

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 0068855 0000000 Folios: 32
Fecha (IMP): 2006-02-03 17:03:57
Formato : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de
Invencción para "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE
CONTIENEN TRIMIRISTIN O TRILAUURIN".-Clase A.61.-
Expediente número 00-068.855.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 10 de Noviembre de 2005.

2. Claridad de la Solicitud:

Con respecto a las objeciones de Claridad de la Solicitud formuladas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 1744, me permito manifestar que las reivindicaciones objetadas 1, 8, 24 y 25 son perfectamente claras porque los términos "por lo menos", "azucars", "derivados de azucars", "Inhibidor de lipasa y "éster de ácido graso de polioles" son claramente conocidos por una persona versada en la materia, particularmente por un químico. Por ejemplo, el término "por lo menos", dentro de la reivindicación 1 significa que la composición protegida puede contener uno o más del componente "éster de ácidos grasos de polioles". Así, si se elimina el término "por lo menos" de esta reivindicación, se estaría indicando de manera incorrecta que la composición solamente contiene uno de los ésteres de ácidos grasos de polioles, lo cual no es adecuado porque la invención del solicitante puede funcionar con más de uno de estos componentes, es decir, dos ésteres de ácidos grasos de polioles diferentes. De la misma manera, los términos "azucars", "derivados de azúcar", inhibidores de lipasa", etc., son claramente entendibles por una persona versada en la materia, propiamente un químico. Por lo tanto, es claro que estos términos no requieren de modificación.

Cuántos?
cuáles?

cuáles
azúcares?

107
177

Finalmente, frente a las objeciones a las reivindicaciones 2, 4, 7 y 18 me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que la terminología utilizada en estas reivindicaciones es comúnmente utilizada, descrita en los libros de texto básicos y perfectamente clara para la persona versada en la materia. Además, muchos de estos términos son descritos en forma detallada en la descripción, y por lo tanto una modificación adicional a estos términos, resultaría completamente injustificada.

son
grales.
y caen
dentro
del E-Tá

En relación con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que ^{si} bien el alcance de la invención se encuentra dado por las reivindicaciones, un documento de patente no consta solamente del capítulo reivindicatorio, sino que además presenta una memoria descriptiva que debe ser considerada dentro del análisis de patentabilidad como parte integral e importante de dicho documento, toda vez que por medio de la descripción se está proporcionando a la persona interesada, y en general al estado de la técnica, la información necesaria para poder llevar a cabo la invención y que define los límites de la misma.

En consecuencia, solicito a ese Examinador entienda que los términos objetados no requieren de modificación porque son perfectamente claros para la persona versada.

3. Antecedentes:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la presente solicitud, la invención en estudio se encuentra dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un Inhibidor de lipasa, tales como el lipstatín y el orlistat (también conocido como tetrahidrolipstatina o THL), y se deriva de un producto natural excretado por Streptomyces toxytricinillos. Se encontró que esta clase de compuestos exhiben actividad tanto in vivo como in vitro frente a varias lipasas, tal como lipasa lingual, lipasa pancreática, lipasa gástrica y lipasa carboxilestéster, por lo cual son empleados para el control o prevención de la obesidad y la hiperlipidemia, como se describe por ejemplo en la patente estadounidense 4598089.

183
178

Normalmente, el Orlistat es administrado en una dosis de 120 mg por comida y la dosificación es independiente de la masa corporal del sujeto humano. Orlistat actúa localmente en el tracto gastrointestinal e impide que la lipasa digestiva triglicéridos y, subsiguientemente, inhibe la formación de productos de degradación de lípidos absorbibles. Por este motivo, no se hace necesaria la disponibilidad sistémica de los inhibidores de lipasa y, en su lugar, se prefiere su residencia local en el tracto gastrointestinal. Las composiciones inhibidoras de lipasa administradas normalmente inhiben alrededor del 30% de la absorción de grasa después del consumo de una comida mixta. Un aumento de la concentración de inhibidores de lipasa en la composición farmacéutica no aumenta su eficacia clínica, mientras que lo que sí aumenta es la intensidad de los efectos secundarios locales.

Por lo tanto, es claro que el problema subyacente a la presente invención es proporcionar composiciones inhibidoras de lipasa que sean aptas para mejorar la eficacia clínica y/o la potencia del propio inhibidor, al tiempo que puedan minimizar o suprimir las desventajas anteriormente citadas.

Tal como es revelado en la presente solicitud, dicho problema se resuelve satisfactoriamente por medio de la composición farmacéutica reivindicada que comprende por lo menos un inhibidor de lipasa, y por lo menos un éster de ácido graso de polioles, los cuales se pueden seleccionar del grupo que consiste de glicol, azúcares, derivados de azúcar y mezclas.

Las composiciones de la presente invención exhiben sorprendentes ventajas como se muestra en la Tabla 1 de la página 17 de la descripción, en la cual se ilustra la sorprendente potencia y/o eficacia de las composiciones reivindicadas con respecto a las formulaciones convencionales. De la misma manera los resultados muestran que las composiciones de la invención ayudan a minimizar la pérdida anal de aceite que es uno de los efectos secundarios más indeseables presentes en las composiciones convencionales.

184
179

Por lo tanto, es claro que mediante la presente invención el solicitante ha proporcionado una respuesta satisfactoria al problema planteado, toda vez que ha desarrollado una composición farmacéutica que de manera sorprendente reduce en forma significativa los efectos secundarios indeseables tales como pérdida anal de aceite, al tiempo que aumenta la eficacia del inhibidor de lipasa empleado.

4. Nivel Inventivo:

Con respecto a los argumentos expuestos por el señor Examinador, según los cuales la presente invención carece de nivel inventivo de acuerdo con las enseñanzas de los documentos citados **WO 98/34607 (1), US 5741496 (2), Remington Farmacia (3) y Farmacotécnica Teórica y Práctica (4)**, me permito manifestar que ninguna de dichas referencias proporciona al menos una pista para combinar Orlistat con cualquiera de los ésteres de ácidos grasos de polioles específicos tal como se reivindica ahora mediante la reivindicación 1 modificada, **y mucho menos con el propósito de solucionar el problema de la pérdida anal de aceite** asociado con las composiciones que contienen inhibidores de lipasa como la tetrahidrolipstatina (también conocida como THL u Orlistat), dado que ninguno de tales documentos menciona siquiera dicho inconveniente, al tiempo que **aumenta la eficacia del Orlistat comparada con otras composiciones convencionales en las cuales la cantidad de grasa excretada resulta menor a la conseguida mediante la composición de la presente solicitud.**

En efecto, me permito resaltar al señor Examinador el hecho de que las composiciones de acuerdo con la reivindicación 1 **tienen la ventaja benéfica de que los efectos colaterales no deseados asociados con la administración de inhibidores de lipasa (goteo de aceite anal) pueden ser evitados, mientras que al mismo tiempo la eficacia del inhibidor de lipasa se ve incrementada**, siendo estos aportes totalmente desconocidos dentro de la argumentación presentada para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud con base en los documentos 1 a 4 citados por el Examinador.

185
180

Tal como se puede apreciar del Concepto Técnico del Examinador, en ningún momento el señor Examinador considera los relevantes efectos logrados por medio de la composición revelada, ni el aporte de los mismos para el estado de la técnica, como tampoco el hecho de que **la composición de la presente invención fue pensada y diseñada para dar respuesta a un problema específico del estado de la técnica**. Por el contrario, su argumentación se basa principalmente en el hecho de que las referencias ya revelan composiciones de Inhibidores de lipasa junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, **sin importarle cual era el problema a solucionar en cada una de estas referencias, ni la forma de lograr dicha solución, y mucho menos, sin cuestionarse si realmente documentos dirigidos a dar respuesta a necesidades completamente diferentes a la afrontada en la presente solicitud, podrían llevar EN FORMA EVIDENTE a una persona versada en la materia a proporcionar la misma solución tal como ha sido enseñada por el solicitante.**

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el documento 1, **está dirigido a solucionar un problema completamente diferente**, toda vez que la THL, debido a su bajo punto de fusión, sufre de **degradación térmica e hidrolítica** cuando se almacena en una atmósfera húmeda o seca por encima de 35°C, además de que **no puede ser fácilmente formulada** por medios convencionales **dados los fenómenos de adherencia y pegajosidad** ("picking and sticking phenomena") que presenta el principio activo durante la compresión en tabletas o la encapsulación, **por lo que el objetivo** de las enseñanzas reveladas en el documento **WO 98/034607** era el de encontrar **"formas de dosificación y productos que contengan THL que puedan ser estables contra la humedad y el calor durante la producción y el almacenamiento"**, más no el diseño de composiciones farmacéuticas con la finalidad de minimizar o reducir el efecto de pérdida anal de aceite asociado con las composiciones convencionales que contienen Inhibidores de lipasa.

Además, se debe notar que el glicolato de almidón de sodio no corresponde a un éster de ácido graso de poliol, por consiguiente, el entendimiento del examinador es incorrecto. Los triglicéridos de cadena

2

media descritos en **WO 98/034607** (los cuales son ésteres de ácidos grasos de poliol) son líquidos a temperatura ambiente, como es bien sabido por una persona versada en la materia y ya se había establecido en el IPER (REPORTE DE EXAMINACIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL) No. PCT/EP00/08857 (copla anexada).

De manera análoga, es claro que el documento **US 5.741.496** tampoco podría conducir a una persona versada en la materia a la obtención de una composición como la revelada, que permite resolver el problema del manchado oleoso por pérdida anal de aceite, al tiempo que incrementa la eficacia del inhibidor Orlistat, ya que dicha referencia se encuentra dirigida a un proceso para el tratamiento de pieles que tienen áreas secas y áreas grasas. Por lo tanto, es claro que las enseñanzas de esta referencia nada le pueden indicar a una persona versada en la materia enfrentada al problema de disminuir el efecto indeseable del manchado oleoso sin afectar la eficacia del inhibidor de lipasa que genera dicho efecto, y mucho menos, que una formulación con los componentes específicos tal como ha sido revelada por el solicitante no solo solucione este problema, sino que además incremente la eficacia del inhibidor. De hecho, nada en este documento menciona el goteo anal de aceite. Por consiguiente, esta referencia es completamente irrelevante.

En este punto, es claro que las referencias **WO 98/034607** y **US 5.741.496** no pueden ser consideradas realmente como documentos relevantes para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que la persona versada en la materia no podría encontrar motivación o pista alguna en un documento dirigido a superar los problemas de adherencia y pegajosidad que presenta la THL cuando se emplean procesos convencionales de granulación en húmedo, o que describe un proceso para el tratamiento de pieles con áreas secas y grasas, para obtener composiciones que incrementan la eficacia de un inhibidor de lipasa como el Orlistat al mismo tiempo que minimizan en forma significativa la ocurrencia de la pérdida anal de aceite, tal como sucede en el presente caso.

De manera particular, y con el fin de demostrar los considerables aportes logrados por el solicitante, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los resultados resumidos en la Tabla 1 del Ejemplo 10, que se encuentra en la página 17 de la descripción. A partir de los datos allí consignados es posible ver que la presente invención proporciona una solución al problema de que los inhibidores de lipasa exhiban efectos secundarios indeseables, particularmente la presencia de aceite libre en el excremento, mientras que al mismo tiempo aumenta la eficacia del inhibidor de lipasa. Es muy sorprendente que las composiciones farmacéuticas acorde con la presente invención resuelvan estos problemas.

Como se puede ver de la Tabla 1 de la presente invención, la cantidad de Ingrediente activo se puede reducir por un factor de 2-4, mientras que se mantiene la misma eficacia, es decir, se logra la misma, o más aún una excreción superior de grasa. De otra parte, se han reducido enormemente las muestras de aceite libre en las heces o, más aún, no se han observado, en comparación con la sustancia de referencia Xenical®, la cual cae dentro del alcance de las reivindicaciones de la referencia citada WO 98/34607. Por consiguiente, las ventajas benéficas de las composiciones de acuerdo con la presente invención son completamente inesperadas y no podrían resultar evidentes a la luz de dicho documento. Por consiguiente, la materia objeto de la presente invención debe ser considerada por ser inventiva.

De acuerdo con los anteriores argumentos, se ha demostrado en forma contundente al señor Examinador que las referencias WO 98/34607 y US 5.741.496 no constituyen elementos relevantes para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, dado que no existe mención alguna en dichas referencias acerca del problema abordado por el solicitante, por lo que resulta incorrecto afirmar que la solución propuesta en la invención en estudio se puede obtener en forma obvia a partir de tales documentos.

Por otra parte, me permito manifestar que los documentos "Remington-Farmacia" y "Farmacotecnia Teórica y Práctica" tampoco pueden ser considerados relevantes para desvirtuar el nivel inventivo de

188
183

la presente invención, toda vez que estas referencias **corresponden a libros de texto que contienen los principios básicos de la formulación farmacéutica y las generalidades para el empleo de los diferentes tipos de excipientes normalmente utilizados**, pero que de ninguna forma tratan el problema resuelto en la presente invención, ni mucho menos cuentan con la especificidad necesaria para poder dirigir a una persona versada en la materia a la obtención de la composición reivindicada, así como tampoco se detienen en explicar cuales son los efectos no deseados más frecuentes provocados por la administración de dosis orales de inhibidores de lipasas, ni cuales pueden ser los ésteres de ácidos grasos de polioles recomendados para ser mezclados con este tipo de sustancias con el fin de evitar efectos secundarios como el manchado oleoso.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a algunos de los apartes del Manual Andino de Patentes, publicación que ha sido preparada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, en donde se establecen en su acápite "Nivel Inventivo" varios aspectos que pueden ser aplicados en el presente caso. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que: "Normalmente el estado de la técnica más cercano se encuentra en el mismo campo de la invención **o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante**. Por ejemplo, en el área química el estado de la técnica más cercano puede ser aquél que describa un producto **estructuralmente semejante al producto de la invención o un uso o actividad semejante al de la invención**¹". (resaltado fuera de texto).

En este sentido, y de acuerdo con los argumentos presentados, es claro que la evaluación del requisito de nivel inventivo de la presente solicitud realizada a partir de las enseñanzas de los documentos "Remington-Farmacia" y "Farmacotecnia teórica y práctica", que no se encuentran dirigidos a solucionar el mismo problema técnico, ni un problema al menos semejante, y que tampoco revelan composiciones estructuralmente semejantes con un uso o actividad al menos similar al de las formulaciones reveladas por la presente solicitud, tampoco puede

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 77.

ser considerada correcta, toda vez que el señor Examinador está citando referencias que ni siquiera pueden ser catalogadas como "el estado de la técnica más próximo" frente a la presente invención.

Por lo tanto, es claro no solo que los documentos "Remington-Farmacia" y "Farmacotecnia-teórica y práctica", **en su calidad de libros de consulta general**, no constituyen una anticipación relevante de la materia objeto en cuestión que permita desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud, sino además que a partir de los mismos no se podría llegar de ninguna manera a la solución propuesta por el solicitante.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el Manual Andino de Patentes también se pronuncia con respecto a los indicios que permiten establecer la presencia de altura inventiva de una solicitud de patente. Específicamente, en dicho Manual se establece lo siguiente:

"10.4 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:

- **el carácter inesperado del resultado;**
- **el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;**
- **la sorprendente sencillez de la solución propuesta;**
- **el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;**
- **la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una nueva vía; y**
- **el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha²**. (resaltado fuera de texto).

Tal como se ha expuesto en el presente escrito, el estado de la técnica citado se limita a enseñar composiciones que contienen inhibidores de lipasa, como Orlistat, que superan problemas de

² *Ibid*, p. 81

190
185

manipulación de este principio activo, o que describen la posibilidad de utilizarlo con un fin diferente al tratamiento o control de la obesidad o la hiperlipidemia originalmente conocido, pero que no abordan el grave problema de los desagradables e incómodos efectos secundarios que presentan las composiciones convencionales de inhibidores de lipasa, especialmente, la pérdida anal de aceite (manchado oleoso). Más aún, y tal como se manifiesta en la descripción de la invención bajo estudio, es bien sabido que un aumento en la concentración de estos inhibidores no aumenta su eficacia clínica, mientras que lo que sí aumenta es la intensidad de los efectos secundarios locales.

En este sentido, es claro que para muchas aplicaciones terapéuticas existía la necesidad de una composición que contuviera un inhibidor de lipasa **que permitiera la reducción de efectos adversos** como el anteriormente mencionado, **al tiempo que la eficacia del inhibidor no se viera disminuida, y que idealmente, pudiera ser mejorada.**

Este problema ha sido solucionado por el solicitante mediante la presente invención, por medio de una composición de administración oral que contiene Orlistat como inhibidor de lipasa y al menos un éster de ácido graso de poliol **específico**, mediante la cual se logran de manera sorprendente las ventajas de **disminuir significativamente la ocurrencia de episodios de pérdida anal de aceite** y que **potencia la eficacia del inhibidor de lipasa para la excreción de grasas, incluso con concentraciones bajas del inhibidor, frente a las formulaciones convencionales**, con lo cual se da respuesta a una necesidad largamente sentida en el estado de la técnica relacionado con las composiciones farmacéuticas que tienen como principio activo inhibidores de lipasa gastrointestinal.

Más aún, gracias a la presente invención, los pacientes con problemas de sobrepeso que deben someterse a un tratamiento para el control o prevención de la obesidad e hiperlipidemia, cuentan ahora con una formulación **más eficaz** que **supera el inconveniente de pérdida anal de aceite**, haciendo más amigable y tolerable el régimen al que deben estar sometidos.

194
186

Por lo tanto, es claro que la invención bajo estudio sí cumple con varios de los indicios señalados por la Secretaría General de la Comunidad Andina para reconocer el nivel inventivo de una solicitud de patente, toda vez que **supera dificultades técnicas reales, se presenta como una solución original que responde a una necesidad ya antigua e insatisfecha, y sobretodo, que este resultado es claramente inesperado** para una persona versada en la materia, máxime si esa persona toma como base las enseñanzas de documentos como los citados, que no se encuentran dirigidos a solucionar el mismo problema técnico y que, en consecuencia, no pueden guiar a la persona versada en la materia para que llegue a la invención en forma **obvia o evidente**, tal como lo establece la norma andina para poder afirmar una falta de nivel inventivo.

Con el fin de corroborar los argumentos que realzan el nivel inventivo de la presente invención, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que las solicitudes correspondientes a este caso han sido otorgadas en otros lugares del mundo, como en Europa bajo el número **EP 1 216 048 B1**, de la cual me permito anexar copia.

Aún cuando, lógicamente, cada país es independiente de conceder o negar una solicitud, luego de la realización del estudio de fondo, los estándares de conocimiento de personas que laboran en un área particular de tecnología está siendo cada vez más uniforme y, por consiguiente, el hecho de que la altura inventiva de una invención haya sido reconocida por una oficina como la Europea, que tiene tantos expertos en la materia, es **un indicio más que razonable** de que la invención debe cumplir con el nivel de altura inventiva requerido en cualquier otra oficina de cualquier país.

Además, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho al Artículo 46 de la Decisión 486 que establece que "La Oficina Nacional competente podrá requerir informes de otras oficinas de Propiedad Industrial". Más particularmente, en el numeral (c) de dicho Artículo 46 se señala como documento relevante para considerar la patentabilidad de la invención, **la copia de la patente u otro título que**

492
187

se hubiese concedido con base en esa solicitud extranjera, como la correspondiente solicitud Europea.

En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho considerar estos hechos como relevantes para evaluar la patentabilidad de la presente invención concedida en otros países para las solicitudes correspondientes.

CONCLUSION

En primer lugar, se ha manifestado al señor Examinador que las reivindicaciones objetadas cumplen con el requisito de claridad porque los términos objetados son completamente claros para una persona versada en la materia, propiamente un Químico, a quien va dirigida la **solicitud**, así como también que el lenguaje empleado corresponde al comúnmente utilizado en invenciones de este tipo, y más importante aún, que el capítulo reivindicatorio compuesto tanto por reivindicaciones independientes, como dependientes, sí cumple con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486.

Por otra parte, y de acuerdo con los argumentos anteriormente presentados, se ha demostrado en forma contundente que ninguna de las referencias citadas proporciona indicación o enseñanza alguna que pudiera llevar a la persona versada en la materia a deducir en forma evidente que las composiciones tal como han sido reivindicadas en la presente solicitud, a diferencia de las composiciones conocidas tal como han sido descritas en los documentos citados, tienen una eficacia incrementada del ingrediente activo Orlistat mientras que al mismo tiempo se ven reducidos en forma significativa los efectos secundarios no deseados.

Más aún, ninguna de las referencias citadas revela, y mucho menos sugiere, que los ésteres de ácido graso de poliol específicos tal como han sido revelados en la reivindicación 1, al ser utilizados en la composición descrita, puedan conducir al sorprendente resultado demostrado en la presente solicitud, como lo es el hecho de que se pueda evitar el goteo anal de aceite asociado con la administración de Orlistat, lo cual

21

188

evidentemente constituye un aporte al estado de la técnica y un salto cualitativo a la regla técnica previamente establecida, toda vez que la presente invención está proporcionando una solución efectiva a un problema conocido dentro del campo técnico, pero que no es abordado por ninguna de las referencias citadas, esto es, se está solucionando un problema técnico asociado con las composiciones farmacéuticas que contienen Inhibidores de lipasa (específicamente Orlistat) que no había sido resuelto, y que ni siquiera es descrito en los documentos citados por el señor Examinador, lo que a su vez corrobora la falta de relevancia de estos documentos, ya que no es posible afirmar que una persona versada en la materia, interesada en solucionar el problema subyacente de la presente solicitud, pudiera llegar a la respuesta proporcionada por el solicitante mediante las enseñanzas de unos documentos que no abordan, ni sugieren, la existencia de dicho problema.

Por lo tanto, es claro que la presente invención también cumple con el requisito de nivel inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486, frente a las enseñanzas de las referencias citadas como estado de la técnica más cercano.

5. Anexo me permito presentar:

(I) Copia de la correspondiente Solicitud de Patente Europea ha sido concedida como patente **EP 1 216 048**.

(II) Copia del IPER No. PCT/EP00/08857.

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


GUSTAVO TAMAYO ARANGO
T.P. 37.172

SA



424
189

(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
29.12.2004 Bulletin 2004/53

(51) Int Cl.7: A61K 35/00, A61P 3/04

(86) International application number:
PCT/EP2000/008857

(21) Application number: 00964168.0

(87) International publication number:
WO 2001/019378 (22.03.2001 Gazette 2001/12)

(22) Date of filing: 11.09.2000

(54) **SOLID LIPID FORMULATIONS COMPRISING AN INHIBITOR OF LIPASES AND A FATTY ACID
ESTER OF POLYOLS**

**FESTE LIPIDFORMULIERUNG ENTHALTEND LIPASEHEMMER UND FETTSÄUREESTER VON
POLYOLEN**

**FORMULATIONS LIPIDIQUES SOLIDES COMPRENANT UN INHIBITEUR DE LIPASE ET UN
ESTER D'ACIDE GRAS DE POLYOLS**

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Designated Extension States:
LT LV RO SI

- LENGSELD, Hans
CH-4054 Basle (CH)
- SCHMID, Marcel
CH-4153 Reinsch (CH)
- SMALL, Donald, MacFarland
Quincy, MA 02171 (US)
- STEFFEN, Hans
CH-4410 Liestal (CH)
- TARDIO, Joseph
F-68300 St. Louis (FR)

(30) Priority: 13.09.1999 EP 99118179

(43) Date of publication of application:
28.06.2002 Bulletin 2002/26

(74) Representative: Witte, Hubert, Dr. et al
124 Grenzacherstrasse
4070 Basel (CH)

(73) Proprietor: F. Hoffmann-La Roche AG
4070 Basel (CH)

(72) Inventors:
• DE SMIDT, Passchier, Christiaan
E-31008 Pamploona (ES)
• HADVARY, Paul
CH-4105 Blat-Benken (CH)

(56) References cited:
WO-A-00/09123 WO-A-88/34807
US-A- 5 741 496

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 216 048 B1

Description

[0001] The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising at least one lipase inhibitor.

[0002] Examples of such lipase inhibitors are lipstatin and orlistat. The latter is also known as tetrahydrolipstatin or THL and is derived from a natural product excreted by *Streptomyces toxytricini*. This class of compounds was found to exhibit in vitro as well as in vivo activity against various lipases, such as lingual lipase, pancreatic lipase, gastric lipase, and carboxylester lipase. Its use for the control or prevention of obesity and hyperlipidemia is described, for instance, in US Patent 4,598,089.

[0003] Orlistat is currently administered at doses of 120 mg per meal and dosing is independent of the body mass of the human subject. Orlistat acts locally in the gastrointestinal (GI) tract and prevents lipase from digesting triglycerides and subsequently inhibits the formation of absorbable lipid degradation products. For this reason, systemic availability of the lipase inhibitors is not required and, instead, local residence in the gastrointestinal tract is preferred.

[0004] Lipase inhibitor compositions currently administered inhibit around 30% of fat absorption after consumption of a mixed meal; an increase of the lipase inhibitors concentration in the pharmaceutical composition does not increase its clinical efficacy and/or potency while the intensity of local side effects increases.

[0005] Anal leakage of oil (oily spotting) is an adverse effect which is occasionally observed in patients treated with lipase inhibitors. This phenomenon reflects physical separation of some liquid unabsorbed dietary fat from the bulk of solids in the lower large intestine.

[0006] The problem at the root of the present invention is therefore to provide lipase inhibitor compositions which are able to improve the clinical efficacy and/or potency of the inhibitor itself, and to minimize or suppress the above mentioned disadvantages.

[0007] The problem is solved, according to the present invention, by a pharmaceutical composition comprising at least one inhibitor of lipases and at least one fatty acid ester of polyols, characterized in that the fatty acid ester has a melting point above the body temperature, i.e. $>37^{\circ}\text{C}$, and the polyols are chosen from the group consisting of glycerol, sugars, sugar derivatives and mixtures thereof.

[0008] It has surprisingly been found that administering a lipase inhibitor in a composition comprising at least one of the above fatty acid esters clearly improves the efficacy and potency of the lipase inhibitor itself. Furthermore, the inter-subject variability in efficacy and/or potency is reduced, as well as the frequency and intensity of side effects.

[0009] The pharmaceutical compositions according to the present invention have been found to exhibit very favorable effects when applied orally during meal intake in humans. Surprisingly, an increased efficacy and potency compared to the already known compositions was observed. This was unexpected as the compositions according to the invention are solid within the body and should therefore be poorly dispersible among the dietary oil particles in the stomach.

[0010] Furthermore, the compositions according to the present invention reduce unpleasant side effects in the single meal test compared to the already known compositions, despite the greater amount of fat which remains unabsorbed. During the single meal studies with human subjects, it was observed that the stools obtained after intake of compositions according to the present invention show less separation of oil from the main stool mass as compared to the conventional formulations. This was unexpected, as equal or higher amounts of fat were present in the collected stools.

[0011] According to the present invention, the terms "inhibitor of lipases" and "lipase inhibitor" refers to compounds which are capable of inhibiting the action of lipases, for example gastric and pancreatic lipases. For example orlistat and lipstatin as described in U.S. Patent No. 4,598,089 are potent inhibitor of lipases. Lipstatin is a natural product of microbial origin, and orlistat is the result of a hydrogenation of lipstatin. Other lipase inhibitors include a class of compound commonly referred to as pancitins, analogues of orlistat (Mutch et al, 1994). The term "lipase inhibitor" refers also to polymer bound lipase inhibitors for example described in International Patent Application WO89/54786 (Geltax Pharmaceuticals Inc.). These polymers are characterized in that they have been substituted with one or more groups that inhibit lipases. The term "lipase inhibitor" also comprises pharmaceutically acceptable salts of these compounds. The term "lipase inhibitor" preferably refers to orlistat.

[0012] Orlistat is a known compound useful for the control or prevention of obesity and hyperlipidemia. See, U.S. Patent No. 4,598,089, issued July 1, 1986, which also discloses processes for making orlistat and U.S. Patent No. 6,004,966, which discloses appropriate pharmaceutical compositions. Further suitable pharmaceutical compositions are described for example in International Patent Applications WO 00/09122 and WO 00/09123. Additional processes for the preparation of orlistat are disclosed in European Patent Applications Publication Nos. 185,359, 189,577, 443,449, and 624,495.

[0013] Orlistat is preferably orally administered from 60 to 720 mg per day in divided doses two to three times per day. Preferred is wherein from 180 to 360 mg, most preferably 360 mg per day of a lipase inhibitor is administered to a subject, preferably in divided doses two or, particularly, three times per day. The subject is preferably an obese or overweight human, i.e. a human with a body mass index of 25 or greater. Generally, it is preferred that the lipase inhibitor be administered during ingestion of a meal containing fat. Generally, for administering a lipase inhibitor as defined above it is preferred that treatment be administered to a human who has a strong family history of obesity and

496
191

has obtained a body mass index of 25 or greater.

[0014] Accordingly, the present invention refers to a composition comprising at least one inhibitor of lipases and at least one fatty acid ester of polyols, characterized in that the fatty acid ester has a melting point above the body temperature and the polyols are chosen from the group consisting of glycerol, sugars, sugar derivatives and mixtures thereof.

[0015] The polyols can be chosen, independently from each other, from the group consisting of glycerol, sugars, sugar derivatives and mixtures. This group especially comprises sucrose, glycerol, and sugar alcohols, and most preferably glycerol, i.e. most preferably glyceride esters are used in the compositions according to the present invention.

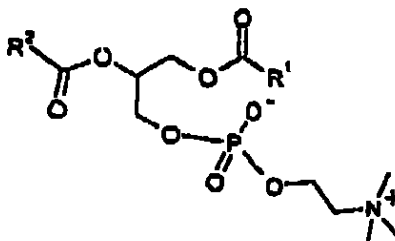
[0016] The term "sugar alcohols" refer to compounds comprising mono-, oligo- and polysaccharides and their reduction products, e.g. mannitol.

[0017] The term "glyceride ester" refers to an ester of glycerol. According to the present invention, an ester may contain one to three, preferably one or three C12 to C20 fatty acid(s) moieties per glycerol moiety or may be a phospholipid, preferably a lecithin or mixtures thereof. For example, the glyceride esters can be chosen from the group consisting of one or more triglycerides, one or more monoglycerides, one or more phospholipids and mixtures thereof. Preferably, the fatty acid moieties in the fatty acid ester of the polyols have, independently from each other, twelve or more carbon atoms, preferably twelve to twenty carbon atoms. Most preferably, the fatty acid moieties in the fatty acid ester of the polyols have twelve to twenty carbon atoms and are saturated.

[0018] In a preferred embodiment of the present invention suitable triglycerides are trilaurin, trimyristin, tripalmitin and tristearin and mixtures thereof. The most preferred triglycerides are trimyristin and trilaurin.

[0019] The monoglycerides can be chosen from the group consisting of monoolein, monolaurin, monomyristin and monopalmitin and mixtures thereof.

[0020] In a preferred embodiment of the present invention, the phospholipid is preferably a lecithin, e.g. a non-, partially or fully hydrogenated lecithin and mixtures thereof. The term "lecithin" in the context of this invention refers to esters formed of glycerol, two fatty acids, and a phosphorylcholine moiety. A lecithin has the following structure:



wherein R^1 -COO- and R^2 -COO- are moieties derived from fatty acids as defined above.

[0021] The phospholipids, e.g. lecithins, may be chosen from the group consisting of natural lecithin, synthetic lecithin, sojalecithin, egglecithin, synthetic dipalmitoyllecithin, partially or fully hydrogenated lecithin and mixtures thereof.

[0022] The fatty acid esters of polyols are known in the art and are commercially available.

[0023] Preferably, the glyceride ester is present in an amount varying between 0.5 and 90 % of the total weight of the composition.

[0024] Advantageously, the pharmaceutical compositions of the present invention further comprise at least one pharmaceutically acceptable excipient. The additional excipient may be useful for enhancing the dispersion and distribution in the stomach. The excipient may be chosen from the group consisting of disintegrants, effervescent and mixtures thereof. Further excipients such as carbohydrates, starch and/or its derivatives, maltodextrines, cellulose, cellulose derivatives, sugars, fillers, antioxidants, anionic and nonionic surfactants such as sodium dodecylsulfate, fatty acid salts, e.g. Na-stearate, poly(oxyethylene)alkyl esters, poly(oxyethylene)alkyl ethers and mixtures thereof can also be added. Examples of additional excipients are glucose, lactose, sorbitol, maltodextrin, talcum, magnesium stearate, mannitol, sodium bicarbonate, croscopolidone, glycerol, tartaric acid and mixtures thereof.

[0025] The invention is useful with any inhibitor of lipases, but is especially useful for inhibitors of the gastric and pancreatic lipase and, in particular, for the active compound orlistat.

[0026] According to the present invention, the lipase inhibitor is present in an amount varying from 1 to 50%, preferably from 5 to 30%, of the total weight of the composition.

[0027] In a preferred embodiment of the present invention the pharmaceutical composition as described above may comprise

a) 1 to 50% of the total weight of the composition is a lipase inhibitor;

91

b) 0.5 to 90% of the total weight of the composition is at least one fatty acid ester of polyols; and optionally

the composition comprises one or more pharmaceutically acceptable excipient(s).

[0028] The compositions according to the present invention can be administered using conventional dosage forms such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) capsules, hard gelatin capsules, starch capsules, tablets, chewable tablets and capsules, powders, pellets, granules, etc.

[0029] The present invention relates also to a process for preparing pharmaceutical compositions as described above, which process comprises mixing at least one inhibitor of lipases with at least one fatty acid ester of polyols, in the solid or molten state, wherein the fatty acid ester of polyols has a melting point above the body temperature and the polyols are chosen from the group consisting of glycerol, sugars, sugar derivatives and mixtures thereof.

[0030] The invention also relates to the use a composition as defined above for the preparation of a medicament for the prevention and treatment of obesity.

[0031] The invention will be now illustrated in details by the following examples.

[0032] The efficacies on fat excretion of orlistat formulations according to examples 1-10 and of Xenical® as a reference are reported in table 1.

EXAMPLES

Example 1

[0033] 10 g of melted trimyristin (Dynasan 114, Hüls AG) were mixed with 20 g orlistat during about 30 minutes at a temperature of 57-63°C. 20 g glucose were added to the so obtained co-melt and mixed until solidification at room temperature. The so obtained cake was left for an hour at room temperature, ground by means of a dry mixer and subsequently sieved through meshes of 1.6 mm. The resulting particles were heated at 38°C for 4.5h under inert atmosphere, cryo-milled with dry ice and subsequently mixed with lactose (lactose : resulting particle = 100 : 15 w/w). The so obtained mixture was finally pressed into chewable tablets having a diameter of 16 mm, a weight of 1.15 g and containing each 60 mg orlistat, 30 mg trimyristin, 60 mg glucose and 1000 mg lactose.

[0034] The above chewable tablets were applied to human volunteers during a single meal test. Human subjects consumed a meal consisting of 130 g hamburger meat, 10 g butter and 100 g French fries (fried in peanut oil) and containing overall about 35 g fat. Stools were collected from day-1 (a day before eating the single meal) until day 6 after the test meal. The first and the last stools were employed to assess background fat excretion. Stools were stored frozen and extracted for total lipid according to Bilgic and Dyer (Bilgic, E.G., and Dyer, W.J., *Can. J. Biochem. Physiol.*, 37, (1959), 811). Background excretion of lipids was subtracted to obtain the amount of fat excreted due to the orlistat treatment. The excreted fat was quantified by gravimetry and expressed as percentage of the fat content of the test meal.

Example 2

[0035] 100 g of trimyristin (Dynasan 114, Hüls AG) were melted at 65°C in a suitable high shear mixer vessel. 200 g orlistat were given in the vessel and molten by mixing softly (mixture = comelt). The molten phase was mixed for 2 minutes. While stirring, 1800 g maltodextrin DE 21 (ratio comelt : maltodextrin = 1:6 w/w) were added in two portions and mixed until solidification at room temperature and a flowing granulate was obtained. The granulate was sieved through meshes of 0.85 mm. Separately, 4950 g sorbitol were sieved through meshes of 0.85 mm and mixed with the co-melted granulate for 3 minutes. Additionally, the outer phase (375 g talcum and 75 g magnesium stearate) were hand sieved through meshes of 0.5 mm and mixed with the granulate for 3 minutes. The so obtained mixture was finally pressed into chewable tablets having a diameter of 20 mm, a weight of 1.5 g and containing each 40 mg orlistat, 20 mg trimyristin, 360 mg maltodextrin, 960 mg sorbitol, 75 mg talcum and 15 mg magnesium stearate.

[0036] The above chewable tablets were applied to human volunteers according to the method described in Example 1.

Example 3

[0037] 1.25 g HPMC (Pharmacoat 603, Shin-Etsu Chemical Co) were dissolved in 39.5 g water at about 75 °C. The solution was cooled to room temperature (25°C) and a dispersion was obtained by adding thereto 5 g mannitol, 2.5 g sodium bicarbonate and 1 g Croscopovidone. 0.75 g Kyosomes 1703H (hydrogenated lecithin, Lipold AG) were dispersed in 7.5 g water with a homogenizer (Polytron) for 30 seconds and successively mixed with the above dispersion. The obtained aqueous system was used to make an emulsion by emulsifying, with a Polytron for 1.5 minutes at 65 °C, 4.5 g of a melted oily mixture obtained by comelting 9.15 g trimyristin (Dynasan 114, Hüls AG) and 6.3 g orlistat at 65 °C.

This emulsion was frozen at -80 °C in a rotating 250 ml round flask in a dry ice-ethanol mixture and was then lyophilized. The lyophilisate was then milled at room temperature and 9 g thereof were mixed and sieved through meshes of 0.5 mm. 1.3 g of the mixture was pressed to a chewable tablet having a diameter of 16 mm diameter, a weight of 1.3 g and containing each 60 mg orlistat, 30 mg trimyristin, 15 mg Kryosome, 25 mg HPMC, 20 mg Croscopolone, 100 mg mannitol, 50 mg sodium bicarbonate and 1000 mg lactose.

[0038] The above chewable tablets were applied to human volunteers according to the method described in Example 1.

Example 4

[0039] 30 g orlistat and 15 g trimyristin (Dynasan 114, Huls AG) were spread through meshes of 0.9 mm and mixed for 10 minutes. The mixture was again sieved through meshes of 0.9 mm and mixed for 10 minutes. The so obtained mixture was coarse milled (in portions) for 0.5 minutes in a dry mixer by adding a triple amount of dry ice. This cold mixture was then cryo-milled with a pin mill to get fine particles. The resulting particles were dried during 15 minutes under high vacuum and subsequently mixed with 2/3 (w/w) part of glucose. 15 g of this dry mix was mixed with 100 g lactose for 10 minutes and then sieved through meshes of 0.5 mm. The so obtained mix-milled granulate was finally pressed into chewable tablets having a diameter of 16 mm, a weight of 1.15 g and containing each 60 mg orlistat, 30 mg trimyristin, 60 mg glucose and 1000 mg lactose.

[0040] The above chewable tablets were applied to human volunteers according to the method described in Example 1.

Example 5

[0041] 1.2 g orlistat and 1.8 g glucose were sieved through meshes of 0.9 mm and mixed for 2 minutes. Afterwards 4.0 g Kryosome 1702 (soyalecithin : sucrose = 1:2 w/w; Lipoid AG) were also sieved through meshes of 0.9 mm and mixed with the first mixture for 2 minutes. The combined mixture was then cryo-milled with an air-jet mill using dry ice for cooling. The resulting particles were dried for 15 minutes under high vacuum. 3.5 g of the dried particles were mixed with 10 g lactose for 15 minutes. The so obtained powder mixture was finally pressed into chewable tablets having a diameter of 16 mm, a weight of 1.35 g and containing each 60 mg orlistat, 90 mg glucose, 200 mg Kryosome and 1000 mg lactose.

[0042] The above chewable tablets were applied to human volunteers according to the method described in Example 1.

Example 6

[0043] 4.24 g soyalecithin and 4.24 g orlistat were subsequently dissolved in 31.52 g glycofurool 75 (Roche). Empty hard gelatin capsules were sealed with a 25 % gelatin solution in water and were allowed to dry. The sealed hard gelatin capsules were punched and subsequently filled with 565 mg of the orlistat/lecithin/glycofurool-solution. The holes were closed with the above gelatin solution and the closed capsule was allowed to dry for at least 15 minutes. Every capsule contained 60 mg orlistat, 60 mg soyalecithin and 445 mg glycofurool.

[0044] Capsules prepared in this way were applied to human volunteers according to the method described in Example 1.

Example 7

[0045] 10 g of melted trimyristin (Dynasan 114, Huls AG) were mixed with 20 g orlistat during about 30 minutes at a temperature of 57-63°C. 20 g glucose were added to the so obtained co-melt and mixed until solidification at room temperature, ground by means of a dry mixer and subsequently sieved through meshes of 1.5 mm. 45 g of resulted particles were kept at 35°C in a closed vial under inert atmosphere for 4.5h, cryo-milled with dry ice on a pin mill. 15 g of the resulted particles were subsequently mixed with 10 g Kryosome 1702 (Lipoid AG) and 100 g lactose for 30 minutes. The mixture was sieved through meshes of 0.5 mm and pressed into chewable tablets, having a diameter of 16 mm, a weight of 1.25 g and containing each 60 mg orlistat, 30 mg trimyristin, 60 mg glucose, 100 mg Kryosome and 1000 mg lactose.

[0046] The above chewable tablets were applied to human volunteers according to the method described in Example 1.

199
194**Example 8**

[0047] 0.75 g of co-melted and cryo-milled material (orlistat-trimyrstin-glucose 2:1:2) from Example 7 and 0.5 g Kryosone 1702 were sieved through meshes of 0.5 mm and mixed for 10 minutes. 3.0 g sodium bicarbonate and 1.5 g tartaric acid were milled at room temperature in a laboratory blade mill, sieved through meshes of 0.5 mm and mixed for 10 minutes. 2.7 g of this effervescent mixture was added to the first mixture and mixed again for 10 minutes. 0.395 g of this mixture were filled into HPMC capsules of size 0, containing 30 mg orlistat, 15 mg trimyrstin, 30 mg glucose, 50 mg Kryosone, 150 mg sodium bicarbonate and 80 mg tartaric acid.

[0048] The above capsules were applied to human volunteers according to the method described in Example 1.

Example 9

[0049] 20 g orlistat and 10 g trilaurin (Dynasan 112, Hüls AG) were sieved through meshes of 0.5 mm and mixed. This mixture was cryo-milled in a pin mill together with dry ice and subsequently dried under vacuum for 15 minutes. 10 g of this mixture was blended with 15 g glucose. 3g of this blend and 2 g of Kryosomes 1702 (Lipold AG) were cryo-milled together with dry ice in a laboratory blade-mill and dried overnight in a desiccator under vacuum. 1.25 g of the resulting powder were pressed to a chewable tablet having a diameter of 16 mm, a weight of 1.25 g and containing each 60 mg orlistat, 30 mg trilaurin, 50 mg glucose, 100 mg kryosone and 1000 mg lactose.

[0050] The above chewable tablets were applied to human volunteers according to the method described in Example 1.

Example 10

[0051] 16 g monolaurin (Rylo MG12, Danisco Ingredient AG) and 4 g monocaprin emulsifier TS-PH003 (Danisco Ingredient AG) were comelted at about 70 °C, cooled to room temperature (25°C) and thereby completely solidified. After one day the film was scraped off the wall with a spatula, coarse milled, in portions, in a dry mixer at low temperature by adding dry ice (three times the volume of the to milled material) for about half a minute and then fine cryo-milled in a pin mill and vacuum dried for 15 minutes. 15 g of this mixture and 15 g orlistat were blended. 50 g dry ice were added and the mixture is coarse milled in portions each for half a minute. After vacuum drying the resulting powder was sieved through meshes of 0.9mm and fine cryo milled in a pin mill to produce a fine orlistat-monocaprin-monolaurin (60-10-40) powdermix. 2.4 g of a comilled mixture between 2.16 g tartaric acid and 4.56 g sodiumbicarbonate was added to 5.6 g of the above powdermix and 2 g anhydrous lactose, mixed for 5 minutes and sieved through meshes of 0.5 mm and mixed again. 500 mg of the resulting powder were filled in hard gelatin capsules containing 60 mg orlistat, 48 mg monolaurin, 12 mg monocaprin, 100 mg lactose, 190 mg sodium bicarbonate and 90 mg tartaric acid.

[0052] The above capsules were applied to human volunteers according to the method described in Example 1.

Table 1:

In vivo results				
Example	Orlistat dose (mg)	Excreted fat ⁽¹⁾	n ⁽²⁾	Free oil in stool samples ⁽³⁾
Reference	120 mg (Xenical®)	41.6 ± 11.5	18	9/18
1	60 mg	48.1 ± 3.9	3	1/3
2	40 mg	37.6 ± 17.1	5	0/5
3	60 mg	50.2 ± 13.4	3	1/3
4	60 mg	43.1 ± 15.6	5	0/5
5	60 mg	64.8 ± 14.3	5	0/5
6	60 mg	47.2 ± 12.0	5	n.d.
7	60 mg	82.0 ± 5.5	6	0/6
8	30 mg	40.6 ± 10.6	5	0/5
9	60 mg	60.6 ± 13.5	5	2/5

(1) excreted fat as percentage of fat intake.

(2) number of volunteers subjected to the experiments

(3) number of stool samples containing free oil/number of volunteers

Table 1: (continued)

In vivo results				
Example	Orlistat dose (mg)	Excreted fat ⁽¹⁾	n ⁽²⁾	Free oil in stool samples ⁽³⁾
10	60 mg	54.2 ± 10.9	5	1/5

(1) excreted fat as percentage of fat intake.

(2) number of volunteers subjected to the experiments

(3) number of stool samples containing free oil/number of volunteers

[0053] As shown in Table 1, the efficacy and/or potency of the compositions according to the present invention is much higher than that of conventional formulations. Compositions according to the invention containing just the half or even a quarter of the lipase inhibitor of the known composition are similarly or even much more efficacious and/or potent. For the same lipase inhibition degree, it is now possible to strongly decrease the amount of active compound in the composition, thus minimizing undesired side effects.

[0054] Table 1 shows also the number of stool samples containing free oil for each of the above compositions. Stool samples obtained after intake of compositions according to the present invention show just occasional separation of oil from the main stool mass or no separation at all. The compositions according to the present invention enable therefore to minimize or completely suppress anal leakage of oil which is one of the most undesired side effect of the prior art compositions.

Claims

1. A pharmaceutical composition comprising at least one inhibitor of lipases and at least one fatty acid ester of polyols, characterized in that the fatty acid ester has a melting point $>37^{\circ}\text{C}$ and the polyols are chosen from the group consisting of glycerol, sugars, sugar derivatives and mixtures thereof and wherein the composition is not a water consisting of 5 g chitosan, 5 g maltodextrin, 120 mg orlistat and 2 g tripalmitin.
2. The pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the polyol is a sugar or a sugar derivatives and/or a mixture thereof.
3. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the polyols are chosen, independently from each other, from the group consisting of sucrose, glycerol, and sugar alcohols.
4. The pharmaceutical composition according to claim 1 to 3 wherein the polyol is a sugar alcohol.
5. The pharmaceutical composition according to claim 1 to 3 wherein the polyol is sucrose.
6. The pharmaceutical composition according to claim 1 or 3, wherein the polyol is glycerol.
7. The pharmaceutical composition according to any of claims 1, 3 and 6, wherein the fatty acid ester is a glyceride ester and is chosen from the group consisting of one or more triglycerides, one or more monoglycerides, one or more phospholipids and mixtures thereof.
8. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 7, wherein the fatty acid moieties in the fatty acid ester of the polyol have, independently from each other, twelve or more carbon atoms and the fatty acid moieties in the fatty acid ester of the polyol are saturated.
9. The pharmaceutical composition according to claim 8, wherein the fatty acid moieties in the fatty acid ester of the polyol have, independently from each other, twelve to twenty carbon atoms.
10. The pharmaceutical composition according to any of claims 1, 3, and 6 to 9, wherein the triglycerides are chosen from the group consisting of trilaurin, trimyristin, tripalmitin, tristearin and mixtures thereof.
11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the triglyceride is trimyristin or trilaurin or mixtures thereof.

200
195

1-1

201
196

12. The pharmaceutical composition according to any of claims 7 to 9, wherein the monoglycerides are chosen from the group consisting of monocaprin, monolaurin, monomyristin, monopalmitin and mixtures thereof.
13. The pharmaceutical composition according to any of claims 7 to 9, wherein the phospholipid is a lecithin.
14. The pharmaceutical composition according to claim 13, wherein the phospholipid is a non-, partially or fully hydrogenated lecithin and mixtures thereof.
15. The pharmaceutical composition according to claim 13 or 14, wherein the phospholipids are chosen from the group consisting of natural lecithin, synthetic lecithin, sojalecithin, egg lecithin, synthetic dipalmitoyllecithin, partially or fully hydrogenated lecithin and mixtures thereof.
16. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 15, wherein the fatty acid ester of polyols is present in an amount varying between 0.5 % and 80 % of the total weight of the composition.
17. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 16, further comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient.
18. The pharmaceutical composition according to claim 17, wherein the excipient is selected from the group consisting of carbohydrates, starch and/or its derivatives, maltodextrines, cellulose, cellulose derivatives, sugars, fillers, disintegrants, effervescent, antioxidants, anionic surfactants, nonionic surfactants and mixtures thereof.
19. The pharmaceutical composition according to claim 18, wherein the surfactant is selected from the group consisting of sodium dodecylsulfate, fatty acid salts, polyoxyethylene alkyl esters and polyoxyethylene alkyl ethers and mixtures thereof.
20. The pharmaceutical composition according to any of claims 17 to 19, comprising an excipient selected from the group consisting of glucose, lactose, sorbitol, maltodextrin, talcum, magnesium stearate, mannitol, sodium bicarbonate, Croscopidone, glycoluril, tartaric acid and mixtures thereof.
21. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 20, wherein the inhibitor of lipase is an inhibitor of gastrointestinal lipase.
22. The pharmaceutical composition according to claim 21, wherein the inhibitor of gastrointestinal lipase is orlistat.
23. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 22, wherein the lipase inhibitor is present in an amount varying from 1 to 50% of the total weight of the composition.
24. The pharmaceutical composition according to claim 23, wherein the lipase inhibitor is present in an amount varying from 5 to 30% of the total weight of the composition.
25. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 24, wherein
- a) 1 to 50% of the total weight of the composition is at least one lipase inhibitor;
 - b) 0.5 to 80% of the total weight of the composition is at least one fatty acid ester of polyols; and optionally
 - c) the composition comprises one or more pharmaceutically acceptable excipient(s).
26. A process for preparing a pharmaceutical composition according to any one of claim 1 to 25, comprising mixing at least one inhibitor of lipase with at least one fatty acid ester of polyols, wherein the fatty acid ester of polyols has a melting point above the body temperature and the polyols are chosen from the group consisting of glycerol, sugars, sugar derivatives and mixtures thereof.
27. Use of a composition as defined in any of claims 1 to 25 for the preparation of a medicament for the prevention and treatment of obesity.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend zumindest einen Lipaseinhibitor und zumindest einen Fettsäureester von Polyolen, dadurch gekennzeichnet, daß der Fettsäureester einen Schmelzpunkt $> 37^{\circ}\text{C}$ hat und die Polyole aus der Gruppe bestehend aus Glycerol, Zuckern, Zuckerderivaten und Gemischen hiervon ausgewählt sind, und wobei die Zusammensetzung keine Waifei ist, die aus 5 g Chitosan, 5 g Maltodextrin, 120 mg Orlistat und 2 g Tripalmitin besteht.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Polyol ein Zucker oder ein Zuckerderivat und/oder ein Gemisch hiervon ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Polyole unabhängig von einander aus der Gruppe, bestehend aus Saccharose, Glycerol und Zuckeralkoholen, ausgewählt sind.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 3, wobei das Polyol ein Zuckeralkohol ist.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 3, wobei das Polyol Saccharose ist.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 3, wobei das Polyol Glycerol ist.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 3 und 6, wobei der Fettsäureester ein Glyceridester ist und aus der Gruppe, bestehend aus einem oder mehreren Triglyceriden, einem oder mehreren Monoglyceriden, einem oder mehreren Phospholipiden und Gemischen hiervon, ausgewählt ist.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Fettsäureeinheiten in dem Fettsäureester des Polyols unabhängig von einander zwölf oder mehr Kohlenstoffatome aufweisen, und die Fettsäureeinheiten in dem Fettsäureester des Polyols gesättigt sind.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, wobei die Fettsäureeinheiten in dem Fettsäureester des Polyols unabhängig voneinander zwölf bis zwanzig Kohlenstoffatome aufweisen.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 3 und 6 bis 9, wobei die Triglyceride aus der Gruppe, bestehend aus Triaurin, Trimyristin, Tripalmitin, Triolearin und Gemischen hiervon, ausgewählt sind.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei das Triglycerid Trimyristin oder Triaurin oder Gemische hiervon ist.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei die Monoglyceride aus der Gruppe, bestehend aus Monocaprin, Monoleaurin, Monomyristin, Monopalmitin und Gemischen hiervon, ausgewählt sind.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei das Phospholipid ein Lecithin ist.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13, wobei das Phospholipid ein nicht-, teilweise oder vollständig hydriertes Lecithin oder ein Gemisch hiervon ist.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder 14, wobei die Phospholipide aus der Gruppe, bestehend aus natürlichem Lecithin, synthetischem Lecithin, Soyabohnenlecithin, Eilecthin, synthetischem Dipalmitoyllecithin, teilweise oder vollständig hydriertem Lecithin und Gemischen hiervon, ausgewählt sind.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei der Fettsäureester von Polyolen in einer Menge, die zwischen 0,5 % und 90 % des Gesamtgewichtes der Zusammensetzung variiert, vorliegt.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, ferner umfassend zumindest einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 17, wobei der Trägerstoff aus der Gruppe, bestehend aus Kohlenhydraten, Stärke und/oder ihren Derivaten, Maltodextrinen, Cellulose, Cellulosederivaten, Zuckern, Füllstoffen, Desintegrationsmitteln, Schäumungsmitteln, Antioxidationsmitteln, anionischen oberflächenaktiven Mit-

tein, nicht-ionischen oberflächenaktiven Mitteln und Gemischen hiervon, ausgewählt ist.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 18, wobei das oberflächenaktive Mittel aus der Gruppe, bestehend aus Natriumdodecylsulfat, Fettsäuresalzen, Polyoxyethylenalkylestern und Polyoxyethylenalkylethern und Gemischen hiervon, ausgewählt ist.
20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 17 bis 19, umfassend einen Trägerstoff, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Glucose, Lactose, Sorbitol, Maltodextrin, Talk, Magnesiumstearat, Mannitol, Natriumbicarbonat, Crospovidone, Glycofurol, Weinsäure und Gemischen hiervon.
21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei der Lipaseinhibitor ein Inhibitor für gastrointestinale Lipasen ist.
22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 21, wobei der Inhibitor für gastrointestinale Lipasen Orlistat ist.
23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei der Lipaseinhibitor in einer Menge vorliegt, die zwischen 1 % und 50 % des Gesamtgewichtes der Zusammensetzung variiert.
24. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 23, wobei der Lipaseinhibitor in einer Menge vorliegt, die zwischen 5 % und 30 % des Gesamtgewichtes der Zusammensetzung variiert.
25. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, wobei
 - a) 1 bis 50 % des Gesamtgewichtes der Zusammensetzung zumindest ein Lipaseinhibitor sind;
 - b) 0,5 bis 90 % des Gesamtgewichtes der Zusammensetzung zumindest ein Fettsäureester von Polyolen sind; und gegebenenfalls
 - c) die Zusammensetzung ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe umfaßt.
26. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, umfassend das Mischen von zumindest einem Lipaseinhibitor mit zumindest einem Fettsäureester von Polyolen, wobei der Fettsäureester von Polyolen einen Schmelzpunkt über der Körpertemperatur hat und die Polyole aus der Gruppe, bestehend aus Glycerol, Zuckern, Zuckerderivaten und Gemischen hiervon, ausgewählt sind.
27. Verwendung einer Zusammensetzung wie in einem der Ansprüche 1 bis 25 definiert, für die Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung und Behandlung von Fettleibigkeit.

Revendications

1. Composition pharmaceutique comprenant au moins un inhibiteur de lipase et au moins un ester d'acides gras de polyols, caractérisée en ce que l'ester d'acide gras a un point de fusion $> 37^{\circ}\text{C}$ et en ce que les polyols sont choisis dans l'ensemble constitué par le glycérol, les sucres, les dérivés des sucres et leurs mélanges et où la composition n'est pas un cachet contenant en 5 g de chitosane, 5 g de maltodextrine, 120 mg d'orlistat et 2 g de tripalmitine.
2. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 1, caractérisée en ce que le polyol est un sucre ou des dérivés de sucre et/ou un de leurs mélanges.
3. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 1, caractérisée en ce que les polyols sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, dans l'ensemble constitué par le sucrose, le glycérol et les alcools de sucre.
4. Composition pharmaceutique conforme aux revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le polyol est un alcool de sucre.
5. Composition pharmaceutique conforme aux revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le polyol est le sucrose.
6. Composition pharmaceutique conforme aux revendications 1 ou 3, caractérisée en ce que le polyol est le glycérol.

7. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1, 3 et 6, caractérisée en ce que l'ester d'acide gras est un ester de glycéride et est choisi dans l'ensemble constitué par un ou plusieurs triglycérides, un ou de plusieurs monoglycérides, un ou de plusieurs phospholipides et de leurs mélanges.
8. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les motifs acide gras dans l'ester d'acides gras du polyol, indépendamment l'un de l'autre, possèdent douze atomes de carbone ou plus et les motifs acide gras dans l'ester d'acides gras du polyol sont saturés.
9. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 8, caractérisée en ce que les motifs acide gras dans l'ester d'acides gras du polyol, indépendamment les uns des autres, possèdent douze à vingt atomes de carbone.
10. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1, 3 et 8 à 9, caractérisée en ce que les triglycérides sont choisis dans l'ensemble constitué par la trilaurine, la trimyristine, la tripalmitine, la tristearine et leurs mélanges.
11. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 10, caractérisée en ce que le triglycéride est la trimyristine ou la trilaurine ou leurs mélanges.
12. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en ce que les monoglycérides sont choisis dans l'ensemble constitué par la monocaprine, la monolaurine, la monomyristine, la monopalmitine et leurs mélanges.
13. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en ce que le phospholipide est une lécithine.
14. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 13, caractérisée en ce que le phospholipide est une lécithine, non, partiellement ou complètement hydrogénée et leurs mélanges.
15. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 13 ou 14, caractérisée en ce que les phospholipides sont choisis dans l'ensemble constitué par la lécithine naturelle, la lécithine synthétique, la lécithine de soja, la lécithine d'oeuf, la dipalmitoyl-lécithine synthétique, la lécithine partiellement ou complètement hydrogénée et leurs mélanges.
16. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 15 caractérisée en ce que l'ester d'acides gras de polyols est présent en une quantité qui varie entre 0,5 % et 90 % du poids total de la composition.
17. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 16, comprenant en outre un excipient acceptable en pharmacie.
18. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 17, caractérisée en ce que l'excipient est sélectionné dans l'ensemble constitué par les hydrates de carbone, l'amidon et/ou ses dérivés, les maltodextrines, la cellulose, les dérivés de cellulose, les sucres, les charges, les désintégrants, les effervescentiels, les antioxydants, les tensioactifs anioniques, les tensioactifs non ioniques et leurs mélanges.
19. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 18, caractérisée en ce que le tensioactif est choisi dans l'ensemble constitué par le dodécylsulfate de sodium, les sels d'acide gras, les esters alkylques polyoxyéthylénés et les éthers alkylques polyoxyéthylénés et leurs mélanges.
20. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 17 à 19, comprenant un excipient choisi dans l'ensemble constitué par le glucose, le lactose, le sorbitol, la maltodextrine, le talc, le stéarate de magnésium, le mannitol, le bicarbonate de sodium, la Croscopovidone, le glycofurol, l'acide tartrique et leurs mélanges.
21. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisée en ce que l'inhibiteur de lipases est un inhibiteur de lipases gastrointestinales.
22. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 21, caractérisée en ce que l'inhibiteur de lipases gas-

205
200

tr intestinales est forlistat.

23. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisée en ce que l'inhibiteur de la lipase est présent en une quantité qui varie de 1 à 50 % du poids total de la composition.

24. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 23, caractérisée en ce que l'inhibiteur de lipase est présent en une quantité qui varie de 5 à 30 % du poids total de la composition.

25. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 24, caractérisée en ce que

- a) 1 à 50 % du poids total de la composition est au moins un inhibiteur de la lipase ;
- b) 0,5 à 90 % du poids total de la composition est au moins un ester d'acides gras de polyols ; et éventuellement
- c) la composition comprend un ou plusieurs excipients acceptables en pharmacie.

26. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 25, comprenant le mélange d'au moins un inhibiteur de lipase avec au moins un ester d'acides gras de polyols, caractérisé en ce que l'ester d'acides gras de polyols a une température de fusion supérieure à la température du corps et les polyols sont choisis dans l'ensemble constitué par le glycérol, les sucres, les dérivés de sucre et leurs mélanges.

27. Utilisation d'une composition, telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 25, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement de l'obésité.

205

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20406 W01		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06857	International filing date (day/month/year) 11/09/2000	Priority date (day/month/year) 13/09/1999	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K35/00			
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AKTIENGESELLSCHAFT			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☒ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 03/03/2001		Date of completion of this report 29.06.2001	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 2485		Authorized officer Zimmer, B Telephone No. +49 89 2399 5800 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP00/08857

207
202

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-12 as originally filed

Claims, No.:

1-27 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP00/08857

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application;
- ☒ claims Nos. 24-25 regarding industrial applicability and claim 27.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 24-26 regarding industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. claim 27 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-26
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-26
	No: Claims
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-23

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

209
204
International application No. PCT/EP00/08857

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:
see separate sheet

240
205

Re Item III

N n-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 24-26 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 98 34607 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 August 1998 (1998-08-13)

D2: US-A-5 741 496 (KHAIAT ALAIN) 21 April 1998 (1998-04-21)

D3: WO 00 09123 A (HOFFMANN LA ROCHE) 24 February 2000 (2000-02-24)
cited in the application
(P-document)

2. Prior art document D1 discloses pellets comprising orlistat (lipase inhibitor) and medium chain triglycerides (fatty acid ester) as well as lactose (excipient) (p. 8/9; Ex. 3/ Formulation F4). In contrast to the subject-matter of the present application the medium chain triglycerides are liquid at room temperature.

Cosmetic compositions for the aesthetic treatment of skins having dry areas and greasy areas comprising the lipase inhibitor Limnanthes oil and fatty acid esters are disclosed in D2 (col. 1, l. 7-9; col. 3, l. 55-62 and col. 4, l. 7-19). D2, however, differs from the subject-matter of the present application in that the polyols of the fatty acid esters do not belong to the group consisting of glycerol, sugar, sugar derivatives and mixtures thereof.

244
206

Therefore, in view of the cited prior art the subject-matter of the present application seems to be new and to fulfil the requirements of Art. 33(2) PCT.

3. The technical problem underlying the present patent application seems to be the provision of an improved pharmaceutical composition of a lipase inhibitor, in particular orlistat.

As there is no indication in the cited prior art that the combination of the lipase inhibitor with a fatty acid ester with a melting point above 37 °C and with the polyols being chosen from a defined group solves the problem of the present application, the subject-matter of claims 1-26 seems to be inventive (Art. 33(3) PCT).

4. The priority claimed for the present application is considered to be valid. Hence, although D3 does not constitute prior art within the meaning of Rule 64.1(b) PCT it is found to disclose all the technical features of the independent claims of the present application. Therefore, in some countries in the regional phase D3 might be novelty destroying for the subject-matter of these claims as well as the claims depending thereupon.
5. For the assessment of the present claims 24-26 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.
6. The requirements of Rule 5.1(a)(II) PCT are fulfilled as the prior art is discussed on pages 1-3 of the description.

Re Item VII

Certain defects in the international application

1. The relative term "body temperature" used in claim 1 has no well-recognised meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP00/08857 207

which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear (Art. 6 PCT). It should be substituted by the definition "> 37°C" (p. 2, l. 7).

2. Claim 27 contains a reference to the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here. Therefore, the omnibus claim 27 should be deleted.

218 208

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
GUSTAVO TAMAYO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	00068855
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	3009
	Folios	003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 5 a 22), los argumentos del opositor Tecnoquímicas y Lafrancol (folios: 70 a 75, 97 a 110), la respuesta del solicitante a los argumentos de la oposición (folios: 114 a 141), las reivindicaciones 1 a 25 (Folios: 143 a 147). Así como la respuesta del señor solicitante a los argumentos de esta Oficina.

La presente solicitud reivindica prioridad europea N° EP99118179.3 de 13 de septiembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Composiciones farmacéuticas que contienen trimiristín o trilaurín".

El objeto de la presente solicitud se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un inhibidor de lipasa.

Según la descripción, ejemplos de inhibidores de lipasa son lipstatin y orlistat. El último se conoce también como tetrahidrolipstatin o THL y se deriva de un producto natural excretado por *Streptomyces toxytricini*. Esta clase de compuestos se encontró que exhibe in vitro así como in vivo actividad frente a varias lipasa, tal como lipasa lingual, lipasa pancreática, lipasa gástrica y lipasa carboxiléster. Su empleo para el control o prevención de obesidad e hiperlipidemia se describe por ejemplo, en la patente estadounidense 4598089.

Orlistat se administra normalmente a dosis de 120 mg por comida y la dosificación es independiente de la masa corporal del sujeto humano. Orlistat actúa localmente en el tracto gastrointestinal e impide que la lipasa digiera triglicéridos y subsiguientemente inhibe la formación de productos de degradación de lípidos absorbibles. Por este motivo no se requiere la disponibilidad sistémica de inhibidores de lipasa, y en su

lugar, se prefiere la residencia local en el tracto gastrointestinal. Las composiciones inhibidoras de lipasa administradas normalmente inhiben alrededor el 30% de la absorción de grasa después del consumo de una comida mixta; un aumento de la concentración de inhibidores de lipasa en la composición farmacéutica no aumenta su eficacia clínica mientras aumenta la intensidad de los efectos secundarios locales.

De acuerdo con la presente solicitud el problema a resolver el presente invento es por tanto proporcionar composiciones inhibidoras de lipasa que son aptas para mejorar la eficacia clínica y/o la potencia del propio inhibidor, y/o minimizar o suprimir las desventajas antes citadas. El problema se resuelve de conformidad con la actual solicitud con una composición farmacéutica que comprende por lo menos un inhibidor de lipasa y por lo menos un éster de ácido graso de polioles; los polioles pueden elegirse del grupo constituido por glicol, azúcares, derivados de azúcar y mezclas. Este grupo comprende, especialmente sucrosa, glicerol y alcoholes de azúcar.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: Una composición farmacéutica que comprende orlistat y por lo menos un éster de ácidos grasos de polioles, caracterizada porque el éster de ácido graso de polioles tiene un punto de fusión $\geq$ a 37°C y los polioles se eligen del grupo constituido por glicerol, azúcares, derivados de azúcar y mezclas de los mismos.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/25.

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, nuevamente se reitera que la reivindicación 1 (folio: 143), la reivindicación 8 (folio 144), la reivindicación 24 (folio: 146) y la reivindicación 25 (folios: 146 y 147) mencionan términos bastante subjetivos y especulativos que conllevan a ambigüedad, como por ejemplo: "por lo menos", y otros términos que son muy generales: "azúcares", "derivados de azúcar", "inhibidor de lipasa", "éster de ácido graso de polioles".

Igualmente, las reivindicaciones 2, 4, 7, 18, tienen términos muy generales como por ejemplo: "poliol", "alcohol de azúcar", "triglicéridos", "monoglicérido", "carbohidratos", entre otros.

Por lo tanto se sugiere que se fusionen las reivindicaciones: 10 a 16 (folios: 144 y 145) y 18, 19 y 20 (folios: 145 y 146), para dar mayor claridad, precisión al objeto de la solicitud, diciendo claramente cuáles son los excipientes empleados, el fármaco formulado y las cantidades empleadas, de igual modo, para que haya concordancia con los ejemplos presentados en la descripción y con el título de la solicitud; es importante que se eliminen las reivindicaciones que tienen términos generales y subjetivos.

215 210

De otro lado, se sugiere modificar el título de la solicitud, donde se mencione el principio activo que está formulado con trimiristín y trilaurín.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 16 MAR 2006

CONCEPTO TÉCNICO N°: 331	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202008	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
------------------------------------	--	--