



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

[Handwritten signature]

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 14.170543

Solicitante: OMThera Pharmaceuticals, Inc., Chrysalis Pharma AG

Apoderado: Silvana María López Díaz

Título de la Nueva Creación: Composiciones enriquecidas con DPA de ácidos grasos Omega 3 poliinsaturados en forma de ácido libre

Gaceta: 706

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural ☒ Persona Jurídica
PROCAPS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

WALTER TANAKA TATEKAWA

Nombre del representante legal

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Cuál _____

Número 890106527-5 _____

Dirección: CALLE 80 78B 201 _____ Ciudad BARRANQUILLA

Teléfono 055 3719900 Fax: _____ Correo electrónico _____

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

MORENO BOHORQUEZ ELIANA ISaura

51.975.664

83823

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección del representante

CRA 13 119-95 OFICINA 104

Dirección electrónica

negocios@optimum-co.com

No. Fax

(571)6121979

Número telefónico

(571)2131213

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general:

4. Fundamentos de la oposición

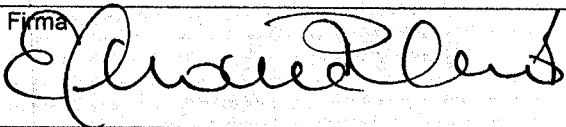
Causal: Art14, 16, 18,20 y 30 de la decisión 486 de la CAN no cumple con los requisitos De patentabilidad.

Justificación: La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la misma tal y como se demostrará en el capítulo "fundamento de hecho".

Prórroga: SI ☐ NO ☐

5. Anexos

- X Comprobante de pago de la tasa.
- X Poder, si fuera el caso.
- X Fundamentos de la oposición. Se anexan 6 folios (obligatorios indicar cuántos).
- X Anexo de fundamentos de la oposición. Se anexan 9 folios (obligatorios indicar cuántos)
- X Copias para traslado.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre del Firmante	Firma
ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ	
CC. 51.975.664	Tarjeta Profesional: 83823

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 133906

Bogotá D.C., Diciembre 17 de 2014 - 08:53:22

RECIBIDO DE : PROCAPS S.A.

NI 890.106.527

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	671879051	02/12/2014	3.015.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	335.000.00	335.000.00
12		OPOSICION POR CADA CLASE-MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		335.000.00
				\$335.000.00

SON: **TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-170543- -00004-0000

Fecha: 2014-12-17 09:22:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 26

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

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

, Diciembre 17 de 2014 - 08:53:23

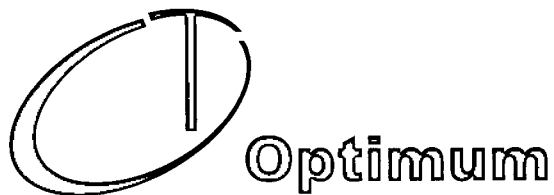
Señor Director,
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 14.170543
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
*"COMPOSICIONES ENRIQUECIDAS CON DPA DE ÁCIDOS
GRASOS OMEGA 3 POLIINSATURADOS EN FORMA DE
ÁCIDO LIBRE"*
Solicitante : OMTHERA PHARMACEUTICALS, INC., CHRYSALIS
PHARMA AG.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 706 del 19 de septiembre de 2014

Yo, **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada *"COMPOSICIONES ENRIQUECIDAS CON DPA DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 POLIINSATURADOS EN FORMA DE ÁCIDO LIBRE"*, cuyo titular **OMTHERA PHARMACEUTICALS, INC., CHRYSALIS PHARMA AG.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR



Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular **ACIDOS GRASOS**. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 5 de agosto de 2014, reivindicando prioridad bajo las solicitudes US201261583796P del 2012-01-06; US201261664047P del 2012-06-25; US201261669940P del 2012-07-10; US201261680622P del 2012-08-07; US201261710517P del 2012-10-05; y US201261713388P del 2012-10-12 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 706 del 19 de septiembre de 2014, cuya publicación internacional corresponde a la WO2013103902 del 2013-07-11.
- 2.2. La solicitud colombiana **14.170543** objeto de la presente oposición se refiere a composiciones farmacéuticas enriquecidas en DPA de ácidos grasos poliinsaturados en forma de ácido libre, métodos terapéuticos para su uso y procesos para refinar las composiciones de aceite de pescado. También se proporcionan métodos de tratar la hipertrigliceridemia (200 mg/dl - 500 mg/dl) mediante la administración como adyuvante de una estatina y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Igualmente, se refiere a métodos de tratamiento adicionales incluyen, entre otros, tratamientos para aumentar las proporciones EPA:AA en plasma, tratamientos para reducir los niveles de ApoCIII y tratamientos para reducir o prevenir la resistencia a los inhibidores de la agregación plaquetaria.
- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren también a métodos de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de

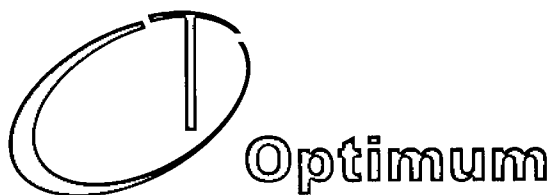


fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente métodos de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US5502077 publicada el 26 de marzo de 1996.

2.5. Ahora bien, el documento D1 muestra una composición farmacéutica (col 2, línea 50 - Col 3, línea 9; Col 3, líneas 59-60; Col 11, líneas 14-20), que comprende: EPA, sustancialmente en forma de ácido libre, en una cantidad de al menos aproximadamente 50% (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3. C20: 5 n3, 54,7%); DHA, sustancialmente en forma de ácido libre, en una cantidad de al menos aproximadamente 15% (col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22: 6 n3, 28,7%); y DPA, sustancialmente en forma de ácido libre, en una cantidad de al menos aproximadamente 1% (Col 4, líneas 44-51, todo-Z ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico; col 5, líneas 55 - col 6, líneas 15, Tabla 3, C22: 5 n3, 5,5%). Por lo tanto, es obvio para un experto en la técnica el hecho de producir la composición de ácidos grasos según se reivindica en la solicitud objeto de la presente oposición, a través de la experimentación de rutina, a fin de proporcionar el efecto de una mayor reducción de lípidos en un sujeto tras su administración. Por otro lado, D1 enseña



también una composición farmacéutica en la que el DPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 2% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:5 n3, 2,8%); en el que DPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 2,5% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:5 n3, 2,8%); en el que DPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 3% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:5 n3, 3,3%); en el que DPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 3,5% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, la Tabla 3, C22:5 n3, 4,3%); en el que la EPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 51% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C20:5 n3, 54,7%); en el que la EPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 52% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C20:5 n3, 54,7%); en el que la EPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 53% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C20:5 n3, 54,7%); en el que la EPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 54% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C20:5 n3, 54,7%); en el que el DHA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 16% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:6 n3, 28,7%); y también enseña la composición farmacéutica en el que el DHA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 17% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:6 n3, 28,7%). De igual forma, D1 enseña un método para tratar la hipertrigliceridemia, que comprende la administración oral de la composición farmacéutica (col 5, línea 56 - Col 6, línea 15) a un paciente que tiene niveles de triglicéridos en suero antes del tratamiento de mas de 178 mg/dl en una cantidad y durante un duración efectiva para reducir los triglicéridos en suero o plasma por debajo de los niveles pre-tratamiento (Col 9, líneas 30-49, Tabla 9 mayor que 2 mol/l; col10, línea 25 a 30). Como se evidencia, esta anterioridad define la misma materia que comprende la presente solicitud. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.6.En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana **14.170543** no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1 **CARENCIA DE NOVEDAD.** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”* A la fecha de prioridad, el 6 de enero de 2012, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en los documento D1, composiciones farmacéuticas enriquecidas en DPA de ácidos grasos poliinsaturados en forma de ácido libre, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2 **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman un método de tratamiento y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a métodos de tratamiento, no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.9 Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10 Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada
“COMPOSICIONES ENRIQUECIDAS CON DPA DE ÁCIDOS GRASOS



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

OMEGA 3 POLIINSATURADOS EN FORMA DE ÁCIDO LIBRE", cuyo titular
OMTHERA PHARMACEUTICALS, INC., CHRYSALIS PHARMA AG.,
solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad
Industrial N° 706 del 19 de septiembre de 2014.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener
como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: US5502077 publicada el 26 de marzo de 1996.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.2. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: US5502077 publicada el 26 de marzo de 1996.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor director,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

ANEXO 1



US005502077A

United States Patent [19]
Breivik et al.

[11] Patent Number: 5,502,077
[45] Date of Patent: Mar. 26, 1996

[54] FATTY ACID COMPOSITION
[75] Inventors: Harald Breivik, Skjelsvik; Bernt
Borretzen, Porsgrunn; Knut H. Dahl,
Ulefoss; Hans E. Krokan, Sjetnemarka;
Kaare H. Bonaa, Tromso, all of
Norway
[73] Assignee: Norsk Hydro A.S., Oslo, Norway
[21] Appl. No.: 902,500
[22] Filed: Jun. 23, 1992

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 389,902, Aug. 4, 1989, abandoned.
[30] Foreign Application Priority Data
Aug. 11, 1988 [GB] United Kingdom 8819110
[51] Int. Cl.⁶ A61K 31/23; A61K 31/19
[52] U.S. Cl. 514/560; 514/549; 514/578
[58] Field of Search 514/549, 578,
514/560; 554/8, 18

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,158,541 11/1964 Sutherland 514/549
4,415,554 11/1983 Horribin et al. 514/549
4,526,902 7/1985 Rubin 424/312
4,564,475 7/1986 Masalchiro 514/549
4,615,839 10/1986 Seto et al. 260/412
4,675,132 6/1987 Stout et al. 260/421
4,681,896 7/1987 Horribin et al. 514/549
4,758,592 7/1988 Horribin et al. 514/549
5,130,061 7/1992 Cornieri et al. 554/167

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0175468 3/1986 European Pat. Off. .
0283140A3 9/1988 European Pat. Off. 514/549

0292846 11/1988 European Pat. Off. .
63-088159 4/1988 Japan .
2033745 5/1980 United Kingdom .
1604554 12/1981 United Kingdom .
2090529 7/1982 United Kingdom .
2148713 6/1985 United Kingdom .
2197199 5/1988 United Kingdom .
WO87/02247 4/1987 WIPO .
WO88008444 11/1988 WIPO .
WO89/11521 11/1989 WIPO 260/412

OTHER PUBLICATIONS

Luly, Nutrition Lances, 1990, pp. 123 to 125.
Bonaa, et al New England J. of Medicinc 322: 795-801,
1990.
Blonk, Am J. Clin Nutl. 1990:52 120-7.
Reis, et al Am. J. Cardiology 1990: 66 1171-1175.
Kinsella et al. Seafoods and Fish Oils in Human Health and
Disease (New York, Marcel Dekka Inc. 1987) pp. 7+08.
Merck Index, 11th Ed. (Rahway, NJ, Merck and Co., 1989)
p. 5784.
Treatment of Hypolipidemia, National Board of Health and
Welfare Drug Information Center, Sweden, 1989 pp. 131
and 147 to 158.
Bernardi et al., Acta Toxicol. Ther., vol. 8 (3) pp. 339-352,
published Mar. 1987.

Primary Examiner—Mukund J.g232 2 Shah
Assistant Examiner—P. K. Sripada
Attorney, Agent, or Firm—Fitzpatrick, Cella, Harper &
Scinto

[57] ABSTRACT

Fatty acid composition comprising at least 80% by weight of
omcga-3-fatty acids, salts or derivatives thereof, wherein
(all-Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid (EPA) and (all-
Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid comprises at least
75% by weight of the total fatty acids. The compositions can
be used for the treatment or prophylaxis of multiple risk
factors for cardiovascular discases.

12 Claims, No Drawings

1

FATTY ACID COMPOSITION

This application is a continuation of application Ser. No. 07/389,902 filed Aug. 4, 1989, now abandoned.

Present invention relates to a fatty acid composition comprising at least 80% by weight of omega-3 polyunsaturated fatty acids, wherein at least 75% by weight of the total fatty acids comprise omega-3 (all-Z)-5,8,11,14,17-cicosapentaenoic acid (EPA) C 20:5 and (all-Z)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid (DHA) C 22:6.

FIELD OF INVENTION

Cardiovascular diseases leading to morbidity and premature mortality is related to several risk factors such as hypertension, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, high blood platelet aggregation and according to recent findings, a high activity of the blood coagulation factor VII phospholipid complex. Over the last three decades antihypertensive drugs have contributed to the decline in cardiovascular disease-related morbidity and mortality. There is however heightened concern about side effects and toxicity associated with the current antihypertensive therapy, especially in the mild hypertensive patient. There are results indicating that although the presently used antihypertensive agents are efficient in reducing blood pressure the pulse rate is coincidentally enlarged. Thus there is a need for a drug with fewer adverse effects for the treatment of hypertension. It would be particularly advantageous if such a drug could be used for the simultaneous treatment of all the above mentioned multiple risk factors associated with cardiovascular diseases, which is generally not the case with the currently available antihypertensive drugs.

DESCRIPTION OF PRIOR ART

During the last decade numerous publications have appeared which report that various dietary fish oil preparations containing omega-3 polyunsaturated fatty acids have an effect on serum cholesterol and blood platelet aggregation. The mechanisms suggested for these effects often center around the prostanoid system. Thus there is some information on how dietary fish oils alter the excretion of some prostaglandin metabolites but available data conflict on several points.

A reduction of blood pressure has been reported after intake of fish, crude fish oil (starting at 7% EPA and 5% DHA) or slightly concentrated fish oil preparations (typically containing 18% EPA and 12% DHA) although the components responsible for these effects were never identified. Furthermore all the studies presented so far had one or more serious flaws as pointed out in reviews of the available studies [H. R. Knapp et al., Proceedings of AOCS Short Course on polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids, Ed. W. E. M. Lands, pp.41-55, American Oil Chemists Society] and [K. Banaa, Tidskr. Nor Lægeforen nr. 28,1987, 2425-8].

Eicosapentaenoic acid C 20:5 omega 3 (EPA) has been considered to be the most important of the marine omega-3 polyunsaturated fatty acids partly because of its potent antiaggregatory action i.a. reported in U.S. Pat. No. 4,097, 602, Silver et al, which was filed in August 1974. Later Dyerberg et al also described the same effect in [Lancet, p.152, Jan.21, 1978] and [Lancet II,p 117-119, Jul. 15, 1978]. The main reason for the assumed importance of EPA is probably that it belongs to the eicosanoids, which are key substances for the prostaglandin metabolism.

2

However, according to several recent reports, EPA alone does not have a significant effect on hypertension. In ["Effects of highly purified eicosapentaenoic acid to angiotensin II and norepinephrine in the rabbit", Prostaglandins August 1986 Vol. 32, No 2, pp 179-187] no reduction of blood pressure in rabbits was obtained using highly purified EPA of 90% concentration. [Terano et al, Atherosclerosis, 46, 321-331, (1983)] reported that a preparation containing 75% EPA and 6.2% DHA had no significant effect on blood pressure in healthy volunteers after an intake of 3.6 g EPA ethyl ester. Similarly, [Yoshida et al, Artery, 14, 295-303, 1987], reported no effect on basal blood pressure after intake of 900 mg EPA ethyl ester for 14 days or more. Furthermore 90% EPA methyl ester had no effect on spontaneously hypertensive rats. [K. Yin et al, 1988, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 15, 275-280].

In contrast to this, British patent application 2197199 describes a composition for combatting pregnancy-induced hypertension where the compositions used in the example had an EPA content of 28-35%. The patients had no earlier history of hypertension. Hypertension being developed under pregnancy is considered to have different biological causes than normal hypertension, which seems to be underlined by the fact that it usually disappears after the termination of the pregnancy.

To our knowledge there is nothing to suggest that DHA alone has any effect on the blood pressure.

According to U.S. Pat. No. 3,082,228 based on an application filed Dec. 18, 1959 a product containing at least 60% polyunsaturated fatty acids having 20 C atoms or more lowers the blood cholesterol content significantly. Although other early studies indicate that fish oils lower total cholesterol and LDL-cholesterol and raises HDL-cholesterol, later results have generally drawn the opposite conclusion, as pointed out by W. S. Harris in [(n-3)news, 3 (4), 1-7]. Thus, when summarizing 45 articles on the subject, he found that LDL-cholesterol was increased by 2-30%, depending on the type of hyperlipidaemia.

From PCT/NO 87/02247 is known a lipid emulsion for parenteral use comprising an emulsifier, water and a marine oil comprising at least one omega-3 fatty acid wherein the concentration of the free fatty acid in the emulsion is below about 5 meq/l, and wherein the marine oil will contain at least 30% by weight of a combination of esters of EPA and DHA. This lipid emulsion is used for the intravenous treatment of thrombotic disease states.

SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been found that fatty acid compositions containing a high concentration, of at least 80% by weight, of omega-3 fatty acids, salts or derivatives thereof, where EPA and DHA are present in relative amounts of 1:2 to 2:1, and constitute at least 75% of the total fatty acids, has a surprisingly advantageous effect on all the above mentioned risk factors for cardiovascular diseases, but especially a good effect on mild hypertension, hypertriglyceridemia and on the coagulation factor VII phospholipid complex activity. It lowers serum LDL-cholesterol, increases serum HDL-cholesterol, lowers serum triglycerides, lowers systolic and diastolic blood pressure and the pulse rate and lowers the activity of the blood coagulation factor VII-phospholipid complex. Although the detailed biological mechanisms for the effects of the compositions according to present application are not explicitly known, there are indications of a surprising synergism between the action of EPA and of DHA.

One advantage of the compositions according to the present application is their being very well tolerated, not giving rise to any severe side effects.

An especially preferred composition according to the present application comprises at least 90% by weight of long chain, polyunsaturated omega-3 fatty acids of which EPA and DHA constitute at least 85% by weight of the total fatty acids and are present in a ratio of EPA:DHA from 1:1 to 2:1, especially about 3:2.

In order to isolate EPA and DHA in a mixture of high concentration according to the present application, a special method was developed for purifying and isolating the long chain fatty acids from natural fish oils. Compositions according to present application may be produced according to the method of our European Patent Application No.86906964.1. The analysis in % by weight was based on the ethyl esters even if other derivatives or salts or the acids themselves are a part of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The composition according to this invention is preferably produced via the following method. Initially the marine oil raw material is esterified and concentrated via urea fractionation or the like, where the conditions are sufficiently mild to avoid disintegration of the products. The second stage is a molecular distillation.

The fractionation in principle initially removes the major part of the esters having chain length below C 20. Thereafter a main fraction is removed consisting essentially of esters of the C 20—and C 22 acids. As the urea fractionation removes the saturated and less unsaturated esters, this fraction will contain high concentrations of EPA and DHA, according to the present method at least 75% by weight. The total amount of the long chain omega-3 acids will be at least 80% by weight. Other preferred compositions according to present application contain at least 95% by weight, with the EPA plus DHA content being at least 90% by weight. Another preferred composition according to present application contains at least 85% by weight of the total omega-3 fatty acids and an EPA and DHA amount of at least 80% by weight.

Other omega-3 acids of the C 20, C 21 and C 22 series will be obtained approximately in their original concentrations, e.g. from 3–5% by weight, typically at least 4.5% by weight. Thus the special and odd-numbered omega-3 all-Z 6, 9, 12, 15, 19-hencicosapentaenoic acid C 21:5 is normally present in concentrations of at least 1.5% by weight and omega-3 all-Z 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid normally in concentrations of about 3.0% by weight.

After removing the urea precipitate, the solvent used, normally ethanol, is partially or fully removed by evaporation and the esters thus isolated may be further purified by washing with water or a slightly alkaline water solution if the pure esters without contamination of the acids should be isolated.

The free acids may be produced by well known hydrolyzation procedures.

The upgrading of the EPA fraction to obtain a weight ratio of EPA:DHA of from 1:1 to 2:1, especially 3:2 or the upgrading of the DHA fraction to obtain a EPA:DHA weight ratio of from 1:1 to 1:2 may be achieved in the molecular distillation stage. The method also provides the possibility of using supercritical fluid extraction and/or chromatography in the second stage with CO₂ eventually containing a more

polar modifier, such as ethanol, in order to concentrate the EPA and/or DHA fraction.

The urea fractionation and the subsequent molecular distillation are performed under gentle conditions to avoid oxidation and/or isomerisation of the highly unstable omega-3 acids. As seen from Table 1 and 2 below, which gives the analysis of products obtained in accordance with the method of this invention, there was not more than 1% of unknown components in the purified product. There are, however, a certain amount of minor products such as C-16 and C-18 acids as will appear from the detailed analysis shown in Table 2.

For the main part these products will be the combined sum of the fraction of fatty acid esters, which are naturally occurring in fish oils, but the concentration of each separate ester in the finished product is less than 0.2%, apart from the omega-3 octadecatetraenoic acid C 18:4 n-3, which is present in approximately the same amount as in the starting material.

Thus it will be understood that the total concentration of byproducts occurring from the process is very low.

The process is flexible enough to affect the relative proportions between the long chain C 20, C 21 and C 22 fatty acids which occur naturally in available fish oil raw materials. It provides not only for the upgrading of the individual acids, but the ratio between them will remain within a pattern of variation which is optimal in nature. But simultaneously there is room for compensating the sometimes extreme variations which may occur naturally, cfr. below. Thus it will be possible to make a product with a constant and predetermined composition.

Fish oils may also contain by-products and contaminants such as pesticides, chlorinated hydrocarbons, heavy metals, cholesterol and vitamins. During the production of the concentrate, the concentrations of these components are significantly reduced compared to untreated fish oils.

In nature the relative contents of EPA and DHA, and also of the other long chain omega-3 acids, is dependent on the marine species and there are also seasonal variations within the same species. In the USA fish oil is today mainly produced from menhaden. This oil will typically contain 14–19% EPA and 5–8% DHA. Our analysis of one cod liver oil batch showed a content of 6.9 EPA and 8.4 DHA. For capelin the EPA values varied from 8.6 to 11.4 from January 1973 to August 1973, while the DHA values from 6.7% to 11% during the same period. For Norwegian coastal herring the content in October 1973 was 6.4% EPA and 9.8% DHA, while catches in November 1983 showed a reduction to 1.7% and 1.1%, respectively.

These variations mean that dietary intake of fish oils or fish alone, will not secure a constant supply of omega-3 acids. Even if all the long chain C 20, C 21 and C 22 omega-3 acids will not or only may become moderately upgraded during the process, they will be preserved at least in their original proportions.

In Table 1 the left hand column illustrates the typical variations between the contents of individual long chain acids in the compositions of this invention, while the right hand column shows the exact analysis of the test sample used in the study on the biological effects, the results of which are shown in the Tables 4–8 below.

TABLE 1

Typical product variation	Test Sample
C 20:4 omega-6	1-2
C 20:5 omega-3	40-60 wt %
C 21:5 omega-3	1-4 wt %
C 22:5 omega-3	1-3 wt %
C 22:6 omega-3	25-45 wt %
lower acids	3-8,5 wt %
unknown	1 wt %
sum Omega-3 FA	90.1 wt %
sum EPA + DHA	86.6 wt %
EPA : DHA	3.3:2

Table 2 shows a detailed analysis of a batch of starting material and of another composition of this invention obtained therefrom.

TABLE 2

Fatty acid	Fatty acid composition (%)	
	Starting material Fish oil	Product ethyl ester test sample
C14:0	7.6	0.0
Pristanate	0.4	0.0
C16:0	19.1	0.0
C16:1 n7	7.2	0.0
7-Mcl6:0	0.3	0.0
C16:2 n6	0.5	0.0
C16:2 n4	1.2	0.0
Phytanate	0.3	0.0
C16:3 n4	0.5	0.0
C16:4 n1	1.0	0.2
C18:0	2.3	0.0
C18:1 n9	9.1	0.0
C18:1 n7	3.0	0.0
C18:1 n5	0.4	0.1
C18:2 n6	1.1	0.0
C18:2 n4	0.2	0.0
C18:3 n6	0.2	0.2
C18:3 n3	0.7	0.2
C18:4 n3	2.5	2.8
C18:4 n1	0.1	0.2
C20:1 n9 + 7	5.9	0.0
C20:1	0.1	0.0
C20:2 n6	0.2	0.1
C20:3 n6	0.1	0.0
C20:4 n6	0.7	1.4
C20:4 n3	1.2	0.9
C20:5 n3	16.5	53.4
C22:1 n11 + 9	4.6	0.0
C22:2 n6	0.7	0.0
C21:5 n3	0.9	1.6
C22:4 n6	0.1	0.0
C22:5 n6	0.1	0.4
C22:5 n3	2.0	3.1
C22:6 n3	7.9	34.3
Sum unknown	1.0	1.0
Sum omega-3 FA	31.7	95.4
incl. C 18	3.2	3.0
Sum EPA + DHA	24.4	87.7
EPA:DHA	2.1:1	3.1:2

Table 3 shows the main fatty acid contents of several compositions according to present application.

TABLE 3

Fatty acid	Composition (%)					
C18:2 n6	0.3	0.3	0.1	0.0	0.2	0.1
C18:3 n3	0.3	0.3	0.0	0.1	0.3	0.0
C18:4 n3	2.3	2.3	3.6	2.2	1.8	0.7
C18:4 n1	0.2	0.2	0.4	0.3	0.0	0.0

TABLE 3-continued

Fatty acid	Composition (%)					
C20:4 n6	1.7	1.7	1.5	3.9	1.6	1.6
C20:4 n3	2.4	0.9	1.3	1.2	1.9	0.3
C20:5 n3	54.7	52.7	42.2	48.5	41.0	31.7
C21:5 n3	2.1	2.1	1.7	2.0	1.7	1.2
C22:5 n6	0.4	0.4	0.6	0.8	0.7	1.1
C22:5 n3	5.4	5.8	2.8	4.3	5.8	3.3
C22:6 n3	28.7	31.0	38.0	34.9	42.4	58.5
Sum n3FA	95.9	95.1	89.6	93.2	94.9	95.7
incl. C 18						
Sum EPA + DHA	83.4	83.7	80.2	83.4	83.4	90.2
EPA:DHA	1.9:1	1.7:1	1.1:1	1.4:1	1:1	1:1.8

n3FA denotes omega-3 fatty acids

BIOLOGICAL EFFECTS

In order to evaluate the effect of a composition according to present application on blood pressure, pulse rate, triglyceride levels, serum cholesterol and HDL-cholesterol, blood platelet aggregation and the coagulation factor VII phospholipid complex activity, the whole population aged 34-60 years, of a small Norwegian town was invited to a health check and of those, 22000 persons were screened for the following criteria:

untreated moderate hypertension of a diastolic blood pressure (DBP) ranging from 89 to 111 mm Hg and a systolic blood pressure (SBP) from 110 to 180 mmHg.

no previous cardiac illness and not using cardiac drugs

no severe diseases

not extremely overweight

no alcoholism

serum cholesterol of at least 6.0 mmol/liter

The group of volunteers selected by these criteria amounted to 172 persons. The volunteers were screened during a run-in period of 6 month to ensure stabilization of blood pressure before the test substance was administered.

All blood pressure measurements were done with an automatic instrument (Dinamap) and at each occasion three measurements (with 2 minutes intervals) were done sitting and standing under controlled conditions. The average of the two last sitting and standing measurements were used.

The study was a controlled double blind one. The 172 volunteers were randomized to two groups of similar size. One group was treated with placebo capsules of corn oil, each with 1 g corn oil added 0.3% Vitamin E. The other group received capsules containing 1 g of the test substance whose composition is given in Table 1. Both sets of capsules were made of coloured soft gelatin to assure the blind effect. The volunteers were asked to take 3 capsules twice daily of either the test or control substance for 11 to 12 weeks. 171 volunteers completed the study and on average about 90% of the capsules were taken.

As will appear from tables 4 and 5 below, corn oil had no statistically significant effect on the blood pressure. The effect on the test substance on blood pressure was assessed first on the whole group taking the test substance and next on those individuals with higher blood pressures. The average blood pressures for the patients with higher blood

7

pressures at the start and finish of the treatment with the active test substance of this invention are given in Table 4

8

strongest on those patients with the highest blood pressure. No significant effect was obtained in the corn oil group.

TABLE 6

EFFECT OF TEST SUBSTANCE AND CORN OIL ON SYSTOLIC AND DIASTOLIC BLOOD PRESSURE ACCORDING TO DIETARY INTAKE OF FISH (DISHES PER WEEK)						
Dishes per week	Number of patients		Average BP before treatment (mm HG)	Average BP after treatment (mm Hg)	Average Reduction in BP (mm Hg)	Significance
<u>Test substance</u>						
0-2	44	SBP	145.3	139.3	-6.9	p = 0.005
		DBP	99.8	94.0	-5.7	p = 0.0001
3-5	34	SBP	143.6	141.2	-2.4	p = 0.2
		DBP	97.7	96.3	-1.4	p = 0.2
<u>Corn oil</u>						
0-2	34	SBP	145.2	146.8	+1.6	p = 0.4
		DBP	98.3	100.2	+1.9	p = 0.1
3-5	44	SBP	142.3	143.4	+1.1	p = 0.5
		DBP	97.4	97.9	+0.5	p = 0.7

(diastolic blood pressure) and Table 5 (systolic blood pressure).

TABLE 4

EFFECT OF TEST SUBSTANCE AND CORN OIL ON DIASTOLIC BLOOD PRESSURE					
DBP Range	Number of patients	Average DBP before treatment (mm Hg)	Average DBP after treatment (mm Hg)	Average Reduction in DBP (mm Hg)	Signifi- cance
Test substance					
85-109	62	95.8	93.4	2.4	p < 0.05
98-109	22	102	96.2	5.8	p < 0.01
Corn oil					
85-109	57	95.7	96.0	0	n.s.
98-109	26	101.8	100.7	1.1	n.s.

n.s. means not significant

TABLE 5

EFFECT OF TEST SUBSTANCE AND CORN OIL ON SYSTOLIC BLOOD PRESSURE					
SBP of patients (mm Hg)	Number of patients	Average SBP before treatment (mm Hg)	Average SBP after treatment (mg Hg)	Average Re- duction in SBP (mm Hg)	Signifi- cance
Test substance					
>135	71	148.1	144.5	3.6	p < 0.05
>150	24	158.4	150.3	8.1	p < 0.001
>155	15	162.2	152.4	9.8	p < 0.001
Corn oil					
>135	62	148.5	149.6	0	n.s.
>150	23	159.1	158.0	1.1	n.s.
>155	17	161.8	159.6	2.2	n.s.

As is evident from the above tables, the test substance had a highly significant hypotensive effect both on systolic and diastolic blood pressure. It is also clear that the effect is

As appears from Table 6 a good hypotensive effect is achieved with the composition according to present application, surprisingly so even in the group with a high dietary intake of fish of 3-5 dishes per week. In comparison, no beneficiary effect is achieved with corn oil.

The results shown above indicate that a composition according to present application gives a surprisingly much better effect than a dietary intake of fish or slightly concentrated marine oil would lead one to expect. This is probably due to a synergistic effect of EPA and DHA.

Compared with the test results achieved in the previously conducted studies with a dietary intake of marine fish oils, the results achieved with a composition according to the present application show a surprising improvement in effect on diastolic and systolic bloodpressure of a slightly hypertensive patient and a more hypertensive patient of, respectively, approximately 30% and 45%.

TABLE 7

EFFECT OF TEST SUBSTANCE AND CORN OIL ON PULSE RATE (per minute)				
Group	Before	After	Change	Significance
Test subst				
sitting	75.4	73.2	-2.2	p < 0.02
	82.9	80.2	-2.7	p < 0.005
Corn Oil				
sitting	74.3	75.1	+0.8	p = 0.3
	80.9	82.2	+1.3	p = 0.2

The pulse rate study included 78 persons in the group receiving the test substance and 77 persons in the other group.

As will appear from the Table above there was obtained a significant lowering in pulse rate with the test substance according to present application and a slight not significant raise of pulse rate with corn oil.

TABLE 8

EFFECT OF TEST SUBSTANCE AND CORN OIL ON SERUM CHOLESTEROL (mmol/liter)				
GROUP	BEFORE		AFTER	
	Tot. chol.	HDL Chol.	Tot. Chol.	HDL Chol.
All Patients:				
Test substance (n = 78)	6.58	1.35	6.57	1.41**
Corn oil (n = 78)	6.68	1.33	6.64	1.41**
Tot. Chol.>7				
Test substance (n = 26)	7.74	1.53	7.31**	1.58*
corn oil (n = 20)	7.66	1.26	7.45*	1.32*

*p < 0.1
**p < 0.01

As appears from Table 8 the test composition according to present application lowers total serum cholesterol significantly in patients with a total cholesterol of above 7.0 mmol/liter and raises HDL cholesterol significantly in the whole population. Similar, but weaker effects are obtained in the corn oil group.

The compositions according to present application further lower LDL-cholesterol by 5-10% in patients with total cholesterol >7 mmol/l but has no significant effect in patients with a total cholesterol of <6.5 mmol/l.

TABLE 9

EFFECT OF TEST SUBSTANCE AND CORN OIL ON SERUM TRIGLYCERIDE					
Group	n	Before	After	Reduction	p-value
Triglyceride (mmol/l)					
TEST SUBSTANCE	87	1.51	1.20	0.31	0.001
CORN OIL	85	1.57	1.47	0.03	NS
Patients with triglycerides > 2.00 mmol/l					
TEST SUBSTANCE	14	3.28	2.03	1.25	0.0001
CORN OIL	17	3.22	2.66	0.56	0.01

As appears from Table 9, the test substance has the effect of lowering the level of serum triglycerides, especially in patients with high levels (>2.0 mmol/l) before treatment. No significant effect is obtained with corn oil in the whole group of volunteers, whereas a very small effect is obtained in persons with high levels of triglycerides.

TABLE 10

EFFECT OF TEST SUBSTANCE AND CORN OIL ON BLOOD PLATELET AGGREGATION					
Group	n	Collagen 0,2 ug/ml		Collagen 0,1 ug/ml	
		Before X SEM	After X SEM	Before X SEM	After X SEM
TEST SUBST	21	63.4 ± 4.40	38.8 ± 5.19	38.0 ± 5.91	13.7 ± 3.77
CORN OIL	21	73.5 ± 4.40	57.4 ± 6.37	43.4 ± 45.5	15.2 ± 3.32

As will appear from Table 10, the compositions according to present application have a blood platelet antiaggregating effect.

The coagulation factor VII-phospholipid complex is found in the plasma from men belonging to a high risk group for cardiovascular diseases, as described in [P. Leren et al, The Oslo Study, Cardiovascular disease in middle aged and young Oslo men. *Acta Med. Scand.* suppl.588,1-38, (1987)] and [Dalaker et al, A novel form of factor VII in plasma from men at risk for cardiovascular disease, *Br.J. Haematol.*, 61, 315-322, (1985)], and is considered to be another risk factor for cardiovascular disease.

TABLE 11

EFFECT OF TEST SUBSTANCE AND CORN OIL ON COAGULATION FACTOR VII PHOSPHOLIPID COMPLEX ACTIVITY (PER CENT)				
Group	n	Before	After	Difference
TEST SUBST	69	9.7	6.6	3.1**
CORN OIL	72	8.5	8.8	0.3 N.S.

** p < 0.02

As appears from the table the activity is reduced significantly with the composition according to the present application, whereas no significant effect is reached with corn oil.

According to the the results shown in the tables 3-11 above, a composition according to present application has a significant effect on all the above mentioned risk factors for cardiovascular diseases. In comparison some positive results are obtained with corn oil but no significant effect is obtained for blood pressure, the level of serum triglycerides or for the activity of the coagulation factor VII. Further the effects measured in the corn oil group for these risk factors seem to be going in the opposite direction, being detrimental.

Thus fatty acid compositions according to the present invention are potentially valuable for the treatment and prophylaxis of multiple risk factors known for cardiovascular diseases, such as hypertension, hypertriglyceridemia and high coagulation factor VII phospholipid complex activity.

The doses of the composition of this invention needed for therapeutic or prophylatic effect will vary with the type of administration. In our large scale tests we administered 6 grams per person per day of the test composition. Generally for the average adult person the doses may vary from 1.0 to 10 grams depending upon body size and the seriousness of the condition to be treated.

The compositions according to the present application may further be used as an additional drug to the customary hypertensive drug in treatment of hypertension. The doses

will presumably lie in the lower part of the above mentioned dosage range.

Other possible medical indications for which the compositions according to the present application may be administered are chronic polyarthritis, psoriatic artheritis, periar-
teritis nodosa, lupus erythematosus disseminatus (LED),
sclerodermia, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis,
atopic dermatitis and migraine as has been indicated in
standard in vivo tests.

Perferably the active compounds should be orally admin-
istered in the form of pills, soft capsules or the like.
However, the administration could also be through any other
route where the active ingredients may be efficiently
absorbed and utilized, c.g. intravenously, subcutaneously,
rectally, vaginally or possibly topically.

The pharmaceutical composition may eventually com-
prise, in addition to the EPA and DHA active ingredients as
defined, one or more pharmaceutically acceptable carriers as
well known in the art. The compositions can also include
fillers, stabilizers, extenders, binders, humidifiers, surfac-
tants, lubricants and the like, as known in the art of formu-
lating pharmaceutical composition.

In addition antioxidants, for example hydroxytoluene,
butyrate, quinone, tocopherol, ascorbic acid etc., preserva-
tives, colouring agents, perfumes, flavourings and other
pharmaceutical agents may be used.

EXAMPLE OF PHARMACEUTICAL
PREPARATION

Soft gelatine capsules containing 1 g/per capsule Composition:	
EPA ethyl ester	525 mg/capsule
DHA ethyl ester	315 mg/capsule
d-alpha Tocopherol	4 mg/capsule
Gelatine	246 mg/capsule
Glycerol	118 mg/capsule
Red iron oxide	2.27 mg/capsule
Yellow iron oxide	2.27 mg/capsule

The active ingredients and the excipients are weighed and
homogenized on a high speed stirrer. The mixture is then
colloid milled and deaerated in a stainless steel vessel ready
for encapsulation. The mixture is filled in soft gelatine
capsules of size 20 oblong (average weight 1.4 g) using a
standard capsulation machine.

We claim:

1. A method for the treatment or prophylaxis of hyper-
triglyceridemia in a human patient, which comprises orally
administering to the patient a pharmaceutical composition in
which the active ingredients consist essentially of a mixture
of fatty acids of which at least 80% by weight is comprised
of a combination of (all-Z omega-3)-5,8,11,14,17-cicosap-
entaenoic acid (EPA) and (all-Z omega-3)-4,7,10,13,16,19-
docosahexaenoic acid (DHA) in a weight ratio of EPA:DHA
of from 1:2 to 2:1, said composition being administered in
amounts providing a daily dosage of 1 to 10 grams of said
mixture of fatty acids.

2. The method of claim 1, wherein at least 85% by weight
of the mixture of fatty acids is comprised of long chain
omega-3 fatty acids.

3. The method of claim 2, wherein the EPA constitutes 40
to 60% by weight of the mixture of fatty acids and the DHA
constitutes 25 to 45% by weight of the mixture of fatty acids.

4. The method of claim 3, wherein the EPA and DHA are
presnt in the composition in an EPA:DHA weight ratio of
from 1:1 to 2:1.

5. The method of claim 4, wherein at least 4.5% by weight
of the mixture of fatty acids is comprised of fatty acids other
than EPA and DHA that have 20, 21, or 22 carbon atoms.

6. The method of claim 4, wherein at least 3% by weight
of the mixture of fatty acids is comprised of omega-3 fatty
acids other than EPA and DHA that have 20, 21, or 22 carbon
atoms.

7. The method of claim 4, wherein at least 1% by weight
of the mixture of fatty acids is comprised of (all-Z omega-
3)-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoic acid.

8. The method of any of claims 5, 6, or 7, wherein the fatty
acids are present in the composition in esterified form.

9. The method of any of claims 5, 6, or 7, wherein the fatty
acids are present in the composition in ethyl ester form.

10. The method of any of claims 5, 6, or 7, whcrein the
fatty acids are present in the composition in salt form.

11. The method of any of claims 5, 6, or 7, wherein the
fatty acids are present in the composition in the free acid
form.

12. The method of claim 7, wherein at least 85% by
weight of the fatty acid content of the composition is
comprised of the combination of EPA and DHA, and the
fatty acids are present in the composition in ethyl ester form.

* * * * *



PODER ESPECIAL

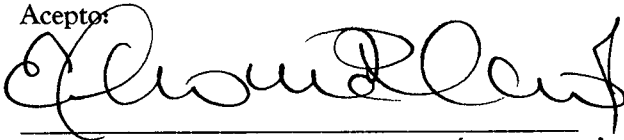
Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 14 170543, titulada "COMPOSICIONES ENRIQUECIDAS CON DPA DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 POLIINSATURADOS EN FORMA DE ÁCIDO LIBRE", cuyo titular es **OMTHERA PHARMACEUTICALS, INC., CHRYSALIS PHARMA AG.** publicada en la gaceta No. 706 del 19 de septiembre de 2014.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativamente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 2 días del mes de Diciembre de 2014.

APROBADO
- 2014. 2014
PROCAPS S.A.
C.C. N° 16'251.923
NIT: 890.106.527-5
Representante Legal

Acepto:

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51.975.664
T.P. 83823 del C.S.J

Señor Director,

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 14.170543

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
“COMPOSICIONES ENRIQUECIDAS CON DPA DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 POLIINSATURADOS EN FORMA DE ÁCIDO LIBRE”

Solicitante : OMTHERA PHARMACEUTICALS, INC., CHRYSALIS PHARMA AG.

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 706 del 19 de septiembre de 2014

Yo, *ELIANA ISaura MORENO BOHÓRQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada *“COMPOSICIONES ENRIQUECIDAS CON DPA DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 POLIINSATURADOS EN FORMA DE ÁCIDO LIBRE”*, cuyo titular **OMTHERA PHARMACEUTICALS, INC., CHRYSALIS PHARMA AG.**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular **ACIDOS GRASOS**. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 5 de agosto de 2014, reivindicando prioridad bajo las solicitudes US201261583796P del 2012-01-06; US201261664047P del 2012-06-25; US201261669940P del 2012-07-10; US201261680622P del 2012-08-07; US201261710517P del 2012-10-05; y US201261713388P del 2012-10-12 y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 706 del 19 de septiembre de 2014, cuya publicación internacional corresponde a la WO2013103902 del 2013-07-11.
- 2.2. La solicitud colombiana 14.170543 objeto de la presente oposición se refiere a composiciones farmacéuticas enriquecidas en DPA de ácidos grasos poliinsaturados en forma de ácido libre, métodos terapéuticos para su uso y procesos para refinar las composiciones de aceite de pescado. También se proporcionan métodos de tratar la hipertrigliceridemia (200 mg/dl - 500 mg/dl) mediante la administración como adyuvante de una estatina y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Igualmente, se refiere a métodos de tratamiento adicionales incluyen, entre otros, tratamientos para aumentar las proporciones EPA:AA en plasma, tratamientos para reducir los niveles de ApoCIII y tratamientos para reducir o prevenir la resistencia a los inhibidores de la agregación plaquetaria.
- 2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren también a métodos de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de

fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- “No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente métodos de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: US5502077 publicada el 26 de marzo de 1996.

2.5. Ahora bien, el documento D1 muestra una composición farmacéutica (col 2, línea 50 - Col 3, línea 9; Col 3, líneas 59-60; Col 11, líneas 14-20), que comprende: EPA, sustancialmente en forma de ácido libre, en una cantidad de al menos aproximadamente 50% (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C20: 5 n3, 54,7%); DHA, sustancialmente en forma de ácido libre, en una cantidad de al menos aproximadamente 15% (col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22: 6 n3, 28,7%); y DPA, sustancialmente en forma de ácido libre, en una cantidad de al menos aproximadamente 1% (Col 4, líneas 44-51, todo-Z ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico; col 5, líneas 55 - col 6, líneas 15, Tabla 3, C22: 5 n3, 5,5%). Por lo tanto, es obvio para un experto en la técnica el hecho de producir la composición de ácidos grasos según se reivindica en la solicitud objeto de la presente oposición, a través de la experimentación de rutina, a fin de proporcionar el efecto de una mayor reducción de lípidos en un sujeto tras su administración. Por otro lado, D1 enseña

también una composición farmacéutica en la que el DPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 2% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:5 n3, 2,8%); en el que DPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 2,5% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:5 n3, 2,8%); en el que DPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 3% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:5 n3, 3,3%); en el que DPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 3,5% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, la Tabla 3, C22:5 n3, 4,3%); en el que la EPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 51% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C20:5 n3, 54,7%); en el que la EPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 52% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C20:5 n3, 54,7%); en el que la EPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 53% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C20:5 n3, 54,7%); en el que la EPA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 54% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C20:5 n3, 54,7%); en el que el DHA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 16% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:6 n3, 28,7%); y también enseña la composición farmacéutica en el que el DHA está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 17% (a/a) (Col 5, líneas 55 - Col 6, líneas 15, Tabla 3, C22:6 n3, 28,7%). De igual forma, D1 enseña un método para tratar la hipertrigliceridemia, que comprende la administración oral de la composición farmacéutica (col 5, línea 56 - Col 6, línea 15) a un paciente que tiene niveles de triglicéridos en suero antes del tratamiento de mas de 178 mg/dl en una cantidad y durante un duración efectiva para reducir los triglicéridos en suero o plasma por debajo de los niveles pre-tratamiento (Col 9, líneas 30-49, Tabla 9 mayor que 2 mol/l; col10, línea 25 a 30). Como se evidencia, esta anterioridad define la misma materia que comprende la presente solicitud. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1 carece evidentemente de NOVEDAD.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana **14.170543** no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1 **CARENCIA DE NOVEDAD.** Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, el 6 de enero de 2012, ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en los documento D1, composiciones farmacéuticas enriquecidas en DPA de ácidos grasos poliinsaturados en forma de ácido libre, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2 **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman un método de tratamiento y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a métodos de tratamiento, no cumple con el requisito de la aplicación industrial.

2.9 Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10 Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada
“COMPOSICIONES ENRIQUECIDAS CON DPA DE ÁCIDOS GRASOS

OMEGA 3 POLIINSATURADOS EN FORMA DE ÁCIDO LIBRE", cuyo titular OMTHERA PHARMACEUTICALS, INC., CHRYSALIS PHARMA AG., solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 706 del 19 de septiembre de 2014.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: US5502077 publicada el 26 de marzo de 1996.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.2. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
 2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
 3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
 4. Copias de los documentos:
- D1: US5502077 publicada el 26 de marzo de 1996.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor director,

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.