



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-138315- -00000-0000

Fecha: 2014-06-26 16:36:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO ADMINISTRACIÓN EFICIENTE DE
LÍPIDOS A LA PELÍCULA LAGRIMAL HUMANA
MEDIANTE EL USO DE UN SISTEMA DE EMULSIÓN
SENSIBLE A LA SAL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC.

DOMICILIO CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., 26 DE JUNIO DE 2014.

	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-138315- 00000-0000 Fecha: 2014-06-26 16:36:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 8/8
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II								
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)										
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/068615	Fecha 07/12/2012								
Publicación Internacional No.		WO/2013/086449	Fecha 13/06/2013								
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)										
ADMINISTRACIÓN EFICIENTE DE LÍPIDOS A LA PELÍCULA LAGRIMAL HUMANA MEDIANTE EL USO DE UN SISTEMA DE EMULSIÓN SENSIBLE A LA SAL											
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)										
A61K 9/00 (2006.01), A61K 9/107 (2006.01)											
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria										
<table><tr><th>APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL</th><th>NOMBRE</th><th>IDENTIFICACIÓN</th><th>TIPO</th></tr><tr><td>1. ALLERGAN, INC.</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>				APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO	1. ALLERGAN, INC.			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO								
1. ALLERGAN, INC.											
6	DATOS DEL SOLICITANTE										
DIRECCIÓN		2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612	No. TELÉFONO 6341500								
CIUDAD		Irvine	CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com								
DEPARTAMENTO/ESTADO		California	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Estados Unidos de América								
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América									
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria										
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD								
1. VEHIGE		Joseph G.	Estados Unidos de América								
2. SIMMONS		Peter A.	Estados Unidos de América								
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:											
8	DATOS INVENTOR (ES)										
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD								
1. Estados Unidos de América		California	Laguna Niguel								
2. Estados Unidos de América		California	Yorba Linda								
			DIRECCIÓN								
			28386 La Pradera Laguna Niguel, California 92677								
			16611 Camille Place Yorba Linda, California 92886								
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)											
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.											
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO										
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN								
Correa		Alvaro	C.C. 79.143.366 T.P. 20.281								
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO 6341500									
Av. 82 No. 10-62 Piso 5											
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com									
Bogotá											
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL									
Colombia											

2

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/568,089	07/12/2011
2. Estados Unidos de América		US	61/625,401	17/04/2012
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0059265	Fecha 04/06/2014	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0059265

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 12:56:08

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596597481	04/06/2014	105.078.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-138315-00000-0000

Fecha: 2014-06-26 16:36:25
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 58

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

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

Junio 4 de 2014 - 12:56:42

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. 61/568,089 61/625,401 32) Fecha 07/12/2011 17/04/2012 (33) País US US		(51) Int Cl: (71)Solicitante(s) ALLERGAN, INC. (72) Inventor(es) VEHIGE, Joseph G.; SIMMONS, Peter A. (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/07/2014 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07/12/2012 No. de solicitud PCT/US2012/068615		(87) Publicación internacional Fecha: 13/06/2013 N° publicación: WO/2013/086449	
(54) Titulo: ADMINISTRACIÓN EFICIENTE DE LÍPIDOS A LA PELÍCULA LAGRIMAL HUMANA MEDIANTE EL USO DE UN SISTEMA DE EMULSIÓN SENSIBLE A LA SAL			

Resumen:

Se divulga una emulsión libre de sal para el tratamiento del ojo seco y otras afecciones oculares, que contiene aceite de ricino y no contiene aceite de oliva, lo cual prolonga el TBUT proporciona una comodidad superior.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES			
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) ALLERGAN, INC.			
(72) Inventor(es) VEHIGE, Joseph G.; SIMMONS, Peter A.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/568,089	07/12/2011	US
	61/625,401	17/04/2012	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 07/07/2014		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 13/06/2013	
Fecha de presentación de la solicitud: 07/12/2012		N° publicación: WO/2013/086449	
No. de solicitud PCT/US2012/068615			
(54) Título: ADMINISTRACIÓN EFICIENTE DE LÍPIDOS A LA PELÍCULA LAGRIMAL HUMANA MEDIANTE EL USO DE UN SISTEMA DE EMULSIÓN SENSIBLE A LA SAL			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:													
(51) Clasificación Internacional :															
(71) Solicitante(s) ALLERGAN, INC.															
(72) Inventor(es) VEHIGE, Joseph G.; SIMMONS, Peter A.															
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>(30) Prioridad</th> <th>(31) No. Prioridad</th> <th>(32) Fecha</th> <th>(33) País</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>61/568,089</td> <td>07/12/2011</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td></td> <td>61/625,401</td> <td>17/04/2012</td> <td>US</td> </tr> </tbody> </table>					(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		61/568,089	07/12/2011	US		61/625,401	17/04/2012
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País												
	61/568,089	07/12/2011	US												
	61/625,401	17/04/2012	US												
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/07/2014		(87) Publicación internacional:													
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07/12/2012 No. de solicitud PCT/US2012/068615		Fecha: 13/06/2013 No. Publicación : WO/2013/086449													
(54) Título: ADMINISTRACIÓN EFICIENTE DE LÍPIDOS A LA PELÍCULA LAGRIMAL HUMANA MEDIANTE EL USO DE UN SISTEMA DE EMULSIÓN SENSIBLE A LA SAL															
(57) Resumen: Se divulga una emulsión libre de sal para el tratamiento del ojo seco y otras afecciones oculares, que contiene aceite de ricino y no contiene aceite de oliva, lo cual prolonga el TBUT proporciona una comodidad superior.															

7

FC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 6 26	
		Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-138315-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: folio (7) el CD anexo contiene un total: de 7 archivos en formato Pdf, los cuales fueron procesados correctamente.

8



No. 14-138315- -00000-0000

Fecha: 2014-06-26 16:36:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6-8

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADI

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐



(43) International Publication Date
13 June 2013 (13.06.2013)

(10) International Publication Number
WO 2013/086449 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2012/068615
- (22) **International Filing Date:**
7 December 2012 (07.12.2012)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/568,089 7 December 2011 (07.12.2011) US
61/625,401 17 April 2012 (17.04.2012) US
- (71) **Applicant:** ALLERGAN, INC. [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US).
- (72) **Inventors; and**
- (71) **Applicants :** VEHIGE, Joseph G. [US/US]; 28386 La Pradera, Laguna Niguel, California 92677 (US). SIMMONS, Peter A. [US/US]; 16611 Camille Place, Yorba Linda, California 92886 (US).
- (74) **Agents:** WURST, John et al.; Allergan, Inc., 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US).
- (81) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*

(54) **Title:** EFFICIENT LIPID DELIVERY TO HUMAN TEAR FILM USING A SALT-SENSITIVE EMULSION SYSTEM

(57) **Abstract:** A salt-free emulsion for the treatment of dry eye and other ocular conditions is disclosed which contains castor oil and does not contain olive oil which prolongs TBUT and provides superior comfort.



WO 2013/086449 A1

EFFICIENT LIPID DELIVERY TO HUMAN TEAR FILM USING A SALT-SENSITIVE EMULSION SYSTEM

By: Joseph G. Vehige and Peter A. Simmons

CROSS-REFERENCES TO RELATED APPLICATIONS

5 This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial Nos. 61/568,089, filed December 7, 2011 and 61/625,401 filed April 17, 2012, the disclosures of which are hereby incorporated in their entirety herein by reference.

FIELD OF INVENTION

10 The present invention is directed to artificial tears suitable for treating dry eye syndrome and other ocular conditions in a human or other mammal.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Typical symptoms of keratoconjunctivitis or dry eye include feelings of dryness, burning, and a sandy-gritty eye sensation that can worsen during the day. Symptoms may also be described as itchy, scratchy, stinging or tired eyes. Other symptoms include pain, redness, a pulling sensation, and pressure behind the eye. The damage to the eye surface resulting from dry eye increases discomfort and sensitivity to bright light and both eyes usually are affected.

20 Because blinking coats the eye with tears, symptoms are worsened by activities in which the rate of blinking is reduced due to prolonged use of the eyes. These activities include prolonged reading, computer usage, driving or watching television. Symptoms increase in windy, dusty or smoky areas, in dry environments, high altitudes including airplanes, on days with low humidity, and in areas where an air conditioner, fan, or heater, is being used. Symptoms are less severe during cool, rainy, or foggy weather, and in humid places. Most people who have dry eyes experience mild irritation with no long-term effects. However, if the condition is left untreated or becomes severe, it can produce complications that can cause eye
25 damage, resulting in impaired vision or possibly in the loss of vision.

Having dry eyes for a prolonged period of time can lead to tiny abrasions on the surface of the eyes. In advanced cases, the epithelium undergoes pathologic changes, namely squamous metaplasia and loss of goblet cells sometimes due to activation of T cells acting against those cells.. Some severe cases result in thickening of the corneal surface, corneal erosion, punctate
5 keratopathy, epithelial defects, corneal ulceration, corneal neovascularization, corneal scarring, corneal thinning, and even corneal perforation. An abnormality of any one of the three layers of tears which produces an unstable tear film, may result in symptoms of keratitis sicca.

Keratoconjunctivitis sicca is usually due to inadequate tear production. The aqueous tear layer is affected, resulting in aqueous tear deficiency or lacrimal hyposecretion. The lacrimal
10 gland does not produce sufficient tears to keep the entire conjunctiva and cornea covered by a complete layer. This usually occurs in people who are otherwise healthy. Increased age is associated with decreased tearing. This is the most common type found in postmenopausal women. Causes include idiopathic, congenital alacrima, xerophthalmia, lacrimal gland ablation, and sensory denervation. In rare cases, it may be a symptom of collagen vascular diseases,
15 including rheumatoid arthritis, Wegener's granulomatosis, and systemic lupus erythematosus. Sjögren's syndrome and autoimmune diseases associated with Sjögren's syndrome are also conditions associated with aqueous tear deficiency. Drugs such as isotretinoin, sedatives, diuretics, tricyclic antidepressants, antihypertensives, oral contraceptives, antihistamines, nasal decongestants, beta-blockers, phenothiazines, atropine, and pain relieving opiates such as
20 morphine can cause or worsen this condition. Infiltration of the lacrimal glands by sarcoidosis or tumors, or postradiation fibrosis of the lacrimal glands can also cause this condition.

Keratoconjunctivitis sicca can also be caused by abnormal tear composition resulting in rapid evaporation or premature destruction of the tears. When caused by rapid evaporation, it is termed evaporative dry eyes. In this condition, although the tear gland produces a sufficient
25 amount of tears, the rate of evaporation of the tears is too rapid. There is a loss of water from the tears that results in tears that are too "salty" or hypertonic. As a result, the entire conjunctiva and cornea cannot be kept covered with a complete layer of tears during certain activities or in certain environments.

Aging is one of the most common causes of dry eyes. This is due to the fact that tear production decreases with age. It may be caused by thermal or chemical burns, or by adenoviruses. Diabetics are also at increased risk for dry eye.

5 An eye injury or other problem with the eyes or eyelids, such as bulging eyes or a drooping eyelid, can cause keratoconjunctivitis sicca. Disorders of the eyelid can impair the complex blinking motion required to spread tears.

About half of all people who wear contact lenses have dry eyes. This is because soft contact lenses, which float on the tear film that covers the cornea, absorb the tears in the eyes. Dry eye also occurs or gets worse after refractive surgeries, in which the corneal nerves are cut
10 during the creation of a corneal flap, because the corneal nerves stimulate tear secretion. Dry eyes caused by these procedures usually disappear after several months.

Abnormalities of the lipid tear layer caused by blepharitis and rosacea and abnormalities of the mucin tear layer caused by vitamin A deficiency, trachoma, diphtheric keratoconjunctivitis mucocutaneous disorders and certain topical medications may cause dry eye or
15 keratoconjunctivitis sicca.

Dry eyes can usually be diagnosed by the symptoms alone. Tests can determine both the quantity and the quality of the tears. A slit lamp examination can be performed to diagnose dry eyes and to document any damage to the eye. A Schirmer's test can measure the amount of moisture bathing the eye. This test is useful for determining the severity of the condition.

20 A variety of approaches can be taken to treatment, such as: avoidance of exacerbating factors, tear stimulation and supplementation, increasing tear retention, and eyelid cleansing and treatment of eye inflammation. For mild and moderate cases, supplemental lubrication is the most important part of treatment. Application of artificial tears every few hours can provide temporary relief.

25 Lubricating tear ointments can be used during the day, but they generally are used at bedtime due to poor vision after application. They contain white petrolatum, mineral oil, and similar lubricants. They serve as a lubricant and an emollient. Depending on the severity of the

condition, ointments may be applied from every hour to just at bedtime. Ointments should not be used with contact lenses. Inflammation occurring in response to tears film hypertonicity can be suppressed by mild topical steroids or with topical immunosuppressants such as cyclosporine.

SUMMARY OF THE INVENTION

- 5 The present invention is comprised of an artificial tear emulsion of the following formulation:

Table I

[1] POLYSORBATE 80	0.5	% w/w	Active
Grade: NF Ph Eur			
[2] CARBOXYMETHYLCELLULOSE SODIUM (LOW VISCOSITY 7LFPH)	0.5	% w/w	Active
Grade: Ph Eur USP			
[3] GLYCERIN	1.0	% w/w	Active
Grade: Ph Eur USP			
[4] PURITE	0.01	% w/w	Preservative
Grade:			
BORIC ACID	0.6	% w/w	Buffer
Grade: NF Ph Eur			
[5] PEMULEN TR-2	0.1	% w/w	Stabilizer
Grade: NF			
[6] CASTOR OIL	0.25	% w/w	Excipient
Grade: Eur Ph USP			
ERYTHRITOL	0.25	% w/w	Excipient
Grade: NF Ph Eur			
LEVOCARNITINE	0.25	% w/w	Excipient
Grade: Ph Eur USP			
[7] SODIUM HYDROXIDE	7.3	pH	pH Adjust
Grade: NF Ph Eur			
[8] WATER FOR INJECTION / PURIFIED WATER	100	% w/w	QS Adjust
Grade: USP			
[1] PM# 12783. Super Refined Polysorbate 80 from CRODA. Primary emulsifier and demulcent.			
[2] Demulcent			
[3] Demulcent and tonicity agent			
[4] Stabilized Oxychloro Complex (Purite). Add by assay value.			
[5] Pemulen TR-2NF (Carbomer Copolymer Type A, Tested to Ph Eur). Secondary emulsifier.			
[6] Lipophilic vehicle			
[7] pH target 7.3			
[8] Hydrophilic vehicle			

The Table I formulation includes the concentrations of actives and/or excipients as disclosed above which can be in concentrations which vary from what is stated above. The variation may be such that the amounts are “about” what is stated above so long as that amount would be found bioequivalent by a regulatory agency such as the FDA or the EMEA.

- 5 The formulation may be preserved or non-preserved (not containing Purite®), such as a unit dose version. This version would be the same as that in Table 1 except it would contain no Purite®.

Some embodiments of the invention are included in the following paragraphs:

- 1) A composition useful as an artificial tear, which is a salt free emulsion comprising castor
10 oil and specifically excludes olive oil and contains at least one active agent selected from the group consisting of polysorbate, carboxymethylcellulose and glycerine.
- 2) The composition of paragraph 1 wherein said mixture comprises from about 0.1% – 0.5% w/w, castor oil.
- 3) The composition of paragraphs 1 - 2 wherein castor oil is the only oil in the emulsion.
- 15 4) The composition of paragraphs 1 – 3 wherein the castor oil is emulsified in an aqueous phase.
- 5) The composition of paragraph 4 wherein the castor oil is present in about 0.25% w/w .
- 6) The composition of paragraphs 4 - 5 further including a primary and a secondary emulsifier.
- 20 7) The composition of paragraphs 1 - 6 wherein the composition contains a preservative.
- 8) The composition of paragraph 7 wherein the preservative is selected from the group consisting of PURITE and benzalkonium chloride.
11. The composition of paragraph 8 wherein the preservative is PURITE is present in a concentration of about 0.01% w/v.

12. An emulsion for use in treating dry eye wherein the emulsion is salt-free and comprises castor oil, polysorbate 80, carboxymethylcellulose and glycerine.
13. The composition of paragraph 12 wherein the emulsion also contains the emulsifier pemulin.
- 5 14. The emulsion of paragraphs 12 – 13 further comprising erythritol and levocarnitine.
15. An emulsion for treating dry eye as shown in Table 1.
16. A method of treating dry eye comprising administration of any one of the compositions or emulsions of paragraphs 1 – 15.
17. A composition for the treatment of dry eye or keratoconjunctivitis sicca wherein the
10 composition comprises about 0.5% w/w Polysorbate 80, about 0.5% w/w carboxymethylcellulose, about 1.0% w/w glycerine, about 0.6% w/w boric acid, about 0.1% w/w pemulin, about 0.25% w/w castor oil, about 0.25% w/w erythritol, about 0.25% w/w levocarnitine, sodium hydroxide to adjust the pH to about 7.3 and water.
18. The composition of claim 17 further comprising 0.01% Purite®.
- 15 19. The composition of claim 17 wherein the composition is applied topically to an eye which is suffering from dry eye.
20. The composition of claim 17 wherein the composition is applied topically to an eye to alleviate the symptoms of dry eye.
21. The composition of claim 17 wherein the composition is applied topically to an eye to
20 prevent dry eye syndrome.

As used herein, the term “effective amount” or “effective dose” means an amount sufficient to achieve the desired result on the process or condition, and it accordingly will depend on the ingredient and the desired result. Nonetheless, once the desired effect is known, determining the effective amount is within the skill of a person skilled in the art.

“Formulation,” “composition,” and “preparation” as used herein are equivalent terms referring to a composition of matter suitable for pharmaceutical use (i.e., producing a therapeutic effect as well as possessing acceptable pharmacokinetic and toxicological properties).

The term “prevent” as used herein refers to a decrease in the occurrence of dermatological symptoms (e.g., urticarial wheals) in a patient. The prevention may be complete (i.e., no detectable symptoms) or partial, so that fewer symptoms are observed than would likely occur absent treatment.

As used herein, the terms “prevent” and “treat” are not intended to be absolute terms. Treatment can refer to any delay in onset, e.g., reduction in the frequency or severity of symptoms, amelioration of symptoms, improvement in patient comfort, reduction in symptoms of dry eye, and the like. The effect of treatment can be compared to an individual or pool of individuals not receiving a given treatment, or to the same patient before, or after cessation of, treatment.

The term “therapeutically effective amount” as used herein refers to that amount of the composition or agent in a composition sufficient to ameliorate one or more aspects of the disorder.

Therapeutic efficacy can also be expressed as “-fold” increase or decrease. For example, a therapeutically effective amount can have at least a 1.2-fold, 1.5-fold, 2-fold, 5-fold, or more effect over a control.

“Treatment” as used herein includes any cure, amelioration, or prevention of a disease. Treatment may prevent the disease from occurring; inhibit the disease’s spread; relieve the disease’s symptoms fully or partially remove the disease’s underlying cause, shorten a disease’s duration, or do a combination of the above. “Treating” or “treatment” as used herein (and as well-understood in the art) also broadly includes any approach for obtaining beneficial or desired results in a subject’s condition, including clinical results. Beneficial or desired clinical results can include, but are not limited to, alleviation or amelioration of one or more symptoms or conditions, diminishment of the extent of a disease, stabilizing (*i.e.*, not worsening) the state of disease, prevention of a disease’s transmission or spread, delay or slowing of disease

progression, amelioration or palliation of the disease state, diminishment of the reoccurrence of disease, and remission, whether partial or total and whether detectable or undetectable.

“Treating” and “treatment” as used herein may include prophylactic treatment.

Treatment methods include administering to a subject a therapeutically effective amount of an

5 active agent. The administering step may consist of a single administration or may include a series of administrations. The length of the treatment period depends on a variety of factors, such as the severity of the condition, the age of the patient, the concentration of active agent, the activity of the compositions used in the treatment, or a combination thereof. It will also be appreciated that the effective dosage of an agent used for the treatment or prophylaxis may
10 increase or decrease over the course of a particular treatment or prophylaxis regime. Changes in dosage may result and become apparent by standard diagnostic assays known in the art. In some instances, chronic administration may be required. For example, the compositions are administered to the subject in an amount and for a duration sufficient to treat the patient.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 Delivering lipids to the human tear film to supplement and enhance the native lipid layer, often deficient due to dysfunction of meibomian glands and other causes, is a recognized strategy in treating signs and symptoms of dry eye. This is in theory especially beneficial in low humidity or when other internal/external factors increase tear film evaporation. Excessive loss of water from the tear film causes an increase in salt content and causes hyperosmotic stress to the
20 cells of the ocular surface.

The native lipid layer is very thin and the total volume of lipid is a small fraction of the total tear film volume. To enhance the structure and function of the lipid layer by topical application of a lipid-containing drop requires only a small volume of oil to be delivered; excess lipid will displace and disrupt the total aqueous volume, by far the greatest component of tears.
25 It is also necessary that the lipid be delivered quickly, during the brief contact time of a topical eye drop. Finally, the lipid delivered needs to become established as part of the native lipid layer, at the air interface.

The challenge of lipid release from an emulsion has been approached by using substantial amounts of lipid (1-5%) and/or building an emulsion system that readily separates. The disadvantage of this approach includes: the product requires shaking, the clarity of the emulsion is greatly reduced, the total volume of lipid delivered to the eye is potentially large and variable and tolerability can be lower than an fully aqueous eye drop.

An alternate means of lipid release involves the use of a salt-sensitive emulsion system in a product intended for topical use that is largely free of salt. This system uses a surfactant and viscosity-increasing polymer to hold the lipid (eg. castor oil) in a stable sub-micron emulsion. When mixed with human tear, the natural salt content (often further elevated in dry eye) is sufficient to rapidly cause a drop in product viscosity due to action on the polymer structure. This loss of viscosity allows lipid release to occur to a significantly greater degree and much faster.

Efficiency of lipid delivery can be defined as the amount of lipid released from the emulsion, as a proportion of total lipid content, over time under standard test conditions.

Efficiency of lipid delivery in the presence of salt is supported, for example, using simple laboratory methods. Specifically, when diluted with water, this system shows a loss of viscosity proportional to water volume added. When exposed to salt (NaCl) by mixing 1:1 with even a weak saline solution (30 mOsm) a loss of viscosity of over 60 % occurs vs. 50% when mixed with water. Higher saline strength (up to about 600 mOsm) caused significantly greater loss of viscosity, confirming action of salt on polymer structure.

The release of lipid was demonstrated using a controlled centrifuge with real-time integrated optical detector (Lumisizer). During 2 minutes of 4000 RPM stress, uniformity of the emulsion was confirmed by equivalent optical transmission from bottom to top of the centrifuge sample holder for both full strength and water-diluted product. However, diluting the product with saline (volume and concentration replicating on-eye use) showed a clear and remarkable change in product uniformity consistent with lipid release and migration to the top of the sample holder, consistent with "floating" to the air interface. Surprisingly and beneficially, this may occur without coalescence (no increase in average lipid droplet size) allowing the lipid to mix

into the native layer more effectively. Average particle (lipid droplet size) was unchanged when saline was added (Horiba)

Clinical results have confirmed that the new lipid emulsion system works effectively in prolonging TBUT (tear break-up time) yet demonstrates tolerability and comfort improvements vs. an emulsion more optimized for drug delivery.

The benefits of using a salt-sensitive emulsion system as shown in Table I, that is largely free of salts, include but are not limited to:

- 1) No need to shake the product—excellent in bottle stability and uniformity;
- 2) Efficient delivery of lipid on eye due to the salt-induced decrease in viscosity and destabilization of emulsion structure enabling more efficient lipid release;
- 3) Improved tolerability by lowering total lipid content;
- 4) Effective stabilization and supplementation of the native lipid layer; and
- 5) Possibly greater delivery of beneficial lipid in patients with higher tear salt content, a so-called “smart” vehicle.

The incorporation of osmoprotectants (l-carnitine and erythritol) and humectants/lubricants (glycerin and carboxymethylcellulose) increases the clinical usefulness of this product to a broader range of dry eye patients than other emulsion systems targeting lipid deficiency or meibomian gland dysfunction.

Example 1 - A Multicenter, Investigator-masked, Randomized, 4-Arm, Parallel-group Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Acceptability of a Unit-dose Eye Drop Formulation in Subjects With Dry Eye Disease

The objective of the study was to evaluate the safety, efficacy, and acceptability of the formulation of Table 1, but without containing Purite®, referred to as a Next Generation Emulsion Unit-dose or (“NGE UD”) in subjects with signs and symptoms of dry eye disease.

Methodology

This was a multicenter, investigator-masked, randomized, active-controlled, 4-arm, parallel group study designed to compare the safety, efficacy, and acceptability of NGE UD to commercially available OPTIVE™ Sensitive Preservative-free Lubricant Eye Drops Unit-dose (“OPTIVE UD”), NGE UD to Next Generation Emulsion Multidose (“NGE MD”) (same formulation as Table 1 but with Purite®), and NGE MD to OPTIVE™ Lubricant Eye Drops Multidose (“OPTIVE MD”).

The planned study duration was 30 days for each subject and consisted of up to 3 scheduled visits (days 1 [baseline], 7, and 30 [exit]). On day 1, eligible subjects with signs and symptoms of dry eye disease were assigned according to a 2:2:1:1 treatment allocation ratio to use NGE UD, OPTIVE UD, NGE MD, or OPTIVE MD, respectively. The study randomization was stratified by baseline Ocular Surface Disease Index© (OSDI) score (mild/moderate symptoms = score of 18 to 32; severe symptoms = score of > 32 to 65). Approximately 300 subjects were to be enrolled at 13 to 14 sites within the USA in order to have 288 completed subjects assuming a dropout rate of approximately 5%. Subjects were instructed to instill 1 to 2 drops of their assigned study product in each eye, as needed, but at least 2 times daily for 30 days.

Number of Subjects (Planned and Enrolled)

Approximately 300 subjects were planned to be enrolled in this study. A total of 315 subjects were enrolled.

Diagnosis and Main Criteria for Eligibility

Diagnosis/Subjects with signs and symptoms of dry eye disease

Key Inclusion Criteria:

Male or female subjects, at least 18 years of age, with a baseline (day 1) OSDI score of ≥ 18 and ≤ 65 (based on a 0 to 100 scale) were eligible for enrollment. Subjects must have been using topical ophthalmic drops for dry eye at least twice daily, for at least 3 months prior to

baseline, on average. If there was daily use of RESTASIS® Cyclosporine Ophthalmic Emulsion, it must have been in use for ≥ 6 months. Three consecutive tear break-up time (TBUT) tests ≤ 10 seconds in at least 1 eye at baseline were required. Using the modified National Eye Institute (NEI) Grid, all subjects had to have at least a Grade 1 staining in at least 1 of the 5 zones of the cornea or in at least 1 of the 6 zones of the conjunctiva that is related to dry eye in at least 1 eye at baseline.

Key Exclusion Criteria:

Key exclusion criteria included a Schirmer test (with anesthesia) ≤ 2 mm in either eye at baseline; corneal or conjunctival staining score of 5 (modified NEI Grid) at baseline in any of the 5 corneal or 6 conjunctival zones of either eye; use of systemic medications that could have affected a dry eye condition or vision, unless that medication had been used at the same dose for at least 3 months prior to study enrollment and the dosage was not expected to change during the course of the study; history of anterior segment surgery or trauma that could have affected corneal sensitivity (eg, cataract surgery, laser-assisted in situ keratomileusis [LASIK], photorefractive keratectomy, or any surgery involving a limbal or corneal incision) within 12 months prior to baseline; and current use of, and/or use within 2 weeks prior to baseline, and/or likely use during the study period of any topical ophthalmic medications (eg, topical ophthalmic steroids, glaucoma drops, any topical cyclosporine product other than Restasis®. Subjects who discontinued use of daily Restasis® less than 3 months prior to baseline were excluded from the study.

Duration of Treatment: The total duration of exposure to the study product (drops) for each subject was 30 days. The visit schedule consisted of a baseline visit (day 1) and 2 follow-up visits on days 7 (± 3 days) and 30/early exit (± 7 days).

Efficacy and Safety Measurements

Efficacy: Primary – OSDI questionnaire score

Secondary – TBUT (with fluorescein), corneal staining (modified NEI Grid, with fluorescein), conjunctival staining(modified NEI Grid, with lissamine green), and Schirmer test (with
5 anesthesia)

Other – Acceptability Questionnaire and Study Product Usage Questionnaire

Safety:

The safety measures were adverse events, biomicroscopy, and distance visual acuity.

Statistical Methods:

10 The intent-to-treat (ITT) population consisted of all randomized subjects and was used for analyses of efficacy data based on the treatment randomized. The safety population consisted of all treated subjects and was used for analyses of all safety data based on the actual treatment received. The per-protocol (PP) population consisted of randomized subjects who had no major protocol violations, as determined prior to database lock.

15 The primary efficacy variable was the change from baseline in OSDI score at day 30 in the ITT population. The primary efficacy analysis was performed on the change from baseline in OSDI score at day 30 via a 2-way analysis of variance (ANOVA) model with treatment and baseline OSDI stratification as the main effects.

Last observation carried forward (LOCF) was used to impute missing data.

20 Noninferiority was tested using a 2-sided confidence interval (CI). The treatment difference and 95% CI in change from baseline in OSDI score at day 30 between NGE UD and OPTIVE UD (NGE UD minus OPTIVE UD) were calculated based on the ANOVA model. Non-inferiority was established if the upper limit of the 95% CI was less than the prespecified margin of 7.3.

The Secondary efficacy measures included TBUT, corneal staining, conjunctival staining, and Schirmer test. The raw values of these measures were summarized for the ITT population, with missing data imputation using LOCF at each scheduled follow-up visit. The treatment difference and 95% CI for between-treatment comparisons were calculated. The treatment differences and 95% CIs in change from baseline in OSDI score at day 30 between NGE UD and NGE MD, NGE MD and OPTIVE MD were also analyzed as secondary efficacy variables.

Acceptability was measured using the Acceptability Questionnaire, and product usage was measured using the Study Product Usage Questionnaire. Comparisons across groups were performed using ANOVA model with treatment and baseline OSDI stratification as the main effects.

The safety variables included adverse events, biomicroscopy, and distance visual acuity. Since both eyes were treated, both eyes were included in the safety analyses. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nomenclature was used to code adverse events. The number and percent of subjects with clinically significant biomicroscopy findings at one or more visits in either eye were tabulated. The overall frequency distribution was analyzed using Pearson's chi-square test. For a clinically significant biomicroscopic finding (more than 1 severity grade increase [worsening] from baseline) with an incidence rate of $\geq 5\%$ in any treatment group, the mean severity grade and the frequency distribution of severity scores were summarized at each scheduled visit.

Data from the eye with the worst severity at the scheduled visit was tabulated. For distance visual acuity data, the total numbers of letters read correctly were summarized based on the eye with worse change from baseline at each scheduled visit. The frequency distribution was analyzed using Pearson's chi-square test.

A total of 315 subjects were enrolled in the study and included in the ITT population; 105 subjects in the NGE UD group, 103 subjects in the OPTIVE UD group, 51 subjects in the NGE MD group, and 56 subjects in the OPTIVE MD group. Overall, 310 (98.4%) subjects in the ITT population completed the study. Of the subjects included in the per protocol population, 99.3% (303/305) completed the study whereas 98.4% (310/315) of the subjects in the safety population

completed the study. A total of 384 subjects were screened of which 69 subjects were screen failures.

In the ITT population, the mean age of all subjects was 54.8 years (standard deviation 14.33) with 83.2% (262/315) of subjects in the > 40 years age group. In addition, 81.0% (255/315) of all subjects were female and 84.4% (266/315) were Caucasian.

Efficacy:

- The primary efficacy endpoint was met. At day 30, no statistically significant difference was observed between the NGE UD and the OPTIVE UD groups in the mean change from baseline in OSDI score (95% confidence interval [-5.42, 2.51]), in the ITT population. The NGE UD formulation was noninferior to the OPTIVE UD formulation in reducing the severity of symptoms of dryness as measured by the change from baseline in OSDI score.

- Similar to the ITT population, there was no statistically significant difference between the NGE UD and OPTIVE UD groups of the PP population in the mean change from baseline in OSDI score at day 30. The 95% confidence interval at the day 30 visit was (-5.72, 2.37); with an upper limit that is lower than the clinically relevant margin of 7.3.

- In all 4 treatment groups, there was a statistically significant difference ($p < 0.001$) in the mean change from baseline in OSDI score at the day 7 and day 30 visits for both the ITT and the PP population.

- The NGE UD group was noninferior to the NGE MD group in the mean change from baseline in OSDI score at day 30.

- The NGE UD group was noninferior to the OPTIVE UD and NGE MD groups in the secondary efficacy measures of TBUT, corneal staining, conjunctival staining, and Schirmer test.

- Overall, there were no statistically significant differences between the NGE UD and OPTIVE UD groups, NGE UD and NGE MD groups, or NGE MD and OPTIVE MD groups, in the mean values for each question of the acceptability questionnaire at the day 7 and day 30 visits (except for question 5 in the NGE MD versus OPTIVE MD comparison at day 7 and NGE UD versus

NGE MD comparison at day 30), and in the mean number of times per day that the study product was used during the week prior to the day 7 and day 30 visits.

Safety:

- At least 1 treatment-emergent adverse event (TEAE) of any causality was reported in 11.4%, 15.5%, 13.7%, and 10.7% of subjects in the NGE UD, OPTIVE UD, NGE MD and OPTIVE MD groups, respectively.
- No deaths were reported in the study. Two serious adverse events were reported (bile duct stone [NGE UD group] and ankle fracture [OPTIVE MD group]), none of which were treatment related in the opinion of the investigator
- Overall 3 subjects discontinued from the study due to adverse events, 1 subject each in the NGE UD, NGE MD and OPTIVE MD groups.
- Treatment-related TEAE were reported in 4.8%, 8.7%, 7.8%, and 5.4% of subjects in the NGE UD, OPTIVE UD, NGE MD, and OPTIVE MD groups, respectively. The most common treatment-related adverse events (preferred terms) across treatment groups were instillation site pain and vision blurred; NGE UD (3.8%, 2.9%), OPTIVE UD (3.9%, 2.9%), NGE MD (3.9%, 0.0%), and OPTIVE MD (3.6%, 1.8%).
- In the majority of the subjects, no change was observed in the distance visual acuity at day 30 for all 4 treatment groups.

Conclusions

- Efficacy: The results of this study demonstrate that the NGE UD formulation is non-inferior to the OPTIVE UD formulation in reducing the severity of symptoms of dryness in subjects with mild to severe dry eye.

Safety: NGE UD appeared to be well tolerated during the study. The most commonly reported treatment-related adverse events were instillation site pain and vision blurred.

- Throughout the study, there were no treatment-related serious adverse events. The safety profile

was consistent with OPTIVE UD, OPTIVE MD, and NGE MD. This is supportive of the safety of the NGE UD formulation in clinical use, and confirms the safety of the NGE MD formulation.

CLAIMS:

- 1) A composition useful as an artificial tear, which is a salt free emulsion comprising castor oil and specifically excludes olive oil and contains at least one active agent selected from the group consisting of polysorbate, carboxymethylcellulose and glycerine.
- 5 2) The composition of claim 1 wherein said mixture comprises from 0.1% – 0.5% w/w, castor oil.
- 3) The composition of claim 2 wherein castor oil is the only oil in the emulsion.
- 4) The composition of claim 3 wherein the castor oil is emulsified in an aqueous phase.
- 5) The composition of claim 4 wherein the castor oil is present in about 0.25% w/w.
- 10 6) The composition of claim 5 further including a primary and a secondary emulsifier.
- 7) The composition of claims 5 wherein the composition contains a preservative.
- 8) The composition of claim 7 wherein the preservative is selected from the group consisting of PURITE and benzalkonium chloride.
11. The composition of claim 8 wherein the preservative is Purite® is present in a
15 concentration of about 0.01% w/v.
12. An emulsion for use in treating dry eye wherein the emulsion is salt-free and comprises castor oil, polysorbate 80, carboxymethylcellulose and glycerine.
13. The composition of claim 12 wherein the emulsion also contains the emulsifier pemulin.
14. The emulsion of claim 13 further comprising erythritol and levocarnitine.
- 20 15. An emulsion for treating dry eye as shown in Table 1.
16. A method of treating dry eye comprising administration of any one of the composition as shown in Table 1.

17. The method of treating dry eye of claim 16 wherein the composition is preservative free.
18. The method of treating dry eye of claim 16 wherein the method is applied at least once a day.
19. The method of treating dry eye claim 17 wherein the composition alleviates the symptoms of dry eye syndrome.
- 5 20. The method of claim 17 wherein the composition treats and prevents dry eye syndrome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/068615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/107
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/141648 A2 (ALLERGAN INC [US]; GORE ANURADHA V [US]; JORDAN ROBERT S [US]; KROCK K) 9 December 2010 (2010-12-09) pages 8-9; table 1 page 1, lines 12-13 -----	1-20
X	WO 2008/106228 A2 (ACIEX INC [US]; OUSLER III GEORGE W [US]; CHAPIN MATTHEW J [US]; ABELS) 4 September 2008 (2008-09-04) page 1, paragraph 3 page 8, paragraph 1 page 14, paragraph 2 page 15, paragraph 5 - page 17, paragraph 1 -----	1,2, 12-14
X	EP 0 028 110 A2 (SMITH & NEPHEW ASS [GB]) 6 May 1981 (1981-05-06) page 4, lines 6-12 page 8, paragraph 2 -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 2013

Date of mailing of the international search report

22/02/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weiss, Marie-France

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/068615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010141648 A2	09-12-2010	AU 2010256652 A1	12-01-2012
		CA 2764802 A1	09-12-2010
		CN 102458430 A	16-05-2012
		EP 2437762 A2	11-04-2012
		KR 20120046151 A	09-05-2012
		US 2012201910 A1	09-08-2012
		WO 2010141648 A2	09-12-2010

WO 2008106228 A2	04-09-2008	AU 2008219600 A1	04-09-2008
		CA 2679448 A1	04-09-2008
		CN 101668511 A	10-03-2010
		EP 2131809 A2	16-12-2009
		JP 2010520210 A	10-06-2010
		US 2008312194 A1	18-12-2008
		WO 2008106228 A2	04-09-2008

EP 0028110 A2	06-05-1981	AU 539171 B2	13-09-1984
		AU 6368280 A	30-04-1981
		CA 1163557 A1	13-03-1984
		DE 3066859 D1	12-04-1984
		EP 0028110 A2	06-05-1981
		US 4347238 A	31-08-1982
		ZA 8006520 A	28-10-1981

**ADMINISTRACIÓN EFICIENTE DE LÍPIDOS A LA PELÍCULA LAGRIMAL
HUMANA MEDIANTE EL USO DE UN SISTEMA DE EMULSIÓN SENSIBLE A
LA SAL**

Por: Joseph G. Vehige y Peter A. Simmons

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional estadounidense, No. de serie 61/568.089, presentada el 7 de diciembre de 2011 y 61/625.401, presentada el 17 de abril de 2012, cuyas divulgaciones se incorporan por
10 la presente a modo de referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con lágrimas artificiales apropiadas para tratar el síndrome de ojo seco y otros trastornos oculares en humanos u otros mamíferos.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los síntomas típicos de la queratoconjuntivitis u ojo seco incluyen sensación de sequedad, ardor y una sensación ocular arenosa y grumosa que puede empeorar a lo largo del día. También se pueden describir síntomas como picazón, aspereza,
20 escozor o cansancio de los ojos. Otros síntomas incluyen dolor, enrojecimiento, sensación de tirantez y presión detrás del ojo. El daño de la superficie ocular que resulta del ojo seco aumenta la incomodidad y la sensibilidad a las luces fuertes. Generalmente, ambos ojos suelen verse afectados.

Debido a que el pestañear recubre a los ojos con lágrimas, los síntomas empeoran con actividades en las que la frecuencia de pestañeo se reduce debido a un uso prolongado de los ojos. Estas actividades incluyen lectura prolongada, uso de computadoras, conducción de vehículos o el uso de la televisión. Los síntomas aumentan en áreas ventosas, polvorientas o llenas de humo, en ambientes secos, grandes alturas incluso en aviones, en días de baja humedad y en áreas en las que se usa aire acondicionado, ventilador, o calefacción. Los síntomas son menos graves en días de tiempo fresco, lluvioso o neblinoso, y en lugares húmedos. La mayoría de las personas que tienen ojos secos experimentan una leve irritación sin efectos a largo plazo. Sin embargo, si el trastorno no se trata o se vuelve grave, puede producir complicaciones que pueden provocar daño ocular, que resulta en una visión alterada o posiblemente en la pérdida de la vista.

El tener ojos secos durante un período prolongado de tiempo puede llevar a diminutas abrasiones en la superficie ocular. En casos avanzados, el epitelio sufre cambios patológicos, a saber, metaplasia escamosa y pérdida de células caliciformes debido, a veces, a la activación de células T que actúan contra dichas células. Algunos casos graves resultan en un aumento en el grosor de la superficie de la córnea, erosión

de la córnea, queratitis punteada, defectos epiteliales, ulceración de la córnea, neovascularización de la córnea, cicatrización de la córnea, afinamiento de la córnea e incluso perforación de la córnea. Una anomalía de cualquiera de las tres capas de lágrimas que produce una película de lágrimas inestable puede resultar en síntomas de queratitis seca.

La queratoconjuntivitis seca suele deberse a una producción inadecuada de lágrimas. La capa acuosa de lágrimas se ve afectada, lo que resulta en una deficiencia de lágrimas acuosas o hiposecreción lagrimal. La glándula lagrimal no produce lágrimas suficientes para mantener a toda la conjuntiva y la córnea cubiertas por una capa completa. Esto suele ocurrir en personas que de otra forma son saludables.

La edad avanzada se asocia con un descenso en la producción de lágrimas. Este es el tipo más común encontrado en mujeres posmenopáusicas. Entre las causas se incluyen alacrimia idiopática congénita, xeroftalmia, ablación de la glándula lagrimal y denervación sensorial. En casos poco frecuentes, puede ser un síntoma de enfermedades vasculares de colágeno, incluidas la artritis reumatoide, la granulomatosis de Wegener y el lupus sistémico eritematoso. El síndrome de Sjögren y las enfermedades autoinmunes asociadas son también condiciones asociadas con la deficiencia de lágrimas acuosas.

Algunos fármacos, tales como la isotretionina, sedantes, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, antihipertensores, anticonceptivos orales, antihistamínicos, descongestionantes nasales, betabloqueadores, fenotiazinas, atropina y opiáceos para el dolor tales como morfina pueden provocar o empeorar esta afección. La infiltración en las glándulas lagrimales por sarcoidosis o tumores, o fibrosis posradioterapia de las glándulas lagrimales también puede provocar esta afección.

La queratoconjuntivitis seca también puede ser causada por una composición anormal de las lágrimas que resulta en una rápida evaporación o destrucción prematura de las lágrimas. Cuando es causada por rápida evaporación, se denomina ojo seco evaporativo. En esta afección, a pesar de que la glándula lagrimal produce una cantidad suficiente de lágrimas, la velocidad de evaporación de la lágrima es muy alta. Hay una pérdida de agua por parte de las lágrimas que resulta en que las lágrimas sean muy "saladas" o hipertónicas. Como resultado, no se pueden mantener cubiertas toda la conjuntiva y la córnea con una capa de lágrimas completa durante ciertas actividades o en ciertos ambientes.

El envejecimiento es una de las causas más comunes del ojo seco. Esto se debe al hecho de que la producción de lágrimas se reduce con la edad. Puede ser causada por quemaduras

térmicas o químicas o por adenovirus. Los diabéticos también corren un riesgo mayor de padecer ojo seco.

Una lesión ocular u otro problema con los ojos o párpados, tales como prominencia del globo ocular o párpado caído, puede provocar la queratoconjuntivitis seca. Los trastornos del párpado pueden impedir el movimiento complejo del parpadeo necesario para esparcir lágrimas.

Alrededor de la mitad de las personas que utilizan lentes de contacto tienen ojos secos. Esto se debe a que los lentes de contacto blandos, que flotan en la película lagrimal que recubre la córnea, absorben las lágrimas de los ojos. El ojo seco también se produce o empeora luego de cirugías refractivas, en las que los nervios de la córnea se cortan cuando se crea una solapa en la córnea, debido a que los nervios de la córnea estimulan la secreción de lágrimas. Los ojos secos provocados por estos procedimientos suelen desaparecer luego de varios meses.

Las anormalidades de la capa lipídica de lágrimas provocadas por la blefaritis y la rosácea, y las anormalidades de la capa mucina de lágrimas provocadas por una deficiencia de vitamina A, tracoma, trastornos mucocutáneos de queratoconjuntivitis diftérica y ciertos medicamentos tópicos pueden provocar ojo seco o queratoconjuntivitis seca.

Generalmente suele ser posible diagnosticar el ojo seco a partir de los síntomas solamente. Tanto la cantidad como la calidad de las lágrimas se pueden determinar mediante pruebas. Se puede realizar un examen con lámpara de hendidura para diagnosticar ojos secos y documentar cualquier
5 daño al ojo. Una prueba de Schirmer puede medir la cantidad de humedad que baña el ojo. Esta prueba resulta útil para determinar qué tan grave es la afección.

Se pueden tomar distintos abordajes para el tratamiento,
10 tales como: evitar los factores exacerbantes, estimular y complementar las lágrimas, aumentar la retención de lágrimas, limpiar el párpado y tratar la inflamación ocular. Para casos leves y moderados, la parte más importante del tratamiento es la lubricación complementaria. La aplicación de lágrimas
15 artificiales cada pocas horas puede proporcionar un alivio temporal.

Se pueden utilizar ungüentos lagrimales lubricantes durante el día, pero se usan generalmente a la hora de dormir debido a la mala visión que resulta de su aplicación. Contienen
20 vaselina blanca, aceites minerales y lubricantes similares. Sirven como lubricante y emoliente. Dependiendo de la gravedad de la afección, los ungüentos se pueden aplicar ya sea a cada hora o solo antes de dormir. Los ungüentos no deberían utilizarse con lentes de contacto. La inflamación

que ocurre en respuesta a la hipertonicidad de la película lagrimal se puede suprimir con esteroides tópicos leves o con inmunosupresores tópicos tales como ciclosporina.

COMPENDIO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención comprende una emulsión de lágrimas artificiales con la siguiente formulación:

Tabla I

	[1] POLISORBATO 80	0,5	% p/p	Principio activo
	Grado: NF Ph Eur			
10	[2] CARBOXIMETILCELULOSA DE SODIO (BAJA VISCOSIDAD 7LFPH)	0,5	% p/p	Principio activo
	Grado: Ph Eur USP			
	[3] GLICERINA	1,0	% p/p	Principio activo
	Grado: Ph Eur USP			
	[4] PURITA	0,01	% p/p	Conservante
	Grado:			
	ÁCIDO BÓRICO	0,6	% p/p	Amortiguador
	Grado: NF Ph Eur			
	[5] PEMULEN TR-2	0,1	% p/p	Estabilizante
	Grado: NF			
15	[6] ACEITE DE RICINO	0,25	% p/p	Excipiente
	Grado: Eur Ph USP			
	ERITRITOL	0,25	% p/p	Excipiente
	Grado: NF Ph Eur			
	LEVOCARNITINA	0,25	% p/p	Excipiente
	Grado: Ph Eur USP			
	[7] HIDRÓXIDO DE SÓDIO	7,3	pH	Ajuste de pH
	Grado: NF Ph Eur			
20	[8] AGUA PARA INYECCIÓN/ AGUA PURIFICADA	100	% p/p	Ajuste de QS
	Grado: USP			
[1] PM# 12783, Polisorbato 80 súper refinado de CRODA. Emulsionante primario y lenitivo				
[2] Lenitivo				
[3] Lenitivo y agente de tonicidad				
[4] Complejo oxiclora estabilizado (Purita). Agregado por valor de ensayo.				
[5] Pemulen TR-2NF (Copolímero carbómero Tipo A, evaluado para Ph Eur). Emulsionante secundario.				
[6] Vehículo lipófilo.				
[7] pH objetivo 7,3.				
[8] Vehículo hidrófilo.				

La formulación de la Tabla I incluye las concentraciones de los activos y/o excipientes tales como se divulgaron anteriormente, que pueden encontrarse en concentraciones que varían con respecto a lo establecido anteriormente. La
5 variación puede ser tal que las cantidades son "aproximadamente" las establecidas anteriormente siempre que se determine que la cantidad es bioequivalente según una agencia reguladora como la FDA /Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos/ o el EMEA
10 /Agencia Europea de Medicamentos/.

La formulación puede ser conservada o no conservada (no contener Purite®), tal como una versión de dosis unitaria. Esta versión sería la misma que la de la Tabla 1 excepto que no contendría Purite®.

15 Algunas realizaciones de la invención se incluyen en los siguientes párrafos:

1) Una composición útil como lágrima artificial, que es una emulsión libre de sal que comprende aceite de ricino y excluye específicamente el aceite de oliva, y contiene al
20 menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en polisorbato, carboximetilcelulosa y glicerina.

2) La composición del párrafo 1 en la cual dicha mezcla comprende de aproximadamente 0,1% y 0,5% p/p de aceite de ricino.

- 3) La composición de los párrafos 1 - 2 en la que el aceite de ricino es el único aceite en la emulsión.
- 4) La composición en los párrafos 1 - 3 en la que el aceite de ricino se emulsifica en una fase acuosa.
- 5 5) La composición del párrafo 4 en la que el aceite de ricino está presente en aproximadamente 0,25% p/p.
- 6) La composición de los párrafos 4 - 5 que incluyen además un emulsionante primario y secundario.
- 7) La composición de los párrafos 1 - 6 en la que la
10 composición contiene un conservante.
- 8) La composición del párrafo 7 en la que el conservante se selecciona del grupo que consiste en PURITE y cloruro de benzalconio.
11. La composición del párrafo 8 en la que el conservante es
15 PURITE y está presente en una concentración de aproximadamente 0,01% p/v.
12. Una emulsión para uso en el tratamiento de ojo seco donde la emulsión está libre de sales y comprende aceite de ricino, polisorbato 80, carboximetilcelulosa y glicerina.
- 20 13. La composición del párrafo 12 en la que la emulsión contiene también el emulsionante pemulina.
14. La emulsión de los párrafos 12 - 13 que comprende además eritritol and levocarnitina.

15. Una emulsión para tratar ojo seco, tal y como se muestra en la Tabla 1.

16. Un método para tratar ojo seco que comprende la administración de cualquiera de las composiciones o
5 emulsiones de los párrafos 1 - 15.

17. Una composición para tratar ojo seco o queratoconjuntivitis seca en la que la composición comprende aproximadamente 0,5% p/p de Polisorbato 80, aproximadamente 0,5% p/p de carbometilcelulosa , aproximadamente 1,0% p/p de
10 glicerina, aproximadamente 0,6% p/p de ácido bórico, aproximadamente 0,1% p/p de pemulina, aproximadamente 0,25% p/p de aceite de ricino, aproximadamente 0,25% p/p de eritrol, aproximadamente 0,25% p/p de levocarnitina, hidróxido de sodio para ajustar el pH hasta aproximadamente
15 7,3 y agua.

18. La composición de la reivindicación 17 que comprende además un 0,01% de Purite®.

19. La composición de la reivindicación 17 en la que la composición se aplica tópicamente en un ojo que sufre de ojo
20 seco.

20. La composición de la reivindicación 17 en la que la composición se aplica tópicamente en un ojo para aliviar los síntomas de ojo seco.

21. La composición de la reivindicación 17 en la que la composición se aplica tópicamente en un ojo para evitar el síndrome de ojo seco.

Tal como se usa en la presente, el término "cantidad
5 efectiva" o "dosis efectiva" significa una cantidad
suficiente para lograr el resultado deseado en el proceso o
afección, y en consecuencia dependerá del ingrediente y el
resultado deseado. Sin embargo, una vez que se conozca el
efecto deseado, el determinar la cantidad efectiva se
10 encuentra dentro de la habilidad de un experto en la técnica.

"Formulación", "composición" y "preparación" tales como
se usan en la presente son términos equivalentes que se
refieren a una composición de materia apropiada para uso
farmacéutico (es decir, producir un efecto terapéutico así
15 como poseer propiedades farmacocinéticas y toxicológicas
aceptables).

El término "prevenir", tal como se usa en la presente,
se refiere a un descenso en la aparición de síntomas
dermatológicos (por ejemplo, ronchas de urticaria) en un
20 paciente. La prevención puede ser completa (es decir, sin
síntomas detectables) o parcial, de forma que se observan
menos síntomas de los que aparecerían sin tratamiento.

Tales como se usan en la presente, los términos
"prevenir" y "tratar" no se usan con un significado absoluto.

El tratamiento se puede referir a cualquier demora en el inicio, por ejemplo, una reducción en la frecuencia o gravedad de los síntomas, mejora de los síntomas, mejora de la comodidad del paciente, reducción de los síntomas de ojo seco y similares. El efecto del tratamiento se puede
5 comparar con un individuo o conjunto de individuos que no reciban un tratamiento determinado, con el mismo paciente antes o después de la suspensión del tratamiento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", tal
10 como se usa en la presente, se refiere a la cantidad de composición o agente de una composición suficiente para mejorar uno o más aspectos del trastorno.

La eficacia terapéutica también se puede expresar como "proporción" del aumento o reducción. Por ejemplo, una
15 cantidad terapéuticamente efectiva puede tener al menos 1,2 veces, 1,5 veces, 2 veces, 5 veces o más efecto con respecto a un testigo.

"Tratamiento", tal como se usa en la presente, incluye cualquier cura, mejora o prevención de una enfermedad. El
20 tratamiento puede prevenir que la enfermedad se produzca; inhibir la expansión de la enfermedad, aliviar los síntomas de la enfermedad, suprimir total o completamente la causa subyacente de la enfermedad, acortar la duración de la enfermedad o lograr una combinación de estas. "Tratar" o

"tratamiento", tal como se usa en la presente (y como se entiende en la técnica), también incluye a grandes rasgos cualquier enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados en la condición de un sujeto, incluidos los
5 resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, a modo no taxativo, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, reducción en el alcance de una enfermedad, estabilización (esto es, no empeoramiento) del estado de una enfermedad, prevención de la transmisión o
10 expansión de una enfermedad, demora o enlentecimiento del progreso de una enfermedad, mejora o paliación del estado de una enfermedad, reducción de la recurrencia de una enfermedad y remisión, ya sea parcial o total y ya sea detectable o indetectable.

15 "Tratar" y "tratamiento", tales como se usan en la presente, pueden incluir tratamiento profiláctico. Los métodos de tratamiento incluyen la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente activo. La etapa de administración puede consistir en una
20 administración simple o puede incluir una serie de administraciones. La duración del período de tratamiento depende de una variedad de factores, tales como la gravedad de la afección, la edad del paciente, la concentración del agente activo, la actividad de las composiciones utilizadas

en el tratamiento o una combinación de los mismos. Se apreciará también que la dosificación efectiva de un agente utilizado para el tratamiento o profilaxis puede aumentar o reducirse en el curso de un tratamiento o régimen de
5 profilaxis específico. Los cambios en la dosificación pueden obtenerse y volverse aparentes mediante ensayos de diagnóstico conocidos en la técnica. En algunos casos, puede ser necesaria la administración crónica. Por ejemplo, las composiciones se administran al sujeto en una cantidad y por
10 una duración suficiente para tratar al paciente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La administración de lípidos a la película lagrimal humana para completar y potenciar la capa de lípidos natural, a menudo deficiente debido a una disfunción de las glándulas de
15 Meibomio y otras causas, es una estrategia reconocida para el tratamiento de los signos y síntomas del ojo seco. En teoría, es especialmente beneficioso en casos de humedad baja o cuando otros factores internos/externos aumentan la evaporación de la película lagrimal. La pérdida excesiva de
20 agua de la película lagrimal provoca un aumento en el contenido de sal y provoca un estrés hiperosmótico en las células de la superficie ocular.

La capa de lípidos natural es muy delgada y el volumen total de lípidos es una pequeña fracción del volumen de película

lagrimal total. Potenciar la estructura y función de la capa de lípidos mediante aplicación tópica de gotas que contienen lípidos solamente requiere la administración de un pequeño volumen de aceite; el exceso de lípidos desplazará y alterará el volumen acuoso total, por lejos el mayor componente de las 5 lágrimas. También es necesario que los lípidos se administren rápidamente, durante un breve período de contacto de una gota para los ojos tópica. Finalmente, los lípidos administrados deben establecerse como parte de la capa de 10 lípidos natural, en la interfaz de aire.

El desafío de la liberación de lípidos de una emulsión ha sido abordado mediante el uso de cantidades sustanciales de lípidos (1-5%) y/o formulación de un sistema de emulsión que se separa fácilmente. Las desventajas de este abordaje 15 incluyen: el producto requiere agitación, la claridad de la emulsión se reduce en gran medida, el volumen total de lípidos administrado al ojo es potencialmente grande y variable y la tolerabilidad puede ser inferior que para una gota para el ojo completamente acuosa.

20 Un medio alternativo de liberación de lípidos implica el uso de un sistema de emulsión sensible a la sal en un producto previsto para uso tópico que en gran medida está libre de sal. Este sistema utiliza un tensioactivo y un polímero para aumentar la viscosidad para mantener a los lípidos (por

ejemplo, aceite de ricino) en una emulsión de submicrones estable. Cuando se mezcla con las lágrimas humanas, el contenido de sal natural (a menudo, más elevado en el ojo seco) es suficiente para lograr rápidamente una caída en la viscosidad del producto debido a la acción de la estructura polimérica. Esta pérdida de la viscosidad ayuda a que la liberación de los lípidos se produzca en un grado considerablemente mayor y de forma más rápida.

La eficiencia en la administración de lípidos puede definirse como la cantidad de lípidos liberada a partir de la emulsión, como una proporción del contenido de lípidos total, con respecto al tiempo en condiciones de prueba estándares.

La eficiencia de la administración de lípidos en presencia de sal se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de métodos de laboratorio simples. Específicamente, cuando se diluye en agua, este sistema exhibe una pérdida de viscosidad proporcional al volumen de agua agregado. Cuando se expone a la sal (NaCl) mediante mezcla 1:1 con incluso una solución salina débil (30 mOsm) se produce una pérdida de viscosidad superior al 60 % con respecto a 50% cuando se mezcla con agua. Una intensidad salina más alta (hasta aproximadamente 600 mOsm) provocó una pérdida de viscosidad considerablemente mayor, lo cual confirma la acción de la sal sobre la estructura polimérica.

La liberación de lípidos se demostró utilizando una centrífuga controlada con un detector óptico integrado de tiempo real (Lumisizer). Durante 2 minutos de 4000 RPM de estrés, se confirmó la uniformidad de la emulsión mediante
5 transmisión óptica equivalente de la parte inferior a la superior del soporte de muestra de la centrífuga para el producto con intensidad total y diluida en agua. Sin embargo, la dilución del producto con solución salina (volumen y concentración imitando el uso en el ojo) exhibió
10 un cambio claro y destacable en la uniformidad del producto consistente con la liberación de lípidos y la migración hacia la parte superior del soporte de muestra, consistente con la "flotación" hacia la interfaz de aire. De forma sorprendente y beneficiosa, esto puede producirse sin coalescencia (sin
15 aumento en el tamaño de la gota de lípidos promedio) permitiendo que los lípidos se mezclen con la capa natural de forma más efectiva. La partícula promedio (tamaño de gota de lípidos) se mantuvo inalterada cuando se agregó la solución salina (Horiba).

20 Los resultados clínicos confirmaron que el nuevo sistema de emulsión de lípidos funciona eficazmente para prolongar el TBUT (tiempo de descomposición de la lágrima) y demuestra también un aumento en la tolerabilidad y comodidad con

respecto a una emulsión más optimizada para la administración de fármacos.

Los beneficios de utilizar un sistema de emulsión sensible a la sal tal como se muestra en la Tabla I, que está en gran
5 medida libre de sales, incluyen, a modo no taxativo:

- 1) No hay necesidad de agitar el producto – excelente estabilidad y uniformidad dentro de la botella;
- 2) Administración eficiente de lípidos al ojo debido a la reducción de la viscosidad inducida por la sal y la
10 desestabilización de la estructura de la emulsión que posibilita una liberación de lípidos más eficiente;
- 3) Tolerabilidad mejorada por medio de la disminución del contenido total de lípidos;
- 4) Estabilización y complementación efectiva de la capa de
15 lípidos natural; y
- 5) Posiblemente mayor administración de lípidos beneficiosos en pacientes con un contenido de sal en lágrimas más alto, un vehículo denominado "inteligente".

La incorporación de osmoprotectores (l-carnitina y eritritol)
20 y humectantes/lubricantes (glicerina y carboximetilcelulosa aumenta la utilidad clínica de este producto hasta un rango más amplio de pacientes con ojo seco que con otros sistemas de emulsión para tratar la deficiencia lipídica o la disfunción de la glándula de Meibomio.

Ejemplo 1 - Un estudio multicentro, con investigador oculto, aleatorizado, de 4 brazos, de grupos paralelos para evaluar la seguridad, eficacia y aceptabilidad de una formulación de gota para ojos en dosis unitaria en sujetos con enfermedad de

5 ojo seco

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad, eficacia y aceptabilidad de la formulación de la Tabla 1, pero sin Purite®, denominada Dosis unitaria de emulsión de última generación ("NGE UD", por sus siglas en inglés) en

10 sujetos con signos y síntomas de enfermedad e ojo seco.

Metodología

Este fue un estudio multicentro, con investigador oculto,

15 aleatorizado, controlado con principio activo, de 4 brazos, con grupo paralelo diseñado para comparar la seguridad, eficacia y aceptabilidad de NGE UD con la Dosis unitaria de gotas para ojo lubricantes libres de conservantes sensible OPTIVE™ ("OPTIVE UD") disponible en el mercado, NGE UD con

20 una Dosis múltiple de emulsión de última generación ("NGE MD". por sus siglas en inglés) (la misma formulación de la Tabla 1 pero con Purite®) y NGE MD con una Dosis múltiple de gotas para el ojo lubricantes OPTIVE™ ("OPTIVE MD").

La duración planificada del estudio fue de 30 días para cada sujeto y consistió en hasta 3 visitas programadas (días 1 [valor inicial], 7 y 30 [salida]). El día 1, los sujetos aptos con signos y síntomas de enfermedad de ojo seco se asignaron de acuerdo con una relación de asignación de tratamiento 2:2:1:1 para usar NGE UD, OPTIVE UD, NGE MD u OPTIVE MD, respectivamente. La aleatorización del estudio se estratificó mediante el puntaje de Ocular Surface Disease Index® (OSDI, siglas para Índice de enfermedad de superficie ocular) inicial (síntomas leves/moderados = puntaje de 18 a 32; síntomas graves = puntaje de > 32 a 65). Aproximadamente 300 sujetos deberían participar en 13 a 14 lugares en los Estados Unidos a efectos de obtener 288 sujetos completos asumiendo una tasa de abandono de aproximadamente 5%. Se instruyó a los sujetos para que instilar 1 a 2 gotas de su producto de estudio asignado en cada ojo, según fuera necesario, pero al menos 2 veces al día durante 30 días.

Cantidad de sujetos (planificada y en participación)

Se planificó que aproximadamente 300 sujetos participaran en este estudio. Participaron 315 sujetos en total.

Diagnóstico y criterios principales de selección

Diagnóstico/Sujetos con signos y síntomas de enfermedad de ojo seco

Criterios de inclusión clave:

Se seleccionaron para participar sujetos masculinos o femeninos, con al menos 18 años, con un puntaje OSDI inicial (día 1) de ≥ 18 y ≤ 65 (basado en una escala de 0 a 100). Los sujetos debían haber estado utilizando gotas oftalmológicas tópicas para ojo seco al menos dos veces al día durante al menos 3 meses antes del inicio, en promedio. Si se trataba de un uso diario de la Emulsión oftalmológica de ciclosporina RESTASIS®, debería estar en uso durante ≥ 6 meses. Fueron necesarias tres pruebas consecutivas de tiempo de descomposición (TBUT) ≤ 10 segundos en al menos 1 ojo en el inicio. Utilizando la tabla del Instituto Nacional del Ojo (NEI, por sus siglas en inglés) modificado, todos los sujetos tenían que tener al menos un Grado 1 de tinción en al menos 1 de las 5 zonas de la córnea o en al menos 1 de las 6 zonas de la conjuntiva que se relacionan con el ojo seco en al menos 1 ojo en el inicio.

Criterios de exclusión clave:

Los criterios de exclusión clave incluían una prueba de Schirmer (con anestesia) ≤ 2 mm en cualquier ojo en el inicio; puntaje de tinción de la córnea o conjuntiva de 5 (tabla NEI modificada) en el inicio en cualquiera de las 5 zonas de córnea o 6 zonas de la conjuntiva en cualquier ojo; uso de medicamentos sistémicos que podrían afectar una afección de ojo seco o la visión, a menos que el medicamento

hubiese sido usado en la misma dosis durante al menos 3 meses antes de la participación en el estudio y no se esperaba un cambio de dosificación durante el transcurso del estudio; antecedentes de cirugía o traumatismo de segmento anterior que pudiese haber afectado la sensibilidad de la córnea (por ejemplo, cirugía de cataratas, queratomileusis in situ asistida por láser [LASIK, por sus siglas en inglés], queratectomía fotorrefractiva o cualquier cirugía que implicase una incisión del limbo o córnea) en los 12 meses previos al inicio; y el uso actual y/o uso en las 2 semanas previas al inicio, y/o probabilidad de uso durante el período de estudio de cualquier medicamento oftalmológico tópico (por ejemplo, esteroides oftalmológicos tópicos, gotas para glaucoma, cualquier producto de ciclosporina tópico distinto de Restasis®. Los sujetos que suspendieron el uso diario de Restasis® menos de 3 meses antes del inicio se excluyeron del estudio.

Duración del tratamiento: La duración total de la exposición al producto del estudio (gotas) para cada sujeto fue de 30 días. La programación de las visitas consistía en una visita en el inicio (día 1) y 2 visitas de seguimiento los días 7 ($\pm$ 3 días) y 30/o salida temprana ($\pm$ 7 días).

Mediciones de eficacia y seguridad

Eficacia: Primario - puntaje de cuestionario de OSDI

Secundario - TBUT (con fluoresceína), tinción de la córnea

5 (tabla NEI modificada, con fluoresceína), tinción de la conjuntiva (tabla NEI modificada, con verde de lisamina) y prueba de Schirmer (con anestesia)

Otros - Cuestionario de aceptabilidad y Cuestionario de uso del producto del estudio

10 Seguridad:

Las mediciones de seguridad fueron eventos adversos, biomicroscopía y agudeza visual a la distancia.

Métodos estadísticos:

La población evaluable por intención de tratar (ITT, por sus
15 siglas en inglés) consistía en sujetos aleatorizados en su totalidad y se utilizó para análisis de datos de eficacia basados en el tratamiento aleatorizado. La población de seguridad consistía en todos los sujetos tratados y se utilizó para análisis de todos los datos de seguridad basados
20 en el tratamiento recibido. La población por protocolo (PP, por sus siglas en inglés) consistía en sujetos aleatorizados que no presentaron violaciones importantes al protocolo, tal como se determinó antes del bloqueo de la base de datos.

La variable de eficacia primaria fue el cambio en el puntaje de OSDI con respecto al inicial el día 30 en la población ITT. El análisis de la eficacia primaria se llevó a cabo con el cambio con respecto al inicio en el puntaje de OSDI el día 30 a través de un análisis de 2 vía del modelo de varianza (ANOVA) con estratificación del tratamiento y el OSDI inicial como efectos principales.

La extrapolación de la última observación (LOCF, por sus siglas en inglés) se utilizó para imputar datos perdidos. La no inferioridad se evaluó utilizando un intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés) de 2 colas. La diferencia en el tratamiento y el CI 95% en el cambio con respecto al inicio en el puntaje de OSDI el día 30 entre NGE UD y OPTIVE UD (NGE UD menos OPTIVE UD) se calculó en función del modelo ANOVA. La no inferioridad se establecía si el límite superior del IC 95% era menor que el margen preespecificado de 7,3.

Las mediciones de eficacia secundarias incluían TBUT, tinción de córnea, tinción de conjuntiva y prueba de Schirmer. Los valores brutos de estas mediciones se resumieron para la población ITT, con la inclusión de datos perdidos utilizando la LOCF en cada visita de seguimiento programada. Se calcularon la diferencia de tratamiento y el CI 95% para las

comparaciones entre tratamientos. Las diferencias en el tratamiento y el CI 95% en el cambio con respecto al inicio en el puntaje de OSDI el día 30 entre NGE UD y NGE MD y NGE MD y OPTIVE MD también se analizaron como variables de
5 eficacia secundarias.

La aceptabilidad se midió utilizando el cuestionario de aceptabilidad y el uso del producto se midió utilizando el cuestionario de uso del producto del estudio. Las comparaciones entre grupos se llevaron cabo utilizando el
10 modelo ANOVA con tratamiento y la estratificación del OSDI inicial como los efectos principales.

Las variables de seguridad incluían eventos adversos, biomicroscopía y agudeza visual a la distancia. Ya que ambos ojos fueron tratados, ambos ojos se incluyeron en los
15 análisis de seguridad. La nomenclatura del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) se utilizó para codificar los eventos adversos. La cantidad y el porcentaje de sujetos con descubrimientos mediante biomicroscopía clínicamente significativos en una o más visitas en cualquier ojo se
20 colocaron en tablas. La frecuencia total de distribución se analizó utilizando la prueba de chi cuadrado de Pearson. Para determinar un descubrimiento biomicroscópico clínicamente significativo (aumento de más de 1 grado de gravedad [empeoramiento] con respecto al valor inicial) con una tasa

de incidencia de $\geq 5\%$ en cualquier grupo de tratamiento, se resumieron los puntajes de grado de gravedad medios y de frecuencia de distribución de la gravedad en cada visita programada.

5 Los datos del ojo con la peor gravedad en la visita programada se colocaron en tablas. Para los datos de agudeza visual a la distancia, la cantidad total de letras leídas correctamente se resumió en función del ojo con el peor cambio con respecto al valor inicial en cada visita
10 programada. La frecuencia de distribución se analizó utilizando la prueba de chi cuadrado de Pearson.

Participaron 315 sujetos en total en el estudio y se incluyeron en la población ITT; 105 sujetos en el grupo de NGE UD, 103 sujetos en el grupo de OPTIVE UD, 51 sujetos en
15 el grupo de NGE MD y 56 sujetos en el grupo de OPTIVE MD. En general, 310 (98,4%) sujetos en la población ITT completaron el estudio. De los sujetos incluidos en la población por protocolo, 99,3% (303/305) completaron el estudio mientras que 98,4% (310/315) de los sujetos en la población de
20 seguridad completaron el estudio. Se sometieron a selección 384 sujetos en total, de los cuales 69 sujetos no cumplieron con los requisitos de selección.

En la población ITT, la edad media de todos los sujeto fue de 54,8 años (desviación estándar 14,33) estando el 83,2%

(262/315) de los sujetos en el grupo de edad > 40. Además, 81,0% (255/315) de todos los sujetos eran mujeres y 84,4% (266/315) eran caucásicos.

Eficacia:

5 • Se encontró el valor de referencia de la eficacia primaria. El día 30, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de NGE UD y OPTIVE UD en el cambio medio con respecto al inicio en el puntaje de OSDI (intervalo de confianza 95% [-5,42, 2,51]), en la población
10 ITT. La formulación NGE UD no fue inferior a la formulación OPTIVE UD en la reducción de la gravedad de los síntomas de sequedad, tales como se midieron por el cambio con respecto al valor inicial en el puntaje de OSDI.

• De forma similar a la población ITT, no hubo una diferencia
15 estadísticamente significativa entre los grupos de NGE UD y OPTIVE UD de la población PP en el cambio medio con respecto al valor inicial en el puntaje de OSDI el día 30. El intervalo de confianza 95% en la visita del día 30 fue (-5,72, 2,37); con un límite superior que es inferior al margen
20 clínicamente relevante de 7,3.

• En los 4 grupos de tratamiento, hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en el cambio medio con respecto al valor inicial en el puntaje de OSDI en las visitas del día 7 y el día 30 para las poblaciones ITT y PP.

- El grupo NGE UD no fue inferior al grupo NGE MD en el cambio medio con respecto al valor inicial en el puntaje de OSDI el día 30.

- El grupo NGE UD no fue inferior a los grupos OPTIVE UD y NGE MD en las mediciones de eficacia secundarias de TBUT, tinción de córnea, tinción de conjuntiva y prueba de Schirmer.

- En general, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos NGE UD y OPTIVE UD, los grupos NGE UD y NGE MD o los grupos NGE MD y OPTIVE MD, en los valores medios para cada pregunta del cuestionario de aceptabilidad en las visitas del día 7 y el día 30 (excepto en la pregunta 5 en la comparación de NGE MD con respecto a OPTIVE MD el día 7 y en la comparación de NGE UD con respecto a NGE MD el día 30), y en la cantidad media de veces por día que se utilizaba el producto del estudio durante la semana previa a las visitas del día 7 y el día 30.

Seguridad:

- Al menos 1 evento adverso emergente del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) por cualquier causalidad se informó en 11,4%, 15,5%, 13,7% y 10,7% de los sujetos en los grupos NGE UD, OPTIVE UD, NGE MD y OPTIVE MD, respectivamente.

- No se registraron muertes en este estudio. Se informaron dos eventos adversos graves (piedra en el conducto biliar

[grupo NGE UD] y fractura de tobillo [grupo OPTIVE MD]), ninguno de los cuales tuvo relación con el tratamiento en opinión del investigador.

En general, 3 sujetos abandonaron el estudio debido a eventos
5 adversos, 1 sujeto en cada uno de los grupos NGE UD, NGE MD y OPTIVE MD.

• Los TEAE relacionados con el tratamiento se informaron en 4,8%, 8,7%, 7,8% y 5,4% en sujetos en los grupos NGE UD, OPTIVE UD, NGE MD y OPTIVE MD, respectivamente. Los eventos
10 adversos relacionados con el tratamiento más comunes (términos preferidos) en los grupos de tratamiento fueron dolor en el sitio de la instilación y visión borrosa; NGE UD (3,8%, 2,9%), OPTIVE UD (3,9%, 2,9%), NGE MD (3,9%, 0,0%) y OPTIVE MD (3,6%, 1,8%).

15 • En la mayoría de los sujetos, no se observó ningún cambio en la agudeza visual a la distancia el día 30 para los 4 grupos de tratamiento.

Conclusiones

Eficacia: Los resultados de este estudio demuestran que la
20 formulación de NGE UD no es inferior a la formulación OPTIVE UD en la reducción de la gravedad de la sequedad en sujetos con ojo seco de leve a grave.

Seguridad: La NGE UD pareció ser bien tolerada durante el estudio. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento

informados más comúnmente fueron dolor en el sitio de
instilación y visión borrosa. A lo largo del estudio, no hubo
eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. El
perfil de seguridad fue consistente con el de OPTIVE UD, OPTIVE
5 MD y NGE MD. Esto respalda la seguridad de la formulación de
NGE UD en el uso clínico y confirma la seguridad de la
formulación de NGE MD.

REIVINDICACIONES:

- 1) Una composición útil como lágrima artificial, que es una emulsión libre de sal que comprende aceite de ricino y excluye específicamente el aceite de oliva, y contiene al menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en polisorbato, carboximetilcelulosa y glicerina.
- 2) La composición de la reivindicación 1 en la cual dicha mezcla comprende de aproximadamente 0,1% y 0,5% p/p de aceite de ricino.
- 3) La composición en la reivindicación 2 donde el aceite de ricino es el único aceite en la emulsión.
- 4) La composición de la reivindicación 3 en la que el aceite de ricino se emulsifica en una fase acuosa.
- 5) La composición de la reivindicación 4 en la que el aceite de ricino está presente en aproximadamente 0,25% p/p.
- 6) La composición de la reivindicación 5 que incluye además un emulsionante primario y secundario.
- 7) La composición de la reivindicación 5 donde la composición contiene un conservante.
- 8) La composición de la reivindicación 7 donde que el conservante se selecciona del grupo que consiste en PURITE y cloruro de benzalconio.

11. La composición de la reivindicación 8 donde que el conservante es PURITE y está presente en una concentración de aproximadamente 0,01% p/v.
12. Una emulsión para uso en el tratamiento de ojo seco
5 donde la emulsión está libre de sales y comprende aceite de ricino, polisorbato 80, carboximetilcelulosa y glicerina.
13. La composición de la reivindicación 12 en la que la emulsión contiene también el emulsionante pemulina.
14. La emulsión de la reivindicación 13 que comprende además
10 eritritol and levocarnitina.
15. Una emulsión para tratar ojo seco, tal y como se muestra en la Tabla 1.
16. Un método para tratar ojo seco que comprende la administración de cualquiera de las composiciones que se
15 muestran en la Tabla 1.
17. El método para tratar el ojo seco de la reivindicación 16 donde la composición no contiene conservantes.
18. El método para tratar el ojo seco de la reivindicación 16 donde el método se aplica al menos una vez al día.
- 20 19. El método para tratar el ojo seco de la reivindicación 17 donde la composición alivia los síntomas del síndrome de ojo seco.
20. El método de la reivindicación 17 donde la composición trata y previene el síndrome de ojo seco.

RESUMEN

Se divulga una emulsión libre de sal para el tratamiento del ojo seco y otras afecciones oculares, que contiene aceite de ricino y no contiene aceite de oliva, lo cual prolonga el

5 TBUT proporciona una comodidad superior.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

ALLERGAN, INC.

located at

**2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612,
United States of America.**

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO**

of the firm Baker & McKenzie S.A.S. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; Prosecution and obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of oppositions; recordal of license of use agreements; filing and prosecution of cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, and all judicial actions available for the prosecution of proceedings related to intellectual property matters, unfair competition, and protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandates sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks and other intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in

Irvine, CA, USA

On the

8th day of *April* of 2014

Debra D. Condino
Debra D. Condino, Assistant Secretary

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

ALLERGAN, INC.

domiciliada en

**2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612, Estados
Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO**

de la firma Baker & McKenzie S.A.S., miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, trasposos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en **IRVINE, CA, ESTADOS UNIDOS**

A los

8

días del mes de **ABRIL** de 2014

Firma de la persona que firma el Poder

ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, Joseph G. Vehige and Peter A. Simmons (hereinafter referred to as ASSIGNOR), have invented and own a certain invention entitled: EFFICIENT LIPID DELIVERY TO HUMAN TEAR FILM USING A SALT-SENSITIVE EMULSION SYSTEM for which application for Letters Patent of the United States filed on December 7, 2011 under application number 61/568,089 .

WHEREAS: Allergan, Inc., a Delaware corporation, having its principal place of business at 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to and under said invention and in, to and under Letters Patent or similar legal protection to be obtained therefor in the United States and in any and all foreign countries.

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN: Be it known that in consideration of the payment by ASSIGNEE TO ASSIGNOR of the sum of One Dollar (\$1.00), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest to said invention in the United States and its territorial possessions and in all foreign countries to all Letters Patent or similar legal protection in the United States and its territorial possessions and in any and all foreign countries to be obtained for said invention by said application or any continuation, divisional, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof in a foreign country for the full term or terms for which the same may be granted.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale.

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and said Letters Patent and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said Letters Patent and said equivalent thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 27 day of JAN, 2012.

Joseph G. Vehige
Joseph G. Vehige

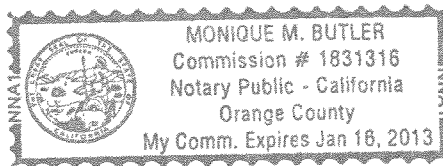
State of CALIFORNIA)
) ss:
County of ORANGE)

On January 27, 2012 before me, **Monique M. Butler, Notary Public**, personally appeared **Joseph G. Vehige**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Monique M. Butler
Notary Public



IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 30th day of January, 2012.

Peter A. Simmons
Peter A. Simmons

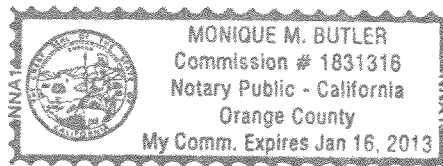
State of CALIFORNIA)
) ss:
County of ORANGE)

On January 30, 2012 before me, **Monique M. Butler, Notary Public**, personally appeared **Peter A. Simmons**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Monique M. Butler
Notary Public



CESIÓN

Considerando que, nosotros, **Joseph G. Vehige y Peter A. Simmons** (llamados de aquí en adelante el “CEDENTE”), hemos realizado y poseemos una cierta invención titulada: SUMINISTRO EFICIENTE DE LÍPIDOS A LA PELÍCULA LAGRIMAL HUMANA USANDO UN SISTEMA DE EMULSIÓN SENSIBLE A LA SAL, para la cual se presentó una solicitud de patente en los Estados Unidos con el número serie **61/568,089** el **7 de diciembre de 2011**.

Considerando que, **Allergan, Inc.**, una corporación de Delaware con oficinas principales de negocio en 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (llamada de aquí en adelante la “CESIONARIA”), quiere adquirir el interés completo en y de dicha invención, dicha solicitud y la patente que se obtenga para la misma en los Estados Unidos y en cualquiera y todos los países extranjeros.

Ahora, por lo tanto, a todos a quien interese: Sea conocido que en consideración del pago por parte de la CESIONARIA al CEDENTE de la suma de Un Dólar Estadounidense (\$1,00), cuyo recibo se reconoce aquí, y por otra buena y valiosa consideración, el CEDENTE vende, cede y transfiere a la CESIONARIA el derecho completo, título e interés en dicha invención en los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, de todas las Patentes o protecciones legales similares en los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en cualquiera de los países extranjeros en que se obtengan para dicha invención en dicha solicitud o cualquier continuación, divisional, renovación, sustituto o re-emisión de la misma o cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero durante el término o términos completos para los cuales se haya otorgado esta protección.

El CEDENTE se compromete aquí de que no se ha hecho ni se hará ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación que esté en conflicto con este documento de cesión y venta.

El CEDENTE se compromete además a que se le suministre a la CESIONARIA, bajo solicitud, con prontitud todos los hechos y documentos relacionados con dicha solicitud, dicha invención y dicha patente y equivalentes legales en países extranjeros según sea conocido y asequible para el CEDENTE y testificará en cuanto a lo mismo en cualquier interferencia o litigio relacionado con estas y firmará prontamente y entregará a la CESIONARIA o su representante legal cualquiera y todos los documentos, instrumentos o declaraciones juradas requeridas para presentar, obtener, mantener, emitir y defender dicha solicitud, dicha invención y dicha patente y sus equivalentes en cualquier país que sean necesarios ó deseables para llevar a cabo los propósitos de los mismos.

EN TESTIMONIO DE LO ANTERIOR, hemos firmado con nuestra propia mano y con nuestros sellos este día 27 de Enero de 2012.en el presente documento.

(Firmado)

Joseph G Vehige

Estado de California) SS,

Condado de Orange) ss.

Se presentó personalmente ante mí , Monique M. Butler , Notario Público, este 27 de enero de 2012 el señor Joseph G. Vehige, y me probó mediante evidencia de identidad satisfactoria, ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Yo certifico bajo la PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

En testimonio de lo cual firmo de mi propia mano y con mi sello.

(Firmado)

NOTARIO PÚBLICO

(sello)

MONIQUE M. BUTLER

Comisión # 1631316

Notario Público – California

Condado Orange

Mi comisión expira el 16 de enero de 2013

En testimonio de lo anterior, hemos firmado con nuestra propia mano y con nuestros sellos este día 30 de Enero de 2012.

(Firmado)

Peter A. Simmons

Estado de California)

Condado de Orange) ss.

Se presentó personalmente ante mí , Monique M. Butler , Notario Público, este 30 de enero de 2012 el señor Peter A. Simmons, y me probó mediante evidencia de identidad satisfactoria, ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Yo certifico bajo la PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL firmo de mi propia mano y con mi sello.

(Firmado)

NOTARIO PÚBLICO

(sello)

MONIQUE M. BUTLER

Comisión # 1631316

Notario Público – California

Condado Orange

Mi comisión expira el 16 de enero de 2013

ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, Joseph G. Vehige and Peter A. Simmons (hereinafter referred to as ASSIGNOR), have invented and own a certain invention entitled: EFFICIENT LIPID DELIVERY TO HUMAN TEAR FILM USING A SALT-SENSITIVE EMULSION SYSTEM for which application for Letters Patent of the United States filed on April 17, 2012 under application number 61/625,401 .

WHEREAS: Allergan, Inc., a Delaware corporation, having its principal place of business at 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to and under said invention and in, to and under Letters Patent or similar legal protection to be obtained therefor in the United States and in any and all foreign countries.

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN: Be it known that in consideration of the payment by ASSIGNEE TO ASSIGNOR of the sum of One Dollar (\$1.00), the receipt of which is hereby acknowledged, and for other good and valuable consideration, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest to said invention in the United States and its territorial possessions and in all foreign countries to all Letters Patent or similar legal protection in the United States and its territorial possessions and in any and all foreign countries to be obtained for said invention by said application or any continuation, divisional, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof in a foreign country for the full term or terms for which the same may be granted.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale.

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and said Letters Patent and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said Letters Patent and said equivalent thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 22 day of May, 2012.

Joseph G. Vehige
Joseph G. Vehige

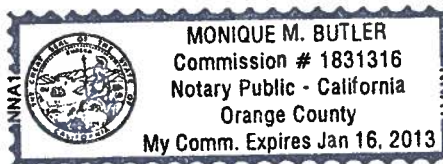
State of CALIFORNIA)
) ss:
County of ORANGE)

On May 22, 2012 before me, **Monique M. Butler, Notary Public**, personally appeared **Joseph G. Vehige**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) ~~is/are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he/she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity(ies), and that by his/~~her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Monique M. Butler
Notary Public



IN WITNESS WHEREOF, I/We have hereunto set hand and seal this 12th day of September, 2012.

Peter A. Simmons
Peter A. Simmons

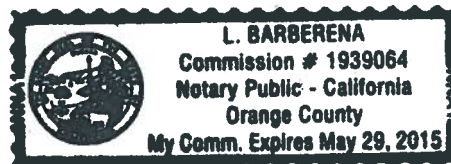
State of CALIFORNIA)
) ss:
County of ORANGE)

On 9/12/2012 before me, **Monique M. Butler, Notary Public**, personally appeared **Peter A. Simmons**, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) ~~is/are~~ subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/~~she/they~~ executed the same in his/~~her/their~~ authorized capacity(ies), and that by his/~~her/their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

L. Barberena
Notary Public



PATENTE

CESIÓN

Considerando que, nosotros, **Joseph G. Vehige y Peter A. Simmons** (llamados de aquí en adelante el "CEDENTE"), hemos realizado y poseemos una cierta invención titulada: SUMINISTRO EFICIENTE DE LÍPIDOS A LA PELÍCULA LAGRIMAL HUMANA USANDO UN SISTEMA DE EMULSIÓN SENSIBLE A LA SAL, para la cual se presentó una solicitud de patente en los Estados Unidos con el número serie **61/625,401** el **17 de abril de 2012**.

Considerando que, **Allergan, Inc.**, una corporación de Delaware con oficinas principales de negocio en 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (llamada de aquí en adelante la "CESIONARIA"), quiere adquirir el interés completo en y de dicha invención, dicha solicitud y la patente que se obtenga para la misma en los Estados Unidos y en cualquiera y todos los países extranjeros.

Ahora, por lo tanto, a todos a quien interese: Sea conocido que en consideración del pago por parte de la CESIONARIA al CEDENTE de la suma de Un Dólar Estadounidense (\$1,00), cuyo recibo se reconoce aquí, y por otra buena y valiosa consideración, el CEDENTE vende, cede y transfiere a la CESIONARIA el derecho completo, título e interés en dicha invención en los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, de todas las Patentes o protecciones legales similares en los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en cualquiera de los países extranjeros en que se obtengan para dicha invención en dicha solicitud o cualquier continuación, divisional, renovación, sustituto o re-emisión de la misma o cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero durante el término o términos completos para los cuales se haya otorgado esta protección.

El CEDENTE se compromete aquí de que no se ha hecho ni se hará ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación que esté en conflicto con este documento de cesión y venta.

El CEDENTE se compromete además a que se le suministre a la CESIONARIA, bajo solicitud, con prontitud todos los hechos y documentos relacionados con dicha solicitud, dicha invención y dicha patente y equivalentes legales en países extranjeros según sea conocido y asequible para el CEDENTE y testificará en cuanto a lo mismo en cualquier interferencia o litigio relacionado con estas y firmará prontamente y entregará a la CESIONARIA o su representante legal cualquiera y todos los documentos, instrumentos o declaraciones juradas requeridas para presentar, obtener, mantener, emitir y defender dicha solicitud, dicha invención y dicha patente y sus equivalentes en cualquier país que sean necesarios ó deseables para llevar a cabo los propósitos de los mismos.

En testimonio de lo anterior, hemos firmado con nuestra propia mano y con nuestros sellos este día 22 de Mayo de 2012.en el presente documento.

(Firmado)

Joseph G Vehige

Estado de California) SS,

CONDADO DE Orange) ss.

Se presentó personalmente ante mí , Monique m. Butler , notario público, este 22 de mayo de 2012 el señor Joseph g. Vehige, y me probó mediante evidencia de identidad satisfactoria, ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Yo certifico bajo la PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

En testimonio de lo cual firmo de mi propia mano y con mi sello.

(Firmado)

NOTARIO PÚBLICO

(sello)

MONIQUE M. BUTLER

Comisión # 1631316

Notario Público – California

Condado Orange

Mi comisión expira el 16 de enero de 2013

En testimonio de lo anterior, hemos firmado con nuestra propia mano y con nuestros sellos este día 12 de septiembre de 2012.

(Firmado)

Peter A. Simmons

Estado de California)

CONDADO DE Orange) ss.

Se presentó personalmente ante mí , L. Barberena , Notario Público, este 9/12/2012 el señor Peter A. Simmons, y me probó mediante evidencia de identidad satisfactoria, ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Yo certifico bajo la PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL firmo de mi propia mano y con mi sello.

(Firmado)

NOTARIO PÚBLICO

(sello)

L. BARBERENA

Comisión # 1939064

Notario Público – California

Condado Orange

Mi comisión expira el 29 de mayo de 2015