

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 108076 00

SUPERINTENDENCIA Y CLASIFICACION
 Direccion: MONTEVIDEO 111000000
 Fecha (MM/AA): 2003-12-02 16:44:10
 Nota: 001 PCT-PATENTE 3/9 FASE NACI 011 PRESELECCION
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUESTRO CARGO

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3284270 Fax: 8069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681

TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre: MAEDER, Karsten; MARTIN, Rainer, Eugen; RAAB, Susanne; SCHEIBLER,
Lukas, Christoph; SCHINDLER, Thomas y SCHROEDER, Marco.Dirección: Klarastrasse 87, 79108 Freiburg; Basler Strasse 23a, 79639 Grenzach-
Wyhlen; Oberdorfstrasse 57, 70771 Leinfelden-Echterdingen; Schlossall 7, CH-4302
Augst; Ralfelsenstrasse 33, 79539 Loerrach y An Der Halden 14a, 79850 Schopfheim.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania, Alemania, Alemania, Suiza, Alemania y Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05889

Fecha: 29-05-2002

Publicación Internacional No. WO 02/098412 A1

Fecha: 12-12-2002

⑥

Título (54)**"COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE
LIPASA Y UN ESTER DE ACIDO GRASO DE SACAROSA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/385

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

EP

06-06-2001

01113793.2

⑨

Comprobante de Pago No. 03-87,173**Fecha: Diciembre 1 de 2003**

ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

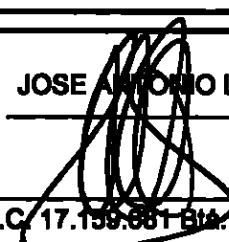
11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA: 

C.C. 17.159.681 B14. T.P. 10.784

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial, escritos simultáneamente en inglés y en español.

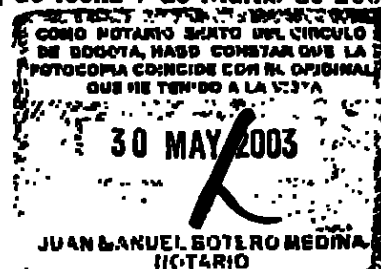
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Notia. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Puy Frey
ANGELA A. PUY FREY
Traductor e Int. Judicial
Resol. No. 0177 del 97 Minjusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

De un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
Reproducción No 504 Minquelcia

Los abajo firmados.

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

The undersigned.

F.Hoffmann-La Roche AG a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resultan necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czakey
Assistant Manager

Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



WILL EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterzeichnet von *Lic. in*

B. Burgin

3. in seiner Eigenschaft als *Notar*

4. sie ist bezeugt am Ort und zu dem Zeitpunkt des *28.2.2001*

[Signature]

5. in Basel

6. durch die *Staat-Chancery* des Kantons Basel-Stadt

7. unter Nr. *2725/3*

8. Siegel/Stamp: *[Seal]*

9. Unterschrift: *[Signature]*

10. Unterschrift: *[Signature]*

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

423808

Quiraga

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EN EL ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 25 17:08

COLEGIO NOTARIO DEL CIRCULO
DE LA CIUDAD DE BOGOTA D.C.
JUAN MANUEL BOTERO LE
NOTARIO

30 MAY 2003

JUAN MANUEL BOTERO LE
NOTARIO

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20910	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 02/05889	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/05/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 06/06/2001
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

- a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

- b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE LIPASA Y UN ESTER DE ACIDO GRASO DE SACAROSA

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 02/05889

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/365 A61K 47/26 A61K9/20 A61P3/04

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 00 09122 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Febrero 24, 2000 (2000-02-24) citado en la solicitud página 1, línea 1 - línea 10 página 3, línea 32 -página 4, línea 4 página 11 -página 12; ejemplo 3	1-3, 5-7, 10-15, 17, 23-25, 30-40
X	WO 01 19378 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Marzo 22, 2001 (2001-03-22) citado en la solicitud reivindicaciones 1,2,19	1-10, 11, 37-40
A	WO 92 17077 A (CURTICE-BURNS, INC.) Octubre 15, 1992 (1992-10-15) página 15 -página 16; ejemplo 1 reivindicaciones 1-3	1-40

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

*** Categorías especiales de documentos citados:**

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Noviembre 13 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

21/11/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B.5818 Patentalaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Benz, K

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05889

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicación 38 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

43
10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05889

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0009122	A	24-02-2000	AU	5418599	A	06-03-2000
				BR	9912980	A	08-05-2001
				CA	2340056	A1	24-02-2000
				CN	1312713	T	12-09-2001
				WO	0009122	A1	24-02-2000
				EP	1105122	A1	13-06-2001
				JP	2002522491	T	23-07-2002
				TR	200100471	T2	23-07-2001
				US	6358522	B1	19-03-2002
WO	0119378	A	22-03-2001	AU	7517700	A	17-04-2001
				BR	0013940	A	14-05-2002
				CN	1373659	T	09-10-2002
				WO	0119378	A2	22-03-2001
				EP	1216048	A2	26-06-2002
				NO	20021205	A	12-03-2002
				TR	200200605	T2	21-08-2002
WO	9217077	A	15-10-1992	US	5294451	A	15-03-1994
				AU	1676792	A	02-11-1992
				CA	2107222	A1	30-09-1992
				EP	0577726	A1	12-01-1994
				JP	6506113	T	14-07-1994
				WO	9217077	A2	15-10-1992
				US	5366753	A	22-11-1994
				US	5431949	A	11-07-1995
				US	5338564	A	16-08-1994

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 20910	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/05889	International filing date (day/month/year) 29/05/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06/06/2001
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A LIPASE INHIBITOR AND A SUCROSE FATTY ACID ESTER

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/05889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/365 A61K47/26 A61K9/20 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 09122 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 24 February 2000 (2000-02-24) cited in the application page 1, line 1 - line 10 page 3, line 32 -page 4, line 4 page 11 -page 12; example 3	1-3,5-7, 10-15, 17, 23-25, 30-40
X	WO 01 19378 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application claims 1,2,19	1,10,11, 37-40
A	WO 92 17077 A (CURTICE-BURNS, INC.) 15 October 1992 (1992-10-15) page 15 -page 16; example 1 claims 1-3	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2002

Date of mailing of the international search report

21/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/05889

13

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 38 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/05889

13
14

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0009122	A	24-02-2000	AU 5418599 A	06-03-2000
			BR 9912980 A	08-05-2001
			CA 2340056 A1	24-02-2000
			CN 1312713 T	12-09-2001
			WO 0009122 A1	24-02-2000
			EP 1105122 A1	13-06-2001
			JP 2002522491 T	23-07-2002
			TR 200100471 T2	23-07-2001
			US 6358522 B1	19-03-2002
WO 0119378	A	22-03-2001	AU 7517700 A	17-04-2001
			BR 0013940 A	14-05-2002
			CN 1373659 T	09-10-2002
			WO 0119378 A2	22-03-2001
			EP 1216048 A2	26-06-2002
			NO 20021205 A	12-03-2002
			TR 200200605 T2	21-08-2002
WO 9217077	A	15-10-1992	US 5294451 A	15-03-1994
			AU 1676792 A	02-11-1992
			CA 2107222 A1	30-09-1992
			EP 0577726 A1	12-01-1994
			JP 6506113 T	14-07-1994
			WO 9217077 A2	15-10-1992
			US 5366753 A	22-11-1994
			US 5431949 A	11-07-1995
			US 5338564 A	16-08-1994

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
Diciembre 12 de 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/098412 A1

(31) Clasificación Internacional de Patentes¹: A61K 31/363 (81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/05889

(22) Fecha de Registro Internacional: Mayo 29 de 2002 (29.05.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: Publicado:
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de rectificación de modificaciones

01113793.2 Junio 6 de 2001 (06.06.2001) EP

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventor: MAEDER, Karsten; Kienstrasse 67, 79106 Freiburg (DE). MARTIN, Rainer, Eugen; Basler Strasse 23a, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). RAAB, Susanne; Oberdorfstrasse 57, 70771 Leinfelden-Echterdingen (DE). SCHEIBLER, Lukas, Christoph; Schloßmühl 7, CH-4302 Augst (CH). SCHINDLER, Thomas; Raiffeisenstrasse 33, 79539 Loerrach (DE). SCHROEDER, Marco; An Der Halden 14a, 79650 Schopfheim (DE).

(74) Agente: WITTE, Hubert; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE LIPASA Y UN ÉSTER DE ÁCIDO GRASO DE SACAROSA"

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de lipasas, preferiblemente orlistat, con un punto de fusión $\geq 37^{\circ}\text{C}$, un éster de ácido graso de sacarosa en donde el éster de ácido graso de sacarosa es un mono-, di-, tri- o tetra-éster, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

F-Hoffmann
20910 4g
16

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
12 December 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/098412 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/365, 47/26, 9/20, A61P 3/04
- (21) International Application Number: PCT/EP02/05889
- (22) International Filing Date: 29 May 2002 (29.05.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 01113793.2 6 June 2001 (06.06.2001) EP
- (71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).
- (72) Inventors: MAEDER, Karsten; Klarastrasse 67, 79106 Freiburg (DE); MARTIN, Rainer, Eugen; Basler Strasse 23a, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE); RAAB, Susanne; Oberdorfstrasse 57, 70771 Leinfelden-Echterdingen (DE); SCHEIBLER, Lukas, Christoph; Schloessli 7, CH-4302 Augst (CH); SCHINDLER, Thomas; Raiffeisenstrasse 33, 79539 Loerrach (DE); SCHROEDER, Marco; An Der Halden 14a, 79650 Schopfheim (DE).
- (74) Agent: WITTE, Hubert; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(82) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:
with international search report
before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/098412 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A LIPASE INHIBITOR AND A SUCROSE FATTY ACID ESTER

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a lipase inhibitor, preferably orlistat, having a melting point $\geq 37^{\circ}\text{C}$, a sucrose fatty acid ester wherein the sucrose fatty acid ester is a mono-, di-, tri- or tetra-ester, and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de lipasas con un punto de fusión $\geq 37^{\circ}\text{C}$, un éster de ácido graso de sacarosa en donde el éster de ácido graso de sacarosa es un mono-, di-, tri- o tetra-éster, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde el éster es un mono-, di-, o tri-éster.
3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde el éster es un mono- o di-éster.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el éster es un mono-éster.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde las porciones de ácido graso son idénticas.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde se usa de 0,05 mg a 20 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 comprendiendo de 0,1 mg a 10 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 comprendiendo de 0,1 mg a 2 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 comprendiendo de 0,15 a 1 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas.
10. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 en donde el inhibidor de lipasas es un compuesto lipofílico.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.
12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde la porción del ácido graso del éster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso C_8 a C_{24} saturado o parcialmente insaturado.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12 en donde la porción del ácido graso del éster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso C_{12} a C_{18} saturado.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13 en donde el ácido graso es seleccionado del grupo consistente en sacarosalaurato, sacarosamiristato, sacarosapalmitato, sacarosaestearato, sacarosa-araquidonato y sacarosabehanato.
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el ácido graso es seleccionado del grupo consistente en sacarosalaurato, sacarosamiristato, sacarosapalmitato, sacarosaestearato.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el éster de ácido graso es sacarosapalmitato.
17. La composición de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el éster de ácido graso es sacarosaestearato.
18. La composición de acuerdo con la reivindicación 12 en donde la porción de ácido graso del éster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso C_{12} a C_{18} mono- o poliinsaturado.
19. La composición de la reivindicación 18 en donde el ácido graso es seleccionado del grupo consistente en ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúcico, ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, ácido alfa-linolénico y ácido araquidónico.
20. La composición de la reivindicación 19 en donde el éster de ácido graso de sacarosa es sacarosaoleato.
21. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde las porciones de ácido graso en un di-, tri- y tetra-éster de ácido graso de sacarosa es una mezcla de dos o más ácidos grasos.
22. La composición de la reivindicación 21 en donde el éster de ácido graso de sacarosa es sacarosapalmitoestearato.
23. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 que comprende de 10 a 240 mg de orlistat.
24. La composición de acuerdo con la reivindicación 23 que comprende de 30 a 120 mg de orlistat.

25. La composición de acuerdo con la reivindicación 24 que comprende 30, 40, 60, 80, 100, ó 120 mg de orlistat.
26. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 que comprende de 60 a 120 mg de orlistat y de 20 mg a 100 mg de éster de ácido graso de sacarosa.
27. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 que comprende 120 mg de orlistat y 30 mg de éster de sacarosa
28. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 que comprende de 80 a 120 mg de orlistat y de 10 a 40 mg de éster de ácido graso de sacarosa.
29. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 que comprende de 20 a 60 mg de orlistat y de 5 a 15 mg de éster de ácido graso de sacarosa.
30. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo consistente en manitol, lactosa, HPMC, talco, sorbitol, polivinilpirrolidona, lecitina, polietilenglicol, polisorbato, polioxetilenestearato, y dimeticon.
31. La composición de acuerdo con la reivindicación 30 que comprende lactosa como excipiente farmacéuticamente aceptable.

32. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 que comprende 10 - 240 mg de orlistat y 0,5 - 1000 mg de éster de ácido graso de sacarosa.
33. La composición de la reivindicación 32 que comprende uno o más excipientes seleccionados del grupo consistente en maltodextrina, lactosa y celulosa.
34. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para su uso en el tratamiento y prevención de obesidad.
35. Un proceso para la preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, que comprende mezclar un inhibidor de lipasas con un éster graso de sacarosa, y opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
36. Un equipo para el tratamiento de obesidad, donde dicho equipo comprende un primer componente que es un inhibidor de lipasas y un segundo componente que es un éster de ácido graso de sacarosa en una forma de dosis unitaria.
37. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 en la elaboración de medicamentos útiles para el tratamiento y prevención de obesidad.
38. Un método para el tratamiento de obesidad en un humano en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a un humano de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasas y

un éster de ácido graso de sacarosa tal como se define en las reivindicaciones 1 a 33.

39. Un inhibidor de lipasas y un éster de ácido graso de sacarosa tal como se define en las reivindicaciones 1 a 33 para el tratamiento y prevención de obesidad.
40. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

p: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising a lipase inhibitor having a melting point $\geq 37^{\circ}\text{C}$, a sucrose fatty acid ester wherein the sucrose fatty acid ester is a mono-, di-, tri- or tetra-ester, and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.
2. The composition of claim 1 wherein the ester is a mono-, di-, or tri-ester.
3. The composition according to claim 1 or 2 wherein the ester is a mono- or di-ester.
4. The composition according to any of claims 1 to 3 wherein the ester is a mono-ester.
5. The composition according to any of claims 1 to 3 wherein the fatty acid moieties in the ester are identical.
6. The composition according to any of claims 1 to 5 wherein 0.05 mg to 20 mg sucrose fatty acid ester is used per 1 mg lipase inhibitor.
7. The composition according to claim 6 comprising 0.1 mg to 10 mg sucrose fatty acid ester per 1 mg lipase inhibitor.
8. The composition according to claim 7 comprising 0.1 to 2 mg sucrose fatty acid ester per 1 mg lipase inhibitor.
9. The composition according to claim 8 comprising 0.15 to 1 mg sucrose fatty acid ester per 1 mg lipase inhibitor.
10. The composition according to claims 1 to 9 wherein the lipase inhibitor is a lipophilic compound.
11. The composition according to 10 wherein the lipase inhibitor is orlistat.
12. The composition according to any of claims 1 to 11 wherein the fatty acid moiety of the sucrose fatty acid ester is a C_6 to C_{24} saturated or partially non-saturated fatty acid.
13. The composition according to claim 12 wherein the fatty acid moiety of the sucrose fatty acid ester is a C_{12} to C_{18} saturated fatty acid.

- 28
25
14. The composition according to claim 13 wherein the fatty acid ester is selected from the group consisting of sucroselaurate, sucrosemyristate, sucrosepalmitate, sucrosetearate, sucrosearachidonate and sucrosebehanate.
 - 5 15. The composition according to claim 14 wherein the fatty acid ester is selected from the group consisting of sucroselaurate, sucrosemyristate, sucrosepalmitate, sucrosetearate.
 16. The composition according to claim 15 wherein the fatty acid ester is sucrosepalmitate.
 - 10 17. The composition according to claim 15 wherein the fatty acid ester is sucrosetearate.
 18. The composition according to claim 12 wherein the fatty acid moiety of the sucrose fatty acid ester is a C₁₂ to C₁₈ mono- or polyunsaturated fatty acid.
 - 15 19. The composition of claim 18 wherein the fatty acid is selected from the group consisting of palmitoleic acid, oleic acid, elaidic acid, erucic acid, linoleic acid, gamma-linolenic acid, alpha-linolenic acid and arachidonic acid.
 20. The composition of claim 19 wherein the sucrose fatty acid ester is sucroseoleate.
 21. The composition according to any of claims 1 to 20 wherein the fatty acid moieties in a di-, tri- and tetra-sucrose fatty acid ester is a mixture of two or more fatty acids.
 - 20 22. The composition of claim 21 wherein the sucrose fatty acid ester is sucrosepalmitostearate.
 23. The composition according to any of claims 1 to 22 comprising 10 to 240 mg orlistat.
 24. The composition according to claim 23 comprising 30 to 120 mg orlistat.
 - 25 25. The composition according to claim 24 comprising 30, 40, 60, 80, 100, or 120 mg orlistat.
 26. The composition according to any of claims 1 to 24 comprising 60 to 120 mg orlistat and 20 mg to 100 mg sucrose fatty acid ester.
 27. The composition according to any of claims 1 to 26 comprising 120 mg orlistat and 30 mg sucrose ester.
 - 30 28. The composition according to any of claims 1 to 26 comprising 80 to 120 mg orlistat and 10 to 40 mg sucrose fatty acid ester.

29. The composition according to any of claims 1 to 25 comprising 20 to 60 mg orlistat and 5 to 15 mg sucrose fatty acid ester.
30. The composition according to any of claims 1 to 29 comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients selected from the group consisting of mannitol, lactose, HPMC, talcum, sorbitol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, polyethylenglycol, polysorbate, polyoxethylenstearate, and dimethicon.
31. The composition according to claim 30 comprising lactose as pharmaceutically acceptable excipient.
32. The composition according to any of claims 1 to 24 comprising 10 – 240 mg orlistat and 0.5 – 1000 mg sucrose fatty acid ester.
33. The composition of claim 32 comprising one or more excipients selected from the group consisting of maltodextrin, lactose and cellulose.
34. The composition according to of any of claims 1 to 33 for use in the treatment and prevention of obesity.
35. A process for preparing a composition according to any of claims 1 to 33, comprising mixing a lipase inhibitor with a sucrose fatty ester, and optionally, one or more pharmaceutically acceptable excipients.
36. Kit for the treatment of obesity, said kit comprising a first component which is a lipase inhibitor and a second component which is a sucrose fatty acid ester in a unit dosage form.
37. The use of a composition according to any of claims 1 to 33 in the manufacture of medicaments useful for the treatment and prevention of obesity.
38. A method of treatment of obesity in a human in need of such treatment which comprises administration to the human of a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor and a sucrose fatty acid ester as defined in claims 1 to 33.
39. A lipase inhibitor and a sucrose fatty acid ester as defined in claims 1 to 33 for the treatment and prevention of obesity.
40. The invention as hereinbefore described.

30
27

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20910	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05889	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29.05.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06.06.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 A61K31/365		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 27.11.2002	Fecha de terminación de este reporte 07.08.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Simm, M.D. Teléfono No. +49 89 2399 7411

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/05889

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-25 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-40 como se presentaron originalmente

Dibujos, hojas

1/3-3/3 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/05889

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicación Nos. 38, 40

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dicha reivindicación No. 38 (con respecto a i.a.) se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

Ver hoja separada

- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. 40 Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

Ver hoja separada

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 7-34
	No:	Reivindicaciones 1-6, 35-39
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 7-34
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-37, 39
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

Re Item III

No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

La reivindicación 38 se refiere a materia objeto considerada por esta Autoridad estar cubierta por la provisión de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no será formulada ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 00 09122 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 24 de Febrero de 2000 (2000-02-24) citado en la solicitud

D2: WO 01 19378 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 22 de Marzo de 2001 (2001-03-22) citado en la solicitud

Novedad (Art. 33(2) del PCT) y Nivel Inventivo (Art. 33(3) del PCT).

D1 revela composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad, que contienen un inhibidor de lipasa (Orlistat es mencionado entre otros inhibidores de lipasas) (ver pagina 1, líneas 1 – 10), y un emulsificador tal como ésteres de ácidos grasos de sacarosa: éster del azúcar Ryoto S-170 (ver Ejemplo 3, reivindicaciones 1 y 5 y el párrafo de enlace de las paginas 3 y 4). S-170 contiene poliésteres de ácido estéarico de sacarosa (di, tri poliésteres). Por lo tanto, parece que la materia objeto de las reivindicaciones 1-6 y 35-39 no es novedosa en vista de D1.

Las reivindicaciones dependientes 7-34 no contienen ninguna característica que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la cual se refieren cumplan los requerimientos del PCT con respecto al nivel inventivo.

Por otra parte, D2 revela composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad que comprenden inhibidores de lipasa y poliésteres de ácidos grasos de sacarosa (ver reivindicación 1, 2 y 19).

La materia objeto de la reivindicación 39 abarca un inhibidor de lipasas para el tratamiento o prevención de la obesidad y un ácido graso de sacarosa para el tratamiento o prevención de la obesidad, ambos productos son conocidos en el arte y por lo tanto, no es novedosa.

Aplicación Industrial (Art. 33(4) del PCT).

Para el análisis de la actual reivindicación 38 en la cuestión si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad, también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la EPO no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero sin embargo, puede permitir, reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)35
32

Applicant's or agent's file reference Case 20910	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP02/05889	International filing date (day/month/year) 29.05.2002	Priority date (day/month/year) 06.06.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/365		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
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 5 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 opinion - 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 Rule 66.2(a)(ii) 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 27.11.2002	Date of completion of this report 07.08.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523056 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Simm, M.D. Telephone No. +49 89 2399-7411 	

36
33

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/05889**

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

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-40 as originally filed

Drawings, Sheets

1/3-3/3 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)).

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

6. Additional observations, if necessary:

6

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/05889**

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. 38, 40

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 38 (in respect of I.A.) 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. 40 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	7-34
	No: Claims	1-6, 35-39
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	7-34
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-37,39
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

38
35

Re Item III

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

Claim 38 relates 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 this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 00 09122 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 24 February 2000 (2000-02-24) cited in the application

D2: WO 01 19378 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 22 March 2001 (2001-03-22) cited in the application

Novelty (Art. 33(2) PCT) and Inventive Step (Art. 33(3) PCT).

D1 discloses pharmaceutical compositions for use in the treatment or prevention of obesity, containing a lipase inhibitor (Orlistat is mentioned among other lipase inhibitors) (see page 1, lines 1-10), and an emulsifier such as sucrose fatty acid esters: Ryoto sugar ester S-170 (see Example 3, claims 1 and 5 and the paragraph bridging pages 3 and 4). S-170 contains sucrose stearic acid polyesters (di, tri polyesters). Therefore, it appears that the subject-matter of claims 1-6 and 35-39 is not novel in view of D1.

Dependent claims 7-34 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer meet the requirements of the PCT in respect of inventive step.

Moreover, D2 discloses pharmaceutical compositions for the treatment of obesity comprising lipase inhibitors and fatty acid polyesters of sucrose (see claim 1, 2 and 19).

8

The subject-matter of claim 39 encompasses a lipase inhibitor for the treatment or prevention of obesity and a sucrose fatty acid for the treatment or prevention of obesity, both products are known in the art and therefore, not novel.

Industrial Applicability (Art. 33(4) PCT).

For the assessment of the present claim 38 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.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE
LIPASA Y UN ESTER DE ACIDO GRASO DE SACAROSA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de lipasas, preferiblemente orlistat, con un punto de fusión $\geq 37^{\circ}\text{C}$, un éster de ácido graso de sacarosa en donde el éster de ácido graso de sacarosa es un mono-, di-, tri- o tetra-éster, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

**COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE
LIPASA Y UN ESTER DE ACIDO GRASO DE SACAROSA**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de lipasas, preferiblemente orlistat, que posee un punto de fusión $\geq 37^{\circ}\text{C}$, un éster de ácido graso de sacarosa en donde el éster de ácido graso de sacarosa es un mono-, di-, tri- o tetra-éster, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de tales inhibidores de lipasas son lipstatina y orlistat. El último se conoce también como tetrahidrolipstatina o THL y es un derivado de un producto natural excretado por *Streptomyces toxytricini*. Se ha encontrado que esta clase de compuestos presentan tanto *in vitro* como *in vivo* actividad frente a varias lipasas, tales como la lipasa lingual, lipasa pancreática, lipasa gástrica, y carboxilester lipasa. Su uso para el control o prevención de la obesidad y la hiperlipidemia se describe, por ejemplo, en la Patente Estadounidense No. 4,598,089.

Orlistat se administra actualmente en dosis de 120 mg en cada comida y la dosis es independiente de la masa corporal del sujeto. Orlistat actúa localmente en el tracto gastrointestinal (GI) y previene la digestión de triglicéridos por la lipasa, y por lo tanto inhibe la formación de productos de degradación de lípidos absorbibles. Por esta razón, la disponibilidad sistémica de los inhibidores de lipasas no es necesaria y, en su lugar, se prefiere la residencia local en el tracto

gastrointestinal.

La composición de los inhibidores de lipasas que se administran actualmente inhiben alrededor de un 30% de la absorción de grasas tras la ingesta de una comida mixta; el incremento de las concentraciones de los inhibidores de lipasas en la composición farmacéutica no incrementa su eficacia clínica y/o potencia mientras que la intensidad de los efectos secundarios locales aumentan.

La pérdida de aceite anal (goteo aceitoso) es un efecto adverso, que se observa ocasionalmente en pacientes tratados con inhibidores de lipasas. Este fenómeno refleja la separación física de algunos líquidos no absorbidos de las grasas de la dieta a partir del total de sólidos en el intestino grueso inferior.

En la Patente Estadounidense No 5,447,953 se muestra que mediante la combinación de un inhibidor de lipasas con cantidades sustanciales de fibra bruta insoluble en agua, puede incrementar el efecto inhibitorio en la absorción de grasas. En la solicitud de patente WO 00/09123 se ha demostrado que mediante la combinación de un inhibidor de lipasas tal como orlistat con bajas cantidades de quitosan o un derivado o una sal del mismo, puede reducirse el fenómeno de la pérdida de aceite anal.

La solicitud de patente Internacional WO 01/19378 presenta formulaciones sólidas de lípidos para los inhibidores de lipasas útiles para reducir o prevenir la excreción de grasas y la formación indeseable de aceite libre. Se ha encontrado que puede combinarse una mayor

eficacia (alta excreción de grasas) con una disminución de los efectos secundarios indeseados, por ej. aceite libre. Recientemente se ha reconocido que la eficacia de los inhibidores de lipasas puede depender fuertemente de la clase de alimento ingerido. Se ha encontrado una mayor eficacia en las comidas compuestas por papas fritas, salchichas y hamburguesas, mientras que una menor eficacia se ha observado para el queso y otros productos lácteos. La fuerte dependencia con respecto a la comida de la eficacia de la formulación es un fenómeno indeseado, debido a que la formulación se sobredosifica en dietas susceptibles (con la consecuente formación de aceite libre) o no es activa en dietas menos susceptibles. Por lo tanto, la disminución de la dependencia de la comida es un pre-requisito para cumplir argumentos con una dosis baja del inhibidor, una alta eficacia y menos efectos secundarios.

Sorprendentemente, se ha encontrado que cierto subgrupo de éster de ácido graso de sacarosa puede incrementar las actividades de inhibidores de lipasas, disminuir la dependencia de comida y disminuir la formación de aceite libre.

FIGURAS

Fig.1 indica que las formulaciones basadas en el éster de sacarosa muestran una eficacia aproximadamente 1,7 veces mayor 240 mg ÉSTER DE SACAROSA P1670:67,4 ($\pm 5,3\%$, n=5), 30 mg ÉSTER DE SACAROSA P1670 66,6 ($\pm 13\%$, n=4) comparado con Xenical 39,7 ($\pm 8,1\%$, n=5) en un ensayo de doble comida en voluntarios humanos.

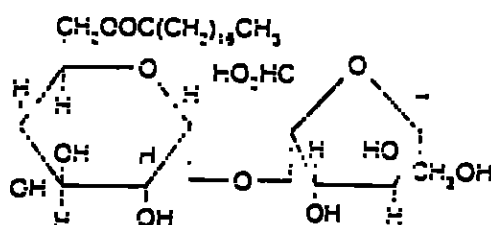
Fig.2 indica que la eficacia de Xenical en la comida menos accesible fue de 48,4% comparándolo con la accesible, mientras que la formulación del éster de sacarosa 30 MG ÉSTER DE SACAROSA P1670 alcanzó 73,9% (ensayo de comida doble en voluntarios humanos).

Fig.3 muestra emulsiones de ensayo de Surfhope SE Pharma D-1811 tras centrifugación a 3100 g para $t = 1$ min (a) y $t = 300$ min (b), respectivamente. La emulsión que contiene éster de sacarosa 2,0% (p/p) permanece estable aún tras un tiempo de centrifugación de $t = 300$ min (cuadro (b), capilaridad derecha). De izquierda a derecha: referencia (mezcla de aceite de soja/tampón); $c = 0,01\%$; $c = 0,1\%$; $c = 0,5\%$; $c = 1,0\%$; $c = 1,5\%$; $c = 2,0\%$ (p/p).

Fig.4 muestra emulsiones del ensayo de Surfhope SE Pharma D-1811 tras la centrifugación a 3100 g para $t = 1$ min (a) y $t = 300$ min (b), respectivamente. Las emulsiones se estabilizaron con éster de sacarosa 1,0% (p/p) a diferentes valores de pH. Mientras que las emulsiones a $\text{pH} \leq 7$ claramente muestran separación de fases tras la centrifugación durante $t = 300$ min, las emulsiones a $\text{pH} > 7$ revelaron notablemente menos aceite libre.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de lipasas, preferiblemente orlistat, con un punto de fusión $\geq 37^\circ\text{C}$, un éster de ácido graso de sacarosa en donde el éster de ácido graso de sacarosa es un mono-, di-, tri- o tetra-éster, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los ésteres de ácido graso de sacarosa son surfactantes no iónicos consistentes en sacarosa como porción hidrofílica y una o más porciones de ácido graso como grupos lipofílicos. Se elaboran a partir de azúcar purificado y aceites vegetales. Ya que la sacarosa posee un total de 8 grupos hidroxilo, pueden producirse los compuestos que van de mono a octa ésteres de ácido graso de sacarosa. La siguiente fórmula muestra como ejemplo la estructura química de la sacarosa monostearato:



El término "éster de ácido graso de sacarosa" comprende tanto un éster de ácido graso de sacarosa sencillo como una mezcla de dos o más ésteres de ácidos grasos de sacarosa como se define más abajo. En una realización preferida de la presente invención el grado de sustitución de los ésteres de sacarosa varía entre 1 y 4; por ej. mono-, di-, tri-, tetra-éster de ácidos grasos con sacarosa. El término incluye ésteres de sacarosa puros así como mezclas de ésteres de sacarosa, en donde el éster de sacarosa se puede esterificar por diferentes ácidos grasos y puede tener varios grados de sustitución, por ejemplo mono-, di-, tri- o tetra-sustituidos.

.....

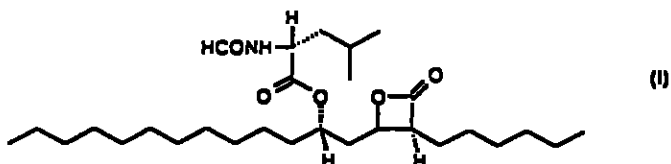
Éster de ácido graso de sacarosa y mezclas del mismo y su preparación son conocidos en el arte y están disponibles comercialmente (Mitsubishi-Kagaku Foods Corp., Montello Inc., Multi-Kem Corp., etc.; ver también Garti, N.; Clement, V.; Leser, M.; Aserin, A.; Fanun, M. Sucrose ester microemulsions. *J. Mol. Liq.* (1999), 80(2,3), 253-296; Carbohydrate-alkil ester derivatives as biosurfactants. Allen, D.K.; Tao, B.Y., *J. Surfactants Deterg.* (1999), 2(3), 383-390.)

El término "inhibidor de lipasas" se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, por ejemplo lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo, orlistat y lipstatina como se describen en la Patente Estadounidense No. 4,598,089 son inhibidores potentes de lipasas. La lipstatina es un producto natural de origen microbiano, y orlistat es el resultado de una hidrogenación de lipstatina. Otros inhibidores de lipasas incluye una clase de compuestos comúnmente referidos como panclicinas. Las panclicinas son análogas de orlistat (Mutoh et al, *J. Antibiot.* (1994), 47(12), 1369-1375). El término "inhibidor de lipasas" se refiere también a inhibidores sintéticos de lipasas por ejemplo descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros están caracterizados en que han sido sustituidos por uno o más grupos que inhiben lipasas. El término "inhibidor de lipasas" también comprende sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Además, el término "inhibidor de lipasas"

también se refiere a 2-oxi-4H-3,1-benzoxazin-4-onas que han sido descritas en la Solicitud de Patente Internacional WO00/40569 (Alizyme Therapeutics Ltd.), por ej. 2-deciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona, 6-metil-2-tetradeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona, y 2-hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona y otras oxetanonas descritas por ejemplo en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO01/32616, WO01/32669 y WO01/32670. Más preferiblemente el término "inhibidor de lipasas" se refiere a orlistat.

En la Patente Alemana DE1965133 (Merck) están descritos algunos polímeros derivados de poli(estireno) que presentan inhibición directa de lipasas además de propiedades de unión a ácidos biliares y triglicéridos.

Orlistat es un compuesto conocido (fórmula I) útil para el control o prevención de la obesidad e hiperlipidemia.



Ver, Patente Estadounidense No. 4,598,089, emitida el el 1 de Julio de 1986, que también presenta procesos para elaborar orlistat y la Patente Estadounidense No. 6,004,996, que presenta composiciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas adecuadas están descritas por ejemplo en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 00/09122, WO 00/09123, WO01/19340 y WO01/19378. Se presentan procesos adicionales para la preparación de Orlistat en las Publicaciones de Solicitudes

de Patentes Europeas Nos. 185,359, 189,577, 443,449, y 524,495.

En una realización preferida de la presente invención, las moléculas de éster de sacarosa son un mono, di- o tri-éster. Más preferiblemente, las moléculas de éster de sacarosa son un mono- o di-éster y más preferiblemente el éster de sacarosa es un mono-éster.

En un di-, tri o tetra-éster las porciones de ácido graso pueden ser idénticas o diferentes (por ej. sacarosapalmitoestearato), preferiblemente idénticas.

La relación preferida (p/p) entre el inhibidor de lipasas y el éster de ácido graso de sacarosa es como sigue: La composición puede comprender de 0,05 mg a 20 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas, preferiblemente de 0,1 mg a 10 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas, y más preferiblemente de 0,1 a 2 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas y más preferiblemente de 0,15 a 1 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas.

Preferiblemente, el inhibidor de lipasas es un compuesto lipofílico. Más preferiblemente, el inhibidor de lipasas es orlistat.

En una realización más preferida de la presente invención, la porción de ácido graso del éster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso C_6 a C_{24} saturado o parcialmente insaturado. Preferiblemente, la porción de ácido graso del éster de ácido graso de sacarosa es un

ácido graso C_{12} a C_{18} saturado, por ej. sacarosalaurato, sacarosamiristato, sacarosapalmitato, sacarosaestearato, sacarosaaraquidonato y sacarosabehanato, preferiblemente sacarosalaurato, sacarosamiristato, sacarosapalmitato, sacarosaestearato, más preferiblemente sacarosapalmitato o sacarosaestearato.

En una realización más preferida de la invención el éster de ácido graso de sacarosa puede seleccionarse de ácidos grasos C_8 a C_{24} , preferiblemente un ácido graso C_{12} a C_{18} , mono o poliinsaturado, por ej. seleccionado del grupo consistente en ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido elaidico, ácido erúcico, ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, ácido alfa-linolénico y ácido araquidónico, más preferiblemente ácido oleico, es decir, el éster de ácido graso de sacarosa puede ser sacarosaoleato.

Las porciones de ácido graso en un di-, tri-, o tetra-éster de ácido graso de sacarosa puede ser una mezcla de dos o más ácidos grasos, por ej. sacarosapalmitoestearato.

Para inhibidores de lipasas como se han descrito antes, por ej. orlistat, las composiciones preferidas comprenden de 10 a 240 mg, más preferiblemente de 40 a 120 mg, por ej. 30, 40, 60, 80, 100, o 120 mg. Las composiciones especialmente preferidas comprenden de 60 a 120 mg de orlistat y de 20 mg a 100 mg de éster de ácido graso de sacarosa.

Por ejemplo una composición como se ha definido antes puede comprender 120 mg de orlistat y 60 mg de éster de

sacarosa o 120 mg de orlistat y 30 mg de éster de ácido graso de sacarosa. Otra composición puede comprender de 80 a 120 mg de orlistat y de 10 a 40 mg de éster de ácido graso de sacarosa o de 20 a 60 mg de orlistat y de 5 a 15 mg de éster de ácido graso de sacarosa.

Cada dosis unitaria de las composiciones farmacéuticas anteriores puede obtener las dosis diarias del compuesto farmacéuticamente activo o puede contener una fracción de la dosis diaria, tal como un tercio de la dosis. Alternativamente, cada dosis unitaria puede contener una dosis entera de uno de los compuestos, y una fracción de la dosis de otro compuesto. En tal caso el paciente tomará diariamente una combinación de las dosis unitarias, y una o más unidades que contienen sólo el otro compuesto. Orlistat preferiblemente se administra oralmente de 30 a 800 mg por día en dosis divididas de dos a tres veces por día (ver anterior). Otras dosis diarias preferidas pueden estar en el rango de 120 a 360 mg, más preferiblemente las dosis diarias están entre 180 y 270 mg y más preferiblemente son de 180 mg. Las dosis diarias están, preferiblemente divididas y se administran dos o, particularmente, tres veces por día. Generalmente, es preferible que el inhibidor de lipasas se administre al cabo de una o dos horas tras la ingestión de una comida que contiene grasas. Generalmente, para la administración de un inhibidor de lipasas como se ha definido antes es preferible que el tratamiento se administre a un humano que

posee un fuerte historial familiar de obesidad o posea un índice de masa corporal de 25 o más.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse a humanos en composiciones orales convencionales, tales como, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura y blanda, emulsiones, suspensiones, sachets, barritas o galletas. Ejemplos de portadores que pueden usarse para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y sachets son excipientes farmacéuticamente aceptables como lactosa, otros azúcares y azúcares de alcoholes como sorbitol, manitol, maltodextrina, u otros excipientes; surfactantes como lauril sulfato sódico, Brij 96, Tween 80; disgregantes como glicolato de almidón sódico, almidón de maíz o derivados del mismo; polímeros como povidona, crospovidona; lubricantes como talco; ácido esteárico o sus sales y similares. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes aglutinantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes recubridores y antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitarias y pueden prepararse por cualquier método conocido en el arte farmacéutico.

Especialmente, las anteriores composiciones pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo consistente en manitol, lactosa, HPMC, talco, sorbitol, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polisorbato, polioxetilenestearato, y dimeticon, preferiblemente lactosa.

Las formas de dosis orales son las composiciones preferidas para usar en la presente invención y estas son las formas farmacéuticas conocidas para su administración, por ejemplo comprimidos, cápsulas o sachets. Los excipientes farmacéuticamente aceptables (diluyentes y portadores) son conocidos en el arte farmacéutico. Los comprimidos pueden formarse a partir de una mezcla de los compuestos activos con materiales de carga, por ejemplo fosfato cálcico; agentes disgregantes, por ejemplo almidón de maíz, agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico; aglutinantes, por ejemplo celulosa microcristalina o polivinilpirrolidona y otros ingredientes opcionales conocidos en el arte para permitir la formación de comprimidos con la mezcla mediante métodos conocidos. Similarmente, las cápsulas, por ejemplo las cápsulas de gelatina dura o blanda, que contienen el compuesto activo con o sin excipientes añadidos, pueden prepararse por métodos conocidos. El contenido de la cápsula puede formularse usando métodos conocidos para proporcionar una liberación sostenida del compuesto activo. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas pueden contener convenientemente

cada uno las cantidades de un compuesto farmacéuticamente activo y un éster de sacarosa como se ha descrito antes.

El término "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa aquí se refiere a que los compuestos correspondientes son aceptables desde un punto de vista de toxicidad.

La forma de dosis oral debe ser un comprimido masticable que comprende 10-240 mg de orlistat, 0,5-1000 mg de éster de ácido graso de sacarosa y más excipientes tales como Maltodextrina, Lactosa o Celulosa, por ejemplo 120 mg de Orlistat, 30 mg de Sacarosapalmitato por ej. Sacarosapalmitato P1670, 960 mg de maltodextrina, 360 mg Celactosa y 15 mg de Talco.

En las composiciones de la presente invención los compuestos activos pueden, si se desea, estar asociados con otros ingredientes compatibles farmacológicamente activos. Opcionalmente, pueden administrarse suplementos de vitaminas con los compuestos de la presente invención.

La invención también se refiere a un proceso para preparar una composición como se ha descrito antes, que comprende la mezcla de un compuesto farmacéuticamente activo del mismo con éster de ácido graso de sacarosa y uno o más diluyentes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona el uso de la anterior combinación de compuestos, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de la obesidad. Adicionalmente, proporciona las anteriores composiciones para el uso en el tratamiento y prevención de

la obesidad.

Además, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de obesidad en un humano con la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración al humano de un compuesto farmacéuticamente activo como se ha definido antes y un éster de ácido graso de sacarosa, y opcionalmente excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere al uso de una composición como se ha definido antes en el tratamiento y prevención de la obesidad.

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición como se ha definido antes, comprendiendo la mezcla de un compuesto farmacéuticamente activo como se define en la reivindicación 1 con un éster de sacarosa, y opcionalmente, un diluyente y/o portador más farmacéuticamente aceptable.

Además la invención se refiere a un equipo para el tratamiento de la obesidad, dicho equipo comprende un primer componente que es un inhibidor de lipasas y un segundo componente que es una forma de dosis unitaria de un éster de ácido graso de sacarosa.

Otra realización se refiere al uso de una composición como se ha definido antes en la elaboración de medicamentos útiles para el tratamiento y prevención de obesidad y a un método de tratamiento de obesidad en un humano que necesita tal tratamiento que comprende la administración al humano de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor

de lipasas y un éster de sacarosa como se ha definido antes. La invención también se refiere a un inhibidor de lipasas y un éster de sacarosa como se ha definido antes para el tratamiento y prevención de la obesidad.

La invención se entenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos que ilustran pero no limitan la invención aquí descrita.

EJEMPLOS

Observaciones generales: Todos los compuestos usados en los ejemplos están disponibles comercialmente.

Ejemplo 1 - Transferencia de Orlistat en aceite in vitro

Formulación	Transferencia en Crema (%)		Transferencia en aceite de oliva (%)	
	Después de 10'	Después de 60'	Después de 10'	Después de 60'
Xenical	5	10	35	70
L-1695	55	65	55	80
P-1670	25	45	50	80
S-1670	10	25	60	90
O-1570	55	65	45	80

Las suspensiones de Orlistat (4mg) estabilizadas por ésteres de sacarosa (2mg) se transfirieron en 5ml de una emulsión de aceite al 10% en agua (valor de pH 4,5; componentes de aceite: aceite de oliva y crema respectivamente). La dispersión consiguió realizarse mezclando durante un periodo de tiempo deseado. La fase aceitosa se separó mediante centrifugación fría y el contenido de orlistat en la fase aceitosa se determinó por

374

HPLC. Para poder comparar, se realizó también un experimento adecuado con una suspensión de XENICAL®. L-1695, P-1670, S-1670, O-1570 son ésteres de sacarosa comerciales (Sacarosalaurato, Sacarosapalmitato, Sacarosaestearato, Sacarosaoleato respectivamente) de Mitsubishi-Kagaku Foods, Japón.

Los resultados indicaron que el éster de sacarosa posee una gran eficacia de transferencia de orlistat en aceite en comparación con XENICAL®. Además de la mayor eficacia de transferencia y en contraste con XENICAL®, orlistat se transfiere en diferentes clases de aceites (crema: emulsionada y gotas aceitosas recubiertas de caseína; aceite de oliva: aceite desprotegido) en proporciones más comparables. La alta dependencia por la comida de orlistat se refleja en el hecho de que la transferencia tras 10 min en aceite de oliva es 7 veces más eficiente que la transferencia en crema. El éster de sacarosa muestra menos dependencia de la comida. Por lo tanto, puede esperarse una reducción de dosis y disminución de los efectos secundarios.

Ejemplo 2: Formulación de comprimidos

Se hicieron comprimidos masticables con la siguiente composición:

Composición 1	
Orlistat	120 g
Sacarosapalmitato P1670	30 g
Maltodextrina	960 g
Celactosa	360 g
Talco	15 g

Orlistat, sacarosapalmitato y maltodextrina se mezclaron homogéneamente y se añadieron por pasos 350 g de agua bajo agitación continua.

Con la ayuda de una jeringa la dispersión homogénea se dispersó en un tamiz (tamaño de malla 0,5 mm) en surcos. El tamiz se introdujo en un horno de vacío en seco (Heraeus VT 5050 EK) que se atemperó a 25 °C. La presión de la cámara se bajó a 30 Torr (Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). Tras 5 minutos, se completó el desarrollo de una estructura espumosa. La espuma se secó al vacío durante muchas horas. Se controló con mucho cuidado que la temperatura de la espuma no superara los 35°C. La espuma resultante se desintegró y se tamizó para obtener un polvo homogéneo. La Celactosa y el talco se añadieron y se distribuyeron homogéneamente por mezclado en seco. La composición resultante se comprimió en comprimidos que contenían Orlistat 120 mg, Sacarosapalmitato 30 mg, Maltodextrina 960 mg, Celactosa 360 mg, y Talco 15 mg.

Ejemplo 3: Formulación de comprimidos masticables

Se hicieron comprimidos masticables con la siguiente composición:

Composición 2	
Orlistat	120 g
Sacarosapalmitato P1670	240 g
Maltodextrina	750 g
Celactosa	375 g
Talco	15 g

Los comprimidos se realizaron mediante el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4: Formulación de comprimidos masticables

Se hicieron comprimidos masticables con la siguiente composición:

Composición 3	
Orlistat	60 g
Sacarosapalmitato P1670	60 g
Maltodextrina	750 g
Celactosa	375 g
Talco	15 g

Los comprimidos se realizaron mediante el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 5: Formulación de comprimidos masticables

Se hicieron comprimidos masticables con la siguiente composición:

Composición 4	
Orlistat	60 g
Sacaroaestearato S1811	60 g
Maltodextrina	750 g
Celactosa	375 g
Talco	15 g

Los comprimidos se realizaron mediante el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 6: Formulación de comprimidos masticables

Se hicieron comprimidos masticables con la siguiente composición:

85

Composición 5	
Orlistat	60 g
Sacarosamiristato M1695	60 g
Maltodextrina	750 g
Celactosa	375 g
Talco	15 g

Los comprimidos se realizaron mediante el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 7: Formulación de comprimidos masticables

Se hicieron comprimidos masticables con la siguiente composición:

Composición 6	
Orlistat	60 g
Sacarosaestearato S1816	60 g
Maltodextrina	750 g
Celactosa	375 g
Talco	15 g

Los comprimidos se realizaron mediante el mismo procedimiento como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 8: Formulación de Pellet

Composición 7	
Orlistat	240g
Sacarosapalmitato P1670	60 g
Avicel PH-105	35 g
Almidón glicolato Sódico	60 g
Povidone K30	30 g

Los ingredientes se mezclan en seco juntos en una mezcladora de alta velocidad (Diosna, tipo P50). Se añaden

240 g de agua paso a paso y el proceso de mezcla continúa durante 5 minutos. Se llena una extrusora con este material (NICA lab E-140; 0,8 mm tamaño de malla, espesor 1,0 mm, pantalla recubierta por un dispositivo refrigerante). El material se extruye para formar spaghettis de longitud apropiada. La temperatura del material extruido no debe superar los 35°C. El material extruido se transfiere a un esferonizador ((NICA lab S320) y se esferoniza durante 0,5 a 3 minutos a 700 rpm. Los pellets húmedos se secan en un secador lecho fluidizado (Aeromatic, MP-1) a una temperatura inferior a 35°C. Los pellets secos se tamizan con tamices de 0,5 y 1,25 mm de tamaño de malla, y las fracciones mayores o menores se descartan. Los pellets se introducen en un sachet en dosis de 106 mg (correspondientes a 60 mg de Orlistat).

Ejemplo 9: Formulación de Cápsulas

Los pellets anteriores se introducen en cápsulas de Gelatina de tamaño I en una dosis de 106 mg (correspondientes a 60 mg de Orlistat).

Ejemplo 10: Formulación de Comprimidos

Se añade estearato magnésico a los pellets descritos en el Ejemplo 8 en un nivel del 1% (p/p) y se distribuye homogéneamente mediante mezclado apropiado. La mezcla se comprime en comprimidos de 107 mg que corresponden a 60 mg de Orlistat.

Ejemplo 11: Eficacia in vitro

Tabla : Reducción de la eficacia dependiente de comida del éster de sacarosa basado en formulaciones de orlistat

en un ensayo *in-vitro* de la inhibición de lipasas con grasas accesibles y resistentes. Se investigaron los pellets de Xenical y los comprimidos del Ejemplo 2 y Ejemplo 3. Se añadió agua a un comprimido dispersado para proporcionar una concentración de orlistat de 6,64 mg/ml. La muestra se agitó durante 15 min y se preparó una serie de diluciones geométricas. Se mezcló una alícuota de cada dilución con sustrato y se evaluó para la inhibición de lipasa. La emulsión final contenía 2,5 % (p/v) de grasa y 10 mg/ml de USP pancreatina.

	<u>Hamb./papas</u> <u>fritas</u> IC ₅₀ (µg/ml)	<u>Crema</u> IC ₅₀ (µg/ml)	<u>IC₅₀, Crema</u> IC ₅₀ , Hamb.
Dispersión de Xenical	2,5	46	5 %
Dispersión del Ejemplo 2 (30 mg Sacarosapalmitato)	2,8	9,0	31 %
Dispersión del Ejemplo 3 (240 mg Sacarosapalmitato)	1,9	5,5	34 %

El test de la lipasa *in-vitro* imita la digestión de grasas gastro-intestinal y evalúa la inhibición de lipólisis dependiente de formulación. En este test, el sustrato de lipasa (crema y hamburguesa picada/papas fritas, representando grasas resistentes y accesibles, respectivamente) se preincuba con una formulación de THL

bajo condiciones gástricas simuladas (es decir, a pH 4,5 en presencia de fluido gástrico humano al 20%). Durante esta preincubación, la formulación puede cargar con gotitas de grasa con THL. La lipólisis comienza entonces al añadir fluido intestinal artificial, que contiene sales biliares, fosfolípidos y enzimas hidrolíticas (pancreatina). Tras una hora se añade solvente orgánico para parar la reacción y se cuantifican los ácidos grasos libres. La curva dosis-respuesta depende de la formulación tanto como del tipo de sustrato empleado.

El valor de IC50 es la concentración que inhibe la escisión de triglicéridos en un 50%. Se observó una gran dependencia por la comida para Xenical, la IC50 incrementó en un factor de 20. La dependencia de la comida *in-vitro* de las formulaciones basadas en éster de sacarosa fue alrededor de 6-veces menos en comparación con Xenical.

Ejemplo 12: Eficacia *in vivo*

Las formulaciones de comprimidos de 120 mg de Orlistat descritas en el Ejemplo 2 (30 mg Sacarosapalmitato) y en el Ejemplo 3 (240 mg de Sacarosapalmitato), y Xenical se probaron en voluntarios humanos mediante métodos de un test de comida doble, que está compuesto de grasas accesibles (Almuerzo: Hamburguesa, papas fritas y una grasa menos accesible (Cena: queso). La grasa no absorbida se determinó tras Bligh & Dyer (Bligh, E.G.; Dyer, W.J. *Can. J. Biochem. Physiol.* 37 (1959) 911).

Los resultados indican (Fig.1) que las formulaciones basadas en éster de sacarosa muestran aproximadamente una

eficacia 1,7 veces mayor con 240 mg ÉSTER DE SACAROSA P1670: 67,4 ($\pm 5,3$ %, n=5), formulaciones con 30 mg ÉSTER DE SACAROSA P1670: 66,6 (± 13 %, n=4) cómparada con Xenical 39,7 ($\pm 8,1$ %, n=5).

Ejemplo 13: Dependencia de la comida in vivo

El análisis específico de ácidos grasos de las deposiciones permite la determinación selectiva de la ingesta de grasas en el almuerzo y cena respectivamente. Los resultados (Fig.2) indican que la eficacia de Xenical en la comida menos accesible fue sólo de 48,4 % comparándolo con la accesible, mientras que la formulación de éster de sacarosa de 30 mg de ÉSTER DE SACAROSA P1670 alcanzó 73,9 %. Se puede concluir a partir de estos datos que la dependencia de la comida de Orlistat se puede minimizar sustancialmente mediante las formulaciones basadas en el éster de sacarosa.

Ejemplo 14: Estudios de efectos secundarios in vitro

Entre otras varias estrategias para controlar las pérdidas anales, la generación de la emulsión de grasas dietéticas estables en el colon es de alta importancia. Por lo tanto, las propiedades emulsionantes de los ésteres de sacarosa que cubren un amplio rango de los valores del balance hidrófilo-lipófilo (HLB) se investigaron usando un método centrífugo. Este método in vitro permitió tanto la estabilidad de la emulsión dependiente de pH como la concentración para examinar y así seleccionar los ésteres de sacarosa de mayor potencial para controlar los efectos secundarios. Los resultados de los estudios de la

estabilidad de la emulsión dependientes de concentración se muestran en las Tablas 1-3.

Tabla 1. Estabilidad de las emulsiones del ensayo Surfhope SE Pharma D-1815 a varias concentraciones c y tiempos de centrifugación t .

c (%p/p)	Estabilidad de la emulsión Surfhope SE Pharma D-1815					
	t / min					
	10	70	100	160	220	300
0,01	Baja*	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
0,1	Alta	Media	Media	Media	Media	Media
0,5	Alta	Media	Media	Media	Media	Media
1,0	Alta	Media	Media	Media	Media	Media
1,5	Alta	Media	Media	Media	Media	Media
2,0	Alta	Media	Media	Media	Media	Media

*baja: el aceite y el agua forman dos fases distintas claramente separadas; media: parte de la emulsión rota; alta: no hay indicaciones de coalescencia, ópticamente no es transparente, emulsión estable

Tabla 2. Estabilidad de las emulsiones del ensayo Surfhope SE Pharma D-1811 a varias concentraciones c y tiempos de centrifugación t .

66
63

c(%p/p)	Estabilidad de la Emulsión Surfhope SE Pharma					
	D-1811					
	t / min					
	10	70	100	160	220	300
0,01	Baja*	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
0,1	Alta	Alta	Media	Media	Media	Media
0,5	Alta	Alta	Media	Media	Media	Media
1,0	Alta	Alta	Alta	Media	Media	Media
1,5	Alta	Alta	Alta	Media	Media	Media
2,0	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta

*baja: el aceite y el agua forman dos fases distintas claramente separadas; media: parte de la emulsión rota; alta: no hay indicaciones de coalescencia, ópticamente no es transparente, emulsión estable

Tabla 3. Estabilidad de las emulsiones del ensayo Surfhope SE Pharma D-1805 a varias concentraciones c tiempos de centrifugación t.

c(%p/p)	Estabilidad de la emulsión Surfhope SE Pharma					
	D-1805					
	t / min					
	10	70	100	160	220	300
0,01	Baja*	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
0,1	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
0,5	Media	Media	Media	Media	Media	Media
1,0	Media	Media	Media	Media	Media	Media
1,5	Alta	Media	Media	Media	Media	Media
2,0	Alta	Alta	Alta	Media	Media	Media

*baja: el aceite y el agua forman dos fases distintas claramente separadas; media: parte de la emulsión rota; alta: no hay indicaciones de coalescencia, ópticamente no es transparente, emulsión estable

Los ésteres de sacarosa tales como Surfhope SE Pharma D-1811 (Tabla 2) con un valor promedio de HLB de 11 demostraron ser ligeramente superiores en su capacidad para estabilizar una emulsión con respecto a Surfhope SE Pharma D-1815 (Tabla 1) y Surfhope SE Pharma D-1805 (Tabla 3), respectivamente. A las concentraciones de Surfhope SE Pharma D-1811 de 2,0 % (p/p) revelaron ser emulsiones estables sin signos visuales de coalescencia a tiempos de centrifugación superiores a $t = 300$ min (Figura 1). Tanto Surfhope SE Pharma D-1815 como Surfhope SE Pharma D-1805 mostraron sólo estabilidades de emulsión ligeramente menos estables. Además, las medidas con emulsiones preparadas de forma similar conservadas a temperatura ambiente durante 1 semana sin aplicar ninguna fuerza centrífuga revelaron que las condiciones generadas en los experimentos de centrifugación correlacionan con un período de reposo normal de alrededor de 2-3 días, que se compara también con el tiempo medio de tránsito gastrointestinal en humanos.

La Figura 3 muestra emulsiones del ensayo de Surfhope SE Pharma D-1811 tras centrifugación a 3100 g durante $t = 1$ min (a) y $t = 300$ min (b), respectivamente. La emulsión que contiene éster de sacarosa 2,0% (p/p) permanece estable aún tras un tiempo de centrifugación de $t = 300$ min (cuadro (b), capilar derecho). De izquierda a derecha: referencia

(mezcla de aceite de soja/tampón); $c = 0,01\%$; $c = 0,1\%$; $c = 0,5\%$; $c = 1,0\%$; $c = 1,5\%$; $c = 2,0\%$ (p/p).

Se realizaron ensayos de estabilidad de emulsión similares usando combinaciones de ésteres de sacarosa e hidrocoloides (por ej., goma Xantan, goma Gellan, goma carragenina), esfingomielina, derivados de aerosil, carboximetilcelulosa cálcica, chitosan, bentonitas, concentrados de proteínas séricas, pectinas, y poli(vinil alcohol). Interesantemente, estos estudios muestran que las combinaciones 1:1 (p/p) de Surfhope SE Pharma D-1815 y Aerosil 200, goma carragenina, y concentrados de proteínas séricas dan emulsiones con una estabilidad claramente mejor que la de los compuestos simples solos, debido a un mecanismo de sinergia todavía desconocido.

Con la finalidad de investigar la estabilidad de la emulsión a varios valores de pH, se prepararon las emulsiones del ensayo con una concentración de surfactante de $c = 1,0\%$ p/p que cubren el rango de pH 4 a 9 (Tablas 4-7). A unos valores de pH > 7 todos los ésteres de ácidos grasos de sacarosa investigados mostraron buenas propiedades emulsionantes. Tras tiempos de centrifugación de 300 min sólo una pequeña fase aceitosa superior libre se separó de la fase de emulsión ópticamente no transparente. Los ésteres de sacarosa con un valor de HLB por debajo de 11 proporcionaron sólo una pobre emulsión a unos valores de pH < 7 (Tablas 5-7). Sorprendentemente, Surfhope SE Pharma D-1815 con un HLB de 15 proporcionó emulsiones altamente estables. Este hecho indica claramente que los

ésteres de sacarosa con unos valores de HLB altos (normalmente alrededor de 15) proporcionan estabilidades de emulsión superiores prácticamente independientes de pH.

Tabla 4. Estabilidad de las emulsiones del ensayo Surfhope SE Pharma D-1815 ($c = 1,0\%$ p/p) a varios valores de pH y tiempos de centrifugación t .

pH	Estabilidad de la emulsión Surfhope SE Pharma D-1815				
	t / min				
	1	30	60	120	300
4	Alta*	Alta	Alta	Alta	Alta
5	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
6	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
7	Alta	Alta	Alta	Alta	Media
8	Alta	Alta	Media	Media	Media
9	Alta	Alta	Media	Media	Media

*baja: el aceite y el agua forman dos fases distintas claramente separadas; media: parte de la emulsión rota; alta: no hay indicaciones de coalescencia, ópticamente no es transparente, emulsión estable

Tabla 5. Estabilidad de las emulsiones del ensayo Surfhope SE Pharma D-1811 ($c = 1,0\%$ p/p) a varios valores de pH y tiempos de centrifugación t .

pH	Estabilidad de emulsión Surfhope SE Pharma D-1811				
	t / min				
	1	30	60	120	300
4	Alta*	Media	Media	Media	Baja
5	Alta	Media	Media	Media	Baja
6	Alta	Alta	Media	Media	Media
7	Alta	Alta	Media	Media	Media
8	Alta	Alta	Alta	Alta	Media
9	Alta	Alta	Alta	Alta	Media

*baja: el aceite y el agua forman dos fases distintas claramente separadas; media: parte de la emulsión rota; alta: no hay indicaciones de coalescencia, ópticamente no es transparente, emulsión estable

Tabla 6. Estabilidad de las emulsiones del ensayo Surfhope SE Pharma D-1807 (c = 1,0% p/p) a varios valores de pH y tiempos de centrifugación t.

pH	Estabilidad de Emulsión Surfhope SE Pharma D-1807				
	t / min				
	1	30	60	120	300
4	Alta*	Media	Media	Media	Baja
5	Alta	Media	Media	Media	Baja
6	Alta	Alta	Media	Media	Baja
7	Alta	Alta	Alta	Media	Media
8	Alta	Alta	Alta	Alta	Media
9	Alta	Alta	Alta	Alta	Media

*baja: el aceite y el agua forman dos fases distintas claramente separadas; media: parte de la emulsión rota; alta: no hay indicaciones de coalescencia, ópticamente no es transparente, emulsión estable

Tabla 7. Estabilidad de las emulsiones del ensayo Surfhope SE Pharma D-1805 (c = 1,0% p/p) a varios valores de pH y tiempos de centrifugación t.

pH	Estabilidad de la emulsión Surfhope SE Pharma D-1805				
	t / min				
	1	30	60	120	300
4	Baja*	Baja	Baja	Baja	Baja
5	Media	Media	Baja	Baja	Baja
6	Media	Media	Media	Media	Media
7	Alta	Alta	Media	Media	Media
8	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
9	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta

*baja: el aceite y el agua forman dos fases distintas claramente separadas; media: parte de la emulsión rota; alta: no hay indicaciones de coalescencia, ópticamente no es transparente, emulsión estable

La Figura 4 muestra emulsiones de ensayo de Surfhope SE Pharma D-1811 tras la centrifugación a 3100 g durante t = 1 min (a) y t = 300 min (b), respectivamente. Las emulsiones se estabilizan con ésteres de sacarosa 1,0% (p/p) a diferentes valores de pH. Mientras que las emulsiones a pH ≤ 7 muestran claramente una separación de

fases después de la centrifugación para $t = 300$ min, las emulsiones a $\text{pH} > 7$ revelaron notablemente menos aceite libre. De izquierda a derecha: referencia (mezcla de aceite de soja/tampón) a $\text{pH} = 7$; $\text{pH} = 4$, $\text{pH} = 5$; $\text{pH} = 6$; $\text{pH} = 7$; $\text{pH} = 8$; $\text{pH} = 9$.

En contraste, el éster de ácido graso de sacarosa S-370F reveló unas propiedades emulsionantes muy malas. Debido a la alta hidrofobicidad del compuesto la solubilidad en fase acuosa continua fue muy baja. No obstante, el compuesto es fácilmente soluble en aceite de soja resultando en un aumento significativo de la viscosidad del aceite.

Ejemplo 15: Estudios de efectos secundarios in vivo

Se desarrolló un modelo *in vivo* en ratones para investigar la capacidad de los ésteres de sacarosa para reducir la formación de aceite libre tras el tratamiento con Orlistat. Orlistat se mezcló con manteca y se añadió al pienso. La concentración de Orlistat administrado a los ratones fue de $150 \mu\text{mol}$ Orlistat/kg de peso corporal. El experimento se basó en la observación de cómo los ratones con una dieta alta en grasas con un tratamiento con Orlistat u otros inhibidores de lipasa, distribuían el aceite libre excretado sobre su pelo mientras se aseaban (Patente Estadounidense, Número 5,431,949). Se examinaron una variedad de ésteres de sacarosa tal como se menciona anteriormente para ver su capacidad para reducir o eliminar la producción de aceite libre. Los resultados de este estudio se ve en la Figura 5.

En esta representación, la excreción de aceite libre por un grupo de control que recibió Orlistat pero no un agente controlador de los efectos secundarios gastro-intestinales se tomó como un nivel de referencia y se le asignó arbitrariamente el cero. Cualquier mejora en la producción de aceite libre se da como un valor de porcentaje negativo en relación al de referencia. Estos experimentos revelaron que los ésteres de sacarosa tal como Surfhope D-1811 o Surfhope D-1805 con un valor HLB medio mostraron una reducción relativamente mayor en la excreción de aceite libre. En contraste, los ésteres de sacarosa en cualquier extremo de la escala de HLB que son muy lipofílicos (Surfhope D-1815) o muy hidrofílicos (Surfhope D-1803) mostraron menos actividad.

Ejemplo 16: Formulación de un pellet comprimido en un comprimido masticable

Composición 8	
Orlistat	240 g
Sacarosapalmitato P1670	60 g
Avicel PH-105	210 g
Glicolato de almidón sódico	60 g
Povidona K30	30 g
Ácido esteárico	6 g

Los ingredientes se mezclan en seco juntos en un Aeromatic Fielder GP 1) de alta velocidad. Se añaden 240 g de agua paso a paso y el proceso de mezcla continúa durante 5 minutos. Se llena una extrusora con este material (extrusora NICA; 0,8 mm tamaño de malla, espesor 1,0 mm).

El material se extruye para formar spaghetitis de longitud apropiada. La temperatura del material extruido no debe superar los 35°C. El material extruido se transfiere a un esferonizador (esferonizador NICA) y se esferoniza durante 0,5 a 5 minutos. Los pellets húmedos se secan en un secador de lecho fluidizado (Aeromatic, MP-1) a una temperatura inferior a 35°C. Los pellets secos se tamizan con tamices de 0,5 y 1,25 mm de tamaño de malla, y las fracciones mayores y menores se descartan. Se añade ácido esteárico y se distribuye homogéneamente por mezclado en seco. La mezcla resultante se comprime en comprimidos masticables que contienen Orlistat 120 mg, Sacarosapalmitato 30 mg, Avicel 105 mg, glicolato de almidón sódico 30 mg, Povidona 15 mg y ácido esteárico 3 mg.

Ejemplo 17: Comprimidos masticables de dos capas

Composición 9	
a) Orlistat	240 g
b) Sacarosapalmitato	60 g
c) Avicel PH-105	210 g
d) Glicolato de almidón sódico	60 g
e) Povidona K30	30 g
f) Ácido esteárico	6 g
g) Lactosa monohidrato (polvo)	1460 g
h) Avicel PH 102	200 g
i) Almidón de maíz 1500	100 g
k) Glicolato de almidón sódico	100 g
l) Povidona 90F	60 g
m) Gliceril benehato	60 g
n) Estearato magnésico	20 g

Capa 1: Los ingredientes a)-e) se mezclan en seco juntos en un Aeromatic Fielder GP 1) de alta velocidad. Se añaden 240 g de agua paso a paso y el proceso de mezcla continúa durante 5 minutos. Se llena una extrusora con este material (extrusora NICA; 0,8 mm tamaño de malla, espesor 1,0 mm). El material se extruye para formar spaghetitis de longitud apropiada. La temperatura del material extruido no debe superar los 35°C. El material extruido se transfiere a un esferonizador (esferonizador NICA) y se esferoniza durante 0,5 a 5 minutos. Los pellets húmedos se secan en un secador de lecho fluidizado (Aeromatic, MP-1) a una temperatura inferior a 35°C. Los pellets secos se tamizan con tamices de 0,5 y 1,25 mm de tamaño de malla, y las fracciones mayores y menores se descartan. Se añade ácido esteárico y se distribuye homogéneamente por mezclado en seco.

Capa 2: Los excipientes g)-m) se mezclan juntos en una mezcladora de alta velocidad (Aeromatic Fielder GP 1) durante 5 minutos, se añaden 400 g de agua para granulación. El granulado húmedo se tamiza y se seca en un secador de lecho fluidizado (Aeromatic, MP-1). El granulado seco se tamiza, y se mezcla homogéneamente con Estearato magnésico.

Las mezclas resultantes de las capas 1 y 2 se comprimen en un comprimido de dos capas (equipamiento de compresión Kilian) conteniendo Orlistat 120 mg, Sacarosapalmitato 30 mg, Avicel 105 mg, Glicolato de almidón sódico 30 mg, Povidona 15 mg y ácido esteárico 3 mg en la capa 1 y contiene Lactosa 730 mg, Avicel 100 mg,

almidón de maíz 50 mg, glicolato de almidón sódico 50 mg, Povidona 30 mg, Gliceril benehato 30 mg y Estearato magnésico 10 mg en la segunda capa.

Ejemplo 18: Comprimido masticable de rápida disgregación

Composición 10	
Orlistat	48 g
Sacarosapalmitato P1670	12 g
Glicolato de almidón sódico	48 g
PEG 6000	72 g
Xylit	122,4 g
Mannit pulvis	122,4 g
Myrj 52	12 g
Plasdone S630	24 g
Estearato magnésico	4,8 g
Talco	24 g

Los ingredientes (con excepción del estearato magnésico y el talco) se mezclaron en una mezcladora de alta velocidad (Aeromatic Fielder GP 1) durante 5 minutos. Se añadieron 32 g de agua para la granulación. El granulado húmedo se tamizó (Siebscheduler Bergmeier 5,0 mm) y se secó en un secador de lecho fluidizado (Aeromatic Strea) por debajo de 37°C. El granulado seco se tamizó (Fitzpatrick 1,62 mm), se mezcló con estearato magnésico y talco y se comprimió en un comprimido masticable (máquina de comprimir Korsch PH 250).

37
74

Ejemplo 19: Comprimido masticable de rápida disgregación

Composición 11	
Orlistat	48 g
Sacarosapalmitato Pl670	12 g
Glicolato de almidón sódico	48 g
PEG 6000	72 g
Xylit	98,4 g
Mannit pulvis	98,4 g
Myrj 52	12 g
Ácido alginico	32,64 g
Plasdone S630	24 g
Estearato magnésico	4,8 g
Talco	14,4 g
Carbonato cálcico	15,36 g

Los ingredientes (con excepción del estearato magnésico, el talco y el carbonato cálcico) se mezclaron en una mezcladora de alta velocidad (Aeromatic Fielder GP 1) durante 5 minutos. Se añadieron 30 g de agua para la granulación. El granulado húmedo se tamizó (Siebscheduler Bergmeier 5,0 mm) y se secó en un secador de lecho fluidizado (Aeromatic Strea) por debajo de 37°C. El granulado seco se tamizó (Fitzpatrick 1,62 mm), se mezcló con estearato magnésico, talco y el carbonato cálcico y se comprimió en un comprimido masticable (máquina de comprimir Korsch PH 250).

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de lipasas con un punto de fusión $\geq 37^{\circ}\text{C}$, un éster de ácido graso de sacarosa en donde el éster de ácido graso de sacarosa es un mono-, di-, tri- o tetra-éster, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde el éster es un mono-, di-, o tri-éster.
3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en donde el éster es un mono- o di-éster.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el éster es un mono-éster.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde las porciones de ácido graso son idénticas.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde se usa de 0,05 mg a 20 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 comprendiendo de 0,1 mg a 10 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7 comprendiendo de 0,1 mg a 2 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8 comprendiendo de 0,15 a 1 mg de éster de ácido graso de sacarosa por 1 mg de inhibidor de lipasas.
10. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 en donde el inhibidor de lipasas es un compuesto lipofílico.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.
12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde la porción del ácido graso del éster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso C_8 a C_{24} saturado o parcialmente insaturado.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12 en donde la porción del ácido graso del éster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso C_{12} a C_{18} saturado.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13 en donde el ácido graso es seleccionado del grupo consistente en sacrosalaurato, sacrosamiristato, sacrosapalmitato, sacrosaestearato, sacrosaraquidonato y sacrosabehanato.
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el ácido graso es seleccionado del grupo consistente en sacrosalaurato, sacrosamiristato, sacrosapalmitato, sacrosaestearato.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el éster de ácido graso es sacarosapalmitato.
17. La composición de acuerdo con la reivindicación 15 en donde el éster de ácido graso es sacarosaestearato.
18. La composición de acuerdo con la reivindicación 12 en donde la porción de ácido graso del éster de ácido graso de sacarosa es un ácido graso C_{12} a C_{18} mono- o poliinsaturado.
19. La composición de la reivindicación 18 en donde el ácido graso es seleccionado del grupo consistente en ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido erúcico, ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, ácido alfa-linolénico y ácido araquidónico.
20. La composición de la reivindicación 19 en donde el éster de ácido graso de sacarosa es sacarosaoleato.
21. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde las porciones de ácido graso en un di-, tri- y tetra-éster de ácido graso de sacarosa es una mezcla de dos o más ácidos grasos.
22. La composición de la reivindicación 21 en donde el éster de ácido graso de sacarosa es sacarosapalmitoestearato.
23. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 que comprende de 10 a 240 mg de orlistat.
24. La composición de acuerdo con la reivindicación 23 que comprende de 30 a 120 mg de orlistat.

25. La composición de acuerdo con la reivindicación 24 que comprende 30, 40, 60, 80, 100, ó 120 mg de orlistat.
26. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 que comprende de 60 a 120 mg de orlistat y de 20 mg a 100 mg de éster de ácido graso de sacarosa.
27. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 que comprende 120 mg de orlistat y 30 mg de éster de sacarosa
28. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 que comprende de 80 a 120 mg de orlistat y de 10 a 40 mg de éster de ácido graso de sacarosa.
29. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 25 que comprende de 20 a 60 mg de orlistat y de 5 a 15 mg de éster de ácido graso de sacarosa.
30. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo consistente en manitol, lactosa, HPMC, talco, sorbitol, polivinilpirrolidona, lecitina, polietilenglicol, polisorbato, polioxetilenestearato, y dimeticon.
31. La composición de acuerdo con la reivindicación 30 que comprende lactosa como excipiente farmacéuticamente aceptable.

32. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 que comprende 10 - 240 mg de orlistat y 0,5 - 1000 mg de éster de ácido graso de sacarosa.
33. La composición de la reivindicación 32 que comprende uno o más excipientes seleccionados del grupo consistente en maltodextrina, lactosa y celulosa.
34. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para su uso en el tratamiento y prevención de obesidad.
35. Un proceso para la preparación de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, que comprende mezclar un inhibidor de lipasas con un éster graso de sacarosa, y opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
36. Un equipo para el tratamiento de obesidad, donde dicho equipo comprende un primer componente que es un inhibidor de lipasas y un segundo componente que es un éster de ácido graso de sacarosa en una forma de dosis unitaria.
37. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 útil en la elaboración de medicamentos para el tratamiento y prevención de obesidad.
38. Un método para el tratamiento de obesidad en un humano en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a un humano de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasas y

82
80

un éster de ácido graso de sacarosa tal como se define en las reivindicaciones 1 a 33.

39. Un inhibidor de lipasas y un éster de ácido graso de sacarosa tal como se define en las reivindicaciones 1 a 33 para el tratamiento y prevención de obesidad.

p: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

FIG. 1

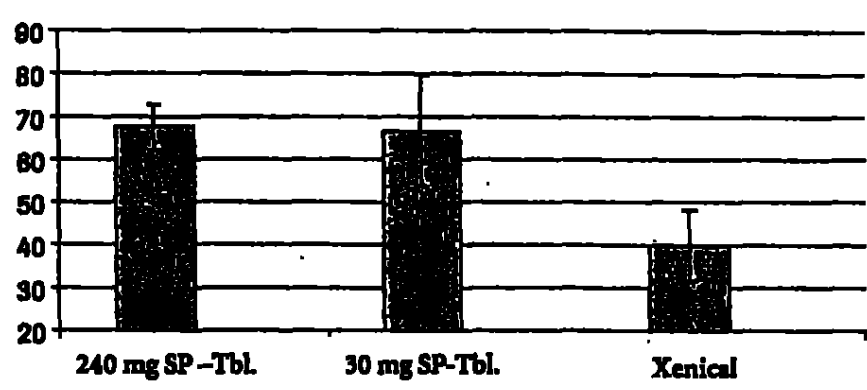


FIG. 2

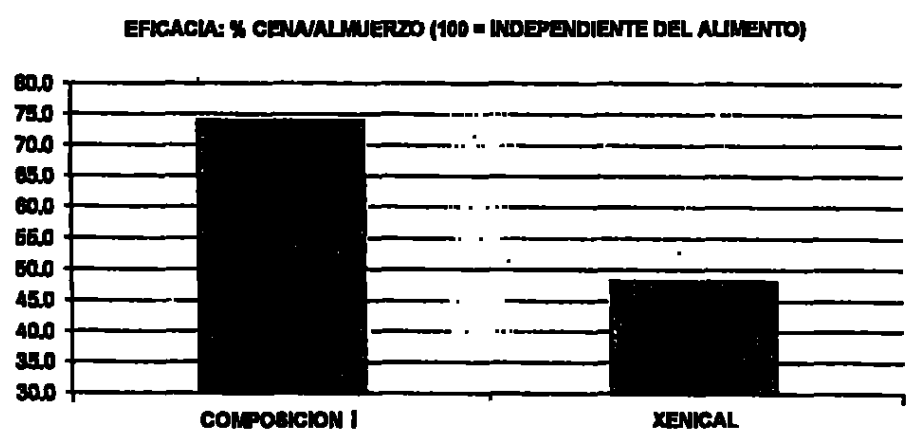
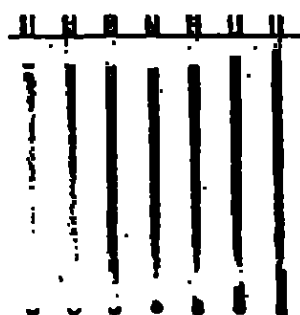


FIG. 3

(a)



(b)



FIG. 4

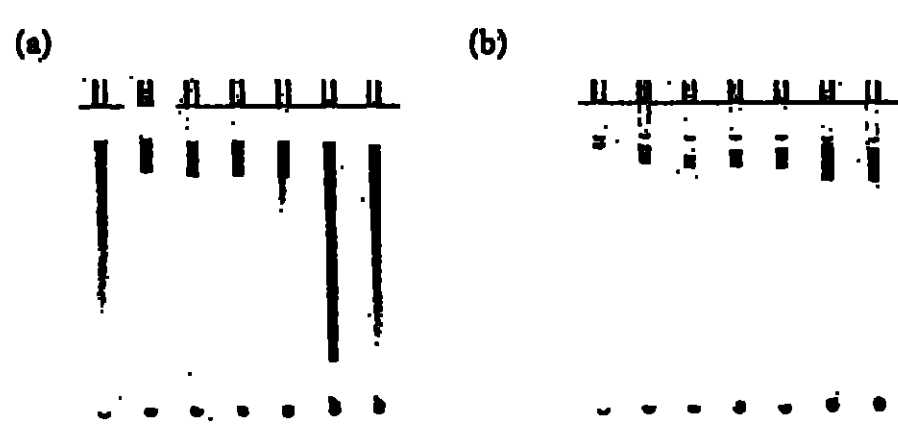
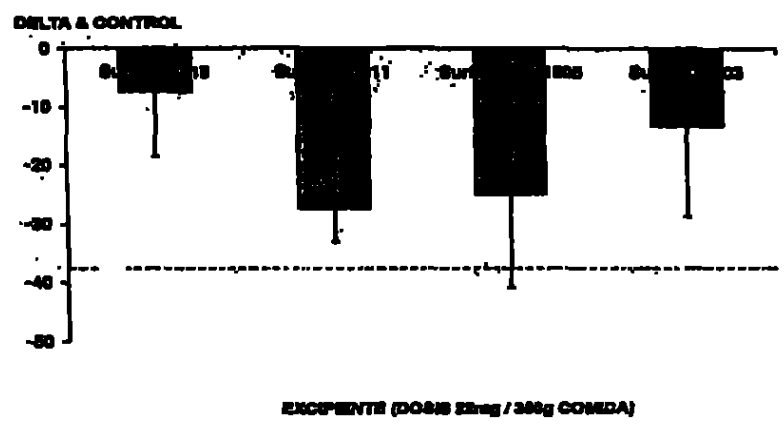


FIG. 5



F. Hoffmann
C-2091?
86

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-11-14-841
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Colombia

Caso 20910

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado por

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza, este día 18.03.2002 (día dieciocho de marzo de dos mil dos)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2002 No. 95

Hay un sello.

TRASPASO**Caso 20910****Yo/Nosotros, el/los suscrito/s****Karsten Maeder, farmacéutico, ciudadano alemán****67 Klarastrasse****D-79106 Freiburg, Alemania****Rainer Eugen Martin, químico, ciudadano austriaco****23a Basler Strasse****D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania****Susanne Raab, científico preclínico, ciudadano alemán****57 Oberdorfstrasse****D-70771 Leinfelden-Echterdingen, Alemania****Lucas Christoph Scheibler, químico, ciudadano suizo****7 Schloessli****CH-4302 Augst, Suiza****Thomas Schindler, bioquímico, ciudadano alemán**

33 Raiffeisenstrasse
D-79539 Loerrach, Alemania

Marco Schroeder, farmacéutico, ciudadano alemán
14a An der Halden
D-79650 Schopfheim, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor único/conjunto de la invención llamada

**Composición Farmacéutica que comprende un Inhibidor de Lipasa
y un Ester de Acido Graso de Sacarosa**

para la cual se presentó la primera solicitud(es) así:

Pais/países : Europa
Fecha(s) de registro : 6 de junio de 2001
Número de registro : 01113793.2

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos

los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionados de acuerdo con las convenciones internacionales.

73
90

Se requiere legalización

Firmado en Basilea, Suiza, este día 15 de febrero de 2002

por

(firma: ilegible)

Karsten Maeder

(firma: ilegible)

Rainer Eugen Martin

(firma: ilegible)

Susanne Raab

(firma: ilegible)

Lucas Christoph Scheibler

(firma: ilegible)

Thomas Schindler

(firma: ilegible)

Marco Schroeder

Legalización

Certificamos que la firma del documento anterior

Karsten Maeder, Marco Schroeder, ambos farmacéuticos

Rainer Eugen Martin, Lucas Christoph Scheibler

ambos químicos

94
91

Susanne Raab, científico preclínico

Thomas Schindler, bioquímico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conozco personalmente, es genuina.

Basilea, Suiza

7 MARZO 2002

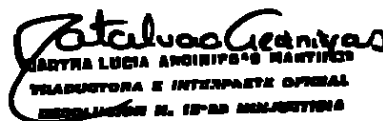
No. 3'453

**Cancillería de Estado del Cantón de la ciudad de
Basilea**

(firma: ilegible)

Hanna Lauener

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 14 de noviembre de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Martha Lucia Arciniegas M., Traductora Oficial, Res. 1523 de 1988, Ministerio de Justicia, República de Colombia.


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS MARTINEZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
REGISTRADA N. 1523 MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCION OFICIAL No. 9881

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-.-

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentra a continuación de una declaración expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, el 18.03.2002, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 20910, "Composición farmacéutica que comprende un inhibidor de lipasa y un éster de ácido graso de sacarosa", escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster**3. Actuando en calidad de notario público****4. Lleva el sello del mencionado notario****Certificado****5. en Basel (Basilea)****6. el 20 de marzo 2002****7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt****8. bajo el No 2821/4159****9. Sello****10. Firma**

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Hanna Lauener

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 14 de noviembre 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTA Y INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

MINISTERIO DE ECONOMIA

501000

Sur Mayor
C/ ALFONSO ARCE 11 EL
DOCTOR EN ECONOMIA
LAS FUENTES 11111111

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 NOV 19 A 10:20

1246
FTE DE LEGALIZACION
SECRETARIA DE BOGOTA D.C.

98
93

Colombia

F. Hoffmann-
Case 20910

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

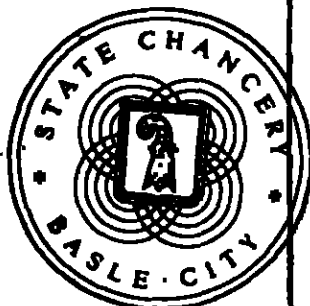
of Basle/Switzerland.

Basel/Switzerland, 18-03-2002 (eighteenth day of March two thousand and two)

Dr. P. Kuster
Melan

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2002 No. 95



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Dr. Peter Kuster*

3. in seiner Eigenschaft als *off. Notar*

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Gemeinsamen*

Mes témp 20. März 2002

5. in Basel (Bâle)

7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *2621/4153*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

H. Lauener
Hanna Lauener



Assignment

I/WE, the undersigned

Karsten Maeder, pharmacist, a German citizen
67 Klarastrasse
D-79106 Freiburg, Germany

Rainer Eugen Martin, chemist, a Austrian citizen
23a Basler Strasse
D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Susanne Raab, preclinical scientist, a German citizen
57 Oberdorfstrasse
D-70771 Leinfelden-Echterdingen, Germany

Lukas Christoph Scheibler, chemist, a Swiss citizen
7 Schloessli
CH-4302 Augst, Switzerland

Thomas Schindler, biochemist, a German citizen
33 Raiffeisenstrasse
D-79539 Loerrach, Germany

Marco Schroeder, pharmacist, a German citizen
14a An der Halden
D-79650 Schopfheim, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

*** ~~New Pharmaceutical Composition~~ ***

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe
Filing date(s) : June 6, 2001
Filing number(s) : 01113793.2

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

*** Pharmaceutical Composition comprising a Lipase Inhibitor and a Sucrose Fatty Acid Ester**

Legalization required

Signed at Basle, Switzerland, this 15th day of February, 2002
by

Karsten Maeder
Karsten Maeder

Rainer Eugen Martin
Rainer Eugen Martin

Susanne Raab
Susanne Raab

Lukas C. Scheibler
Lukas Christoph Scheibler

Thomas Schindler
Thomas Schindler

Marco Schroeder
Marco Schroeder

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Karsten Maeder, Marco Schroeder, both pharmacists
Rainer Eugen Martin, Lukas Christoph Scheibler
both chemists

Susanne Raab, preclinical scientist
Thomas Schindler, biochemist

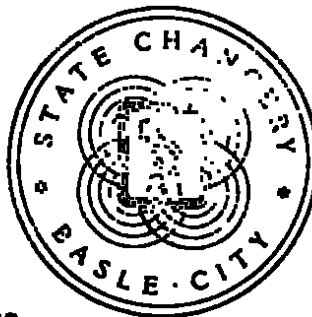
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

- 7. März 2002

No. 3'453

Heldi Flecher
Heldi Flecher



State Chancery of the
Canton of Basel-Stadt

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ♦ Descripción de la invención ☒ 41
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 1
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

Edwin Navarro

Firma Responsable

Fecha 02-12-2003

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

Oficio N° 11405

ASUNTO:	Radicación N°	03-106075
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/05889
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ Los dibujos adjuntos no son legibles o copiables para trámites posteriores de publicación y título.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 DIC. 2003.