



Optimum

SEÑOR,

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C

E. S. D.

157
757

Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-097540- -00012-0000

fecha: 2010-05-24 16:02:35 Dep: 2020 DIR NUL VASOR
Fol: 2 PATENTILS Lva: 1 RLGDEPOSITO
Act: 444 RLSPUESARLQUI Folios: 18

Referencia : Expediente N° 05-097540

Asunto : Respuesta al Oficio 14798 del 24 de diciembre de 2009
respecto a la Solicitud de Patente de Invención titulada
**"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN
QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE LIPASA Y
PROCESOS PARA SU FABRICACIÓN ASÍ COMO LA
PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA QUE LA
INCLUYE".**

Solicitante: PROCAPS S.A.

Yo, *CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ*, abogada con tarjeta profesional
N° 82701 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de nueva apoderada,
según memorial de sustitución radicado en esa entidad el pasado 26 de noviembre de
2009, en representación de la sociedad *PROCAPS S.A.* conformada bajo las leyes de la
República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia,
atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de
mi representada, como resultado del examen de fondo realizado con fundamento al
artículo 45 de la decisión 486 de la CAN, me permito presentar respuesta al Oficio de
la referencia, bajo los siguientes.

Carrera 13 N° 119-95 Oficina 104. Tel. (571) 2 13 12 13 - Fax. (571) 6 12 19 79

E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com

Bogotá Colombia

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE.

- 1.1. ^A El señor examinador recomienda ajustar el título a lo que se desea proteger a través del capítulo reivindicatorio. Sobre este resepto, presento a ese despacho nuevo título en reemplazo de manera que debe quedar de la siguiente manera:

**“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ORLISTAT
EN SOLUCIÓN, SU PROCESO DE CONFORMACIÓN Y
PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA QUE LA INCLUYE”**

- 1.2. El señor examinador se refiere a aspectos de forma que deben reiterarse y ser coherentes con la materia definida en el capítulo descriptivo. En materia del capítulo reivindicatorio, se presenta uno nuevo en reemplazo del anterior que corrige estos aspectos definidos por el señor examinador y son consecuentes con el análisis de patentabilidad comentado adelante.
- 1.3. Igualmente, el señor examinador advierte que las reivindicaciones no son coherente con la descripción respecto a que comprende un inhibidor de lipasa pero en las reivindicaciones se refiere a orlistat. Sobre ese respecto me permito precisar que en la página 5, párrafo 2 se refiere a que *“la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende por lo menos un inhibidor de lipasa”*; y, en página 5 párrafo 3 *“(…) El inhibidor de lipasa de la presente invención es un inhibidor de lipasa gastrointestinal tal como orlistat(…)”*. Igualmente se define que se debe solubilizar y para ello en la página 6, párrafo 2 la descripción define *“(…) En una modalidad preferida de la invención, el solvente puede ser elegido del grupo dietilenglicol monometil éter (…)”*.

- 1.4. Por lo tanto se ha redefinido el preámbulo de la cláusula 1, precisando la

materia sobre la cual se busca protección y en la parte característica lo que se considera novedoso y de altura o nivel inventivo, que el orlistat está presente en solución y está solubilizado mediante la combinación con dietilenglicol monoetil éter. La cláusula de proceso se redefinido advirtiendo lo que se desea proteger y se han eliminado las cláusulas referentes a los porcentajes tal y como lo sugiere el señor examinador. Las cláusulas de la forma farmacéutica se han unido conforme se indica por el señor examinador.

- 1.5. Así las cosas, el capítulo reivindicatorio si está sustentado en la descripción y se adecuó conforme se ha indicado, por lo que solicito respetuosamente a ese despacho sea aceptado el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente.

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

- 2.1. El examinador acepta el nuevo capítulo reivindicatorio y en el ítem de análisis de patentabilidad referenciado en el punto 6 de su escrito de oficio, inicialmente presenta un cuadro comparativo con el documento D1(WO0209843).
- 2.2. Una vez presentado el cuadro comparativo con el documento anterior D1(WO0209843), el señor examinador se refiere al primer bloque de reivindicaciones precedida por aquella cláusula independiente 1 a que:

"la solución se diferencia de D1, en que ésta, usa como solubilizante del orlistat el solvente dietilenglicol monoetil éter; mientras que en la anterioridad utiliza un ácido graso o una sal de ácido graso para

solubilizar el orlistat (...)"

- 2.3. En efecto. Esta ³ es una de las características básicas de novedad y altura inventiva de la presente invención, dado que el objetivo según se evidencia dentro del escrito descriptivo, en el ítem de objeto de la invención, el interés del inventor es (el resalto es nuestro):

"proporcionar una composición farmacéutica en solución, que incluya un inhibidor de lipasa tal como el orlistat. Al proporcionar el orlistat en solución, este tendrá una mayor velocidad de disolución y consecuentemente una mayor actividad terapéutica (...)"

Donde tal solución se deriva de la materia conocida en la técnica tal y como aquella evidenciada en los documentos de Estados Unidos 4'598.089 y 4'983.746, además del conocimiento del arte respecto a que, según se indica en la descripción en el arte previo de la invención que (el resalto es nuestro):

- "(...) el orlistat exhibe baja solubilidad y baja velocidad de disolución en los medios biológicos (...);
- (...) sólo cierto porcentaje del fármaco es disuelto en el organismo exhibiendo en muchos casos una muy limitada actividad terapéutica (...);
- "(...) Orlistat es una sustancia de naturaleza lipofílica, con muy baja solubilidad en agua (< 0.01 mg/ml) dentro de los rangos de pH fisiológicos(...); y,
- "(...) Los excipientes utilizados en nuestra formulación garantizan una buena solubilidad y una buena rata de disolución en el tracto gastrointestinal (TGI)".

Según se expone en dicha descripción, el interés de los inventores es



Optimum

16A
167

Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

precisamente el mejorar la biodisponibilidad del activo dentro organismo y en consecuencia una mejor actividad terapéutica.

2.4. ^(b) Respecto al efecto técnico el examinador se refiere a que no hay evidencia de una ventaja técnica por el hecho de utilizar dietilenglicol monoetil éter en comparación con un ácido graso.

2.5. No es cierto. El hecho de proveer una composición farmacéutica en solución es sabido que comprende una mayor velocidad de disolución y consecuentemente una mayor actividad terapéutica frente a una composición en forma sólida. La misma anterioridad define la importancia de solubilizar el orlistat de su formulación SÓLIDA que tiene un compuesto activo con un punto de fusión de $\geq 37^{\circ}\text{C}$, un ácido graso o la sal del ácido graso o sus mezclas, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable y que los dos primeros compuestos muestran una depresión al entrar en contacto con una solución acuosa. Veamos, dicha anterioridad D1 define en la cláusula 1:

"1. A solid pharmaceutical composition comprising a) a solid pharmaceutically active compound which has a melting point $\geq 37^{\circ}\text{C}$ and b) a fatty acid or a fatty acid salt or a mixture of a fatty acid and a fatty acid salt, and c) optionally additional pharmaceutically acceptable excipients, characterized in that the constituents of a) and b) show a depression of their melting points to $< 37^{\circ}\text{C}$ upon contact with an aqueous solution."

2.6. ^(c) Claramente se evidencia en el documento D1 que la composición farmacéutica contiene los principios activos en forma SÓLIDA que se

solubiliza a una temperatura determinada dentro del organismo donde la solubilidad de dicho principio activo está en función de la interacción eutéctica entre el principio activo lipofílico ORLISTAT y el ácido graso. Por el contrario, la solicitud 05097540 hace referencia a que el principio activo ORLISTAT se encuentra en SOLUCIÓN debido al excipiente transcuto[®] (dietilenglicol monoetileter) que le permite dicha propiedad, cumpliendo con el objetivo principal referenciado "(...) proporcionar una composición farmacéutica en solución, que incluya un inhibidor de lipasa tal como el orlistat (...)", enseñanza de los conocidos en el arte, donde saben que una presentación en solución comprende una mejorada y eficaz absorción en el organismo frente a presentaciones sólidas, de manera que tal y como se define en la descripción de la presente invención, que "este tendrá una mayor velocidad de disolución y consecuentemente una mayor actividad terapéutica (...)".

- 2.7. ⁶ El examinador se refiere a que el problema técnico es proveer una composición alternativa en SOLUCIÓN como la de D1 que son composiciones farmacéuticas sólidas que tiene el orlistat en solución.
- 2.8. No es cierto. La presente invención no es alternativa pues la intención es mejorar la velocidad de disolución y mejorar consecuentemente la actividad terapéutica por lo que no es alternativa sino una presentación que supera el arte anterior. El documento D1, no revela el orlistat en una solución sino en forma SÓLIDA, diferente es que se solubiliza en el organismo en función de la interacción eutéctica entre el principio activo lipofílico ORLISTAT y el ácido graso a una temperatura $\geq 37^{\circ}\text{C}$. De hecho en la cláusula 1 se refiere a que el activo es sólido pues dice "(...) A solid pharmaceutical composition comprising a) a solid pharmaceutically active compound (...)".
- 2.9. La composición de la anterioridad D1 no argumenta que es una



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

163
763

SOLUCIÓN. Allí se evidencia que es una formulación SÓLIDA. Claramente estipula que es una composición farmacéutica sólida la cual tiene un compuesto activo con un punto de fusión de $\geq 37^{\circ}\text{C}$, un ácido graso o la sal del ácido graso o sus mezclas, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable y que los dos primeros compuestos muestran una depresión al entrar en contacto con una solución acuosa.

2.10. El examinador se refiere a que en la materia de conocen las composiciones de D1 en la que el ácido graso es utilizado para solubilizar el orlistat para realizar formas farmacéuticas sólidas en capsulas de gelatina blanda y que además se conoce que el orlistat presenta baja solubilidad en agua y que se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

2.11. Es parcialmente cierto. La reivindicación 1 y sus dependientes de la presenta invención no se refieren a una forma farmacéutica de capsula blanda o forma sólida, por el contrario se refiere es a una composición donde el orlistat se presenta en SOLUCIÓN. Por ello, no es claro para los conocedores en el arte el comparar una composición con el activo en forma SOLIDA de D1 con el activo en SOLUCIÓN según la presente invención. Así las cosas, esta reivindicación 1 de la presente invención si es NOVEDOSA Y TIENE ALTURA INVENTIVA pues se refiere es a: "(...) *Composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende orlistat en solución; solubilizado mediante la combinación con dietilenglicol monoetil éter (...)*". Como tal, esta cláusula 1 no se refiere en ningún momento a una cápsula blanda o a una cápsula dura o cualquier otra forma farmacéutica sólida, se refiere es a una composición donde el orlistat se presenta en SOLUCIÓN, materia diferente de la anterioridad D1. Ello para cumplir exactamente con lo que indica el señor examinador, que es ampliamente conocido, que el "orlistat presenta baja

solubilidad en agua” por lo que el objetivo es una composición en SOLUCIÓN para ser administrada en ese mismo estado, en SOLUCIÓN, que por su aroma y sabor desagradable, durante la ingestión una alterativa consecuente es que se ingeste dentro de una cápsula blanda de gelatina, donde los jugos gástricos rompen la capa de barrera y el activo en SOLUCIÓN hace contacto directo en el estómago y donde su inconveniente de insolubilidad en agua se ha superado.

- 2.12. Por otro lado, los excipientes farmacéuticamente aceptables que menciona el documento D1, ninguno solubiliza el orlistat, en su mayoría son compuestos sólidos que sirven como vehículos para sistemas de entrega o composiciones sólidas. Dicha anterioridad no demuestra dentro de su escrito el hecho de solubilizar el orlistat. De hecho afirma en la reivindicación 29 y 30 que:

“29. The compositions according to any of claims 1 to 28 comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients selected from the group consisting of mannitol, lactose, HPMC, talcum, sorbitol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, trimyristine, polyethylenglycol, sucrose ester, polysorbate, polyoxethylenstearate, and dimethicon.

30. The compositions according to any of claims 1 to 29 comprising a sucrose ester and/or lactose as pharmaceutically acceptable excipients.”

- 2.13. Por todo lo anterior, la cláusula 1 si contemplaría el requisito de ALTURA INVENTIVA frente al documento D1, puesto que se refiere es a orlistat en solución y no en forma sólida y no sería un objeto claramente comparativo y que se derive de forma evidente.

- 2.14. Ahora bien, en materia del proceso, el señor examinador se refiere en la invención se mezcla el transcuto[®] (dietilenglicol monoéster) y el ácido graso y finalmente el orlistat, mientras que en D1 se mezclan al mismo tiempo

el orlistat y el ácido graso y el solvente.

2.15. Es cierto. Existe gran diferencia en el proceso dado a que se requieren objetivos distintitos y es que en la presente invención se debe disponer del orlistat disuelto y en solución por lo que se debe disolver por completo, mientras que en la anterioridad D1 no se requiere el orlistat en solución sino simplemente como una mezcla como un COMPLEJO.

2.16. En efecto, en materia del proceso, el fundamento de la publicación D1 es completamente diferente comparada con la presente invención, ya que en ella estipulan una mezcla entre el orlistat y dicho ácido graso para formar un complejo y opcionalmente usan al excipiente farmacéuticamente aceptable como agente transportador (Carrier). Esto se demuestra en la cláusula 34:

"34. A process for preparing a composition according to any of claims 1 to 32, comprising mixing a pharmaceutically active compound as defined in claim 1 with a fatty acid or fatty acid salt or a mixture of a fatty acid and a fatty acid salt, and optionally, or more pharmaceutically acceptable diluents and/or carriers."

Y en el ejemplo 6 que ilustra y comenta:

Example 6: Orlistat/fatty acid/fatty acid salt

Preparation of the fatty acid sodium salt complex:

COMPOSITION V	
sodium laurate	30 mg
lauric acid	30 mg
orlistat	120 mg
(water)	(0.1 ml)

"A complex between sodium laurate and lauric acid is formed, which can be achieved by standard procedures, e. g. intensive mixing the substances at elevated Temperatures (> 40), with or without the addition of solvents (water, ethanol) or drying of the solubilized fatty acid/fatty acid salt mixture. The lauric acid/sodium laurate complex is mixed with orlistat by commonly used equipment until homogeneity is achieved. The composition is dried at 30 C in Vacuum to constant weight. Exposure of the dried mixture to buffer solutions pH < 8 at 37 C (e. g. artificial gastric juice led to the formation of liquid orlistat-fatty acid droplets."

- 2.17. Por el contrario, ²el proceso de la presente invención identifica claramente tres etapas, donde, en la primera de ellas se mezcla el Dietilenglicol monoetil éter o Transcutol HP® con el ácido graso el cual actúa como un cosolvente en dicho proceso, y una vez homogenizada la mezcla entre el solvente y el ácido graso formando una SOLUCIÓN en una tercera etapa o paso se adiciona el Orlistat para ser solubilizado. La anterioridad D1 no evidencia dicha metodología. Durante la primera etapa del proceso objeto de la invención, se mezcla el solvente con ácido graso a diferencia de la anterioridad donde se mezcla primero y en estado sólido el Orlistat con el ácido graso para obtener una mezcla sólida.
- 2.18. Son tan diferentes dichas composiciones, que de la anterioridad D1, es posible obtener TABLETAS, SACHETS, TABLETAS MASTICABLES, CAPSULAS DURAS, etc; mientras que a partir del objeto de la presente invención se obtiene una SOLUCION para ser encapsulada en CÁPSULAS BLANDAS DE GELATINA.
- 2.19. Por lo tanto, el problema técnico a resolver de cada uno son diferentes y sus

procesos, en consecuencia, son diferentes.

2.20. Así las cosas, la cláusula 4 si contemplaría el requisito de ALTURA INVENTIVA frente al documento D1, puesto que se refiere es a un proceso para conformar una composición que comprende el orlistat en solución y no un proceso para conformar una composición en forma SÓLIDA y no sería un objeto claramente comparativo y que se derive de forma evidente. De hecho los pasos o etapas son diferentes como lo evidencia el señor examinador en su escrito.

2.21. Ahora bien, en materia de la presentación farmacéutica tal como una cápsula de gelatina blanda, el señor examinador se refiere a las reivindicaciones 8 y subsiguientes a que:

“la solución se diferencia de D1, en que ésta, usa como solubilizante del orlistat el solvente dietilenglicol monoetil éter, mientras que en la anterioridad utiliza un ácido graso o una sal de ácido graso para solubilizar el orlistat (...)”

2.22. En efecto. Como se ha descrito en la presente solicitud, esta es una de las características importantes objeto de protección. La invención presente se relaciona con un medicamento para tratar la obesidad que muestre una alta actividad y pocos efectos secundarios, de manera que tendrá una mayor velocidad de disolución y consecuentemente una mayor actividad terapéutica.

2.23. Respecto al efecto técnico el examinador se refiere a que no hay evidencia de una ventaja técnica por el hecho de utilizar dietilenglicol monoetil éter en comparación con un ácido graso.

2.24. No es cierto. El hecho de proveer una forma farmacéutica en solución es sabido que comprende una mayor velocidad de disolución y consecuentemente

una mayor actividad terapéutica frente a una presentación en forma sólida. La misma anterioridad D1 referenciada por el señor examinador, define la importancia de solubilizar el orlistat de su formulación SÓLIDA que tiene un compuesto activo con un punto de fusión de $\geq 37^{\circ}\text{C}$, un ácido graso o la sal del ácido graso o sus mezclas, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable y que los dos primeros compuestos muestran una depresión al entrar en contacto con una solución acuosa.

- 2.25. Respecto al problema técnico donde el examinador se refiere a que es una alternativa a las ya conocidas.
- 2.26. No es cierto. La intención de la presente invención comprende el objetivo primordial de mejorar la velocidad de disolución y mejorar consecuentemente la actividad terapéutica por lo que no es alternativa sino una presentación que supera el arte anterior.
- 2.27. El objeto de la presente solicitud es proporcionar una composición farmacéutica en la que el principio activo (Orlistat) se encuentre en solución y aunque dichas composiciones de D1 puedan administrarse en capsulas blandas de gelatina, el principio activo de dicho documento D1 no se encuentra en solución, sino en forma sólida, marcando una diferencia considerable a la hora de la comparación que realiza el señor examinador.
- 2.28. El principio activo orlistat del documento D1, se encuentra en forma sólida, no en solución, pues claramente en el capítulo descriptivo, líneas 16 a la 28 podemos observar que se provee una composición farmacéutica capaz de transformar el principio activo después la ingestión oral de una forma sólida (punto de fusión 37°C) a una forma líquida. En la presente invención se provee una composición farmacéutica donde el principio activo se encuentra en solución (objeto de la invención) como producto terminado antes de la ingestión por parte de un ser humano y no se basa en el punto de fusión del

principio activo, como el documento D1 y utiliza el Transcutol (Dietilenglicol monoetileter) para entregar el principio activo en solución, en cambio el documento D1 utiliza los fluidos gástricos para solubilizar el principio activo que se encuentra en estado sólido a la hora de la ingestión.

2.29. El Documento D1 no entrega el principio activo en solución, pues dicho documento revela que aprovechan el punto de fusión del principio activo orlistat y el pH de algunos fluidos gástricos Ej.: como la saliva. Para que el principio activo se libere una vez entre en contacto con la saliva después de su ingestión. En el caso de nuestra invención el orlistat es solubilizado al entrar en contacto con el transcutol (dietilenglicol monoetileter) excipiente que no es utilizado en el D1, pues las tecnologías empleadas en ambas invenciones son diferentes. Nuestra invención es el resultado de un trabajo arduo de I&D, donde nuestros inventores invierten tiempo y esfuerzos para encontrar una forma de proveer el principio activo Olristat en solución, solucionando un problema técnico que no ha sido resuelto por otros a la fecha de radicación de la presente solicitud de patente.

2.30. Con esto queda claramente demostrado que las tecnologías aplicadas son diferentes aun, cuando ambos principios activos puedan presentarse en la misma forma farmaceutica como es la capsula blanda de gelatina

2.31. Ahora bien, con el ánimo de reiterar la debida aclaración de los términos sobre los cuales se presenta la solicitud de patente, me permito presentarle a usted un nuevo capitulo reivindicatorio, donde se han especificado aún más los términos sobre los cuales se pretende obtener patente, de manera que se pueda considerar como novedosa y con altura inventiva.

2.32. Con lo anterior esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por este despacho y solicitamos se practique un nuevo examen de fondo conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad



Optimum

770
770
Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Andina y en consecuencia sea concedida la presente conforme el nuevo
capítulo reivindicatorio anexo a la presente.

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 3.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 3.2. Artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 3.3. En las demás normas concordantes.

4. ANEXOS.

- 4.1. NUEVAS REIVINDICACIONES.
- 4.2. NUEVO TÍTULO.

AA
177**5. NOTIFICACIONES**

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la carrera 13 N° 11995 Oficina 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

A72
772

PATENTE DE INVENCION

TÍTULO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ORLISTAT EN SOLUCIÓN, SU PROCESO DE CONFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA QUE LA INCLUYE.

A73
773

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende orlistat **CARACTERIZADO PORQUE** el orlistat está presente en solución; solubilizado mediante la combinación con dietilenglicol monoetil éter, donde dicho solvente está presente en una cantidad de 1 a 89% del peso total de la composición en solución, preferiblemente entre una cantidad de 5% a 70% del peso total de la composición en solución.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 **CARACTERIZADA PORQUE** el orlistat en solución está presente en una cantidad entre el 5% a 90% del peso total de la composición en solución, preferiblemente entre 10% y 80% del peso total de la composición en solución.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 **CARACTERIZADA PORQUE** adicionalmente comprende un ácido graso o una de sus sales y está presente en una cantidad entre 10% a 79% del peso total de la composición en solución, preferiblemente, está presente en una cantidad entre 15% a 70% del peso total de la composición en solución.
4. Proceso para preparar la composición farmacéutica que comprende orlistat en solución de las reivindicaciones 1 a 3, donde el proceso está **CARACTERIZADO PORQUE** comprende:
 - i. una primera etapa donde se mezcla el solvente dietilenglicol monoetil éter con el ácido graso o una de sus sales;
 - ii. una segunda etapa donde se homogeniza la mezcla entre el solvente y el ácido graso o una de sus sales para obtener una solución.
 - iii. una tercera etapa donde se adiciona a la mezcla en solución anterior el orlistat para su solubilización.

474
774

5. Una presentación farmacéutica tal como una cápsula de gelatina blanda que comprende orlistat **CARACTERIZADA PORQUE** el orlistat está presente en solución en una cantidad entre el 5% a 90% del peso total de la composición en solución, preferiblemente entre 10% y 80% del peso total de la composición en solución; solubilizado mediante la combinación con dietilenglicol monoetil éter, donde dicho solvente está presente en una cantidad de 1 a 89% del peso total de la composición en solución, preferiblemente entre una cantidad de 5% a 70% del peso total de la composición en solución; y, donde adicionalmente comprende un ácido graso o una de sus sales y está presente en una cantidad entre 10% a 79% del peso total de la composición en solución, y preferiblemente está presente en una cantidad entre 15% a 70% del peso total de la composición en solución.

-/-

D1 175 775

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/098413 A2

(51) International Patent Classification: **A61K 31/365**
47/12, A61P 3/06

(21) International Application Number: PCT/EP02/05958

(22) International Filing Date: 31 May 2002 (31.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01113792.4 6 June 2001 (06.06.2001) EP

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

(81) Designated States (*national*): 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

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, 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, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: **MAEDER, Karsten**, Klarastrasse 67, 79106 Freiburg (DE); **SCHEIBLER, Lukas, Christoph**, Schloessli 7, CH-4302 Augst (CH); **STEFFEN, Hans**, Fischmarkt 36, CH-4410 Liestal (CH).

(74) Agent: **WASCHBUESCH, Klaus**, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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 02/098413 A2

(54) Title: NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical composition. More particularly, the invention relates to a solid pharmaceutical composition comprising a) a solid pharmaceutically active compound which is solid at >37 °C and b) a fatty acid or a fatty acid salt or a mixture of a fatty acid and a fatty acid salt, characterized in that the constituents from a) and b) show a depression of their melting points to ≤37 °C upon contact with an aqueous solution.

~~177~~
776

- 22 -

32. The composition according to claim 31 comprising 1.5 g lactose.
33. The compositions of any of claims 1 to 32 for use in the treatment and prevention of obesity.
- 5 34. A process for preparing a composition according to any of claims 1 to 32, comprising mixing a pharmaceutically active compound as defined in claim 1 with a fatty acid or fatty acid salt or a mixture of a fatty acid and a fatty acid salt, and optionally, or more pharmaceutically acceptable diluents and/or carriers.
- 10 35. Kit for the treatment of obesity, said kit comprising a first component which is a lipase inhibitor and a second component which is a fatty acid or fatty acid salt or a mixture of a fatty acid and a fatty acid salt in a unit dosage form.
36. The use of a composition according to any of claims 1 to 32 in the manufacture of medicaments useful for the treatment and prevention of obesity.
- 15 37. 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, a fatty acid or fatty acid salt or a mixture of a fatty acid and a fatty acid salt as defined in claims 1 to 32.
38. A lipase inhibitor and a fatty acid or fatty acid salt or a mixture of a fatty acid and a fatty acid salt as defined in claims 1 to 32 for the treatment and prevention of obesity.
- 20 39. The invention as hereinbefore described.

A76
777

- 3 -

For example, lipase inhibitor molecules orlistat (tetrahydrolipstatin), or structurally related compounds, e.g. 2-oxy-4H-3,1-benzoxazin-4-ones as described in WO00/40569, or 2-oxo amide triacylglycerol analogues (S. Kotsovolou, A. Chiou, R. Verger, G. Kokotos : Bis-2-oxo amide triacylglycerol analogues: A Novel Class of Potent Human Gastric Lipase Inhibitors . *J. Org. Chem.*, 66, 962-967 (2001)) are molecules that may degrade during storage by different mechanisms. It is well known that degradation velocity depends to a large extent from the physicochemical state of the active compound. In general, drug crystals have higher chemical stability compared to drug molecules in the amorphous or liquid state. Therefore, for good storage stability it is desirable to incorporate drug molecules in the crystalline form into the drug delivery system. It is, however, also well known, that in most cases pharmacactivity is related to physicochemical states with high mobility, e.g. the solubilized or molten molecule. Therefore, from the point of pharmacactivity, the drug molecule must be either given in a solubilized form or transform into a solubilized form within the body.

Both stability and activity aspects have to be considered. Therefore, the development of a drug-crystal loaded carrier which releases a solubilized drug is the most desirable case. This concept is easily realized for water-soluble drugs (e.g. ascorbic acid). However, the in situ transformation of poor water-soluble drugs remains a challenge.

Surprisingly it has been found that fatty acids and/or fatty acid salts transform with pharmaceutically active compounds, preferably lipophilic compounds, into liquid droplets under conditions simulating the physiological environment. A critical role plays the pH-value which transforms a part of the fatty acid salt into the protonated fatty acid. Protonated fatty acids depress the melting point of certain lipophilic pharmaceutically active compounds, e.g. lipase inhibitors like orlistat, and are able to solubilize sufficiently amounts of the pharmaceutically active compound. Due to the eutectic interaction between the compounds, the melting point of both the lipophilic pharmaceutically active compound, e.g. orlistat with a melting point of 43°C and the fatty acid drops below body temperature (<37°C). Therefore, the lipophilic pharmaceutically active compound, e.g. orlistat, and the fatty acid are released in the liquid phase although their (individual) melting points may exceed the body temperature.

Accordingly, the present invention relates to a solid pharmaceutical composition comprising

- a) a solid pharmaceutically active compound which has a melting point $\geq 37^{\circ}\text{C}$ and

778

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05-097540
Clasificación Internacional (IPC): A61K 9/08, A61K 31/16 y A61P 3/06
Concepto Técnico No. 0077

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | | | |
|------|----------------------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| 1.1. | Descripción: | Folios: | 12 a 19 | como se radicó inicialmente |
| 1.2. | Reivindicaciones: | Folios: | 20 a 26 | como se radicó inicialmente |
| | | Folios: | 124 a 129 | modificadas |
| | | Folios: | 143 a 145 | modificadas |
| | | Folios: | 173 a 174 | modificadas |
| 1.3 | Oposiciones: | Folios: | 32 a 52 y 63 a 75 Tecnoquímicas S.A. | |
| 1.4 | Respuesta del solicitante: | A Oposición | Folios: | 77 a 83 |
| | | A Primer Art. 45 | Folios: | 105 a 129 |
| | | A Segundo Art. 45 | Folios: | 134 a 145 |
| | | A Tercer Art. 45 | Folios: | 157 a 174 |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud:

"COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE ORLISTAT EN SOLUCION, SU PROCESO DE CONFORMACION Y PRESENTACION FARMACEUTICA QUE LA INCLUYE". Titulo modificado folio 158.

El objeto de la solicitud de la presente invención consiste en:

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una composición farmacéutica, que incluya un inhibidor de lipasa tal como el Orlistat en solución.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio presenta una composición farmacéutica (cápsula de gelatina blanda), un proceso para prepararla y su presentación farmacéutica.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la

3. Oposición presentada

3.1 Argumentos del Opositor Tecnoquímicas S.A. (Folios 32 a 52; del 25-12-2005):

El opositor argumenta que la presente solicitud carece de Novedad y Nivel Inventivo porque:

- ✓ El principio activo Orlistat pertenece al estado del arte; ya que se conoce desde 1985, en composiciones de administración oral en forma de tabletas, grageas, cápsulas, solución, emulsión o suspensión. Por tanto carece de novedad y nivel inventivo las formas de unidades de dosificación orales en cápsulas de gelatina blanda que contengan Orlistat como principio activo; como se muestra en el documento de patente US 4,598,089.
- ✓ Es bien sabido en el ámbito farmacéutico, que la etapa de preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la forma y la composición más adecuada para el principio activo deseado; así mismo se tienen en cuenta parámetros investigados de forma rutinaria, como son: polimorfos presentes, estabilidad de cada uno, tamaños de partícula, rangos de estabilidad térmica, solubilidades, método de preparación de cada forma, entre otros. Por tanto es obvio para una persona medianamente versada en la materia, la existencia de la formulación o una composición en forma de solución del Orlistat.
- ✓ En cuanto a la presencia de por lo menos un ácido graso o una sal del mismo y un solvente farmacéuticamente aceptable, es importante resaltar en este punto, que el empleo de excipientes farmacéuticos con características especiales, no presenta un avance sorprendente que muestre ventajas frente a lo ya revelado en el estado del arte, para esta formulación.
- ✓ El documento WO 01/19378, revela en su primera reivindicación, una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor de lipasa y al menos un ester de ácido graso de polioles. En el ejemplo 6 de éste documento, se describen cápsulas de gelatina dura que comprende Orlistat, ésteres grasos y un solvente farmacéuticamente adecuado. Por lo anterior se concluye una vez más, que la composición de la presente solicitud ya había sido anticipada.

3.2 Ratificación y sustentación de los Argumentos del Opositor Tecnoquímicas S.A. (folios 63 a 75; del 27-03-2007):

El opositor ratifica y sustenta lo anteriormente expuesto; para que se niegue el beneficio patentario para la totalidad de las reivindicaciones contenidas en el expediente en referencia; en donde se ha explicado la carencia de Novedad y Nivel Inventivo.

3.3 Respuesta del solicitante a lo argumentado por el Opositor (folios 77 a 83; del 18-07-2007):

"Que la solicitud colombiana 05097540 tiene por objeto se refiere a formulaciones en solución que contiene un inhibidor de lipasa y procesos para su fabricación. Adicionalmente, la invención se relaciona con una presentación farmacéutica tal como cápsula de gelatina blanda que incluye dicha composición. ..." Por tanto y teniendo en cuenta las observaciones del Señor opositor, nuestro objetivo principal no es proteger la molécula de Orlistat.

Nuestro objetivo principal es una combinación de Orlistat junto con un ácido graso y un solvente en solución para conformar una presentación farmacéutica en cápsula blanda y el procedimiento para obtener la misma.

Que de acuerdo con el documento US 4,598,089 de 1986, este:

- No revela una combinación de Orlistat con un ácido graso
- Tampoco revela que dicha combinación se presente como una SOLUCION ENCAPSULADA
- Hace referencia al ejemplo A como relevante; aquí no se hace referencia a Orlistat sino a Lipstatin, siendo este el precursor del Orlistat

Y que de acuerdo con el documento WO 01/19378, este:

- Revela al menos un inhibidor de lipasa y al menos un ester del ácido graso de polioles; refiriéndose en éste a cápsulas duras; no a una presentación en solución contenida en cápsula blanda de gelatina

Por tanto el solicitante rebate lo anterior, aduciendo que el Orlistat en solución dentro de la cápsula blanda de gelatina, y que debido a dicha presentación en solución, el activo como tal presenta mayor afinidad dentro del tracto digestivo representando un avance cuantitativo y cualitativo frente al arte anterior. Como tal, la presente invención permite que el Orlistat sea más biodisponible por encontrarse en solución por lo tanto, responde con mayor afinidad dentro del tracto gastrointestinal.

Como bien lo indica la descripción de la presente invención, los medicamentos de la técnica anterior que incluyen el Orlistat, son proporcionados en medios no solubles, tal como en dispersión o cápsula dura; de ésta manera el Orlistat exhibe baja solubilidad y baja velocidad de disolución en los medios biológicos. De acuerdo a lo anterior, solo cierto porcentaje de fármaco es disuelto en el organismo exhibiendo en muchos casos una limitada actividad terapéutica.

Por consiguiente, un primer objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica en solución, que incluya un inhibidor de lipasa tal como el Orlistat, de manera que al proporcionar éste en solución, éste tendrá una mayor velocidad de disolución y consecuentemente una mayor actividad terapéutica, aumentando consecuentemente su biodisponibilidad.

3.4 Consideraciones sobre la Oposición:

En consideración a los documentos y argumentos presentados tanto por la sociedad opositora como por la solicitante, esta Superintendencia considera fundada la oposición en cuanto a la falta nivel inventivo de la materia

4. Determinación del Estado de la Técnica

Fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud nacional: Agosto 27 de 2005

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultó las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud;

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 02/098413	NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION	Diciembre 12 de 2002

D1, se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de lipasa que es Orlistat en solución; la cual viene como forma farmacéutica sólida en cápsulas de gelatina blanda y ácidos grasos y/o sales de los mismos, su proceso de preparación y sus composiciones farmacéuticas (folios: 148(resumen), 96(líneas 20-33) y 97(líneas7-10)).

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo18 D486)

- Reivindicación 1: Composición farmacéutica
- Reivindicación 4: Proceso preparación composición farmacéutica

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 05-097540	D1= WO 02/098413
Composición farmacéutica que comprende Orlistat, caracterizada porque: Orlistat en solución, solubilizado mediante la combinación con dietilenglicol monoetil éter	Composición farmacéutica , caracterizada porque comprende: Orlistat en solución, solubilizado mediante la combinación con un ácido graso Folio 149 (líneas 19-25)
Proceso para preparar una composición farmacéutica de Orlistat en solución, el cual comprende mezclar: 1. Solvente dietilenglicol monoetil éter con el ácido graso y sus sales 2. Homogenizar la mezcla anterior 3. Adicionar a la mezcla anterior el Orlistat para solubilizar	Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar: 1. Inhibidor de lipasa Orlistat 2. Y uno o más diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, entre los que se encuentran los solventes orgánicos 3. Con un ácido graso o una sal del ácido graso Folios: 93 (líneas 5-6), 96 (líneas 9, 27-33), 97 (líneas 7-10) y 177 (reivindicación 34)
Presentación farmacéutica como cápsula de gelatina blanda	Composiciones orales convencionales, cápsulas de gelatina blanda

Composición farmacéutica (Reivindicación 1):

El estado de la técnica más cercano es D1, ya que divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de lipasa que es Orlistat en solución; la cual viene como forma farmacéutica sólida en cápsulas de gelatina blanda y ácidos grasos y/o sales de los mismos, su proceso de preparación y sus composiciones farmacéuticas (folios: 148(resumen), 96(líneas 20-33) y 97(líneas7-10)).

La solicitud se diferencia de D1, en que esta además del solubilizante (ácido graso), usa como solubilizante del Orlistat el solvente dietilenglicol monoetil éter; mientras que en la anterioridad utiliza un ácido graso o una sal de ácido graso para solubilizar el Orlistat (Folio 149(líneas 19-25)).

El hecho de incluir el solvente dietilenglicol monoetil éter en las composiciones farmacéuticas (cápsulas de gelatina blanda, folio 96(líneas 27-33)) de Orlistat en D1, causa que la solubilización del Orlistat se realice más rápido.

Así el Problema Técnico Objetivo era "proporcionar una composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda), que incluya un inhibidor de lipasa tal como el Orlistat en solución; y que muestre una alta actividad y pocos efectos secundarios; alternativa a la ya divulgada".

Además en ausencia de datos comparativos con la composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda) de D1, la solicitud tal como se evidencia es obvia, porque el experto en la materia enfrentado al problema de "proporcionar una composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda), que incluya un inhibidor de lipasa tal como el Orlistat en solución; y que muestre una alta actividad y pocos efectos secundarios; alternativa a la ya divulgada", incluiría el solvente dietilenglicol monoetil éter dentro de las composiciones farmacéuticas de D1, logrando de esta manera la composición objeto de la solicitud.

Como resultado del análisis anterior, se concluye que las reivindicaciones 1- 3 no tienen Nivel Inventivo y en consecuencia la composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda) obtenida, reivindicación 5, tampoco tiene Nivel Inventivo.

Proceso para preparar una composición farmacéutica de Orlistat en solución (Reivindicación 4):

El estado de la técnica más cercano es D1, ya que divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de lipasa que es Orlistat en solución; la cual viene como forma farmacéutica sólida en cápsulas de gelatina blanda y ácidos grasos y/o sales de los mismos, su proceso de preparación y sus composiciones farmacéuticas (folios: 148(resumen), 96(líneas 20-33) y 97(líneas7-10)).

La solicitud se diferencia de D1, en que ésta, realiza la mezcla de los solventes (dietilenglicol monoetil éter y ácido graso o una sal de ácido graso) primero y finalmente a la mezcla se le adiciona el principio activo Orlistat para ser solubilizado; mientras que en la anterioridad la mezcla se realiza mezclando el Orlistat, el solvente (no específico) y el ácido graso o una sal de

El hecho de realizar la mezcla, primero de los solventes (incluyendo el dietilenglicol monoetil éter y ácido graso o una sal de ácido graso) y finalmente adicionar el Orlistat para ser solubilizado en D1, se obtiene una composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda).

Así el Problema Técnico Objetivo era "proporcionar un proceso para obtener una composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda), que incluya un inhibidor de lipasa tal como el Orlistat en solución; y que muestre una alta actividad y pocos efectos secundarios; alternativa a la ya divulgada".

Además en ausencia de datos comparativos del proceso para obtener la composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda) de D1, la solicitud tal como se evidencia es obvia, porque el experto en la materia enfrentado al problema de "proporcionar un proceso para obtener una composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda), que incluya un inhibidor de lipasa tal como el Orlistat en solución; y que muestre una alta actividad y pocos efectos secundarios; alternativa a la ya divulgada", incluiría el solvente dietilenglicol monoetil-éter dentro de las composiciones farmacéuticas de D1 (puesto que se conoce que el Orlistat presenta baja solubilidad en agua, por lo tanto es algo que se deriva de manera evidente del estado de la técnica, el uso de solventes para disolver y/o ayudar a disolver el Orlistat) y mezclaría los solventes (dietilenglicol monoetil éter y ácido graso o una sal de ácido graso) primero y finalmente adicionaría el Orlistat para ser solubilizado, logrando de esta manera el proceso para realizar la composición farmacéutica objeto de la solicitud.

Como resultado del análisis anterior, se concluye que la reivindicación 4 no tiene Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En folios 157 a 174, el solicitante da respuesta al concepto técnico No. 3947:

(1) En relación con el título de la solicitud, el solicitante lo reemplaza, y ahora es:

"COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE ORLISTAT EN SOLUCION, SU PROCESO DE CONFORMACION Y PRESENTACION FARMACEUTICA QUE LA INCLUYE".

SIC: Se acepta el nuevo título (folio 158).

(2) En relación con el capítulo reivindicatorio evaluado, realiza cambios respecto a las objeciones presentadas en el concepto técnico anterior.

SIC: Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (folios 173-174)

Análisis de Patentabilidad:

Al respecto el solicitante realiza un análisis detallado del Análisis de Nivel Inventivo realizada por esta oficina a la solicitud y específicamente al capítulo

del capítulo reivindicatorio ya mencionado, con el documento D1 (WO 02/09843). Y dice:

- (3) Que la diferencia con D1, la cual es que la solicitud usa como solubilizante el dietilenglicol monoetil éter, *"es una de las características básicas de novedad y altura inventiva de la presente invención, dado que el objeto según se evidencia dentro del escrito descriptivo, en el ítem del objeto de la invención, el interés del inventor es (...)"*

"proporcionar una composición farmacéutica en solución, que incluya un inhibidor de lipasa tal como el Orlistat. Al proporcionar el Orlistat en solución, este tendrá una mayor velocidad de disolución y consecuentemente una mayor actividad terapéutica (...),"

SIC: Como ya es conocido por la persona versada en el arte, que las composiciones farmacéuticas son formas medicamentosas, las cuales son el producto de la transformación de un principio activo a través de procedimientos farmacotécnicos, a fin de darle características físicas y morfológicas particulares que faciliten su administración y acción farmacológica. Las mismas se clasifican según su estado físico, como son: líquidos, sólidos y semisólidos; dentro de las sólidas se encuentran las cápsulas de gelatina blanda.

Por lo anterior, el objeto de la solicitud no es proporcionar una composición farmacéutica en solución, ya que al estar el Orlistat en solución dentro de una cápsula de gelatina blanda, no le confiere la característica de una *"composición farmacéutica en solución"*; además ya se conoce en el estado del arte que:

- ✓ Las cápsulas de gelatina blanda son una forma de dosificación sólida constituida por un líquido o un semisólido protegido por una cubierta externa elástica herméticamente sellada. Son formadas, dosificadas y selladas en una operación continua, preferentemente por un proceso rotatorio
- ✓ El Orlistat es una molécula que tiende a degradarse en el almacenamiento y en gran medida depende del estado fisicoquímico del compuesto.
- ✓ En la mayoría de los casos, que la farmacoactividad se relaciona con los estados fisicoquímicos de alta movilidad (molécula solubilizada o fundida); por lo tanto desde esta perspectiva la molécula de Orlistat debe administrarse en forma solubilizada o transformarse en esa forma dentro del cuerpo.
- ✓ Sumado a esto, D1 proporciona composiciones farmacéuticas que son capaces de transformar el Orlistat de sólido a líquido al ser ingerido, y se menciona en el folio 96 de D1, "... Las composiciones de la presente invención puede administrarse en humanos en composiciones orales convencionales, tales como (...), cápsulas de gelatina blanda (...)" ; por tanto la solicitud en estudio también corresponde a una composición farmacéutica sólida.

- (4) *"Respecto al efecto técnico el examinador se refiere a que no hay evidencia de una ventaja técnica por el hecho de utilizar dietilenglicol monoetil éter en comparación con un ácido graso"*

"No es cierto. El hecho de proveer una composición farmacéutica en solución es sabido que comprende una mayor velocidad de disolución y consecuentemente una mayor actividad terapéutica frente a una composición en forma sólida"

SIC: es cierto, que una composición farmacéutica en solución comprende una mayor velocidad de disolución y consecuentemente una mayor actividad terapéutica frente a una composición en forma sólida; por lo mismo en el análisis de patentabilidad realizado (ver punto 5 de éste concepto) se dice que: el hecho de incluir el solvente dietilenglicol monoetil éter en las composiciones farmacéuticas (cápsulas de gelatina blanda, folio 96(líneas 27-33)) de Orlistat en D1, causa que la solubilización del Orlistat se realice más rápido, referido esto al principio activo, no a su forma farmacéutica.

Como se menciona antes y se conoce en el estado del arte; las cápsulas de gelatina blanda son una forma de dosificación sólida constituida por un líquido (en este caso Orlistat en solución) o un semisólido protegido por una cubierta externa elástica herméticamente sellada. También es conocido en el estado del arte, que las ventajas de la forma farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda) son: que mejoran la biodisponibilidad y presentan una rápida acción.

- (5) *"Se evidencia en el documento D1 que la composición farmacéutica contiene los principios activos en forma SÓLIDA que se solubilizan a una temperatura determinada dentro del organismo donde la solubilidad de dicho principio activo esta en función de la interacción eutéctica entre el principio activo lipofílico ORLISTAT y el ácido graso"*

SIC: Es cierto que D1 enseña que la composición farmacéutica contiene los principios activos en forma sólida; también enseña que la entrega del principio activo en el sitio de acción se hace en forma líquida; esto debido a que los ácidos grasos y/o sales a un pH determinado transforma la parte de la sal del ácido graso, en ácido graso protonado, los cuales disminuyen el punto de fusión de compuestos lipofílicos farmacéuticamente activos (Orlistat), y son capaces de solubilizarlo debido a la interacción eutéctica de los compuestos (Folio 176, líneas 19-30) por lo tanto el Orlistat como el ácido graso se liberan en forma líquida; es decir estando el Orlistat en solución de igual manera que el de la solicitud.

- (6) *"El examinador refiere a que el problema técnico es proveer una composición alternativa en SOLUCION como la de D1 que son composiciones farmacéuticas que tienen el Orlistat en solución"*

"No es cierto. La presente invención no es alternativa pues la intención es mejorar la velocidad de disolución y mejorar consecuentemente la actividad terapéutica por lo que no es alternativa sino una presentación que supera el arte anterior".

SIC: El Problema Técnico Objetivo de la solicitud es "proporcionar una

actividad y pocos efectos secundarios; alternativa a la ya divulgada"; como se dice el en análisis de patentabilidad realizado en este concepto (ver punto 5); y esto es cierto ya que D1 enseña que la composición farmacéutica contiene los principios activos en forma sólida; también enseña que la entrega del principio activo en el sitio de acción se hace en forma líquida (como se explico en punto anterior); por lo tanto el Orlistat como el ácido graso se liberan en forma líquida; es decir estando el Orlistat en solución de igual manera que el de la solicitud.

Siendo en el estado del arte conocido, que la velocidad de disolución es la capacidad de una sustancia en disolverse para mejorar su actividad terapéutica el Orlistat de la solicitud se solubiliza con dietilenglicol monoetil éter y ácido graso o una sal de ácido graso y el Orlistat de D1 se solubiliza por el efecto que genera el ácido graso protonado en su punto de fusión; por lo anterior si es alternativa la composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda) de la solicitud, en relación a la composición farmacéutica sólida (cápsula de gelatina blanda) ya divulgada por D1 (folio 96 (líneas 27-29)).

(7) *"El proceso de la presente invención identifica claramente tres etapas, donde, en la primera de ellas se mezcla el dietilenglicol monoetil éter o transcuto[®] con el ácido graso el cual actúa como un cosolvente en dicho proceso, y una vez homogenizada la mezcla entre el solvente y el ácido graso formando una SOLUCIÓN en una tercera etapa o paso se adiciona el Orlistat para ser solubilizado. La anterioridad D1 no evidencia dicha metodología".*

SIC: Tanto la solicitud como D1 (folio 97 (líneas 7-10) se identifican claramente tres etapas que se basan en mezclar; ya que como se conoce en el arte, dentro de los pasos en la fabricación de las cápsulas de gelatina blanda se sabe que en el punto de fabricación del material de llenado, en una marmita se mezclan y homogenizan todos los componentes; por lo tanto la metodología utilizada es la misma.

En el capítulo reivindicatorio evaluado (folios 173 a 174), la solicitud en estudio dice "mezclar" y D1= WO 02/098413 dice: "mezclar (folios 96 (líneas 27-29) y 97 (líneas 7-10); por lo anterior se verifica que los procesos de preparación son los que cualquier experto en el arte conoce y son de su diaria práctica.

7. Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-5 (folios 173 y 174).

Bogotá, D.C.