



No. 11-163902- -00009-0000

Fecha: 2013-05-23 16:11:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 10

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMEF

E.

S.

D.

REF: Expediente 11-163-902

TÍTULO SOLICITADO: “Composición farmacéutica estable y métodos para utilizar la misma.”

PUBLICACIÓN: Gaceta 647 de 29/06/2012, N° de publicación 838.

PRIORIDAD: US 61/173.763 de 29/04/2009

SOLICITANTE: AMARIN PHARMA, INC

APODERADO: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2º de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a presentar argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, a pesar del cambio de capítulo reivindicatorio y que por ello no merece recibir beneficio patentario:

I. RATIFICACIÓN

Comendidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición y sustentación respectivas, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello

no merece recibir el beneficio patentario aunque se hayan realizado cambios en el capítulo reivindicatorio.

II. REMISION DE INFORMACION

En primer lugar, es importante señalar que la modificación al capítulo reivindicatorio original de 46 reivindicaciones, presentada en respuesta a oposiciones y que ahora consta de 30 reivindicaciones, se refiere básicamente a un cambio de forma, debido a que las pretensiones originales no fueron restringidas sino solamente en cuanto a proporciones de componentes, se realizaron cambios en cuanto a redacción, se reacomodaron algunas reivindicaciones y se incorporaron algunas otras en la reivindicación independiente (1) haciéndola más extensa.

Por otra parte, prevalecen falencias en cuestiones de claridad y concisión ya que la gran mayoría de las reivindicaciones se encuentran caracterizadas mediante propiedades de la composición, tales como datos relacionados con estudios de estabilidad, porcentajes peso a peso, temperatura y humedad relativa en condiciones de almacenamiento, productos de degradación en meq/kg, perfiles de disolución, relaciones de peso, T_{max} , etc., que, como es de amplio conocimiento, constituyen criterios de calidad y que por lo tanto no son opcionales sino obligatorios para cualquier producto farmacéutico y suelen ser reportados convencionalmente en las etapas de preformulación y/o formulación o son parámetros que hacen parte de las actividades clínicas que no definen estructuralmente a un producto ni le otorgan por si mismos mérito inventivo o novedoso, veamos:

Comparación de capítulos reivindicatorios	
Previo	Modificado
Reiv 1	Se conserva lo pretendido originalmente pero se adiciona aquí la antigua reiv 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42
Reiv 2	Igual
Reiv 3	Igual (con cambios en la redacción)
Reiv 4	Igual (con cambios en la redacción)
Reiv 5	Igual (con cambios en la redacción)

Comparación de capítulos reivindicatorios	
Reiv 6	Igual (con cambios en la redacción)
Reiv 7	Igual
Reiv 8	Igual
Reiv 9	Igual
Reiv 10	Igual
Reiv 11	Igual
Reiv 12	Igual, pero cambia la dependencia de la 11 a la 1 por lo cual, teniendo en cuenta las condiciones allí mencionadas no queda claro cuál fue el primer valor de peróxido encontrado.
Reiv 13	Igual, pero la actual reivindicación depende de una reivindicación posterior lo cual la hace incongruente, además el dato se contradice con lo que ya había estipulado la reiv 12, y con lo estimado en la reiv 23 y la reiv 19.
Reiv 14	Actual reiv 13
Reiv 15	Se incluye en la actual 1.
Reiv 16	Se incluye en la actual 1.
Reiv 17	Se incluye en la 1 y se repite en la actual 20
Reiv 18	Se incluye en la actual 1.
Reiv 19	Se incluye en la actual 1.
Reiv 20	Se incluye en la actual 1.
Reiv 21	Igual, pero se elige un solo valor del rango anterior establecido
Reiv 22	Se elige un dato y se incluye en la actual 1
Reiv 23	Se incluye en la actual 1.
Reiv 24	Actual reiv 19
Reiv 25	Actual reiv 22 y 25
Reiv 26	Se restringe rango y se incluye en la actual reiv 1
Reiv 27	Se incluye en la actual reiv 1 y se repite en la actual 24,
Reiv 28	Actual reiv 16 y 28
Reiv 29	Actual reiv 17 y 29
Reiv 30	Actual reiv 18
Reiv 31	Actual reiv 19
Reiv 32	Se incluye en la actual 1.
Reiv 33	Actual reiv 25
Reiv 34	El parámetro se promedia y se incluye en la 1. Se repite en la 30 realizando un promedio de la relación gelatina a glicerol.
Reiv 35	Se restringe el parámetro y se incluye en la 1. Se repite en la 30 realizando un promedio de la relación gelatina a glicerol.
Reiv 36	Se incluye en la 1 y se repite en la actual 19
Reiv 37	Se incluye en la 1
Reiv 38	Se restringe el parámetro y se incluye en la 1

Comparación de capítulos reivindicatorios	
Reiv 39	Se incluye en la 1 y se repite en la actual 15
Reiv 40	Se incluye en la 1 y se repite en la actual reiv 24
Reiv 41	Se incluye en la 1 y se repite en la actual reiv 24, y 25
Reiv 42	Se incluye en la 1 y se repite en la actual reiv 24
Reiv 43	Actual reiv 26
Reiv 44	Se elimina método de tratamiento
Reiv 45	Se elimina método de tratamiento
Reiv 46	Se elimina método de tratamiento

Una persona medianamente versada en formulación, debe reconocer que aquellas reivindicaciones relacionadas con la estabilidad (en este caso en particular, Rvs 1, 9, 10, 11, 12, 13, 19, 24, y 26) no constituyen de ninguna manera una característica opcional para los productos farmacéuticos; por el contrario, es obligatorio que siempre se cumpla con las características que aseguren una óptima estabilidad con el paso del tiempo y por lo tanto, dicha estrategia se evalúa de manera rutinaria a través de los respectivos ensayos de preformulación y formulación, de acuerdo a lo establecido en las farmacopeas internacionales.

En el mismo sentido, no tienen naturaleza inventiva lo revelado en las reivindicaciones referidas a velocidades de disolución o T_{max} (reivindicaciones 16, 17, 18, 27, 28, y 29) ya que una persona medianamente versada en la formulación, debe reconocer que dichos parámetros se encuentran relacionados a ensayos rutinarios de laboratorio de control de calidad y no a actividades industriales.

De esta forma es posible asegurar que el nuevo capítulo reivindicatorio no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito ya que en primer lugar se trata de cambios de forma y no de fondo y en segundo lugar, el capítulo reivindicatorio en pleno está constituido por características técnicas esenciales **irrelevantes** a la hora de diferenciar la composición que se pretende proteger en la presente solicitud colombiana en trámite, dado que por medio de ellas no es posible establecer diferencias o realizar comparación alguna con el estado de la técnica.

Continuando con el análisis de la patentabilidad de la presente solicitud colombiana en trámite, veamos lo que pretende proteger la actual reivindicación 1:

- 1) Una **composición** farmacéutica que comprende por lo menos 95%, en peso de los ácidos grasos totales presentes, **ácido eicosapentaenoico o éster** del mismo encerrado en una cubierta de **cápsula** en donde:
 - (a) la composición tiene un valor inicial de peróxido no mayor de **5 meq/kg** y después de almacenamiento de la composición a 25°C y 60% de HR durante un periodo de 6 meses, la composición tiene un segundo valor de peróxido no mayor de **8 meq/kg**
 - (b) la cubierta de cápsula está libre de succinatada gelatina y comprende un material que forma **película**, un **plastificante no higroscópico** seleccionado de **maltitol, lactitol, xilitol, hidrolisato de almidón hidrogenado y jarabe de glucosa**, en donde el plastificante higroscópico y el plastificante no higroscópico están presentes en una relación en peso de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 6:1 y
 - (c) si la cubierta de cápsula comprende **glicerol** y el material que forma película **comprende gelatina**, la cubierta de cápsula tiene una relación en peso gelatina:glicerol mayor a 5:1.

Al revisar la composición de acuerdo a su nueva reivindicación independiente, encontramos que la solicitud colombiana en trámite no tiene altura inventiva de acuerdo a los documentos previamente mencionados por esta oficina en su escrito de oposición y que citamos nuevamente, veamos:

- ✓ **“Composition containing organic substance having double bond with improved oxidative stability” US 2006/0134178** enseña una composición que contiene ácidos grasos poliinsaturados con estabilidad mejorada.

(57)

ABSTRACT

To an organic substance having a double bond such as a polyunsaturated fatty acid was added an antioxidative component containing an antioxidative sesame component and ascorbic acid or an ascorbyl fatty acid ester. The above method provides a composition containing an organic substance having a double bond exhibiting enhanced oxidative stability. Particularly, it extremely improves oxidative stability of fat and oil which contains polyunsaturated fatty acid. General-purpose refined fish oil which is easy to handle can be provided for food, medicine or feed uses.

Dicha publicación sugiere como realizar composiciones farmacéuticas con ácidos grasos poliinsaturados o EPA como ingredientes activos, los cuales son más susceptibles a degradación que los esteres.

(pág 5)

powder base material in the same manner. If the composition is added to food, it is determined whether the composition is in oil or fat form or powdered oil form, depending on the characteristics of the food. The composition may be added to general food, or encapsulated or tableted to prepare health food or a supplement.

INDUSTRIAL APPLICABILITY

[0119] The present invention can provide oils and fats having oxidative stability far superior to known oils and fats containing a polyunsaturated fatty acid. Consequently, when a polyunsaturated fatty acid is added to food, medical drugs, and the like for health promotion, such products can be easily produced and preserved. Also, the types of food to which the composition is added and the polyunsaturated fatty acid content can be easily increased. Specifically, general-purpose refined fish oil containing EPA and DHA can be provided for health food or the like.

4. A composition according to claim 3, wherein the polyunsaturated fatty acid contains at least one of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid.

Cómo puede observarse en los párrafos resaltados, tal publicación contiene las características técnicas esenciales pretendidas por la reivindicación independiente, es decir, se trata de una **cápsula** que contiene al menos un **ácido eicosapentanoico**, en una **composición** farmacéutica, que le confiere **estabilidad mejorada**, la única diferencia de lo que se pretende proteger en la solicitud colombiana en trámite con respecto a dicha publicación, es que no se sugiere adicionar los plastificantes y los materiales formadores de película que se reivindican, sin embargo, tal diferencia no le confiere un efecto técnico inesperado ya que de la misma forma que la solicitud, en tal publicación **se obtiene incluso una estabilidad mucho mejor**, ya que allí se muestran unos valores base de productos de degradación en forma de peróxidos menores (3 meq/kg) que aquellos obtenidos por la composición de la reivindicación independiente, **5 meq/kg**, de aquí que la estrategia para obtener una mejor estabilidad y por ende la solución al problema técnico, ya había sido abordada por dicho documento del estado de la técnica cuando reportan una medición del sustrato oxidativo de menos de 3 meq/kg.

[0040] The antioxidant used in the present invention does not reduce substances that have been already oxidized. It is therefore necessary that oxides be removed from the organic substance having a double bond before adding the antioxidant. For a polyunsaturated fatty acid or its salt or ester, it is also necessary to remove oxides by degumming, deacidification, decolorization, deodorization, or the like. Preferably, the organic substance is refined to a PV of 3.0 meq/kg or less and an AV of 1.0 or less, and has no odor in terms of sensory testing.

- ✓ Continuando con el análisis de nivel inventivo, evidenciamos que otro de los documentos relacionados por ésta oficina en el escrito de oposición, **“Pharmaceutical dosage forms for highly hydrophilic materials”** US 2003/0104048, revelaba previamente (entre otras características técnicas esenciales incluidas en la solicitud) los plastificantes y materiales formadores de película más convenientes para formulaciones farmacéuticas tipo cápsula y que fueron los mismos utilizados por la solicitud colombiana en trámite en su reivindicación independiente (1) indicando además dicha publicación, que ha solucionado el problema técnico referente a la estabilidad.

[0032] Applicants have discovered pharmaceutical dosage forms having a shell that retains an effective plasticity while encapsulating a highly hydrophilic fill material. Such dosage forms present a number of advantages including increased freedom in formulating, processing and manufacturing specific dosage forms, increased absorption and/or efficacy of the active ingredient, more consistent performance of the dosage form with respect to disintegration of the dosage and dissolution/ solubilization of the active ingredient and improved storage stability.

A. Shell Formulations

[0033] The shell of the present invention may be either a hard or soft capsule shell, and includes a number of fundamental constituents as will be recognized by those of ordinary skill in the art, namely a matrix forming material, and at least one plasticizing agent. A wide variety of matrix forming materials are suitable for use in the dosage forms of the present invention, and the selection of specific materials may be based, at least in part, on factors such as the specific results to be achieved. Examples of specific materials include without limitation, gelatins, including type A gelatins, such as the gelatin derived from acid-treated pigskins, and type B gelatins, such as those derived from alkali-treated bovine bones and hides, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), starches, and gum acacia. Other specific matrix forming materials that may be particularly desired in view of a given overall dosage form can be determined by those of ordinary skill in the art.

(...)

[0035] Many plasticizing agents are known, and may also be used in the shell of the present dosage form. One basis for selecting a particular plasticizing agent may be the solubility of that agent in a specific hydrophilic fill material to be used.

(...)

material. Examples of specific plasticizing agents displaying such limited solubilities in many hydrophilic surfactant materials include without limitation: sorbitol, sorbitanes, xylitol, maltitol, maltitol syrup, partially dehydrated hydrogenated glucose syrups, hydrogenated starch hydrolysate, polyhydric alcohols having an equilibrium relative humidity of greater than or equal to 80%, carrageenan, polyglycerol, non-crystallizing solutions of sorbitol, glucose, fructose, glucose syrups, and mixtures and equivalents thereof.

(...)

[0057] Among the preferred triglycerides, more preferred triglycerides include: coconut oil; corn oil; olive oil; palm oil; peanut oil; safflower oil; sesame oil; soybean oil; hydrogenated castor oil; hydrogenated coconut oil; partially hydrogenated soybean oil; glyceryl tricaprates; glyceryl trilaurate; glyceryl trioleate; glyceryl trilinoleate; glyceryl tricaprates/caprates; glyceryl tricaprates/caprates/laurates; glyceryl tricaprates/caprates/linoleates; glyceryl tricaprates/caprates/stearates; saturated polyglycolized glycerides (Gelucire 44/14, Gelucire 14 50/13 and Gelucire 53/10); linoleic glycerides (Maisine 35-I); and caprylic/capric glycerides (Imwitor 742).

(...)

Como puede fácilmente evidenciarse en los párrafos anteriores, en dicha publicación se sugieren inclusive cuáles plastificantes higroscópicos pueden emplearse, entre los que se menciona glicerol y el sorbitol y entre los plastificantes no higroscópicos se menciona el jarabe de glucosa, hidrolizado de almidón hidrogenado maltitol, y xilitol, además como formador de película se incluyen sin limitación todo tipo de gelatinas tal como se ha pretendido proteger en la solicitud colombiana en trámite cuando incluyen el término “gelatina” de forma genérica.

Por tanto, la solicitud, tal como se ha presentado en su nueva reivindicación independiente (1), es obvia, porque el experto medianamente versado en la materia enfrentado al problema técnico de superar los problemas de estabilidad de sustancias de uso farmacéutico con dobles enlaces, tales como ácidos grasos poliinsaturados susceptibles de oxidación y conociendo documentos del estado de la técnica tales como **US 2006/0134178** y **US 2003/0104048** haría una

combinación de las enseñanzas proporcionadas por éstos documentos llegando de tal manera a la propuesta exacta de la presente solicitud.

CARACTERÍSTICAS DE LA NUEVA REIVINDICACION 1 CO 11-163-902		
	US 2006/0134178	US 2003/0104048
Composición	Pág 8 Reivindicación 4	[0033]
Comprende EPA	Pág 8 [0119] Pág 8 Reivindicación 4	No indica
En una cápsula	Pág 5 [0054]	[0033]
Aceptable Estabilidad en el tiempo	Abstract Pág 2 [0016]	[0032]
Formador de película (gelatina)	No indica	[0033]
Plastificante higroscópico (glicerol, sorbitol, alquilenos glicoles)	No indica	[0033] [0057]
Plastificante no higroscópico (maltitol, lactitol, xilitol, hidrolisato de almidón hidrogenado y jarabe de glucosa)	No indica	[0033] [0035]
Valor de peróxido no mayor de 5 meq/kg	No indica	[0040]

En conclusión, la presente solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo.

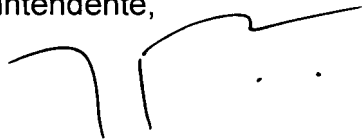
Para terminar, quisiéramos mencionar de nuevo otros documentos relacionados dentro del trámite y que siguen siendo válidos para desvirtuar los requerimientos de patentabilidad de la presente solicitud colombiana en trámite:

- ✓ **“Use of polyunsaturated fatty acids for the primary prevention of major cardiovascular events” US 2003/0100610** que enseña ejemplos de formulaciones que contienen EPA y/o DHA, con sus proporciones y cantidades a usar, en donde se evidencia que la práctica de elaborar composiciones farmacéuticas con ácidos grasos poliinsaturados, EPA y/o DHA como ingredientes activos en eventos cardiovasculares, incluso conteniendo antioxidantes como el tocoferol, tal y como lo reivindica la solicitud colombiana en trámite, era ampliamente reconocida en el estado de la técnica.
- ✓ La publicación americana **US 2007/0105954**(Puri) publicado el 10 de mayo de 2007, que divulga una formulación que comprende ácido eicosapentaenoico EPA donde en una de las modalidades preferidas no incluyen ácido docosahexaenóico o DHA.

Dada la contundencia de todos los anteriores análisis, queda irrefutablemente demostrado que, aún con los cambios realizados en el capítulo reivindicatorio, cualquier modalidad particular generada por la solicitud colombiana en trámite que contenga EPA encerrado en una cubierta de cápsula, era absolutamente conocida al momento de la presente solicitud y por ende, el problema técnico en cuanto a su estabilidad ya había sido solucionado, de igual forma, eran conocidos los posibles formadores de película, plastificantes y valores de base de peróxido para determinar una buena estabilidad, por lo tanto la presente solicitud colombiana en trámite carece totalmente de nivel inventivo.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44.655 del C. S de la J.