

REYES & REYES

A B O G A D O S

SEÑOR**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CC****E. S. D.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 11-163910- -00014-0000**Fecha: 2013-11-13 08:55:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 22**REF: Expediente 11-163-910****TÍTULO SOLICITADO: “Composiciones farmacéuticas que contienen EPA y un agente cardiovascular y métodos para emplearlas”****PUBLICACIÓN: Gaceta 647 de 29/06/2012, N° de publicación 839.****PRIORIDAD: US 61/173.759 de 29/04/2009.****SOLICITANTE: AMARIN CORPORATION PLC****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 2° 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, y que por ello no merece recibir beneficio patentario:

I. RATIFICACIÓN

Comedidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición respectiva, 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, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario aun con los cambios realizados en el capítulo reivindicatorio.

II. REMISION DE INFORMACION

- En primer lugar, es importante señalar que la modificación al capítulo reivindicatorio de la solicitud inicial que constaba de 35 reivindicaciones y que ahora consta de 19 reivindicaciones ha cambiado totalmente el sentido y objeto iniciales mediante nuevas pretensiones y adiciones de materia a la solicitud colombiana en trámite, toda vez que la materia que pretendía reclamar, tal y como su título lo indica, "*composiciones farmacéuticas*", de repente ahora pretende exclusividad no solo sobre métodos de tratamiento y nuevos componentes sino sobre la forma farmacéutica de "Cápsula" mundialmente conocida y desarrollada hace décadas.
- De esta forma respetuosamente manifestamos nuestra inconformidad pues el nuevo capítulo reivindicatorio no solo fue aceptado por ese despacho sin mayor problema, sino que fue evaluado incluso acomodando las características esenciales que para un capítulo reivindicatorio deficiente, ambiguo y mal presentado el Señor Examinador consideró a su parecer que debía tomar en cuenta para determinar que la solicitud era nueva, sin siquiera notar cuáles eran las reales características técnicas esenciales de la reivindicación independiente y que por ende fácilmente otorgarían mérito inventivo a una solicitud con graves falencias en cuanto a su examen de patentabilidad y obviamente en cuanto a la presentación realizada por parte del solicitante, para mayor claridad veamos el recuadro que se presenta en el artículo 45:

página 6, artículo 45:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

	Características esenciales	D1	D2
1	Cápsula que comprende	Capsula de gelatina blanda (párr. [0017] y [0026])	No menciona
3	eicosapentanoato de etilo	Derivados de éster de ácido eicosapentanóico alquilo C1 – C3 (párr. [0002] y [0016])	Etili icosapentaenoato (párr. [0013])
	Cerca de 900 mg a cerca de 1050 mg de	100 mg – 1000 mg (párr. [0017])	600 – 900 mg de EPA-E (párr. [0025])
2	donde la estatina se selecciona de lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina y simvastatina	No menciona	lovastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina y pitavastatina (pág. 20, última línea y pág. 21, líneas 1 – 4; párr. [0018] y [0025])

- Observamos como el examinador compara las “características técnicas esenciales” de la solicitud contra las del estado de la técnica, tomando en cuenta dentro de su análisis resultados a alcanzar (3), que **no son inventivos como tal** y además en la parte (1) toma características técnicas de la reivindicación 1 y en la parte (2) y **dentro del mismo recuadro** inexplicablemente toma las características técnicas esenciales de la reivindicación 16 complementando la información a “motu proprio” o adecuando “por sí mismo” un capítulo reivindicatorio modificado por el solicitante de forma inapropiada, lo cual no nos parece congruente desde ningún punto de vista, ya que en primer lugar la reivindicación 1 es un método de tratamiento y la reivindicación 16 depende de la 1, que de entrada es improcedente, por lo tanto la 16 también sería improcedente, además en trámites similares la Superintendencia a lo largo del tiempo no ha tenido como costumbre mezclar características esenciales entre las diferentes reivindicaciones para proceder a acomodar el análisis técnico del mérito inventivo de una solicitud facilitando o impulsando su posible patentabilidad, sino que normalmente se han analizado una a una las reivindicaciones independientes para determinar el posible cumplimiento de requisitos y el real mérito inventivo o esfuerzo intelectual que utilizó el inventor para solucionar el problema técnico.
- Recalcamos entonces el hecho de observar que se han mezclado características técnicas y además se ha tomado en cuenta para el análisis una característica que no solamente corresponde a **una dosificación de un método de tratamiento** sino que de referirse a una composición como tal, sería **un resultado a alcanzar** (3), razón por la cual manifestamos inconformidad y explicamos los motivos por los cuales no nos parece

adecuado tal análisis técnico realizado toda vez que al realizar un examen con dicha metodología fácilmente se beneficia una solicitud con un mérito de exclusividad que no merece pues tal y como sucede con la presente, no se ha presentado ni caracterizado de la forma adecuada.

- Somos del pensar que de haberse realizado el examen de patentabilidad como es debido se hubiera anulado inmediatamente la novedad a la solicitud como lo mostraremos más adelante y obviamente también el nivel inventivo habida cuenta que la mayoría de los documentos relacionados habían solucionado previamente el problema técnico objetivo para un técnico medio en la materia que conociera solamente una entre las innumerables referencias encontradas.
- Seguidamente manifestamos una inconformidad más por el hecho de que el examinador en su artículo 45 indica que solamente uno de los documentos relacionados por las oposiciones, esto es, la publicación US 2003/0100610 **“Use of polyunsaturated fatty acids for the primary prevention of major cardiovascular events”**, sería útil para analizar un nivel inventivo cuya conclusión en su artículo 45 no parece totalmente contundente para poder tomar una decisión definitiva y radical sobre la presente invención, cuando por el contrario lo hubiera sido toda vez que más de uno de los documentos relacionados por ésta oficina, contendría la materia que se pretende proteger en la reivindicación independiente en el caso de que el Señor Examinador hubiese realizado el análisis a tal reivindicación de la forma correcta, es decir, sin “acomodarle” a un solo análisis características técnicas esenciales que corresponderían a otras reivindicaciones y caracterizando él mismo una supuesta “composición” que se encabeza como “una cápsula” pero que corresponde realmente a un “método de tratamiento”.
- Ante esta última observación, es menester indicar que de entrada, la reivindicación independiente en mención no debió ser aceptada toda vez que se refería a un **método de tratamiento** encabezado como **“una cápsula”**, puesto que como método de tratamiento que evidentemente es, indica claramente que se trata de *“un sujeto”* tratado farmacológicamente contra *“dislipidemia mixta”*, que recibe una *“terapia de estatina”*, cuya forma

de administración corresponde a “cuatro cápsulas al sujeto al día” que contienen “cerca de 900 mg a cerca de 1050 mg”, me permito hacer notar que aún si los **usos, terapias, dosificaciones, protocolos de tratamiento o métodos de tratamiento** fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, novedad, nivel Inventivo y Aplicación Industrial, cabe desde ahora anotar que el último resulta de imposible cumplimiento, en tanto todo lo anteriormente mencionado es en este caso del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales.

- Ahora bien, en el caso tal de que la pretensión de la presente solicitud colombiana en trámite fuese reclamar un privilegio de exclusividad sobre “una cápsula” debería la misma estar caracterizada por su avance tecnológico y características estructurales que la hacen nueva e inventiva sobre la farmacotecnia que a la fecha se conocía al respecto, más sin embargo se reivindica por su “uso” cuando se encabeza como “**una cápsula útil para...**”.
- Por otra parte, si *quisiéramos basar* el examen de patentabilidad en el supuesto de que la reivindicación independiente encabezada como “una cápsula” correspondiera más bien a “una composición” no debieron haberse tenido en cuenta como característica técnica esencial los gramos de contenido de uno de sus componentes, ya que si bien dicha característica puede ser mencionada con el fin de dar mayor claridad de ejecución a una supuesta composición reivindicada, no debe ser tomada por ese Despacho como característica esencial de la composición toda vez que se trata de un resultado a alcanzar y es propio de los ensayos de pre – formulación y formulación y hace parte de la aplicación de estrategias tecnológicas implícitas a los conocimientos propios de una persona capacitada y experimentada en el proceso de formulación farmacéutica.
- Igual situación a lo anteriormente referido sucede con las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6 y 7 que se refieren al porcentaje de ácidos grasos presentes en la cápsula reclamada.
- Es así como evidenciamos que el Señor Examinador concluye un examen de forma errada corriendo el riesgo de conceder una patente a una solicitud

que no es nueva, cuando afirma que *“la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las composiciones farmacéuticas de D2 es que la forma farmacéutica se reclama en cápsula”* (ver página 6 artículo 45) cuando ni siquiera lo que se pretende reclamar en el nuevo capítulo reivindicatorio corresponde a una composición, por lo cual, tal diferencia no se podía establecer de esa manera.

- En cambio al comparar contra D1, de forma incongruente se toma en cuenta lo reclamado como si no fuera una “composición” sino la invención de “una cápsula” cuya única diferencia *“es la asociación con una estatina”*, corriendo así aún más riesgo para eventualmente otorgar privilegios sobre una forma farmacéutica ampliamente conocida, que no ofrece un salto tecnológico evidente, que no detalla sus características técnicas esenciales y que afectaría los intereses de la industria farmacéutica de forma grave y global pues se trata de una tecnología ampliamente utilizada en el medio.
- Como si fuera poco observamos como el solicitante adiciona materia no sustentada cuando menciona en las reivindicaciones siguientes “todos los ácidos grasos presentes” como si pretendiese su composición contener más ácidos grasos que el único ácido graso específicamente nombrado en su reivindicación independiente, es decir, el eicosapentaenoato de etilo.
- Finalmente para terminar estas ideas observamos que el Despacho **no objeta en su artículo 45 las reivindicaciones 17, 18 y 19** cuando a todas luces contravienen el artículo 14 y 21 de la Decisión 486 referida a usos o segundos usos.
- Ahora bien, enfocándonos en los requerimientos de patentabilidad ésta oficina demostró en el transcurso del trámite, que existe diversa documentación con la cual la presente solicitud colombiana muestra no cumplir con tales requisitos:
 - US 2003/0100610 **“Use of polyunsaturated fatty acids for the primary prevention of major cardiovascular events”**, que fue el único documento tenido en cuenta por ese despacho como relevante en la oposición para sustentar la carencia de nivel inventivo de la

solicitud y se refiere a composiciones farmacéuticas en cápsula de gelatina blanda, vía oral, conteniendo ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega 3, EPA y/o DHA como ingredientes activos en eventos cardiovasculares **para sujetos con riesgo de hipertrigliceridemia e hipertensión** [0014] -tal y como lo reivindica la solicitud colombiana en cuestión-.

- Indica incluso que una de las modalidades preferidas es agregar otros principios activos con sinergismo para los usos estipulados en la invención, lo cual sugiere inmediatamente al experto medianamente versado en la materia la posibilidad del uso de estatinas o similares, cuya función es la reducción de colesterol y triglicéridos en el organismo, tal y como lo propone el nuevo capítulo reivindicatorio.
- Indica claramente las mismas cantidades de EPA y/o DHA de la solicitud **entre 100 y 1000 mg** [0017] e incluso se vislumbra la posibilidad de adicionar **tocoferol** como estabilizante, por lo cual mediante el presente documento se comprueba que lo que se pretende proteger era ampliamente reconocido en el estado de la técnica y la solicitud surge de una idea completamente enseñada y sugerida por el documento en mención que ya había solucionado previamente el problema técnico objetivo.
- De la misma forma se presentó el documento WO 2004/078166 ***“use of omega – 3- fatty acids in the treatment of diabetic patients”*** no tenido en cuenta por ese despacho como documento relevante en ocasión a los cambios de modalidad de la solicitud inicial que pretendía composiciones para pacientes diabéticos contra la pretensión actual que pretende aparentemente “composiciones” o “tratamientos” para pacientes con patologías totalmente diferentes, es decir, con cuadros de dislipidemias, pero que se refiere al uso de composiciones farmacéuticas que contienen ácidos grasos esenciales, mezclas de etil ésteres, EPA y DHA entre otros para ser

administrados a pacientes que sufren de diabetes, tal y como se pretendió en la antigua reivindicación 20.

- Así mismo el documento sugiere que los tratamientos convencionales en pacientes con diabetes mellitus son insuficientes sobre todo si desean prevenir eventos cardiovasculares, por lo cual resuelve el problema técnico al sugerir la preparación de un medicamento útil para los pacientes diabéticos que contenga EPA, DHA o la combinación de ambos con el fin de prevenir eventos cardiovasculares.
- El documento además menciona cómo los ácidos grasos esenciales tienen efectos terapéuticos en la prevención y tratamiento de desórdenes cardiovasculares, tales como la hipertensión, trombosis, hipercolesterolemia, arteriosclerosis, infarto cerebral, muerte súbita, etc. Por lo tanto tampoco tendrá nivel inventivo el hecho de combinar éstos ácidos grasos con principios activos para la reducción de colesterol y triglicéridos, **tal como actualmente se pretende en el nuevo capítulo reivindicatorio.**
- WO 2007/128801 ***“Combination of organic compounds”*** se refiere al desarrollo de combinaciones farmacéuticas que contienen inhibidores de DPP–IV (dipeptidil peptidasa IV) con al menos un compuesto seleccionado de omega – 3 ácidos grasos, ésteres, EPA, DHA, o sus mezclas, para tratamiento o con el fin de retardar la progresión enfermedades o desórdenes en los que es eficaz la inhibición del DPP – IV, es decir, el control del metabolismo de la glucosa, por lo tanto se corroboró totalmente que combinar ácidos grasos esenciales tales como EPA con otros ingredientes activos como un agente cardiovascular, para tratamiento de pacientes con sobrepeso y diabetes no era nuevo, ni mucho menos inventivo.
- La publicación americana US 2007/0105954 ***“formulation containing a carboxylic acid or an ester thereof”*** del 10 de mayo de 2007 divulga composiciones que comprenden ácido eicosapentaenoico, un triterpeno y el uso de los mismos en una formulación; en dicho documento, se observó que las composiciones

que comprende ácido eicosapentaenoico EPA en una de las modalidades preferidas no incluyen ácido docosahexaenóico o DHA.

- Este documento adicionalmente incluye **tocoferol** y otros compuestos empleados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que potencializan efectos anti-inflamatorios e inmuno-moduladores y además indica claramente que las formulaciones sugeridas son utilizadas para **hiperlipidemias**, de tal forma que se infiere de inmediato el uso de compuestos tales como las estatinas actualmente reclamadas.

III. COMPLEMENTO DE INFORMACION

- En primer lugar, reiteramos nuevamente que la solicitud **no es nueva**, de acuerdo con las revelaciones del documento **WO 2007/075841 “Omega 3 fatty acid formulations”**, publicado en julio 5 de 2007, el cual enseña formulaciones altamente purificadas para administración oral en forma de **cápsula dura o blanda o de recubrimiento entérico** de ácidos grasos poliinsaturados de las serie **omega 3 tales como EPA y/o DHA** en cantidades de **500 mg a 1500 mg** combinados con otros principios activos tales como **estatinas** tipo atorvastatina, simvastatina o pravastatina, fibratos o resinas unidas a ácidos biliares, para tratamiento de desórdenes cardiovasculares tales como las dislipidemias, y que contiene además preservativos, saborizantes, colorantes o similares, así como **tocoferol** como estabilizante.

(57) Abstract: The present invention provides highly purified omega-3 fatty acid formulations. Certain formulations provided herein have contain greater than 85% omega-3 fatty acids by weight. Certain other formulations provided herein contain EPA and DHA in a ratio of from about 4.01: 1 to about 5:1. The invention also provides methods of using the dosage forms to treat a variety of cardiovascular, autoimmune, inflammatory, and central nervous system disorders by administering a formulation of the invention to a patient in need thereof.

- Al observar detenidamente la actual reivindicación 1 contenida en el capítulo reivindicatorio modificado en respuesta al artículo 45, vemos que con el documento en mención se cubren todas las características esenciales reclamadas en caso de asumir la pretensión de la solicitud como una “composición”:

- 1) Una **cápsula** útil para la reducción de triglicéridos y LDL-C en un sujeto que tiene dislipidemia mixta y está en terapia de **estatina** cuando se administran cuatro cápsulas al sujeto al día y cada cápsula comprende cerca de **900 mg a cerca de 1050 mg** de **eicosapentaenoato de etilo**, en cuyo caso la reducción relativa a sujetos que tienen dislipidemia mixta que reciben una estatina sin dicho eicosapentaenoato de etilo.

NOVEDAD CO 11-163-910	
CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION INDEPENDIENTE 1	WO 2007/075841
Una cápsula	Pág 8, 9, 10
estatina	Pág 16
eicosapentaenoato de etilo	Pág 1, 8

- Al revisar la composición de acuerdo a su nueva reivindicación independiente encontramos que sus elementos característicos, es decir: **una cápsula, con estatinas y eicosapentaenoato de etilo**, habían sido divulgados previamente en el estado de la técnica, de acuerdo a la publicación internacional **WO 2007/075841 “Omega 3 fatty acid formulations”**, publicado en julio 05 de 2007, por lo tanto **NO ES NUEVA**.
- Igualmente allí encontramos otras características que corresponden **exactamente con la solicitud**, tales como los rangos de miligramos preferidos para los ácidos grasos poliinsaturados, los mismos tipos de estatinas tales como la atorvastatina, la simvastatina, la pravastatina, los mismos tipos de cápsulas, el estabilizante utilizado por la solicitud (tocoferol) e incluso se indica en el documento en mención de forma exacta como llevar a cabo una composición tal y como la que pretende protegerse en la solicitud, lo cual no se evidencia de acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio presentado.

BACKGROUND

[0003] Omega-3 fatty acids are often referred to as “essential” fatty acids (EFAs) because they are needed for human health but are not sufficiently produced by the body alone. The two major health promoting omega-3 polyunsaturated fatty acids are eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). EPA and DHA are naturally found in certain cold-water fatty fish such as salmon, tuna, and mackerel. They can also be derived in the body from alpha-linolenic acid (ALA), which is an omega-3 fatty acid found in certain seeds and plant-based oils. However, the body is very inefficient at converting ALA into EPA and DHA.

(...)

[0028] Accordingly the invention provides capsule, tablet, liquid, syrup, suspensions, sublingual, candy, and chewable dosage forms of the omega-3 fatty acid formulations. The invention includes dosage forms in which the EPA and DHA fatty acids are in the triglyceride form, the esterified form, particularly the ethyl ester form, and in which the fatty acids are in the form of acid salts.

(...)

[0031] Excipients are selected with respect to the intended form of administration, e.g. oral tablets, capsules, powders, syrups, suspensions, and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices. For example, for oral administration in the form of gel capsule the omega-3 fatty acid formulation may be combined with a preservative, flavorant, colorant or the like.

(...)

[0032] The amounts of omega-3 formulation contained in an oral unit dose form for adult human patients may be generally varied or adjusted from about 400 mg to about 1000 mg of omega 3 fatty acids. For pediatric use an oral use the amount of omega 3 fatty acid

(...)

[0035] The invention includes solid dosages forms such as tablets and capsules. A capsule may be prepared, e.g., by placing the omega 3 fatty acid formulation, described above, inside a capsule shell. A capsule is a dosage form administered in a special container or enclosure containing an active agent. In some embodiments the omega-3 fatty acid is in liquid form and is filled into hard or soft capsules. A capsule shell may be made of methylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, polyvinyl alcohols, or denatured gelatins or starch or other material. Hard shell capsules are typically made of blends of relatively high gel strength bone and pork skin gelatins. In some embodiments the unit dosage form is a gel capsule. In some embodiments the capsule shell is a glycerin capsule shell, for example product no. GSU0051 manufactured by SwissCaps and which meets USP 25 requirements

(...)

(SwissCaps, USA 14193 SW 119th Ave., Miami/FL, US 33186). In other embodiments the capsule is a bovine gelatin shell, for example SwissCaps product no. GSU0708. Other suitable capsule shell materials include polyethylene, polypropylene, poly(methylmethacrylate), polyvinylchloride, polystyrene, polyurethanes, polytetrafluoroethylene, nylons, polyformaldehydes, polyesters, cellulose acetate, and nitrocellulose. The capsule shell itself may contain small amounts of dyes, opaquing agents, plasticizers, and preservatives. Conventional methods for preparing other solid dosage forms,

(...)

for example, capsules, suppositories, and the like are also well known. Gelatin capsule shells may be made also be made of tapioca, grass, vegetable derived or fish derived gelatin. For example K-CAPS (Capsuline, Inc. Pompano Beach, Florida) is a certified Kosher soft capsule shell of vegetable origin. Other vegetarian derived gelatin capsules may, be made of vegetable derived hyudroxypopylmethyl cellulose (HPMC). Capsules shells may also contain Modified Maize Starch, Glycerol, and Carrageenan as a gelling agent.

(...)

[0041] Omega-3 dosage forms described herein may be coated. The coating can be an enteric coating, i.e. a coating that is predominantly soluble in the intestinal fluid, but substantially insoluble in the gastric fluids. Examples of coating materials included polyvinyl

(...)

attributes for which the stabilizer was employed. In some embodiments the stabilizer is an antioxidant, such as vitamin E. Other suitable antioxidants include hydroxytoluene, butyrate, quinone, ascorbic acid.

(...)

from about 500 mg to about 1500 mg of purified EPA and DHA.

(...)

[0059] The Omega-3 fatty acid formulations and dosage forms provided herein may be used alone or in combination with one or more other active agents. For example the

(...)

[0060] The omega-3 formulations described herein may also be provided in combination with active agent used to treat cardiovascular disorders. Particularly the omega-3 formulations may be used in combination with agents used to treat dyslipidemia, for example the formulations may be used in combination with statins, fibrates, and bile acid binding resins, including atorvastatin calcium (LIPITOR), fenofibrate (TRICOR), simvastatin (ZOCOR), pravastatin (PRAVACHOL), ezetimibe (ZETIA), ezetimibe/simvastatin

(...)

- De esta forma es posible asegurar nuevamente que no hay novedad y menos mérito inventivo en el nuevo capítulo reivindicatorio o en el anterior mediante un documento solo o combinado ya que todas sus características esenciales continúan incluidas en el amplio arte previo encontrado tanto por ese Despacho como por la oposición:

ANTIGUA REIVINDICACION INDEPENDIENTE:

Una composición farmacéutica que contiene EPA y un agente cardiovascular en donde la composición contiene no más de 10% DHA en peso si lo hubiere.

NUEVA REIVINDICACION INDEPENDIENTE:

Una cápsula útil para la reducción de triglicéridos y LDL-C en un sujeto que tiene dislipidemia mixta y está en terapia de estatina cuando se administran cuatro cápsulas al sujeto al día y cada cápsula comprende cerca de 900 mg a cerca de 1050 mg de eicosapentaenoato de etilo, en cuyo caso la reducción relativa a sujetos que tienen dislipidemia mixta que reciben una estatina sin dicho eicosapentaenoato de etilo.

Así es como verificamos que no se logran superar los argumentos planteados en contra por el suscrito ni por el examen de patentabilidad, ya que por las razones que se han expuesto a lo largo de este escrito se evidencia que en **ninguna de las modalidades que pudiesen proponerse** al respecto de la materia contenida en la presente solicitud colombiana en trámite en su anterior capítulo reivindicatorio o en el modificado, dicha solicitud sería patentable; lo anterior sin perjuicio de lo anteriormente mencionado cuando se advierte que lo que realmente

se pretende proteger es un método de tratamiento enmascarado como una composición.

Sírvase por favor ese Despacho tener en cuenta el nuevo documento encontrado por la oposición **WO 2007/075841** con el cual se corrobora que todas las características técnicas que actualmente se reclaman con el cambio radical de capítulo reivindicatorio se encontraron reveladas en el estado de la técnica, por lo cual se reitera que la solicitud carece de novedad.

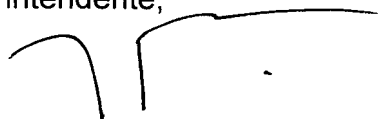
Dada la contundencia de todos los anteriores análisis, queda irrefutablemente demostrado, que aun con la modificación actual al capítulo reivindicatorio, la presente solicitud colombiana en trámite carece totalmente de los requisitos necesarios para merecer privilegio de exclusividad.

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.

IV PRUEBAS

- Ruego que se tengan como pruebas, los documentos mencionados en el texto del mismo que contienen características que revelan que la solicitud no tiene nivel inventivo y además:
- El documento **WO 2007/075841** "*Omega 3 fatty acid formulations*", publicado en julio 05 de 2007, paginas 1, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16 y abstract.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

OMEGA 3 FATTY ACID FORMULATIONS

Inventors: Seth Feuerstein, Woodbridge CT
Ann Coric, Madison CT
Louis C. Sanfilippo, Orange, CT

Assignee: Cenestra, LLC

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims priority from U.S. Provisional Application No. 60/752,148 filed December 20, 2005, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention provides highly purified omega-3 fatty acid formulations. Unit dosage forms of the omega-3 fatty acid formulations are provided herein. The invention also provides methods of using the dosage forms to treat a variety of cardiovascular, autoimmune, inflammatory, central nervous system disorders, or chronic pain by providing a formulation of the invention to a patient in need thereof.

BACKGROUND

[0003] Omega-3 fatty acids are often referred to as "essential" fatty acids (EFAs) because they are needed for human health but are not sufficiently produced by the body alone. The two major health promoting omega-3 polyunsaturated fatty acids are eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). EPA and DHA are naturally found in certain cold-water fatty fish such as salmon, tuna, and mackerel. They can also be derived in the body from alpha-linolenic acid (ALA); which is an omega-3 fatty acid found in certain seeds and plant-based oils. However, the body is very inefficient at converting ALA into EPA and DHA.

forms, the formulation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the omega-3 fatty acids, an effective amount to achieve the desired purpose.

[0028] Accordingly the invention provides capsule, tablet, liquid, syrup, suspensions, sublingual, candy, and chewable dosage forms of the omega-3 fatty acid formulations. The invention includes dosage forms in which the EPA and DHA fatty acids are in the triglyceride form, the esterified form, particularly the ethyl ester form, and in which the fatty acids are in the form of acid salts.

[0029] The invention also includes methods for making pharmaceutical compositions comprising the omega-3 formulations described herein.

[0030] Pharmaceutical dosage forms may contain excipients. Excipients include fillers, stabilizers, extenders, binders, humidifiers, surfactants, lubricants, and the like. Excipients must be of sufficiently high purity and sufficiently low toxicity to render them suitable for administration to the animal being treated. An excipient can be inert or it can possess pharmaceutical benefits.

[0031] Excipients are selected with respect to the intended form of administration, e.g. oral tablets, capsules, powders, syrups, suspensions, and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices. For example, for oral administration in the form of gel capsule the omega-3 fatty acid formulation may be combined with a preservative, flavorant, colorant or the like.

[0032] The amounts of omega-3 formulation contained in an oral unit dose form for adult human patients may be generally varied or adjusted from about 400 mg to about 1000 mg of omega 3 fatty acids. For pediatric use an oral use the amount of omega 3 fatty acid contained in an oral unit dosage form will typically be less. Unit dosage forms for pediatric patients provide 10 mg/kg to about 30 mg/kg omega 3 fatty acid per day in one or two oral unit dosage forms. Thus, a unit dosage form for a child aged 2 to 6 years, contains about 50 mg to about 500 mg, or preferably about 150 to about 180 mg, omega-3 fatty acids. One or two unit dosage forms are provided daily to the pediatric patient. Particularly the invention includes oral dosage forms for use in adult humans in which the unit dosage form comprises at least 50 mg DHA and at least 300 mg EPA, at least 65 mg DHA and at least 330 mg EPA, at least 80 mg DHA and 350 mg EPA, at least 100 mg DHA and 400 mg EPA, or 125 mg DHA and 600 mg EPA. Dosage units prepared for human use may be used for veterinary

purposes. However the invention also includes unit dosage forms prepared especially for veterinary use. Generally about 10 mg/kg to about 30 mg/kg should be administered daily for veterinary purposes. Thus unit dosage forms prepared for equine use having about 5 to about 15 g omega-3 fatty acids are included in the invention.

[0033] The invention provides a highly purified omega-3 fatty acid formulation comprising EPA and DHA in a weight to weight ratio from about 3.5:1 to about 6.99 to 1, from about 4.01:1 to about 6.99:1, or from about 4.01:1 to about 5:1. The invention also provides a highly purified omega 3 fatty acid formulation in which the weight to weight ratio of EPA:DHA is approximately 4.09:1. The EPA and DHA may be present in the formulation in either the triglyceride form or in the form of esterified fatty acid. Capsules typically contain the ethyl esters forms of EPA and DHA. Candy formulations typically contain the triglyceride forms of EPA and DHA.

[0034] The invention also provides highly purified omega-3 fatty acid formulations in which the content of EPA and DHA, taken together, is greater than 70%, greater than 75%, greater than 84%, or greater than 85% of the formulation by weight, and the omega-3 fatty acids comprise greater than 85%, greater than 90%, or greater than 91% of the formulation by weight. Additionally the invention provides omega-3 fatty acid formulations in which the amount of cholesterol in the formulation is less than 5% by weight, less than 2.5% by weight, or less than 1% by weight. The invention also includes omega-3 fatty acid formulations in which the formulation comprises less than 20 milliequivalents per kg peroxides, less than 10 milliequivalents per kg peroxides, or less than 5 milliequivalents per kg peroxides.

[0035] The invention includes solid dosages forms such as tablets and capsules. A capsule may be prepared, e.g., by placing the omega 3 fatty acid formulation, described above, inside a capsule shell. A capsule is a dosage form administered in a special container or enclosure containing an active agent. In some embodiments the omega-3 fatty acid is in liquid form and is filled into hard or soft capsules. A capsule shell may be made of methylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, polyvinyl alcohols, or denatured gelatins or starch or other material. Hard shell capsules are typically made of blends of relatively high gel strength bone and pork skin gelatins. In some embodiments the unit dosage form is a gel capsule. In some embodiments the capsule shell is a glycerin capsule shell, for example product no. GSU0051 manufactured by SwissCaps and which meets USP 25 requirements

(SwissCaps, USA 14193 SW 119th Ave., Miami/FL, US 33186). In other embodiments the capsule is a bovine gelatin shell, for example SwissCaps product no. GSU0708. Other suitable capsule shell materials include polyethylene, polypropylene, poly(methylmethacrylate), polyvinylchloride, polystyrene, polyurethanes, polytetrafluoroethylene, nylons, polyformaldehydes, polyesters, cellulose acetate, and nitrocellulose. The capsule shell itself may contain small amounts of dyes, opaquing agents, plasticizers, and preservatives. Conventional methods for preparing other solid dosage forms, for example, capsules, suppositories, and the like are also well known. Gelatin capsule shells may be made also be made of tapioca, grass, vegetable derived or fish derived gelatin. For example K-CAPS (Capsuline, Inc. Pompano Beach, Florida) is a certified Kosher soft capsule shell of vegetable origin. Other vegetarian derived gelatin capsules may, be made of vegetable derived hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC). Capsules shells may also contain Modified Maize Starch, Glycerol, and Carrageenan as a gelling agent.

[0036] In other embodiments the capsule has a shell comprising the material of the rate-limiting membrane, including coating materials, and filled with Omega-3 fatty acids. Capsule shells may be made of a porous or a pH-sensitive polymer made by a thermal forming process. In certain embodiments the capsule shell in the form of an asymmetric membrane; i.e., a membrane that has a thin skin on one surface and most of whose thickness is constituted of a highly permeable porous material.

[0037] Yet another useful capsule, a "swelling plug device", can be used. Omega 3 fatty acids can be incorporated into a non-dissolving capsule-half of the device which is sealed at one end by a hydrogel plug. This hydrogel plug swells in an aqueous environment, and, after swelling for a predetermined time, exits the capsule thus opening a port through which the active agent can leave the capsule and be delivered to the aqueous environment. Preferred hydrogel-plugged capsules are those which exhibit substantially no release of active agent from the dosage form until the dosage form has exited the stomach and has resided in the small intestine for about 15 minutes or more, preferably about 30 minutes or more, thus assuring that minimal omega 3 fatty acid is released in the stomach. Hydrogel-plugged capsules of this type have been described in patent application WO90/19168, which is incorporated herein by reference.

[0038] Conventional methods for preparing tablets are known. Such methods include dry methods such as direct compression and compression of granulation produced by compaction, or wet methods or other special procedures.

[0039] Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. Examples of liquid pharmaceutical preparations include propylene glycol solutions and solutions containing sweeteners for oral solutions, suspensions and emulsions.

[0040] Omega-3 dosage forms may contain a plasticizer, particularly in a capsule shell. Suitable plasticizers include, e.g., polyethylene glycols such as PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, and PEG 800, stearic acid, propylene glycol, oleic acid, triethyl cellulose, and triacetin.

[0041] Omega-3 dosage forms described herein may be coated. The coating can be an enteric coating, i.e. a coating that is predominantly soluble in the intestinal fluid, but substantially insoluble in the gastric fluids. Examples of coating materials included polyvinyl acetate phthalate (PVAP), commercially available under trade names of Opadry® Enteric from Colorcon®, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS), cellulose acetate phthalate (CAP), methacrylic acid copolymer, hydroxypropylmethylcellulose succinate, cellulose acetate succinate, cellulose acetate hexahydrophthalate, hydroxypropylmethylcellulose hexahydrophthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP), cellulose propionate phthalate, cellulose acetate maleate, cellulose acetate trimellitate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate propionate, methacrylic acid/methacrylate polymer, methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer, ethyl methacrylate-methylmethacrylate-chlorotrimethylammonium ethyl methacrylate copolymer, and the like, and combinations comprising one or more of the foregoing enteric polymers. Other examples include natural resins, such as shellac, SANDARAC, copal colophonium, and combinations comprising one or more of the foregoing polymers. Yet other examples of enteric polymers include synthetic resin bearing carboxyl groups. The methacrylic acid: acrylic acid ethyl ester copolymers are commercially available under the trade names of "Eudragit® L", such as Eudragit® L 30-D55 from Degussa.

[0042] Omega-3 formulations described herein may include a stabilizer. "Stabilizers" include compounds which maintain a desirable attribute of the formulation over a time interval including but not limited to mechanical, chemical and temperature stressing that can

be tested in a laboratory setting. Such attributes include stabilizing homogeneity resulting in concentrations consistent with the labeled potency, maintaining specified purity and dispersibility in simulated gastric and intestinal fluids without significant degradation of the attributes for which the stabilizer was employed. In some embodiments the stabilizer is an antioxidant, such as vitamin E. Other suitable antioxidants include hydroxytoluene, butyrate, quinone, ascorbic acid.

[0043] Omega-3 formulations described herein may contain a preservative.

Preservatives are compounds that inhibit microbial growth and are typically added to dispersions to prevent microbes from growing. Typically amounts of preservatives needed to pass anti-microbial effectiveness testing as described by USP and EU methodology are used to test appropriate preservative levels. Preservatives include but are not limited to potassium sorbate, methylparaben, propylparaben, benzoic acid and its salts, other esters of parahydroxybenzoic acid such as butylparaben, alcohols such as ethyl or benzyl alcohol, phenolic compounds such as phenol, or quarternary compounds such as benzalkonium chloride.

[0044] Coloring agents provide coloration to the composition or dosage form. Such excipients can include food grade dyes and food grade dyes adsorbed onto a suitable adsorbent such as clay or aluminum oxide. The amount of the coloring agent can vary, for example from about 0.1 to about 5% by weight of the composition or from about 0.1 to about 1%.

PACKAGED FORMULATIONS

[0045] Packaged pharmaceutical formulations are included herein. Such packaged formulations include one or more omega-3 unit dosage forms in a container and instructions for using the dosage form to treat a patient having a disease or disorder responsive to omega-3 fatty acid treatment or in need of prophylactic omega-3 fatty acid therapy.

[0046] The invention includes providing prescribing information, over the counter medical use information, or nutritional information for the dosage form, for example, to a patient or health care provider, or as a label in a packaged pharmaceutical formulation. Information included in the pharmaceutical package may include for example efficacy,

from about 500 mg to about 1500 mg of purified EPA and DHA. Dosage forms for pediatric or veterinary patients will contain different amounts of Omega-3 fatty acids. Frequency of dosage may also vary depending on the route of administration and the particular disease treated. However, for treatment of most cardiovascular, central nervous system disorders, autoimmune system disorders and inflammatory disorders a dosage regimen of 4 times daily or less is preferred and a dosage regimen of 1 or 2 times daily or less is particularly preferred.

[0054] It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, and rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

[0055] When the omega-3 formulations provided herein are used to treat central nervous system disorders, particularly psychiatric disorders, patients should be evaluated on a regular basis over an extended period of time, e.g. 1 to 12 weeks. One good method of carrying out evaluations is for patients to keep a daily diary in which they chart their moods. For example, patients may keep a daily record in which they rate their best and worst moods as either normal, mildly, moderately or severely depressed. These records should help the patient and their physician determine if depression occurs less frequently or becomes less extreme intensity. Ideally, such a diary should be kept both before and after the administration of omega-3 fatty acid is begun. The evaluation of mood alterations by the patient should also be supplemented with periodic clinical evaluations carried out by a physician. In some cases, the evaluation discussed above may indicate that mood fluctuations have become so stabilized in a patient as the result of administering omega-3 fatty acid at the initial concentration that no further adjustment in dosage is necessary. In other cases, the dosage of omega-3 fatty acid may be increased in order to obtain a more efficacious result. In general, dosage should not be increased beyond the point at which further stabilization of patient mood is observed. If patients experience adverse side effects, then dosages may be adjusted in a downward direction accordingly.

[0056] When treating depression in a human patient, an effective amount of an omega-3 fatty acid formulation as described herein, in certain embodiments, is an amount sufficient to decrease the patient's HAM-D scores. The HAM-D (Hamilton Depression) rate

scale is a numerical scoring of depression symptoms that provides an indication of depression and over time provides a guide to treatment progress. A HAM-D score of 10-13 indicates mild depression, 14-17 indicates mild to moderate depression and a score of greater than 17 indicates severe depression.

[0057] When treating a cardiovascular disorder an effective amount of an omega-3 fatty acid formulation as described herein is, for example, an amount sufficient to decrease diastolic or systolic blood pressure, decrease pulse rate, decrease serum cholesterol, reduce serum triglycerides, or reduce the activity of coagulation factor VII is considered an effective amount of the formulation.

[0058] The process of adjusting dosage in an upward or downward direction and evaluating the effect of the adjustment on mood changes should be continued until an optimum dosage is discovered, i.e. the dosage at which the patient experiences the best balance between therapeutic effectiveness and discomfort due to side effects. In cases where adverse side effects are not experienced, the optimal dosage is the lowest dose resulting in maximum reduction in psychiatric episodes.

COMBINATION ADMINISTRATION

[0059] The Omega-3 fatty acid formulations and dosage forms provided herein may be used alone or in combination with one or more other active agents. For example the omega-3 fatty acid formulations provided herein may be used with other psychotropic agents including, for example, lithium, pharmaceutical antidepressants, herbal antidepressants (e.g., St. John's Wort, S-adenosylmethionine), anti-convulsants, mood stabilizers, antipsychotic agents, benzodiazepines, psychostimulants, and alpha-2 agonists. These other agents may either be given together with omega-3 fatty acid in a single dosage form, or they may be administered separately.

[0060] The omega-3 formulations described herein may also be provided in combination with active agent used to treat cardiovascular disorders. Particularly the omega-3 formulations may be used in combination with agents used to treat dyslipidemia, for example the formulations may be used in combination with statins, fibrates, and bile acid binding resins, including atorvastatin calcium (LIPITOR), fenofibrate (TRICOR), simvastatin (ZOCOR), pravastatin (PRAVACHOL), ezetimibe (ZETIA), ezetimibe/simvastatin