

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-110534- -00011-0000

Fecha: 2013-06-26 16:18:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
"COMPOSICION FARMACEUTICA QUE
COMPRENDE RACETAM Y CARNITINA Y
PROCESO PARA SU PREPARACION"

EXPEDIENTE No. : 10-110534

CODIGO : 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.**, existente y organizada conforme a las leyes de Brasil, con domicilio en la ciudad de Sao Paulo, Brasil, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 1933, notificado por fijación en lista de fecha 12 de febrero de 2013 (cuya prórroga se solicitó el 3 de mayo de 2013), para ello me permito manifestar y anexar lo siguiente:

1. MANIFESTO

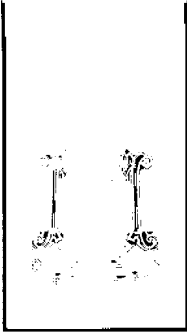
1.1 Título de la Invención

De acuerdo con el contenido del Oficio No. 1933, el título de la solicitud no corresponde con la invención toda vez que hace referencia a una composición que incluye como primer elemento un grupo farmacológico denominado racetam que comprende diferentes moléculas con un núcleo pirrolifina y el objeto de la invención corresponde a una composición que comprende piracetam, L-carnitina y una estatina.

En procura de superar esta objeción, el solicitante somete a la consideración de ese Despacho un nuevo título para la solicitud, que es el siguiente: *"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACION DE PIRACETAM Y L-CARNITINA"*

1.2 Claridad de las reivindicaciones

Calle 93B No. 12-48 P. 4 • Bogotá D.C., 1100221 Colombia
Tel: (571) 601 9660 - 621 5810 • Fax: (571) 611 4209 - 635 1914
e-mail: tum@turnnet.com • Website: www.turnnet.com



- 1.2.1 El oficio en comento establece que las reivindicaciones 1 a 9 no son claras porque no definen claramente los elementos esenciales que componen el vehículo de la formulación ni las proporciones de los mismos.

Sumado a lo anterior, se objeta la claridad de las reivindicaciones 2 y 4 a 9 porque el examinador considera que ellas no están sustentadas en la descripción, pues los ejemplos 4 a 7, relativos a la composición cuali-cuantitativa se encuentran limitados a formulaciones de tipo tableta, cápsula, suspensión inyectable y solución oral que comprende como agentes activos piracetam y L-carnitina, esto es inconsistente con el objeto reclamado y lo divulgado pues los ensayos de actividad sustentan la combinación de tres elementos pero solo para el caso de piracetam, L-carnitina y estatinas elegidas entre simvastatina, pravastatina y lovastatina.

En primer lugar, el solicitante presenta nuevo capítulo reivindicatorio para superar objeción y dar mayor claridad al alcance de la protección, en el se han realizado los siguientes cambios:

- La reivindicación 1: Fue modificada mediante la incorporación de la materia reivindicada en la antigua reivindicación 3, esto para dar mayor claridad al alcance de la protección.
- La reivindicación 3: Fue eliminada, ya que su contenido fue incorporado a la actual reivindicación 1.
- Las reivindicaciones 2, 4 y 5: Fueron excluidas del capítulo reivindicatorio para dar mayor claridad al alcance de la protección.
- La reivindicación 6: Fue modificada para dar mayor claridad al alcance de la protección.
- Las reivindicaciones 7 a 9: Fueron reenumeradas de acuerdo con las modificaciones presentadas.
- Las reivindicaciones 10 a 13: Fueron eliminadas para cumplir con las leyes vigentes que no acepten las reivindicaciones de uso.
- La reivindicación 14: Fue modificada de acuerdo con la actual reivindicación 1.

Considerando la información anterior, el solicitante se permite afirmar que no se incluyó materia adicional que amplíe el alcance de la divulgación original y que todas las modificaciones se basan en la materia inicialmente contenido en la descripción y las reivindicaciones.

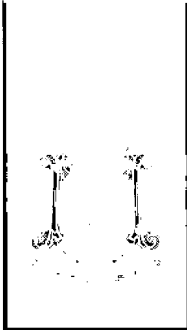


Adicional a las modificaciones realizadas, de manera respetuosa se le recuerda al examinador que la *“GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”* en el numeral 2.6.1, que se refiere al contenido de las reivindicaciones, indica que *“Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Las características técnicas esenciales son las que definen la invención, las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención.”*

Complementado esta información el numeral 2.6.4.1, relativo a las reivindicaciones independientes, señala: *“Una Reivindicación Independiente es la que contiene todas las características esenciales de la invención y es autosuficiente... Si bien la reivindicación independiente debe especificar todas las características esenciales necesarias para definir la invención, no es necesario que mencione las características que estén implícitas. Por ejemplo: ...Si la Reivindicación se refiere a “composición caracterizada porque contiene X” (siendo X nuevo e inventivo) no necesita mencionar la presencia de los excipientes.”* (Subrayado fuera de texto)

En este mismo contexto, el numeral 2.6.5.4, titulado *“Características esenciales”*, menciona que *“Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, el examinador las debe extraer para efectos del estudio de comparación con el estado de la técnica. Así entonces, las características técnicas esenciales son las que definen la invención, las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención. Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales.*

- *Características técnicas estructurales: Las características que definen la invención son las características estructurales. Por ejemplo: los elementos que conforman una máquina, la forma de una pieza, la estructura química, etc. En los sectores de química y farmacia, los elementos que conforman las invenciones son:*



Composiciones	Compuestos	Polimorfos	Fórmulas Markush	Combinaciones
Compuesto activo	Fórmula estructural y definición de sus sustituyentes	Patrón de Difracción de Rayos X en polvo (mínimo 20 picos)	Fórmula estructural y definición de sus sustituyentes	Compuestos activos
excipientes	ó nombre IUPAC			excipientes
proporciones				proporciones
cualidades de los excipientes				cualidades de los excipientes
				Fórmula estructural y definición de sus sustituyentes
				ó nombre IUPAC

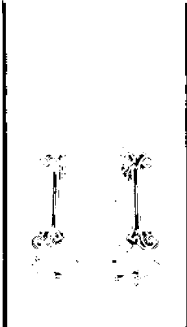
Nota: Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales.” (Subrayado fuera de texto)

Considerando la información anterior y dado que la característica técnica esencial de la composición es la combinación de Piracetam:L-carnitina que se encuentra en el rango de 1:1 a 1:10, el requerimiento de incluir la información relativa al vehículo de la composición no resulta ni acertado ni pertinente.

1.2.2 Finalmente, el examinador recuerda al solicitante que cualquier elemento de la formulación debe citarse en términos de sus denominación común y no se pueden incluir categorías estructurales, farmacoterapéuticas o mecanismos de acción para definir los componentes de la misma, tal como ocurre en las reivindicaciones 2 a 9, en donde se define el agente como hipocolesterolémico en la forma de estatinas.

En relación con esta objeción, el solicitante se permite aclarar que si bien es cierto que menciona la palabra estatinas, cuando dicho término es incluido en las reivindicaciones se precisa de manera exacta la denominación común de la estatina que hace parte del alcance de la invención.

1.2.3 Según la acción oficial en comento, la descripción tampoco es clara pues los ensayos que soportan la actividad terapéutica de las combinaciones de piracetam y L-carnitina sobre las alteraciones en la permeabilidad de la membrana mitocondrial (MPT), es indispensable administrar una estatina para evidenciar el efecto terapéutico. Sin embargo, las modalidades divulgadas en la descripción sólo incluyen la combinación de piracetam y L-carnitina. Por lo tanto, el examinador considera que la descripción presenta una falta de coherencia en la invención y sugiere hacer cambios a la misma.



En procura de superar este requerimiento, el solicitante presenta nuevas páginas 17 y 19 donde en la página 17, apartado 9, el solicitante ha identificado un error en la palabra "Luracetam" debe corregirse para "Imuracetam". En la página 19, líneas 9 y 11 se identificó un error en la descripción de las proporciones y racetam carnitina y deben ser corregidos para racetam: carnitina 1:01-1:10. Esta corrección se basa en ejemplos de formulaciones descritas en los Ejemplos 4, 5, 6 y 7. Por lo tanto, la reivindicación 1 ya incluye la corrección de proporciones.

Igualmente, en procura de aclarar las dudas del examinador, respetuosamente el solicitante afirma que los inventores de esta solicitud han encontrado que el uso de la combinación de L-carnitina y piracetam presenta, sorpresivamente, un efecto sinérgico sobre la protección de las mitocondrias.

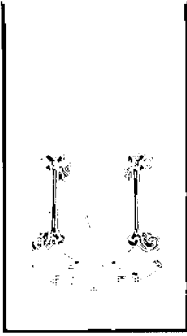
La mencionada combinación y su sinergismo en la protección de las mitocondrias no habían sido descritos ni revelados en ningún de los documentos de la técnica anterior citados por el examinador. Por lo tanto, un técnico experto en la materia no tendría ninguna motivación para probar una combinación que solo tiene L-carnitina y Piracetam para la prevención de daños a la mitocondria, ni habría podido deducir que esta combinación tendría un efecto sinérgico en la protección de la mitocondria.

En este sentido, el solicitante desea resaltar que el efecto sinérgico descrito en la presente invención es de gran interés ya que se pueden utilizar dosis más pequeñas para lograr el mismo efecto, lo que permite minimizar los efectos colaterales.

Para una mejor comprensión del efecto sinérgico observado en la combinación de piracetam y L-carnitina, el solicitante presenta adjunto a este memorial unos ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS, que contiene información sobre la combinación de la presente invención, para la mejor comprensión de la presente invención.

1.3 Novedad y nivel inventivo de las reivindicaciones

- 1.3.1 En primer lugar el solicitante desea hacer énfasis en que el nuevo capítulo reivindicatorio limita el alcance de la solicitud a: *"Una composición farmacéutica caracterizada porque **consiste de** una combinación de:*
- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;*
 - (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de L-carnitina; y*
 - (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;*
- en que la proporción Piracetam:L-carnitina se encuentra en el rango de 1:1 a 1:10."*



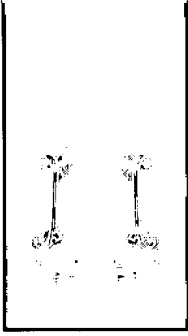
En vista de las modificaciones realizadas, se hace necesario señalar que la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” en el numeral 2.6.5.2, relativo a “Reivindicaciones de tipo abierto y cerrado”, precisa: “Cuando el examinador evalúe la novedad o el nivel inventivo, deberá tener en cuenta el tipo de expresión de transición (por ejemplo: “consistente en”, “que comprende”, “caracterizado por” o “consistente esencialmente en”) que se utilice en las reivindicaciones. Lo anterior, dado que el objeto de la búsqueda depende del tipo de expresión utilizada.

- Cuando una reivindicación comprenda una expresión de transición de tipo “cerrado”, el examinador interpretará que los productos o procedimientos tan sólo comprenden los elementos expuestos en la reivindicación. Así, si una reivindicación trata de “un producto consistente únicamente en A, B y C”, el examinador interpretará que el producto tan sólo comprende los elementos A, B y C; de manera que un producto del estado de la técnica que tiene A, B, C y D o cualquier otro elemento no anula la novedad, y por tanto, la considerará nueva.”

Partiendo de los lineamientos indicados en la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”, es claro que la invención ahora reclamada es novedosa e inventiva pues ella se refiere a combinaciones que tienen como únicos compuestos activos Piracetam y L-carnitina.

1.3.2 El documento US 5,977,162 (en adelante D1), titulado “Therapeutic treatment for auditory function” da a conocer una composición en forma líquida o un comprimido que comprende piracetam en el rango de 100-800 mg, preferiblemente 300 mg, y al menos dos componentes en cantidades sinérgicamente efectivas seleccionados de ácido lipoico, acetil-L -carnitina, coenzima Q-10 y el glutatión, donde la acetil L-carnitina se encuentra en un rango entre 10mg y 1000 mg. Dicho suplemento dietético mejora la función celular mediante el aumento de la producción de energía mitocondrial en los deportistas, las personas sedentarias y los pacientes con trastornos cognitivos, tales como la demencia y el potencial de la enfermedad de Alzheimer. Considerando la información del documento D1, según el Examinador afirma que esta solicitud carece de novedad y actividad inventiva.

Dada la actual modificación del capítulo reivindicatorio, el solicitante argumenta que este documento ya no puede ser considerado una anterioridad para la presente solicitud de patente, toda vez que el documento D1 se refiere únicamente a la utilización del uso de una combinación de ácido alfa-lipoico y acetil- L-carnitina. Además, las pruebas de sensibilidad auditiva realizadas, evidencia que la acetil L-carnitina no tuvo ningún efecto en 3 kHz, mientras que el ácido alfa-lipóico mostró un efecto sólo en 3 kHz.



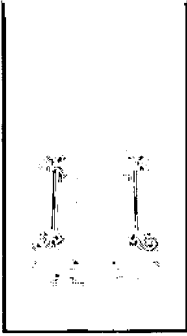
A partir de estos resultados, los autores del artículo sugieren un efecto sinérgico entre todos los ingredientes activos descritos, especialmente entre la asociación de ácido alfa-lipoico y acetil-L-carnitina. Cabe señalar, sin embargo, que en ningún momento realizaron pruebas en que los ingredientes activos se administran conjuntamente, ni tampoco fueron administrados/ni probados otros ingredientes activos diferentes de ácido alfa-lipóico y acetil-L-carnitina.

Según la definición dada en el diccionario médico Merriam-Webster, el sinergismo se entiende como: *"La interacción de agentes discretos (tales como fármacos) de tal manera que el efecto total es mayor que la suma de los efectos individuales"*

A pesar que D1 menciona el piracetam, entre otros compuestos activos, como un posible medicamento para la combinación, dicho documento no proporciona ningún ejemplo que demuestran un efecto sumatorio o sinérgico asociado con la combinación de piracetam y acetil L-carnitina. El uso del piracetam es meramente opcional, ya que la esencia de la invención divulgada en el documento D1 es la combinación de ácido lipóico y acetil-L-carnitina. Además, el capítulo reivindicatorio del documento D1 reclama únicamente una composición que comprende como componentes el ácido lipóico, la acetil-L-carnitina, la coenzima Q10 y glutatión.

De esta forma, sobre la base de las pruebas realizadas y descritas en el documento D1, el solicitante ha encontrado que no existen datos que demuestran un efecto sinérgico entre los principios activos que caracterizan la invención divulgada en dicho documento, y mucho menos, un efecto sinérgico entre piracetam y la L-carnitina, que son la esencia de la presente solicitud de patente.

Además, un experto en la técnica no sería capaz de predecir el efecto sinérgico presentado por esta combinación, que se puede ver en los Ejemplos 2, 3 y 4 de la presente solicitud. En los Ejemplos 2, 3 y 4, que se refieren respectivamente a las figuras 2, 3 y 4, podemos verificar que el uso combinado de L-carnitina y Piracetam (línea E) presentan un efecto protector sobre las mitocondrias mucho más alto que el alcanzado cuando se aplica sólo piracetam (línea D) o cuando se utiliza únicamente L-carnitina (línea C). Por lo tanto, se puede observar que no sería obvio para un experto en la técnica que la combinación de L-carnitina y piracetam resultase en un efecto sinérgico. Así mismo, no sería posible, basándose en el documento D1, suponer que la combinación de la presente invención tendría un resultado muy cercano al que se reporta para el grupo control, donde no se aplicó ningún compuesto agresor, en este caso, una estatina (líneas A, F, G y H).



Por lo tanto, el documento D1 no anticipa ni da a conocer la invención descrita en esta solicitud de patente y no debe ser tenido en cuenta por el examinador.

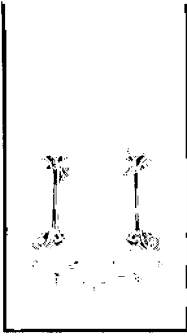
1.3.3 El documento US 6.245.800, en adelante D2, se dirige a un *"Método para prevenir o tratar los efectos tóxicos inducidos por las estatinas utilizando la L-carnitina o alcanoil-L-carnitina"*. Específicamente, el documento D2 describe un método para prevenir los efectos adversos o la toxicidad inducida por el tratamiento con una estatina, que se caracteriza porque comprende la administración coordinada de una cantidad de desintoxicación de L-carnitina o un derivado alcanoil lineal o ramificado, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable y una estatina seleccionada del grupo que comprende: lovastatina, sinvastatina, provastatina y fluvastatina, en una cantidad mayor a 20 mg/ día. Basándose en la información del documento D2, el Examinador afirma que esta solicitud carece de actividad inventiva.

Respetuosamente el solicitante hace énfasis en el hecho que el D2 documento da a conocer sólo el uso de L-carnitina en la prevención y el tratamiento de los efectos tóxicos o secundarios inducidos por las estatinas. Sin embargo, D2 en ningún momento revela sinergias identificadas entre la combinación de L-carnitina y piracetam.

Por lo tanto, un experto en la técnica no sería capaz de predecir el **efecto sinérgico** presentado por la combinación reivindicada, el cual puede ser verificado en los Ejemplos 2, 3 y 4 de esta solicitud de patente. En los Ejemplos 2, 3 y 4, que corresponden respectivamente a las figuras 2, 3 y 4, se puede observar que el uso combinado de L-carnitina y Piracetam (línea E) tenía un efecto protector sobre las mitocondrias mucho más elevado que la aplicación en forma aislada de piracetam (línea D) o del uso de sólo L-carnitina (línea C). Por lo tanto, se puede observar que no sería obvio para un experto en la técnica que la combinación de L-carnitina y Piracetam diera lugar a un **efecto sinérgico**. Así mismo, no sería posible, basándose en el documento D2, suponer que la combinación de la presente invención tendría un resultado muy cercano al que se reporta para el grupo control, donde no se aplicó ningún compuesto agresor, en este caso, una estatina (líneas A, F, G y H).

Por lo tanto, el documento D2 no anticipa ni revela la invención descrita en esta solicitud de patente y en consecuencia, no debe ser tenido en cuenta por el examinador.

Los inventores de la presente solicitud han encontrado que la combinación de L-carnitina y piracetam tiene una protección sinérgica **sorprendente e inesperada** sobre las mitocondrias. Tal combinación y su protección sinérgica sobre las mitocondrias no se describen ni se enseña en ninguno de los documentos citados como estado de la técnica, y, por lo tanto, una persona



versada en la materia no tendría ninguna motivación para probar una combinación de sólo L-carnitina y Piracetam para prevenir daños en la mitocondria, ni habría podido deducir que esta combinación podría poseer un efecto sinérgico.

El solicitante aprovecha esta oportunidad para resaltar que el efecto sinérgico descrito en esta invención es de gran interés, ya que se puesta combinación puede ser utilizada en **dosis menores para lograr el mismo efecto**, lo que permite una reducción de los efectos colaterales.

De esta forma, basándose en los argumentos expuestos, es claro que la combinación ahora reivindicada no había sido descrita ni enseñada en ningún documento del estado de la técnica, de modo que una persona versada en la materia no encontraría ninguna motivación en el estado de la técnica para probar la combinación específica reivindicada en este documento.

1.4 Conclusiones:

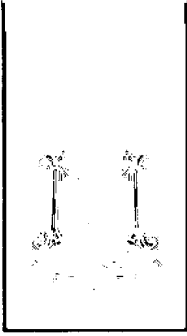
A la luz de los argumentos expuestos, el solicitante considera que en vista de las enmiendas realizadas al capítulo reivindicatorio y los argumentos aquí presentados, se ha demostrado que los documentos citados por el examinador no afectan la novedad ni la actividad inventiva de la presente invención.

En consecuencia, el solicitante requiera que se efectúe una nueva revisión de la solicitud y se proceda con la oportuna concesión de la solicitud de patente. No obstante, si a pesar de estas aclaraciones el examinador considera que aún existe algún impedimento para la concesión. Respetuosamente se solicita una nueva oportunidad para efectuar los ajustes que el examinador considere necesarios para otorgar el derecho.

2. ANEXOS

Me permito anexar:

- a. Nuevas páginas 17 y 19 de la descripción.
- b. Nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.
- c. Documento relativo a los ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS



3. PETICIÓN

De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se anuncia en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de practicar el examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patente de modelo de utilidad para la presente invención, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Del Señor Jefe,

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

4290210297465/aml
Colo 2174 0301 46337

- 17
- 11
- 
- bases de estos metales y ajuste del pH al valor apropiado.
 - Vehículo farmacéuticamente aceptable intenta significar cualquier sustancia o sustancias inertes usadas como vehículo o diluyente para cualquiera de los principios
5 activos de la composición de la presente invención.
 - RACETAM intenta significar drogas nootrópicas que poseen un núcleo de pirrolidina. Tales compuestos incluyen, mas no se restringen a Piracetam, Imuracetam, Fasoracetam, Nebracetam Rolziracetam, Nefiracetam, Levetiracetam, Etiracetam
10 Pramiracetam, Oxiracetam, Aniracetam, Fenilpiracetam, Coluracetam, Brivaracetam, Seletracetam, Rolipram, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o sus isómeros.
 - INHIBIDOR DE HMG CoA intenta significar cualquier sustancia adecuada para uso humano y veterinario de promoción o
15 bloqueo de enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, inhibiendo, por lo tanto, la conversión de grasa en colesterol. Dichas sustancias incluyen, mas no están limitadas a las estatinas, las cuales incluyen, mas no se restringen a sinvastatina, lovastatina, atorvastatina,
20 pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina, rosuvastatina, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y sus isómeros.

La composición farmacéutica de la presente invención se basa en el sinergismo inesperado entre por lo menos un fármaco del
25 grupo racetam y la carnitina, en donde sinergismo

concentración de la carnitina corresponde a una dosis diaria de 100 mg a 6 g, pudiendo ser de dosis única o distribuida en dosis múltiples.

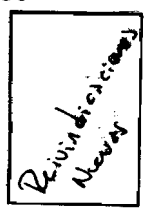
La concentración de la Coenzima Q10 en la composición de la invención corresponde a una dosis diaria de 5 mg a 200 mg, en dosis única o dosis múltiples.

En forma adicional, de acuerdo con la invención, la proporción de los componentes de la combinación racetam:carnitina, por ejemplo, L-carnitina, puede variar en el rango de 1:1 a 1:10. Las proporciones preferidas de racetam:carnitina, por ejemplo, L-carnitina, son 1:1; 1:1,3 o 1:1:2 cuando está presente la CoQ10.

El agente de terapia metabólica de la composición de la invención puede ser cualquier fármaco dirigido para el tratamiento de una disfunción del metabolismo, tal como la hipercolesterolemia. Preferentemente, dicho agente de terapia metabólica es seleccionado del grupo de las estatinas que incluyen: sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina, pitavastatina y rosuvastatina, sus sales farmacéuticamente aceptables o isómeros. La concentración del agente de terapia metabólica corresponde la dosis diaria comúnmente utilizada en medicamentos antilipémicos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden los ingredientes activos (combinación de por lo menos un principio activo del grupo racetam, por ejemplo, piracetam, con carnitina, pudiendo incluir, en forma adicional, Coenzima Q10; la combinación de por lo menos un principio activo del

REIVINDICACIONES



- 1. Composición farmacéutica caracterizada porque consiste de una
5 combinación de:
 - (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de piracetam o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable;
 - (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de L-carnitina; y
 - (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- 10 en que la proporción Piracetam:L-carnitina se encuentra en el rango de 1:1 a 1:10.

- 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque contiene, en forma adicional, una
15 cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un agente terapéutico asociado con trastorno mitocondrial y/o metabólico seleccionado del grupo que consiste de sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, dalvastatina, cerivastatina, mevastatina,
20 pitavastatina y rosuvastatina y sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

- 3. Composición de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizada porque dicha estatina es sinvastatina o sus sales
25 farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

- 4. Composición de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizada porque dicha estatina es una lovastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.
30

- 5. Composición de acuerdo con la reivindicación 2 caracterizada porque dicha estatina es una pravastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus isómeros.

- 35 6. Proceso de preparación de composición farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 1 caracterizado porque la combinación piracetam y L-carnitina son mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

A. Aislamiento de mitocondrias de hígado

Mitocondrias de hígado ratones o ratas fueron aislados por centrifugación diferencial convencional conforme a lo descrito en el método de Kaplan, RS et al, a partir de animales adultos en ayunas durante 12 horas. Los hígados se homogeneizaron en un medio que comprende sacarosa 250 mM, EGTA 1 mM y tampón Hepes 10 mM (pH 7,2). La suspensión mitocondrial fue lavada dos veces en el mismo medio suplementado con EGTA 1 mM y el precipitado final fue resuspendido en solución de sacarosa 250 mM a una concentración final de proteína de 80-100 mg/ml.

B. Medición de la hinchazón mitocondrial

La hinchazón mitocondrial fue calculada con base en la disminución de la turbidez de la suspensión mitocondrial medida a 520 nm en un espectrómetro modelo Hitachi U-3000 por un periodo de tiempo entre 0 y 800 segundos.

Este procedimiento de evaluación de la modificación mitocondrial se basa en el hecho de que las suspensiones mitocondriales son turbias y dispersan la luz incidente. La luz dispersada es una función de la diferencia entre el índice de refracción de la matriz mitocondrial y el medio, y cualquier proceso que reduce esta diferencia irá a disminuir la luz dispersada y aumentar la transmitancia. Por lo tanto, un aumento en el volumen de la matriz mitocondrial, se asocia con la entrada de solutos permeables, lo que resulta en una aproximación entre el índice de refracción de la matriz y el medio de reacción con la consiguiente disminución de la luz dispersada. El acompañamiento espectrofotométrico de la reducción de la absorbancia a 520 nm se lleva a cabo en un espectrofotómetro conectado a un grabador potenciométrico. El mitocondrias de hígado de ratón (0,5 mg de proteína / ml) fueron incubadas en el medio de reacción, y los experimentos se efectuaron a una temperatura de 28 ° C.

C. Pruebas in vitro con piracetam, L-carnitina y sinvastatina.

Con el fin de probar el efecto sinérgico de la combinación de L-carnitina con Piracetam, se realizaron pruebas in vitro con mitocondrias de hígado de rata usando sinvastatina como un promotor de la hinchazón mitocondrial.

Los experimentos se realizaron a 28°C con agitación magnética continua, en un medio estándar que contiene sacarosa 125 mM, KCl 65 mM, succinato de potasio 5 mM, fosfato inorgánico 2 mM, cloruro de magnesio 1 mM, eotonona 2 µM, tampón de Hepes 10 mM (pH 7,2) y cloruro de calcio 30 µM . Se utilizó una cantidad de 0,5 mg/ml de mitocondrias de hígado de ratón junto con sustratos respiratorios que contienen una mezcla de 5 mM de α-cetoglutarato, malato, glutamato y piruvato. Los otros aditivos fueron: 20 o 30 µM de

Ca^{2+} , sinvastatina 40 μM , Piracetam en una cantidad de 20 y 40 $\mu\text{g/mL}$ y L-carnitina 20 $\mu\text{g/mL}$ y 40 $\mu\text{g/mL}$.

Ya se había informado que la L-carnitina tenía una acción protectora de las mitocondrias relacionada con la transición de permeabilidad mitocondrial (MPT) inducida por lovastatina. La transición de la permeabilidad mitocondrial (MPT) es un proceso de permeabilización no selectiva de la membrana mitocondrial interna, que se promueve normalmente por la acumulación de una cantidad excesiva de iones de calcio y por una serie de variados compuestos y condiciones médicas. La permeabilización de la membrana mitocondrial interna causada por la MPT resulta en la pérdida de los componentes de la matriz mitocondrial, el daño de la función mitocondrial y el sustancial hinchamiento de los organelos, con la subsecuente ruptura de la membrana mitocondrial externa y la liberación del citocromo C.

De hecho, los resultados obtenidos demostraron que la L-carnitina a una dosis de 40 $\mu\text{g/mL}$ inhibe el hinchamiento mitocondrial inducida por la sinvastatina. Por otra parte, el piracetam sólo en una dosis de 40 $\mu\text{g/mL}$ no causa ningún efecto sobre la hinchazón mitocondrial inducida por la sinvastatina. La Tabla 1 muestra los resultados de forma que 40 $\mu\text{g/mL}$ de L-carnitina cuando se administró al mismo tiempo con sinvastatina promueve el aumento de MPT en sólo un 5,08% en comparación con los resultados obtenidos con el tratamiento base con 30 $\mu\text{g/mL}$ de calcio. En contraste, el tratamiento sólo con sinvastatina da como resultado un aumento de 17,79% en el MTP. Es importante mencionar que el tratamiento con calcio corresponde a la condición sin estrés mitocondrial (control negativo) y el tratamiento con calcio y sinvastatina corresponde a la condición de estrés mitocondrial (control positivo).

Los resultados mostrados en la Tabla 1 se obtuvieron en con mitocondrias de hígado de rata (0,5 mg/ml) incubadas en un medio estándar que contiene:

- i. 30 μM de calcio;
- ii. 30 μM de calcio y 40 μM de sinvastatina;
- iii. 30 μM de calcio, 40 μM de sinvastatina y 40 $\mu\text{g/mL}$ de piracetam;
- iv. 30 μM de calcio, 40 μM de sinvastatina y 40 $\mu\text{g/mL}$ de L-carnitina;
- v. 20 μM de calcio;
- vi. 20 μM de calcio y 40 μM de sinvastatina;
- vii. 20 μM de calcio, 40 μM de sinvastatina y 20 $\mu\text{g/mL}$ de piracetam;
- viii. 20 μM de calcio, 40 μM de sinvastatina y 20 $\mu\text{g/mL}$ de L-carnitina;
- ix. 20 μM de calcio, 40 μM de sinvastatina, 20 $\mu\text{g/mL}$ de piracetam y 20 $\mu\text{g/mL}$ de L-carnitina;

Tabla 1- Resultados

Descripción	Abs.520 nm 755 s	Aumento MTP %
30 µM Ca ²⁺	1,18	-
30 µM Ca ²⁺ + 40 µM Sinvastatina	0,97	17,79
30 µM Ca ²⁺ + 40 µM Sinvastatina + 40 µg/mL Piracetam	0,98	16,90
30 µM Ca ²⁺ + 40 µM Sinvastatina + 40 µg/mL L-carnitina	1,12	5,08
20µM Ca ²⁺	1,19	-
20 µM Ca ²⁺ + 40 µM Sinvastatina	1,06	11,00
20 µM Ca ²⁺ + 40 µM Sinvastatina + 20 µg/mL Piracetam	1,05	11,76
20 µM Ca ²⁺ + 40 µM Sinvastatina + 20 µg/mL L-carnitina	1,06	11,00
20 µM Ca ²⁺ + 40 µM Sinvastatina + 20 µg/mL Piracetam + 20µg/mL L-carnitina	1,15	3,36

Los resultados que se ilustran en la Tabla 1 son aún más importantes en la medida que es bien sabido que las altas dosis de L-carnitina o piracetam pueden causar efectos secundarios indeseables. Como se muestra en la Tabla 1, la dosis de piracetam 20µg/mL solo o una dosis de 20µg/mL L-carnitina sola no causan ningún cambio en la MPT inducida por sinvastatina.

Sorprendentemente, el uso de la combinación de L-carnitina y Piracetam de la presente invención, en una proporción de 1:1 (20 mg / ml + Piracetam 20 mg / ml de L-carnitina) provoca una reducción significativa en la MPT inducida por sinvastatina, mostrando **el efecto sinérgico** de esta combinación, que es el objeto de esta solicitud de patente.

La tabla 1 ilustra estos resultados por lo que 20µg/mL de L-carnitina y 20µg/mL de Piracetam cuando se incubaron simultáneamente con sinvastatina promueven el aumento de la MPT sólo un 3,36% en comparación con los resultados obtenidos a partir del tratamiento con calcio 20µM. En contraste, el tratamiento con sinvastatina sola da lugar a aumento del 11% en la MPT. Es importante mencionar que el tratamiento con calcio corresponde a la condición sin estrés mitocondrial (control negativo) y el tratamiento con calcio y sinvastatina corresponde a la condición de estrés mitocondrial (control positivo).

Por lo tanto, sobre la base de los resultados obtenidos, los inventores llegaron a la conclusión de que es posible hacer uso de bajas concentraciones de piracetam y de L-carnitina en la composición farmacéutica, el objeto de la presente invención es, por lo tanto, evitar los efectos secundarios de concentraciones más altas de estos dos principios activos, y especialmente, tratar o prevenir los efectos adversos inducidos por las estatinas u otros agentes terapéuticos asociados con trastornos mitocondriales y/o condiciones metabólicas o relacionadas con el estrés oxidativo tales como hipoxia, hipoglucemia, envejecimiento y otros.

Además, el solicitante le gustaría comentar que la relación entre la acumulación excesiva de calcio mitocondrial y una MPT es el estrés oxidativo. Y que una prueba de este hecho se basa en un gran número de experimentos utilizando células intactas en las que la muerte celular inducida por enfermedades relacionadas con la MPT, se puede prevenir por el uso de antioxidantes.

La MPT inducida por el calcio es incrementada por una variedad de compuestos inductores conocidos, tales como fosfatos inorgánicos, oxidantes de nucleótidos de piridina, estatinas y hormonas tiroideas. La mayoría de estos inductores es capaz de aumentar el estrés oxidativo inducido calcio mitocondrial o reaccionar con los grupos tiol de proteínas de membrana.

Además, el solicitante desea aclarar que el uso de los compuestos Piracetam y L-carnitina aislados, en una dosis de 20 mg/ml, **no tienen efecto en la protección de las mitocondrias**. Por otro lado, el uso combinado de L-carnitina y Piracetam en una dosis de 20 mg/ml muestra un efecto **sinérgico**, que se considera un efecto **farmacológico inesperado**, y por lo tanto, no es evidente u obvio para un experto en la técnica.