiente:

Dando alcance a mi escrito presentado el día 20 de Octubre de 2015, bajo el número de radicación 14.138.315-00005, donde se dio respuesta al auto notificado por fijación en lista No. 23 del 9 de Junio de 2015, me permito presentar datos comparativos que sustentan el nivel inventivo de la presente invención.

En particular se presenta el resumen de un estudio el cual compara la efectividad de la composición farmacéutica oftálmica libre de sal de la solicitud en estudio (llamada en el estudio Optive Plus) con otros productos relacionados con gotas artificiales.

En este estudio se puede observar que la composición de la presente invención muestra una eficacia adicional inesperada con relación a los documentos del arte previo que se relacionan con gotas artificiales.

Atentamente,



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

Anexos:       -       Copia en Ingles de los datos comparativos (estudio 10044)  
              -       Traducción al español de dicho estudio y conclusiones

3192276-vi\BOGDMS

19044 Study results summary:

A study was conducted to assess the therapeutic effect of dry eye solutions in normal subjects and subjects with mild to moderate dry eye. This study was a 3-arm crossover in design, with a 2-week treatment for each therapy with a minimum 1-week washout between arms. Nineteen normal and nineteen dry eye subjects were tested. Among the tear parameters assessed were tear evaporation rate and noninvasive tear breakup time (NITBUT).

The following products were tested:

- Solution A: Refresh Tears, comprising carboxymethyl cellulose and Purite®.
- Solution B: Optive Plus, comprising carboxymethyl cellulose, castor oil, glycerin, erythritol, levocarnitine, and Purite®.
- Solution C: Refresh Ultra, comprising castor oil, glycerin, and Purite®.

Subjects were exposed to conditions of environmental stress. All tear parameters assessed were carried out after patient adaptation periods of 10 minutes in environmental conditions of 72°F and at a controlled 20% relative humidity level. Tear film evaporation was determined with a Servo-Med EP-Evaporimeter, which measures the relative humidity and temperature at two sensors separated by a known distance above the evaporative surface. The ocular surface evaporation was calculated from measurements of fluid loss with the eyes open and closed while the subject sat with the eye covered by a modified goggle. NITBUT was measured using the HIR-CAL grid system based on a modified Bausch and Lomb keratometer was used. The HIR-CAL grid was focused on the pre-corneal tear film and the time before first distortion of the grid image was recorded, thereby indicating the NITBUT. Three measurements were taken while the subject was instructed to blink and then to hold the eye open while the examiner watched the reflection from the tear film, and the mean calculated.

Results:

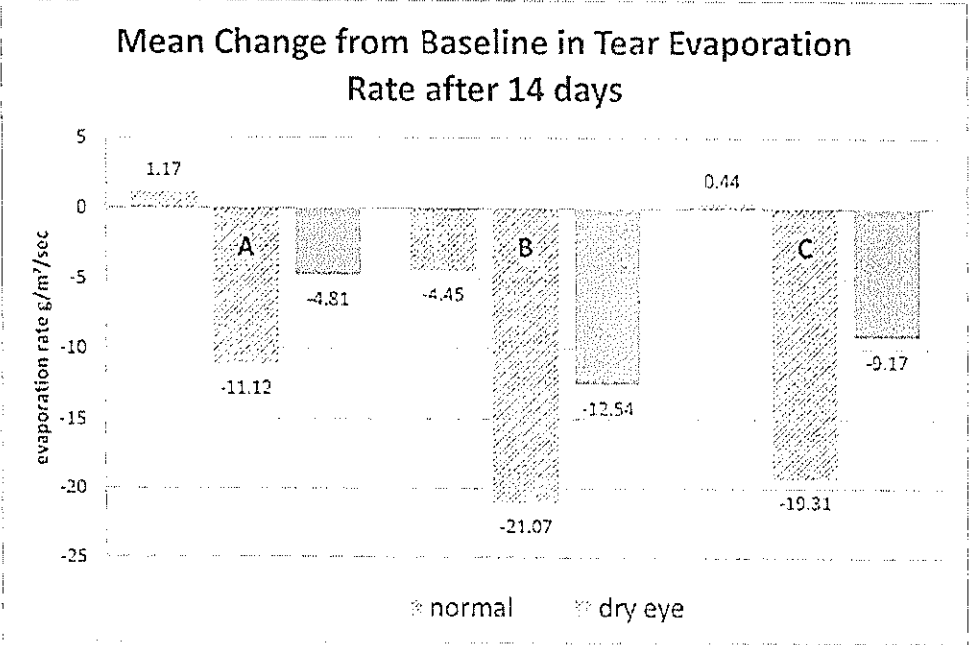


Figure 1

Tear evaporation rate is associated with dry eye, and reducing this evaporation rate will generally help alleviate symptoms and discomfort associated with the same. Increasing the lipid component of the tear film (i.e., via lipid-containing eyedrops) may help reduce the tear evaporation rate. Figure 1 above illustrates the change in tear evaporation rate after 14 days of treatment with Solutions A, B, or C. The data is presented for normal and dry eye separately, as well as all groups. As shown above, Solution B showed a greater reduction in tear film evaporation compared to Solutions A or B in all groups ( $p<0.001$  vs. Solution A,  $p=0.098$  vs. Solution C). Here, Figure 1 illustrates that Solution B reduces this evaporation rate to a greater extent in all tested subjects, compared to Solutions A and C. This greater efficacy was surprising and unexpected, especially since Solution C also contains castor oil, and illustrates the greater therapeutic benefit associated with Solution B.

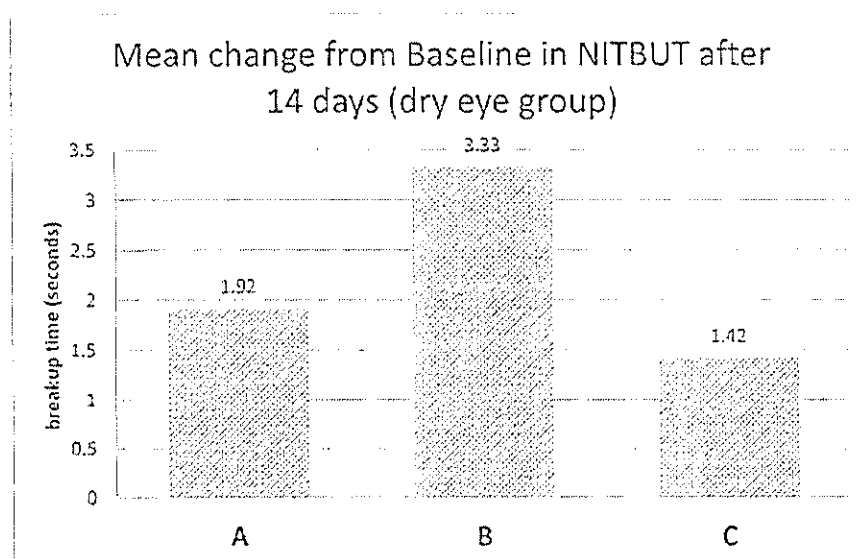


Figure 2

Non Invasive Tear Breakup Time (NITBUT) measures the length of time for the tear film to break up on the surface of the eye after a blink. In subjects with dry eye, the tear breakup time is relatively shorter, causing ocular irritation and other discomfort associated with dry eye. Increasing the tear breakup time correlates with decreasing symptoms of dry eye as the tear film remains spread over the ocular surface for a longer period of time. In Figure 2 above, Solution B shows a greater improvement in tear breakup time compared to the other tested solutions. ( $p=0.19$  vs. Solution A;  $p=0.07$  vs. Solution C). These results showed that Solution B would be expected to reduce dry eye symptoms to a greater extent than the other tested solutions.

#### Resumen de los resultados del estudio 19044

Se condujo un estudio para evaluar el efecto terapéutico de las soluciones para ojo seco en sujetos normales y sujetos con ojo seco medio a moderado. Este estudio fue un diseño cruzado aleatorizado con 3 brazos, con un tratamiento de dos semanas para cada terapia con un mínimo de una semana de lavado entre brazos. Se ensayaron 19 sujetos con ojos normales y 19 sujetos con ojo seco. Entre los parámetros evaluados de la lágrima estuvieron la velocidad de evaporación de la lágrima y el tiempo de ruptura no invasivo de la lágrima (NITBUT).

Se ensayaron los siguientes productos:

- Solución A: Refresh Tears, que comprende carboximetil celulosa y Purite®
- Solución B: Optive Plus, que comprende carboximetil celulosa, aceite de ricino, glicerina, eritritol, levocarnitina, y Purite®
- Solución C: Refresh Ultra, que comprende aceite de ricino, glicerina, y Purite®

Los sujetos fueron expuestos a condiciones de tensión ambiental. Todos los parámetros de lágrima evaluados se llevaron a cabo después de periodos de adaptación del paciente de 10 minutos en condiciones ambientales de 72°F y a un

nivel de humedad relativa controlada del 20%. La evaporación de la película de la lágrima se determinó con un Evaporímetro EP Servo-Med, que mide la humedad relativa y la temperatura en dos sensores separados por una distancia conocida por encima de la superficie de evaporación. La evaporación de la superficie ocular se calculó de las mediciones de la pérdida de fluido con los ojos abiertos y cerrados mientras que el sujeto estaba sentado con el ojo cubierto por unas gafas modificadas. El NITBUT se midió utilizando el sistema de rejilla HIR-CAL basado en el uso de un queratómetro de Bausch and Lomb modificado. La rejilla HIR-CAL se enfocó en una película de lágrima precorneal y se registró el tiempo antes de la primera distorsión de la imagen de la rejilla, indicando de esta manera el NITBUT. Se tomaron tres mediciones mientras que se le dieron instrucciones al sujeto de parpadear y luego de mantener el ojo abierto mientras el examinador miraba la reflexión proveniente de la película de lágrima, y calculaba la media.

Resultados:

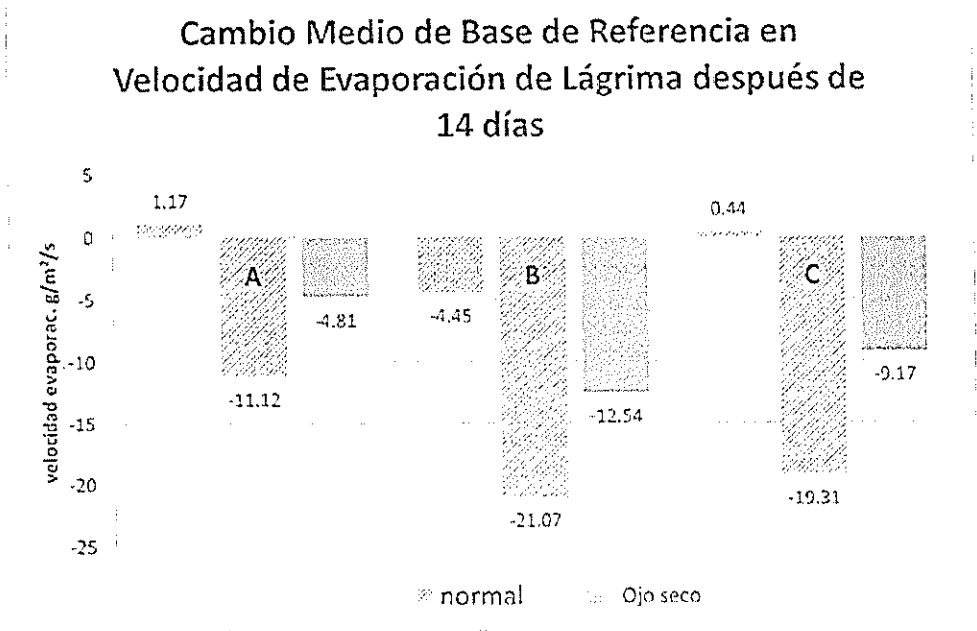


Figura 1

La velocidad de evaporación de la lágrima está asociada con el ojo seco, y reducir esta velocidad de evaporación generalmente ayudará a aliviar los síntomas y la incomodidad asociada con el mismo. Incrementar el componente de lípido de la película de lagrime (es decir, por vía de las gotas oftálmicas que contienen lípido) puede ayudar a reducir la velocidad de evaporación de la lágrima. La Figura 1 anterior ilustra el cambio en la velocidad de evaporación de la lágrima después de 14 días de tratamiento con las soluciones A, B, o C. Los datos se presentan para ojo normal y seco separadamente, así como también todos los grupos. Como se

mostró anteriormente, la solución B mostró mayor reducción en la evaporación de la película de lágrima comparado con las soluciones A o B en todos los grupos ( $p<0.001$  vs. Solución A,  $p= 0.098$  vs. Solución C). Aquí, la Figura 1 ilustra que la solución B reduce esta velocidad de evaporación en una proporción mayor en todos los sujetos de ensayo, comparados con las soluciones A y C. Esta mayor eficacia fue sorprendente e inesperada, especialmente ya que la Solución C también contiene aceite de ricino, e ilustra el mayor beneficio terapéutico asociado con la solución B.

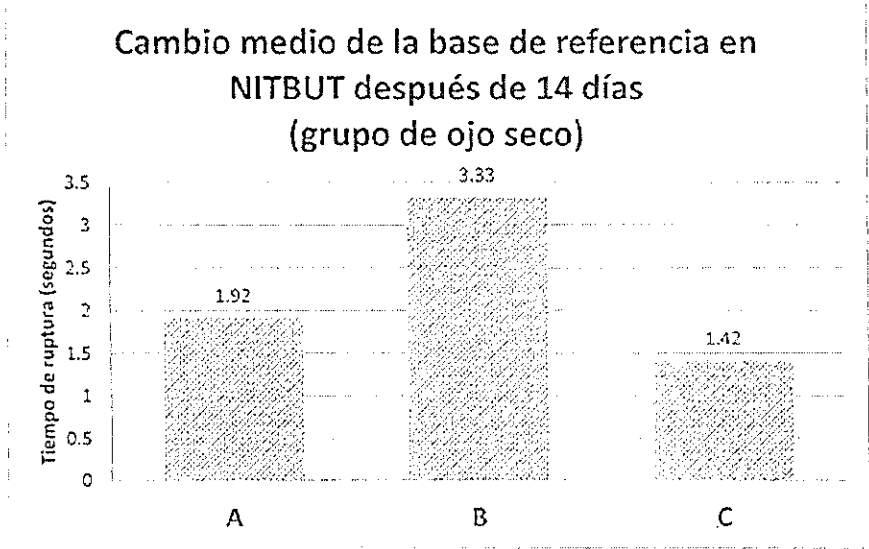


Figura 2

El Tempo de Ruptura de Lágrima no Invasivo (NITBUT) mide la duración de tiempo para que se rompa la película de lágrima sobre la superficie del ojo

después de parpadear. En sujetos con ojo seco, el tiempo de ruptura de lágrima es relativamente más corto, originando la irritación ocular y otra incomodidad asociada con el ojo seco. Incrementar el tiempo de ruptura de lágrima se correlaciona con disminuir los síntomas del ojo seco en la medida en que la película de lágrima permanece esparcida sobre la superficie ocular durante un periodo de tiempo mayor. En la Figura 2 anterior, la solución B muestra una mayor mejora en el tiempo de ruptura de lágrima comparado con las otras soluciones ensayadas. ( $p=0.19$  vs. Solución A;  $p=0.07$  vs. Solución C). Estos resultados mostraron que se esperaba que la solución B redujera los síntomas de ojo seco en mayor proporción que las otras soluciones ensayadas.

En resumen, como se puede observar, el estudio muestra que Optive Plus ("Solución B") tiene mayor reducción en la velocidad de evaporación de la lágrima y un incremento en el tiempo de ruptura de la lágrima sobre las otras lágrimas artificiales. Optive Plus comprende CMC, aceite de ricino, glicerina, eritritol, y levocarinitina. Mientras tanto, los otros comparadores comprenden CMC (Refresh Tears), o aceite de ricino/glicerina (Refresh Ultra). La combinación de CMC, aceite de ricino, glicerina, así como también los osmoprotectores adicionales (carnitina, eritritol) muestran una eficacia adicional inesperada para Optive Plus sobre las lágrimas artificiales de la técnica anterior – las cuales, se debe notar, ya trabajan relativamente bien para el tratamiento del ojo seco. El beneficio de las composiciones reivindicadas que cubren Optive Plus son una eficacia adicional

77

para el ojo seco para pacientes que no están protegidos de manera adecuada por las gotas oftálmicas existentes.

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS PARA LA SOLICITUD DE PATENTE No.**

**14.138.315-RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO-FEBRERO 2016.**

1) Una composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio que comprende una emulsión de submicrones, un lubricante de polímero, el cual es carboximetilcelulosa de sodio, un polímero modulador de la viscosidad libre de cloruro de sodio el cual es un acrilato/polímero entrelazado de acrilato de  $C_{10}$ - $C_{30}$ , donde dicha emulsión de submicrones comprende un tensioactivo el cual es un éster de sorbitano, un lípido terapéutico que consiste de aceite de ricino presente en una concentración de 0,25% p/p, un soluto compatible el cual es eritritol y/o levocarnitina y glicerina.

2) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1 donde dicho éster de sorbitano es polisorbato 80 presente en una concentración de 0.5% (p/p).

3) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1 donde el acrilato/polímero entrelazado de acrilato de  $C_{10}$ - $C_{30}$  tiene una viscosidad de emulsión estándar entre 1.700 y 4.500 cPs, donde

dicho polímero modulador de la viscosidad libre de cloruro de sodio está presente en una concentración de 0.1% (p/p).

4) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1 donde la carboximetilcelulosa de sodio esta presente en una concentración de 0.5% (p/p).

5) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende eritritol en una concentración de 0,25% (p/p) y levocarnitina en una concentración de 0,25% (p/p).

6) La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, donde la glicerina está presente en una concentración de 1.0% (p/p).

7. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un conservante, donde dicho conservante es un complejo oxiclora estabilizado presente a una concentración de 0.01% (p/p).

8. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un amortiguador.

9. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicho amortiguador es ácido bórico presente en una concentración de 0.6% (p/p).

10. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente ajustador de pH.

11. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 10, donde dicho agente ajustador de pH es NaOH.

12. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio de acuerdo con la reivindicación 11, con un pH de 7.3.

13. La composición farmacéutica oftálmica libre de cloruro de sodio que comprende:

un lípido terapéutico que consiste de aceite de ricino en una concentración de 0.25% (p/p);

polisorbato 80 en una concentración de 0.5% (p/p);  
acrilato/polímero entrelazado de acrilato de C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub> a una  
concentración de 0.1% (p/p), donde dicho acrilato/polímero  
entrelazado de acrilato de C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub> tiene una viscosidad de  
emulsión estándar entre 1,700 y 4,500 cPs;  
carboximetilcelulosa de sodio a una concentración de 0.5% (p/p);  
glicerina a una concentración de 1.0% (p/p),  
un conservante complejo oxiclora estabilizado presente a una  
concentración de 0.01% (p/p);  
ácido bórico presente a una concentración de 0.6% (p/p),  
eritritol a una concentración de 0.25% (p/p);  
levocarnitina a una concentración de 0.25% (p/p);  
NaOH; y agua.