

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2017/0005624**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *“Composiciones oftálmicas estabilizadas de omega 3 que contienen uno o más antioxidantes”*

Solicitante: Allergan, Inc.

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 10012. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado el 2 de noviembre de 2018:

1. Respuesta a las objeciones del Examinador

1.1 Título

El examinador menciona que el título es demasiado amplio y no corresponde con el objeto de la solicitud porque no menciona como mínimo las características técnicas esenciales de la invención.

Con el fin de atender a la anterior observación presento un nuevo título como sigue:

“Composiciones oftálmicas estabilizadas de omega 3 que contienen uno o más antioxidantes”

1.2 Claridad de las reivindicaciones

1.2.1 Reivindicaciones 1 a 4, 6 y 8 a 17

Con relación a estas reivindicaciones, el examinador solicita que se incluya las cantidades o proporciones exactas de cada uno de los componentes de la invención que se pretende proteger. El examinador sugiere aproximar la invención a las composiciones que en el capítulo descriptivo aparentemente están correctamente definidas.

1.2.2 Reivindicación 1

El examinador establece que la reivindicación 1 no es clara ni concisa por lo siguiente:

Por las expresiones: a) *"uno o más aceites omega 3", "uno o más hidrogeles", "uno o más agentes de tonicidad", "uno o más tensioactivos", "y un polímero entrelazado de acrilatos/acrilato alquídico C10-30"*.

El examinador establece que la objeción de las anteriores también aplica para las reivindicaciones 3,11 y 16.

b) *"donde la composición oftálmica no incluye un conservante"*. El examinador sugiere que se elimine dicha referencia de la ausencia del conservante.

1.2.3 Reivindicación 2

El examinador afirma que la reivindicación 2 no es clara, porque al revisar las composiciones ensayadas y probadas por la solicitante, el BHA aparentemente es una característica técnica esencial de la invención que no puede omitirse si se quiere ser coherente con el capítulo descriptivo.

1.3 Nivel inventivo

El Examinador afirma que los documentos **D1** *"Ophthalmic compositions based on polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids"* (WO2010106571) y **D2**

(US2010305045) "Omega-3 oil containing ophthalmic emulsions" afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 23 de la solicitud en estudio. En forma resumida el examinador afirma lo siguiente:

" El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones oftálmicas de ácidos grasos poliinsaturados (pag. 1), que comprenden Omega 3, ésteres y éteres de celulosa (reivindicación 7), glicerol (ejemplo 2 a 7), surfactantes tales como polisorbato 80 o Tween 80, ácidos cólico y desoxicólico) y polímeros tales como permulen (crospolímero de Acrilato/C10-30 y alquilacrilato).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones de D1, consiste en la presencia de uno o más antioxidantes seleccionados del grupo que comprende BHT y BHA....(....)....

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las composiciones reveladas en D1, para obtener formulaciones oftálmicas adecuadas para tratar el ojo seco o la queratoconjuntivitis?

...(....)....el documento D2 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. Dicho documento divulga emulsiones de aceite en agua oftálmicas que comprenden: (resumen), Omega 3, butilhidroxitolueno (BHT), carbopol, y diferentes sistemas surfactantes.(....)...

se puede afirmar que la presencia de BHT o de BHA no sustenta una mejoría técnica, puesto que las composiciones ensayadas contienen otros excipientes que también podrían aportar a la supuesta mejoría técnica que se pretende hacer notar, y la solicitante no presenta alguna prueba, ensayo o ejemplo comparativo que permita evidenciar algún efecto sorprendente por la presencia de BHT o BHA....(....)...

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar las enseñanzas relacionadas con la presencia de BHA o BHT de la anterioridad D2, habría podido "adicionarlos" en las composiciones de D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia".

1.4 Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado conformado por 5 reivindicaciones.

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

En particular, las reivindicaciones se modificaron de tal forma que se mencionan las cantidades o proporciones exactas de cada uno de los componentes de la composición oftálmica para el tratamiento del ojo seco.

Con relación a la expresión "la composición oftálmica no incluye un conservante antimicrobiano", la solicitante aclara que esta expresión es una limitación de la reivindicación 1 y respetuosamente solicita que sea aceptada.

1.5 Novedad

Su Despacho reconoce la novedad de la presente solicitud de patente. Por lo tanto, el requisito a sustentar es el nivel inventivo.

1.6 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *"si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos del arte previo citado no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos **D1** y **D2**.

El documento **D1** (WO2010106571) no afecta el nivel inventivo de la solicitud en estudio ya que las composiciones reclamadas se dirigen a una *emulsión* de *aceites* de omega-3, y el documento **D1** explícitamente enseña lo opuesto, ver por ejemplo, páginas 5-7, especialmente la página 6, línea 21-página 7, línea 13; ver también la página 8, líneas 17-21.

En las páginas arriba citadas, el documento **D1** menciona no solo que las emulsiones son inestables, sino que se oxidan rápidamente. Estos son problemas que se han abordado con las presentes composiciones reivindicadas. Además, el documento **D1** enseña a usar aceites omega-3 o -6 para ser separados en *ácidos grasos* omega-3 o -6 (ver pág. 12, líneas 8-13), que son compuestos diferentes de los de la presente invención. Una revisión justa del documento **D1** lo llevaría a buscar el uso de *polímeros gelificantes* en lugar de una emulsión para administrar los *ácidos grasos* omega-3 y omega-6 al ojo. Esto es muy diferente y se enseña lo opuesto al uso de una emulsión de aceite estable que contiene omega, la cual se está reivindicando.

El examinador utiliza el documento **D2** (US2010/305045) para proporcionar la enseñanza que falta en D1 y establece: *"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones de D1, consiste en la presencia de uno o más antioxidantes seleccionados del grupo que comprende BHT y BHA"*.

...(...)...el documento D2 ya realizaba sugerencias para llegar a la presente invención. Dicho documento divulga emulsiones de aceite en agua oftálmicas que comprenden: (resumen), Omega 3, butilhidroxitolueno (BHT), carbopol, y diferentes sistemas surfactantes.(...)...

En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar las enseñanzas relacionadas con la presencia de BHA o BHT de la anterioridad D2, habría podido "adicionarlos" en las composiciones de D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia".

Respetuosamente mi representada no está de acuerdo con la anterior afirmación pues no existe motivación en **D1** ni tampoco en **D2** para adicionar BHT.

El documento **D2** no enseña BHA y solo menciona BHT una vez, en el párrafo

107. El documento **D2** menciona:

En una modalidad, se añaden antioxidantes para preservar la estabilidad en *soluciones* así como para reducir la superficie ocular del daño de radial libre. Los ejemplos adecuados no limitantes incluyen vitamina C, vitamina E, vitamina A y butilhidroxitolueno (BHT).

Sin embargo, la presente invención no está relacionada con la estabilidad de las soluciones, sino con la emulsiones reivindicadas. El documento **D2** enseña emulsiones (ver párrafo 32), "soluciones de emulsión" (ver párrafos 44 y 84) y soluciones (párrafos 2, 4, 44, 46, 56, 75, 83, 87 y 107).

El documento **D2** menciona que sus emulsiones son útiles para crear soluciones: "Las emulsiones de aceite en agua tienen una amplia gama de aplicaciones oftálmicas, que incluyen preparar soluciones útiles para tratar el almacenamiento y la limpieza de lentes de contacto, proporcionar demulcentes y lubricantes que actúan como portadores de composiciones terapéuticas". El documento **D2** nunca define ni explica qué es una "solución de emulsión". Mientras que **D2** enseña que BHT puede estabilizar una *solución*, el documento **D2** enseña una estrategia completamente diferente para estabilizar emulsiones:

Las emulsiones de aceite en agua de la técnica anterior lograron una mayor estabilidad y tamaño de partículas más pequeñas que aumenta la concentración de tensoactivos solubles en agua (HLB más alto) en la emulsión. Sin embargo, si bien esta práctica disminuyó el tamaño de las partículas y por lo tanto aumentó estabilidad; también aumentó la cantidad de tensoactivo hidrofílico libre presente en la fase acuosa de la composición oftálmica por lo tanto irrita el ojo.

Sorprendentemente, el presente inventor ha descubierto que la correspondencia cercana del sistema tensoactivo con el componente de aceite, los efectos adversos resultantes de las cantidades excesivas del tensoactivo libre pueden ser evitadas al lograr simultáneamente el tamaño de partícula deseado y mejorar así el desempeño general de la emulsión terapéutica. (Documento **D2**, párrafos 47-48).

Por lo tanto, el documento **D2** enseña a aumentar la estabilidad de las emulsiones al aumentar la solubilidad en agua (mayor HLB) concentración de tensoactivos en la emulsión y la correspondencia cercana del sistema tensoactivo con el componente de aceite. Por el contrario, el solicitante estabiliza sus emulsiones agregando BHT o BHA.

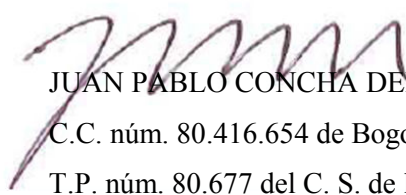
1.7 Declaración del inventor Gore, A.

Con el presente escrito también presento una declaración de uno de los inventores de la solicitud en estudio, el Dr. Gore A. Con la mencionada declaración también se demuestra que la presente invención presenta evidencia de la efectividad inesperada de la composición oftálmica para el tratamiento del ojo seco en donde la composición es una emulsión, tal como se reivindica en la nueva reivindicación 1, comparada con gotas para los ojos que contiene solamente aceite de ricino.

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio así como los argumentos arriba expuestos se puede concluir que la presente solicitud de patente no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también presenta nivel inventivo con respecto a los documentos **D1** y **D2**.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO
C.C. núm. 80.416.654 de Bogotá
T.P. núm. 80.677 del C. S. de la J.

Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 5 reivindicaciones
 - Declaración del inventor
 - Traducción al español de la declaración
 - Pago de examen de patentabilidad.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of:

Inventor Names: Gore, A., et al.

Application No.: 14/949,352

Filed: November 23, 2015

For: STABILIZED OMEGA-3 OPHTHALMIC
COMPOSITIONS

Confirmation No. 8385

Examiner: HOFFMAN, Susan C.

Technology Center/Art Unit: 1655

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

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

PURPOSE OF DECLARATION

1. The purpose of this Declaration is to establish evidence of patentability of one or more claims of the above referenced application, and to show the surprising and unexpected results thereof.
2. The person making this declaration is Dr. Anu Gore, one of the inventors of the present application.

UNEXPECTED RESULTS

3. A multicenter, double-masked, randomized, 2-arm, parallel-group clinical study was conducted to evaluate the safety, efficacy, tolerability, and acceptability of the OM3

formulation, which corresponds to Formula I in Table 3 (paragraph 56) and claims 1 – 5, in patients with signs and symptoms of dry eye disease. The claimed formulation is below:

Formulation ID	Formulation 1
Components	% w/w
Glycerin	1
Sodium CMC	0.5
Polysorbate 80	0.5
Flaxseed Oil	0.125
Castor Oil	0.125
POE 40 Stearate	0.25
BHA	-----
BHT	0.02
Pemulen	0.1
L-Carnitine	0.25
Erythritol	0.25
Trehalose	1.5
Boric Acid	0.6
Water	qs to 100

4. Two treatment groups were compared with one group being administered Formula I of Table 3 (above), and the other group being administered the following formulation which is Refresh Optive Advanced UD:

TABLE 3

Ingredient	Amount
Polysorbate 80	0.5% w/w
Carboxymethylcellulose sodium (low viscosity)	0.5% w/w
Glycerin	1.0% w/w
Purite ®	0.01% w/w
Boric Acid	0.6% w/w
Pemulen™ TR-2	0.1% w/w
Castor Oil	0.25% w/w
Erythritol	0.25% w/w
Levocarnitine	0.25% w/w
Sodium hydroxide	Add to pH 7.3
Water	QS 100% w/w

5. The study's duration was 97 days with the primary measure being the Ocular Surface Disease Index ("OSDI") score and secondary measures being Tear Breakup Time with fluorescein, corneal staining (modified NEI Grid, with fluorescein), conjunctival staining (modified NEI Grid, with lissamine green) and the Schirmer test (with anesthesia). Other measures include symptom and acceptability surveys and safety measures.

6. Key inclusion data included an OSDI score of ≥ 28 and ≤ 65 (based upon a 0 to 100 scale) at day -7 (screening). An OSDI score of ≥ 18 and ≤ 65 (based upon a 0 to 100 scale) at day 1 (baseline). The patients had used artificial tears for dry eye and three consecutive tear break-up time (TBUT) tests of ≤ 10 seconds in at least 1 eye at day -7 (screening). Further, a Grade 1 to 4 (modified National Eye Institute [NEI] Grid, score range = 0 to 5) staining in at least 1 of the 5 areas of the cornea or 1 of the 6 areas of the conjunctiva that is related to dry eye in at least 1 eye at both day -7 (screening) and day 1 (baseline).

7. Key exclusion data included Schirmer test (with anesthesia) ≤ 2 mm in either eye at day -7 (screening). Corneal or conjunctival staining score of 5 (modified NEI Grid, score range = 0 to 5) in any area of either eye at day -7 (screening) or day 1 (baseline). Total corneal staining score > 18 (modified NEI Grid, score range = 0 to 5) at day -7 (screening) or day 1 (baseline). The start date of any systemic medication that may affect tear film or vision, is < 3 months prior to day -7 (screening) or a change in dosage is anticipated during the study. Patient has a history of ocular/ophthalmic surgery or trauma, which could affect corneal sensitivity and/or tear distribution (eg, cataract surgery, laser-assisted in situ keratomileusis [LASIK], photorefractive keratectomy, or any surgery involving a limbal or corneal incision), within 6 months prior to day -7 (screening). And patients who are currently using topical ocular medication or have used topical ocular medication within 2 weeks of day -7 (screening), except Restasis and IOP lowering drops for glaucoma.

8. The Patient Disposition was as follows:

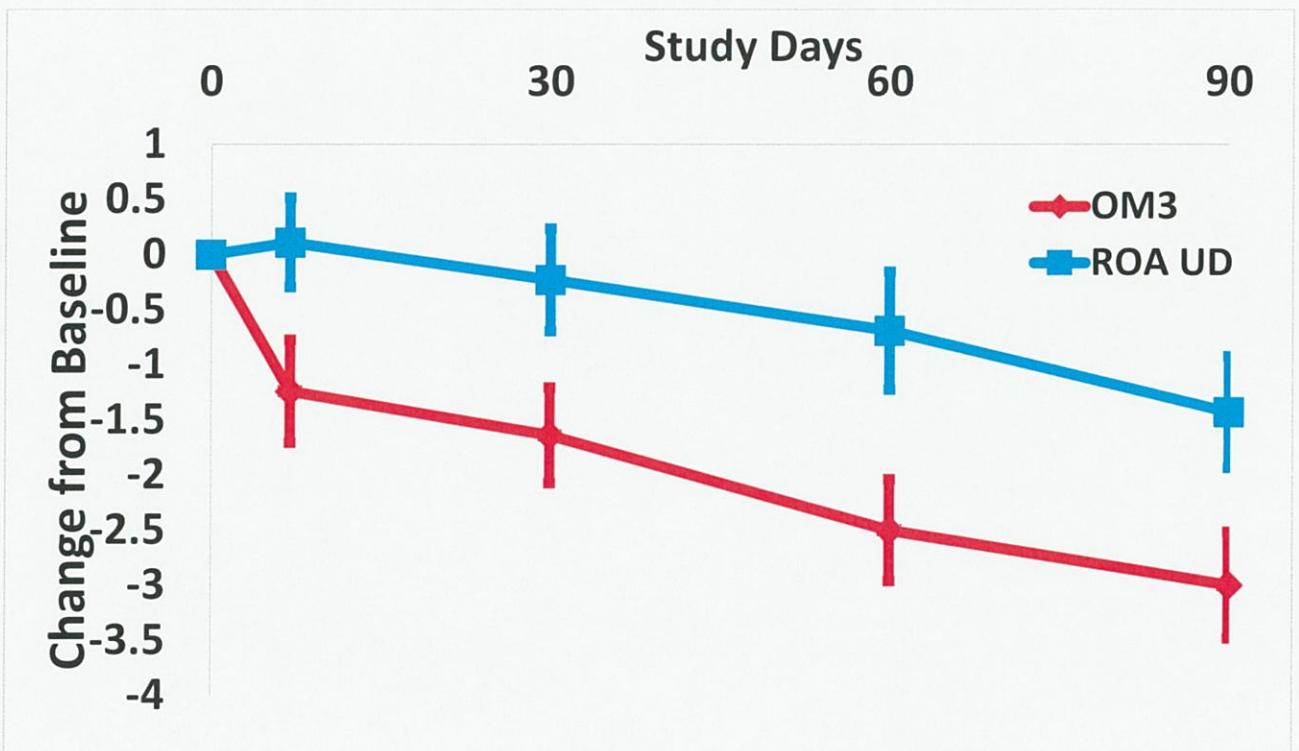
	OM3	ROA UD
Total randomized	120	122
Safety	120	122
ITT	120	122
Completed	114 (95.0%)	116 (95.1%)
Discontinued	6 (5.0%)	6 (4.9%)

9. The OSDI, ITT Population was as follows:

	OM3	ROA UD	OM3 vs. ROA
	N=120	N=122	UD (95% CI)
	Mean (SD)	Mean (SD)	[p-val]
aseline (Mean± SD)	41.12 (12.68)	39.63 (11.33)	
hange from Baseline at Day 7	-5.09 (11.98)	-6.15 (12.60)	(-2.04 , 4.11) 0.5075
hange from Baseline at Day 30	-10.12 (14.87)	-9.05 (15.78)	(-4.91 , 2.69) 0.5652
hange from Baseline at Day 60	-13.73 (16.66)	-12.52 (17.15)	(-5.42 , 2.93) 0.5576
hange from Baseline at Day 90	-15.61 (16.52)	-13.16 (17.71)	(-6.68 , 1.67)* 0.2381

The non-inferiority endpoint was met: upper limit of 95% CI less than 7.3.

10. The change in combined staining by visit, ITT was as follows:



With a $p < 0.05$, OM3 performed significantly better than ROA UD at all time points.

11. Treatment-Related TEAE during treatment were as follows:

TEAE Preferred Term	OM3	ROA UD
	N=120	N=122
	n (%)	n (%)
Conjunctival hyperemia	2 (1.7)	2 (1.6)
Instillation site pruritus	2 (1.7)	0
Chalazion	1 (0.8)	0
Eye irritation	1 (0.8)	2 (1.6)
Eyelid margin crusting	1 (0.8)	1 (0.8)
Foreign body sensation in eyes	1 (0.8)	0
Eye pain	0	1 (0.8)
Eye pruritus	0	2 (1.6)
Instillation site foreign body sensation	0	1 (0.8)
Instillation site pain	0	4 (3.3)
Vision blurred	0	5 (4.1)

Both formulations demonstrated to be safe and well tolerated.

12. The summary of results of the study were as follows:

- 1) Primary efficacy endpoint was met. OSDI change from baseline for the OM3 tear was non-inferior to ROA UD at day 90;
- 2) OM3 was significantly superior to ROA UD in combined staining at each study visit;
- 3) Both study products showed significant efficacy in reducing clinical signs and symptoms of dry eye; and,
- 4) Both products were well tolerated with a low rate of adverse events.

DECLARATION

10. As a person signing below:

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

A.V. Gore

Full name: Anu Gore, Ph.D.
Country of citizenship: USA
Residence: State of California

11/02/2018

Date

**DECLARACIÓN CON RESPECTO A LOS HECHOS RELEVANTES PARA LA
PATENTABILIDAD BAJO 37 C.F.R. § 1.132**

PROPÓSITO DE LA DECLARACIÓN

1. El propósito de esta Declaración es establecer evidencia de patentabilidad de una o más de las reivindicaciones de la solicitud mencionada anteriormente, y mostrar los resultados sorprendentes e inesperados de la misma.
2. La persona que realiza esta declaración es el Dr. Anu Gore, uno de los inventores de la presente solicitud.

RESULTADOS INESPERADOS

3. Se realizó un estudio clínico multicéntrico, de doble máscara, aleatorizado, de 2 brazos y grupos paralelos para evaluar la seguridad, eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad de la formulación OM3, que corresponde a la Fórmula 1 en la Tabla 3 (párrafo 56) y Reivindicaciones 1 a 5, en pacientes con signos y síntomas de enfermedad del ojo seco. La formulación reivindicada es la siguiente:

ID de formulación	Formulación 1
Componentes	%p/p
Glicerina	1
CMC de sodio	0.5
Polisorbato 80	0.5
Aceite de linaza	0.125
Aceite de castor	0.125
POE 40 Estearato	0.25
BHA	-----
BHT	0.02
Pemulen	0.1
L-Carnitina	0.25
Eritritol	0.25
Trehalosa	1.5
Ácido Bórico	0.6
Agua	cs hasta 100

4. Se compararon dos grupos de tratamiento con un grupo al que se le administró la Formula 1 de la Tabla 3 (arriba), y al otro grupo que se le administró la siguiente formulación, que es Refresh Optive Advanced UD:

TABLA 3	
Ingrediente	Cantidad
Polisorbato 80	0.5%p/p

Carboximetilcelulosa sódica (baja viscosidad)	0.5%p/p
Glicerina	1.0%p/p
Purite [®]	0.01%p/p
Ácido Bórico	0.6%p/p
Pemulen [™] TR-2	0.1
Aceite de Castor	0.25%p/p
Eritritol	0.25%p/p
Levocarnitina	0.25%p/p
Hidróxido de sodio	añadir a pH 7.3
Agua	CC hasta 100 %p/p

5. La duración del estudio fue de 97 días, siendo la medida primaria la puntuación del índice de la enfermedad de la superficie ocular ("OSDI") y las medidas secundarias el tiempo de ruptura del desgarro con fluoresceína, tinción corneal (rejilla NEI modificada, con fluoresceína), tinción conjuntival (modificada NEI Grid, con lisamina verde) y la prueba de Schirmer (con anestesia). Otras medidas incluyen encuestas de síntomas y aceptabilidad y medidas de seguridad.

6. Los datos de inclusión clave incluyeron una puntuación OSDI de ≥ 28 y ≤ 65 (basada en una escala de 0 a 100) en el día 7 (detección). Una puntuación OSDI de ≥ 18 ≤ 65 (basada en una escala de 0 a 100) en el día 1 (línea de base). Los pacientes habían usado lágrimas artificiales para ojo seco y tres pruebas consecutivas de tiempo de ruptura de lágrimas (TBUT) de ≤ 10 segundos en al menos 1 ojo en el día 7 (detección). Además, una tinción de Grado 1 a 4 (modified National Eye Institute [NEI] Grid, rango de puntuación = 0 a 5) en al menos 1 de las 5 áreas de la córnea o 1 de las 6 áreas de la conjuntiva que está relacionada con la sequedad ojo en al menos 1 ojo tanto en el día 7 (examen) como en el día 1 (línea de base).

7. Los datos de exclusión clave incluyeron la prueba de Schinner (con anestesia) ≤ 2 mm en cada ciclo en el día 7 (detección). Puntaje de tinción de córnea o conjuntiva de 5 (cuadrícula NEI modificada, rango de puntaje = 0 a 5) en cualquier área de cualquiera de los ojos en el día 7 (revisión) o el día 1 (línea de base). Puntaje de tinción de la córnea total >18 (NEI modificado, rango de puntuación = 0 a 5) en el día 7 (cribado) o en el día 1 (línea de base). La fecha de inicio de cualquier medicamento sistémico que pueda afectar la visión o la película lagrimal es < 3 meses antes del día 7 (examen) o se prevé un cambio en la dosis durante el estudio. El paciente tiene antecedentes de cirugía o traumatismo ocular/ofthalmico, que podría afectar la sensibilidad de la córnea y/o la distribución de las lágrimas (por ejemplo, cirugía de cataratas, queratomileo asistida con láser [LASIK], queratectomía fotorrefractiva o cualquier cirugía que implique una incisión en el limbo o la córnea), dentro de los 6 meses anteriores al día 7 (cribado). Y los pacientes que actualmente están usando medicación ocular tópica o han usado medicación ocular tópica dentro de las 2 semanas del día 7 (cribado), excepto las gotas para reducir Restasis y PIO para el glaucoma.

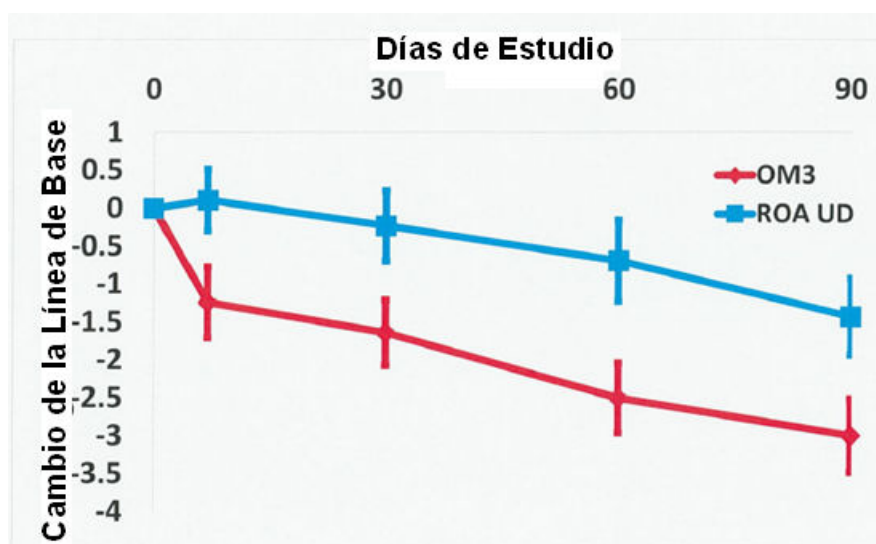
	OM3	ROA UD
Total aleatorizado	120	122
Seguridad	120	122
ITT	120	122
Completado	114 (95.0%)	116 (95.1%)
Discontinuado	6 (5.0%)	6 (4.9%)

9. La población OSDI, ITT fue la siguiente:

	OM3 N=120 Media (DS)	ROA UD N=122 Media (DS)	OM3 vs. ROA UD (95% CI) [p-val]
línea de base (media $\pm$ DS)	41.12 (12.68)	39.63 (11.33)	
cambio de la línea de base en el día 7	-5.09 (11.98)	-6.15 (12.60)	(-2.04 ' 4.11) 0.5075
cambio de la línea de base en el día 30	-10.12 (14.87)	-9.05 (15.78)	(-4.91 ' 2.69) 0.5652
cambio de la línea de base en el día 60	-13.73 (16.66)	-12.52 (17.15)	(-5.42 ' 2.93) 0.5576
cambio de la línea de base en el día 90	-15.61 (16.52)	-13.16 (17.71)	(-6.68 ' 1.67)* 0.2381

*Se cumplió el punto final de no inferioridad: límite superior de IC del 95% inferior a 7,3.

10. El cambio en la tinción combinada por visita, ITT fue el siguiente:



Con una $p < 0.05$, OM3 se desempeñó significativamente mejor que ROA U D en todos los puntos de tiempo.

11. Los TEAE relacionados con el tratamiento durante el tratamiento fueron los siguientes:

Término preferido de TEAE	OM3 N=120 n (%)	ROA UD N=122 n (%)
Hiperemia conjuntival	2 (1.7)	2 (1.6)
Sitio de instilación prurito	2 (1.7)	0
Chalazion	1 (0.8)	0
Irritación de ojo	1 (0.8)	2 (1.6)
Corteza del margen del párpado	1 (0.8)	1 (0.8)
Sensación de cuerpo extraño en los ojos.	1 (0.8)	0
Dolor de ojo	0	1 (0.8)
Prurito ocular	0	2 (1.6)
Sensación de cuerpo extraño en el sitio de instilación.	0	1 (0.8)
Dolor en el sitio de la instilación	0	4 (3.3)
Visión borrosa	0	5 (4.1)

Ambas formulaciones demostraron ser seguras y bien toleradas.

12. El resumen de los resultados del estudio fue el siguiente:

1) Se cumplió el criterio principal de eficacia. El cambio de OSDI desde el inicio para el desgarro de OM3 no fue inferior a ROA UD en el día 90;

2) OM3 fue significativamente superior al ROA UD en la tinción combinada en cada visita del estudio;

3) Ambos productos del estudio mostraron una eficacia significativa en la reducción de los signos y síntomas clínicos del ojo seco; y,

4) Ambos productos fueron bien tolerados con una baja tasa de eventos adversos.

DECLARACIÓN

10. Como persona que firma abajo:

Por la presente declaro que todas las declaraciones hechas aquí de mi propio conocimiento son ciertas y que todas las declaraciones hechas con información y creencia se consideran ciertas: y además que estas declaraciones se hicieron con el conocimiento de que las declaraciones falsas y similares, por lo tanto, son punibles por multa o encarcelamiento, o ambos, bajo la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos, y que tales declaraciones falsas intencionadas pueden poner en peligro la validez de la solicitud o de cualquier patente emitida al respecto.

ILLEGIBLE FIRM

11/10/2018

Nombre completo: Anu Gore, Ph.D

Fecha

País de ciudadanía: USA

Residencia: Estado de California

SOLICITUD DE PATENTE No. NC2017/0005624

REIVINDICACIONES MODIFICADAS-DICIEMBRE 2018

1. Una composición oftálmica para el tratamiento del ojo seco en donde la composición es una emulsión que comprende aproximadamente 1% p/p de glicerina, aproximadamente 0.5% p/p de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 0.5% p/p de polisorbato 80, aproximadamente 0.125% p/p de aceite de linaza, aproximadamente 0.125% p/p de aceite de ricino, aproximadamente 0.25% p/p de estearato POE 40, aproximadamente 0.02% p/p de BHT, aproximadamente 0.1% p/p de pemulen, aproximadamente 0.25% de L-carnitina, aproximadamente 0.25% de eritritol, aproximadamente 1.5% p/p de trehalosa, aproximadamente 0.6% p/p de ácido bórico y agua; y donde la composición oftálmica no incluye un conservante antimicrobiano.
2. La composición oftálmica de la reivindicación 1, donde la composición no incluye BHA.
3. La composición oftálmica de la reivindicación 1, que comprende 1% p/p de glicerina, 0.5% p/p de carboximetil celulosa de sodio, 0.5% p/p de polisorbato 80, 0.125% p/p

de aceite de linaza, 0.125% p/p de aceite de ricino, 0.25% p/p de estearato POE 40, 0.02% p/p de BHT, 0.1% p/p de pemulen, 0.25% de L-carnitina, 0.25% de eritritol, 1.5% p/p de trehalosa, 0.6% p/p de ácido bórico y agua.

4. La composición oftálmica de la reivindicación 1, donde la composición consiste de aproximadamente 1% p/p de glicerina, aproximadamente 0.5% p/p de carboximetil celulosa de sodio, aproximadamente 0.5% p/p de polisorbato 80, aproximadamente 0.125% p/p de aceite de linaza, aproximadamente 0.125% p/p de aceite de ricino, aproximadamente 0.25% p/p de estearato POE 40, aproximadamente 0.02% p/p de BHT, aproximadamente 0.1% p/p de pemulen, aproximadamente 0.25% de L-carnitina, aproximadamente 0.25% de eritritol, aproximadamente 1.5% p/p de trehalosa, aproximadamente 0.6% p/p de ácido bórico y agua

5. La composición oftálmica de la reivindicación 4, donde la composición consiste de 1% p/p de glicerina, 0.5% p/p de carboximetil celulosa de sodio, 0.5% p/p de polisorbato 80, 0.125% p/p de aceite de linaza, 0.125% p/p de aceite de ricino, 0.25% p/p de estearato POE 40, 0.02% p/p de BHT, 0.1% p/p de pemulen, 0.25% de L-carnitina, 0.25% de

eritritol, 1.5% p/p de trehalosa, 0.6% p/p de ácido bórico y agua.