

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-138315- -00007-0000

Fecha: 2015-11-26 15:46:22 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Fol: 11 PATENTE(I)I Ene 378 FASE NACIONAL I
Act: 329 C/O INFORMACION Folios: 11

Doctor
José Luis Salazar
Director 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.

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-C0005, 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-v1\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:

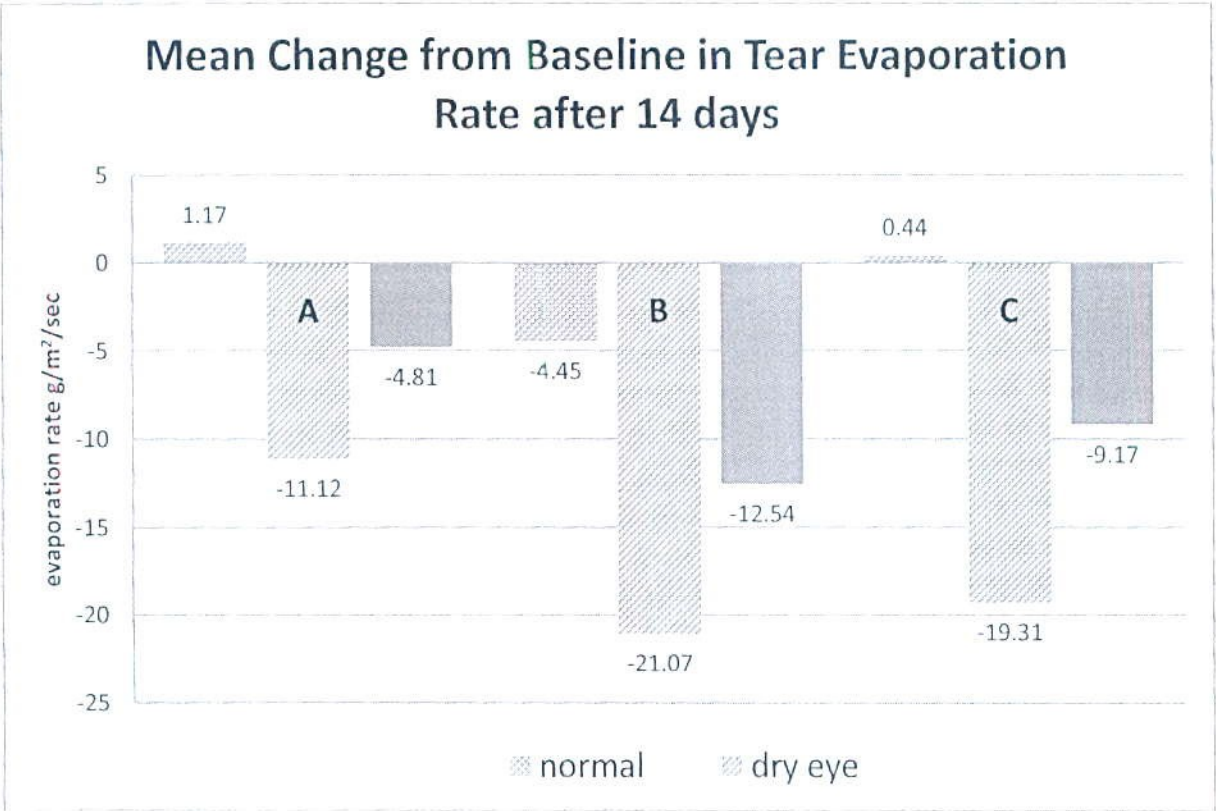


Figure 1

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.

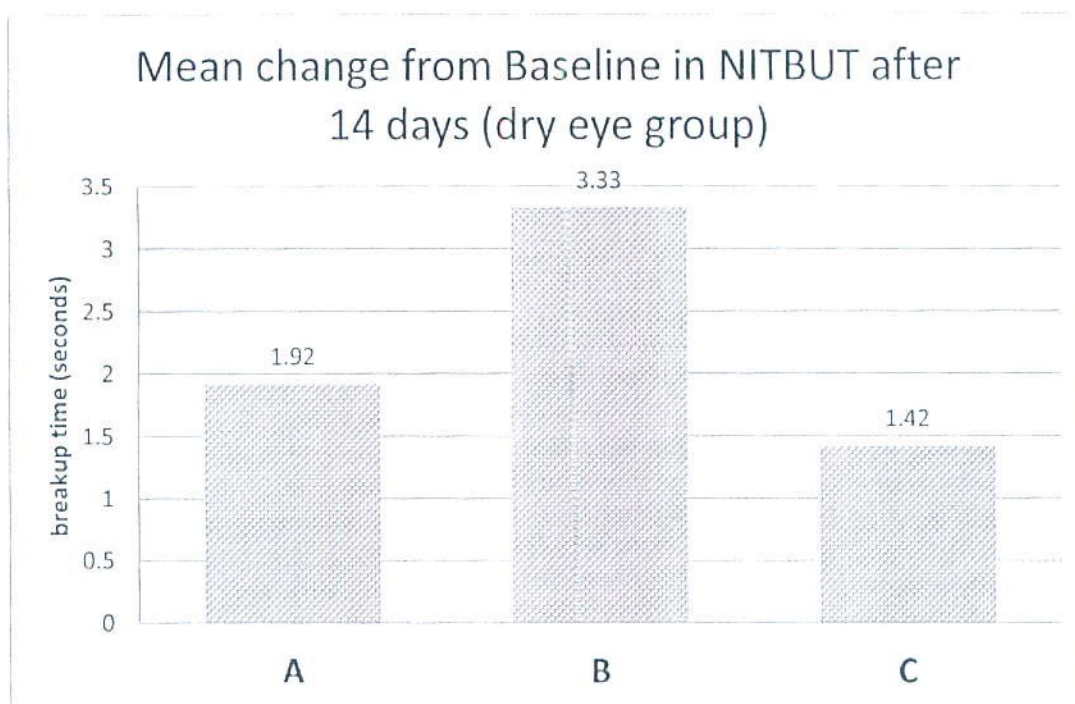


Figure 2

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:

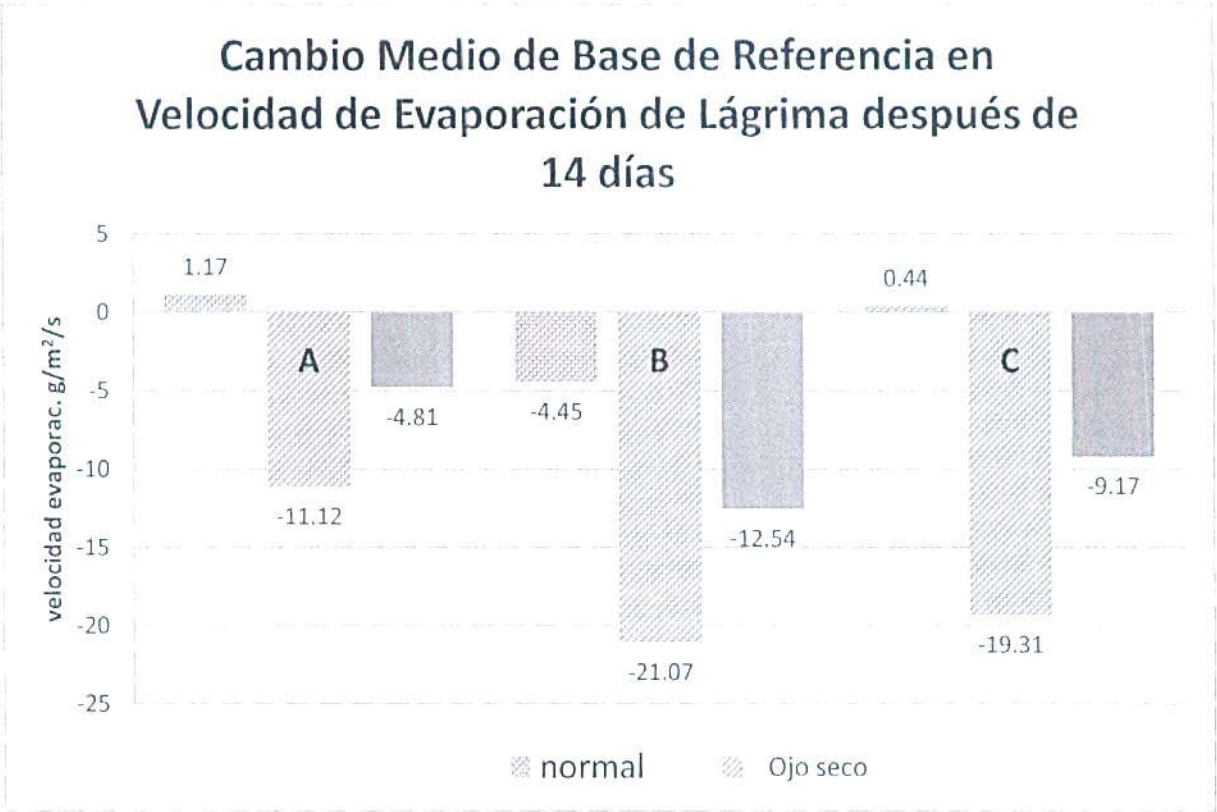


Figura 1

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.

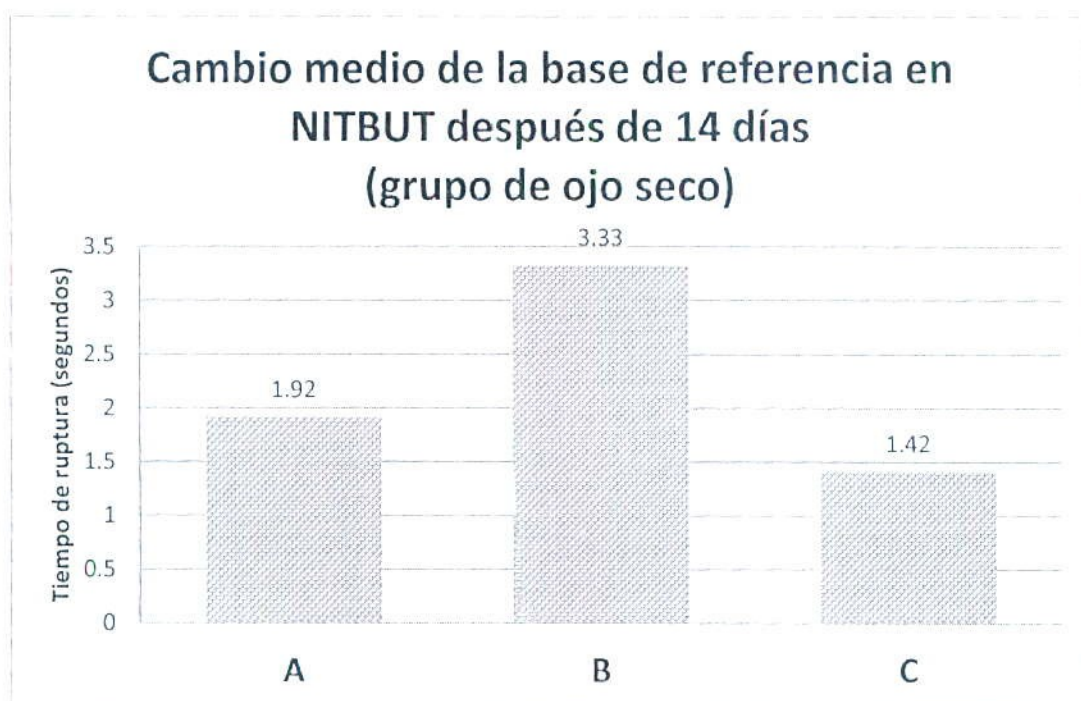


Figura 2

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

11

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