

Bogotá D.C, 30 de octubre de 2012

Doctor:

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-133083- -00002-0000

Fecha: 2012-10-30 13:45:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

Referencia: Expediente No. 12 – 133083

Patente: COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA
PARA ADMINISTRACION BUCAL DE AGOMELATINA

Asunto: Contestación requerimiento oficio 15968.

NATALIA CABRERA MARTINEZ, domiciliada en ésta ciudad, identificada con cedula de ciudadanía No. 52.961.772 de Bogotá portadora de la tarjeta profesional No. 198.677 del C.S. de la J., en mi calidad de apoderada de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER tal como consta en poder anexo al expediente 12 - 95636, por medio del presente escrito me dirijo a usted para dar respuesta al requerimiento de la referencia dentro del término legal:

Así las cosas dando alcance al requerimiento en comento, anexo la siguiente documentación:

1. Adecuación del resumen de la invención de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina. (1 Folio)

Adicionalmente anexo el siguiente documento:

2. Certificado de la Prioridad Francesa N° 11/02500 del 10 de agosto de 2011, con su correspondiente traducción al español. (27 Folios)

PERSONERIA JURIDICA

Solicito con el debido respeto se me reconozca personería jurídica para actuar como apoderada la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER de dentro del presente tramite, conforme a la sustitución de poder que obra en el expediente 12 – 95636.

Las notificaciones las recibiré en la secretaria de su Despacho, en la Calle 122 No. 48 – 11 de la ciudad de Bogotá y/o en el correo electrónico nataliacabrera@estrategiajuridica.net.

Anexo lo enunciado en 28 folios.

De Usted,

Natalia Cabrera Martínez

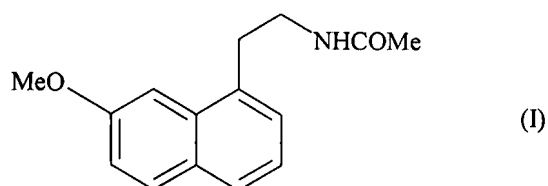
C.C. No. 52.961.772 de Bogotá

T.P. 198.677 del C.S. de la J.

RESUMEN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN BUCAL DE AGOMELATINA

La invención tiene por objeto una composición farmacéutica bucal sólida destinada a una acción sistémica, que contiene agomelatina de fórmula (I) :



y uno o varios excipientes elegidos entre diluyentes, aglutinantes, agentes de dispersión, lubricantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, aromatizantes, contra-irritantes y edulcorantes, caracterizada porque permite obtener una liberación lenta del principio activo y una biodisponibilidad absoluta superior al 25%.



d'invention

Certificat d'utilité

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 MAI 2012

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Directeur des brevets

Philippe CADRE

26bis, rue de Saint-Petersbourg - 75800 PARIS Cedex 08

Pour vous Informer : INPI Direct 0 820 210 211

Pour déposer par télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W - 12 08

10/08/2011 Réservé à l'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE	
REMISE DES PIÈCES DATE 15 INPI - Paris SP26bis		LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES CEDEX FRANCE	
LIEU 11/02500			
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI			
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 10 AOUT 2011			
Vos références pour ce dossier (facultatif) 20098-SUC			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		☒	
Demande de certificat d'utilité		☐	
Demande divisionnaire		☐	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		☐ N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE POUR ADMINISTRATION BUCCALE D'AGOMELATINE.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Domicile ou siège	Rue	35, rue de Verdun	
	Code postal et ville	92284 SURESNES CEDEX	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.57.72	
Adresse électronique (facultatif)			
		☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

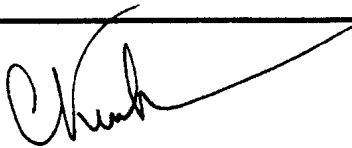
10/08/2011 Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE 75 INPI - Paris SP26bis

LIEU
11/02500

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W - 12 08

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)	
Nom	KUEHM-CAUBERE
Prénom	Catherine
Cabinet ou Société	LES LABORATOIRES SERVIER
Nationalité	FRANCAISE
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel	
Adresse	Rue 35, rue de Verdun
	Code postal et ville 9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX
	Pays FRANCE
N° de téléphone (facultatif)	01.55.72.60.00
N° de télécopie (facultatif)	01.55.72.57.72
Adresse électronique (facultatif)	
7 INVENTEUR (S)	
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes	☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 BÉNÉFICIAIRE DE LA RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	☐ Personne(s) physique(s) ☐ PME jusqu'à 1000 salariés (attestation à fournir dans le mois du dépôt) ☐ Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche (attestation à fournir dans le mois du dépôt)
9 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS	☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint	☐
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	☐
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	 Catherine KUEHM-CAUBERE, Chef de Département Brevets
VISA DE L'INPI O. MAALOUL	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2. .
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>		20098-SUC	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		1702100	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE POUR ADMINISTRATION BUCCALE D'AGOMELATINE.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER : 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois Inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		THARRAULT	
Prénoms		François	
Adresse	Rue	13, rue des Pruniers	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		POIRIER	
Prénoms		Cécile	
Adresse	Rue	138, rue du faubourg St Jean	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom		FONKNECHTEN	
Prénoms		Gilles	
Adresse	Rue	La Ferme du petit chêne - Route de la Californie	
	Code postal et ville	45240	LIGNY LE RIBAUD (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 10 Août 2011 Catherine KUEHM-CAUBERE, Chef de Département Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

5

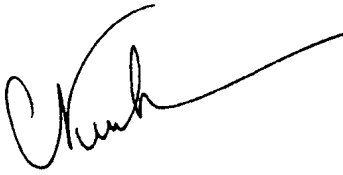
DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

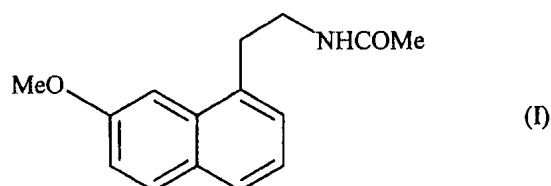
DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>		20098-SUC	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		170400	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE POUR ADMINISTRATION BUCCALE D'AGOMELATINE.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER : 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		PEAN	
Prénoms		Jean-Manuel	
Adresse	Rue	2 bis, rue Adolphe Crespin	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS (France)
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 10 Août 2011 Catherine KUEHM-CAUBERE, Chef de Département Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention a pour objet une nouvelle forme pharmaceutique solide pour l'administration par voie buccale d'agomélatine.

L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



ainsi que ses hydrates, formes cristallines et sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, présente des propriétés pharmacologiques intéressantes: c'est un agoniste sélectif des récepteurs du système mélatoninergique et d'autre part un antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés lui confèrent une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'agomélatine, ses formes cristallines, ses complexes, ses co-cristaux, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrites dans les demandes EP0447285, WO2005/077887, WO2007/015003, WO2007/015002, WO2007/015004, WO2010/097052, WO2010/102554, CN101955440, WO2011/050742, CN102050756, WO2011/006387, WO2011/075943, CN101774937, WO2011/006387, CN101870662 and CN102030673.

Dans tout ce qui suit, par « agomélatine » on entend l'agomélatine ainsi que ses hydrates, ses complexes, ses co-cristaux, ses formes cristallines et ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

L'agomélatine peut être administré par voie orale ou plus précisément entérale sous forme de comprimés à libération immédiate à avaler avec un demi-verre d'eau. Ces comprimés

d'agomélatine sont utiles, notamment pour le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité, et de l'ensemble des pathologies liées à un dérèglement des rythmes circadiens.

Des études pharmacocinétiques chez l'homme ont montré que la biodisponibilité de l'agomélatine par voie orale est faible par rapport à la voie parentérale et varie pour un même individu et d'un individu à l'autre.

Aussi, la biodisponibilité faible de l'agomélatine ainsi que les variations des concentrations inter et intra-individuelles ont conduit à rechercher une nouvelle formulation permettant de remédier à ces inconvénients. Une composition pharmaceutique solide orodispersible d'agomélatine décrite dans la demande de brevet EP1427724 a ainsi été mise au point contenant de l'agomélatine et des granules consistant en lactose et amidon séchés par co-atomisation et commercialisés sous l'appellation STARLAC®. Cette composition pharmaceutique permet d'obtenir des comprimés ayant une très bonne aptitude à se désagréger dans la cavité orale et plus spécifiquement dans la cavité sublinguale, en respectant les critères d'orodispersibilité. Les comprimés orodispersibles permettent de délivrer le principe actif dans la cavité orale, et plus spécifiquement dans la cavité sublinguale, en moins de trois minutes. La dissolution du principe actif dans la salive puis l'absorption par les muqueuses de la cavité orale, et plus spécifiquement par la muqueuse sublinguale, et le passage rapide dans le sang permettent de contourner la dégradation présystémique et l'effet de premier passage hépatique. Ainsi, la biodisponibilité est très nettement améliorée avec des variabilités beaucoup plus faibles et une apparition rapide du principe actif dans le sang.

Cependant, il est rapidement apparu que cette formulation présentait un inconvénient provenant du principe actif utilisé, l'agomélatine, qui provoque une sensation irritante prononcée au niveau des muqueuses de la cavité orale.

Lorsque la voie sublinguale est spécifiquement ciblée, cet effet piquant est exacerbé en raison de concentrations locales élevées en agomélatine, ce qui se traduit par une très mauvaise acceptabilité par le patient. Dans ce contexte, une formulation de type comprimé

sublingual a été mise au point et décrite dans la demande de brevet WO2007/068829, répondant aux exigences d'orodispersibilité et d'acceptabilité par le patient. La stratégie privilégiée a été l'obtention d'une composition pharmaceutique solide constituée d'un noyau central ou d'une couche centrale contenant de l'agomélatine et des excipients permettant d'obtenir une formulation orodispersible, et d'un enrobage orodispersible. Ces comprimés orodispersibles permettent d'obtenir une désagrégation rapide inférieure à trois minutes, et ont montré une excellente capacité à limiter le caractère piquant du principe actif.

La demanderesse a présentement suivi une nouvelle stratégie consistant à élaborer une formulation pharmaceutique permettant une libération progressive de l'agomélatine dans la cavité buccale. Le point important de cette nouvelle formulation est de maintenir tout au long de la libération du principe actif des concentrations locales suffisamment faibles pour limiter la sensation de piquant et obtenir une forme acceptable par le patient.

Ainsi une nouvelle formulation pharmaceutique a été mise au point permettant de pallier le problème irritant de l'agomélatine tout en privilégiant une délivrance du principe actif dans la cavité buccale en vue d'une action systémique, effet recherché pour améliorer les problèmes de biodisponibilité et de variabilité intra et inter-individuelle rencontrés avec les comprimés administrés par voie orale. De manière étonnante et totalement inattendue, cette nouvelle formulation a conduit à une augmentation de biodisponibilité du principe actif non seulement par rapport au comprimé oral (entéral), mais également par rapport aux formes orodispersibles développées dans l'art antérieur en vue d'une action systémique.

La présente invention concerne donc une préparation buccale solide destinée à une action systémique permettant une libération contrôlée du principe actif dans la cavité orale de façon à obtenir une bonne acceptabilité gustative et une meilleure biodisponibilité absolue.

La préparation buccale selon l'invention concerne plus particulièrement les pastilles, les pâtes à sucer, les comprimés à sucer, les comprimés sublinguaux, les comprimés gingivaux, les solides obtenus par extrusion à chaud ou injection-moulage ou encore les sphères médicamenteuses destinées à se dissoudre dans la cavité orale, contenant de l'agomélatine.

La préparation buccale selon l'invention peut contenir des diluants, des liants, des agents d'écoulement, des lubrifiants, des agents d'enrobages, des plastifiants, des aromatisants, des contre-irritants et des édulcorants.

5 La préparation buccale à action systémique selon l'invention présente un temps de libération du principe actif compris entre 3 minutes et 30 minutes, et plus préférentiellement compris entre 3 minutes et 15 minutes.

10 Les pastilles et les pâtes à sucer sont des préparations unidoses solides destinées à être sucées et à se dissoudre ou se désagréger lentement dans la bouche. Les pastilles à sucer sont des préparations dures obtenues par moulage. Elles contiennent le principe actif habituellement dans un excipient aromatisé et sucré. Optionnellement elles peuvent contenir des contre-irritants. Les pâtes à sucer sont des préparations molles et malléables obtenues par moulage de mélanges contenant des gommes ou polymères naturels ou synthétiques et des édulcorants. Optionnellement elles peuvent contenir des aromatisants et des contre-irritants.

15 Les pastilles et pâtes à sucer selon l'invention comprendront par exemple de l'agomélatine, de la gomme arabique, des mono-ou disaccharides comme le glucose ou le saccharose, des polysaccharides, de l'isomalt, de la maltodextrine ou des polyols comme le maltitol.

20 Les comprimés à sucer sont des préparations unidoses solides destinées à être sucées afin d'exercer une action locale ou systémique. Ils sont obtenus par compression directe ou par granulation puis compression.

25 La composition pharmaceutique selon l'invention sera par exemple un comprimé à sucer, qui peut être préparé par un procédé de compression directe. Le comprimé à sucer selon l'invention contient de l'agomélatine, un agent diluant, et optionnellement un agent liant, un agent lubrifiant et/ou un agent d'écoulement et/ou un ou plusieurs agents édulcorants, aromatisants ou contre-irritants. Il est caractérisé par une érosion lente dans la cavité orale.

Le diluant utilisable selon l'invention est choisi de telle sorte qu'il permette une utilisation en compression directe et qu'il confère à la forme pharmaceutique une forte résistance à l'écrasement et des propriétés organoleptiques acceptables pour une préparation buccale à sucer. Préférentiellement le diluant utilisé est un polyol ou un saccharide (mono-, oligo- ou

polysaccharide) ou une combinaison de ces différents composés comme par exemple du glucose, du saccharose, du mannitol, des dextrates ou de la dextrine.

Parmi les agents liants utilisables selon l'invention, on citera les dérivés cellulosiques et les dérivés amylacés, la crospovidone, la maltodextrine.

- 5 Le contre-irritant utilisé optionnellement est un composé agissant sur les récepteurs vanilloïdes ou sur les récepteurs ASICs (acid-sensitizing ion channels) responsables des sensations d'irritation et de douleur. Le contre-irritant préférentiellement utilisé est l'acide citrique.

10 Les autres excipients utilisés sont les excipients classiquement décrits pour chacune des classes dans les ouvrages de référence comme par exemple le Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey et Owen, Pharmaceutical Press).

Parmi les agents lubrifiants utilisables selon l'invention, on citera le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le béhénate de glycérol, les sucro-esters ou le stéaryl fumarate de sodium, et plus préférentiellement le stéarate de magnésium ou le stéaryl fumarate de sodium.

15 Parmi les édulcorants optionnellement envisagés selon l'invention, on citera l'aspartame, l'acésulfame potassium, le sucralose ou la saccharine.

Parmi les aromatisants selon l'invention optionnellement envisagés, on comprendra tout composé destiné à agir sur les descripteurs du goût (salé, sucré, amer, acide, umami).

- 20 Les comprimés sublinguaux et gingivaux sont des préparations unidoses solides respectivement destinées à être appliquées sous la langue et dans l'espace gingivo-jugal, en vue d'une action systémique. Ils sont fabriqués par compression de mélanges de poudres ou de granulés de façon à obtenir des comprimés de forme adaptée à l'usage qui en est prévu.

- 25 Les comprimés sublinguaux et gingivaux selon l'invention comprendront les mêmes ingrédients que les comprimés à sucer. Ils présentent des profils de libération similaires. Ils ne diffèrent des comprimés à sucer que par la voie d'administration. Les comprimés à sucer sont destinés à une administration par voie oromucosale, c'est-à-dire que l'absorption du principe actif se fait via l'ensemble des muqueuses de la cavité buccale, tandis que les comprimés sublinguaux sont appliqués spécifiquement par voie sublinguale, c'est-à-dire sous la langue, et les comprimés gingivaux spécifiquement par voie gingivale, c'est-à-dire
- 30

par les gencives.

Les solides obtenus par extrusion à chaud ou injection-moulage sont préparés avec les mêmes ingrédients que les comprimés à sucer. Cependant, des polymères thermoplastiques sont spécifiquement ajoutés afin de conférer au mélange d'ingrédients des propriétés d'écoulement à chaud. La mise en forme du solide est obtenue par extrusion à travers une matrice puis calendrage et refroidissement ou par injection de la matière dans un moule refroidi. Les polymères thermoplastiques utilisés selon l'invention sont les composés classiquement décrits dans les ouvrages de référence comme par exemple le Polymer Handbook (Brandrup, Immergut et Grulke, Wiley-Interscience). On citera par exemple les dérivés cellulosiques, les polyoxyéthylènes, les polyvinylpyrrolidones ou les polymétacrylates. Optionnellement, des composés plastifiants peuvent être utilisés afin de faciliter l'écoulement et la mise en forme du matériau. Les plastifiants utilisés selon l'invention sont les plastifiants classiquement décrits dans les ouvrages de référence comme par exemple le Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey et Owen, Pharmaceutical Press). On citera par exemple le dibutylsébacate, la triacétine, le glycérol, le sorbitol ou les polyéthylène glycols.

La préparation buccale solide destinée à une action systémique selon l'invention, après administration, a montré une excellente acceptabilité du principe actif par le patient. En effet, la formulation mise au point selon l'invention permet une dissolution progressive de l'agomélatine, donc une libération lente et contrôlée évitant un apport massif particulièrement irritant de la substance active.

La demanderesse a de plus effectué des études pharmacocinétiques chez l'homme et a pu mettre en évidence de manière totalement inattendue et surprenante une bien meilleure biodisponibilité pour une composition pharmaceutique solide à administration buccale selon l'invention comparée aux comprimés orodispersibles décrits dans l'art antérieur.

La composition pharmaceutique selon l'invention a donc permis d'augmenter très significativement la biodisponibilité du principe actif, de réduire par voie de conséquence la variabilité intra et inter-individuelle, tout en proposant au patient une formulation très bien acceptée.

L'invention concerne donc une composition pharmaceutique buccale solide contenant de l'agomélatine, destinée à une action systémique résultant en une augmentation de la biodisponibilité du principe actif comparé notamment à une forme orodispersible administrée en voie sublinguale ou oromucosale. Plus particulièrement, la composition pharmaceutique selon l'invention permet d'atteindre une biodisponibilité absolue du principe actif supérieure à 30%, correspondant à un gain d'un facteur proche de 2 ou plus par rapport aux formes orodispersibles sublinguales ou oromucosales de l'art antérieur.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total de la composition de 0,01% à 20% en poids d'agomélatine, plus particulièrement de 0,01% à 10%, et encore plus préférentiellement de 0,01% à 5%.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention contiennent préférentiellement un agent diluant présentant une très bonne aptitude à la compression tout en conférant un caractère érodable à la formulation. Parmi les agents diluants selon l'invention on citera les saccharides et les polyols, et plus préférentiellement le saccharose.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,1 mg à 25 mg d'agomélatine par jour en une ou plusieurs prises, et préférentiellement de 0,1 mg à 5 mg d'agomélatine par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

EXEMPLE 1

Formulation : Comprimé à sucer terminé à 500 mg

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Agomélatine	2
Saccharose pour compression directe	434,25
Amidon de maïs prégelatinisé	50
Aspartam	5
Acesulfam potassium	5
Stéarate de magnésium	3,75

Le comprimé à sucer est préparé par mélange des constituants (avec quatre étapes de prémélanges), suivi d'une compression directe avec une force de compression de 30 KN et avec une cadence de 30000 comprimés par heure. Les comprimés obtenus ont une dureté de 50.

EXEMPLE 2

Formulation : Solide obtenu par injection-moulage

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Agomélatine	2
Hydroxypropyl cellulose	333
Mannitol	150
Aspartam	7,5
Acesulfam potassium	7,5

Le solide est préparé par mélange des constituants. Le mélange est ensuite versé dans la trémie d'alimentation d'une presse pour injection-moulage de type Arburg S250. Le mélange est chauffé jusqu'à 140°C par les cinq zones de chauffe de l'unité de plastification réglées de façon croissante de 95°C à 140°C et injecté à 1500 bars dans un moule multi-empainte.

EXEMPLE 3

Une étude de pharmacocinétique en prise unique chez 12 volontaires sains de sexe masculin a été réalisée. Trois formulations, deux comprimés orodispersibles et un comprimé à sucer, ont été testées. Les formes pharmaceutiques orodispersibles pouvant être administrées en oromucosale (sur la langue) ou sublinguale, les deux modes d'administration ont également été envisagés et évalués. Ainsi, les 12 volontaires ont reçu alternativement:

- un comprimé orodispersible à noyau central contenant 2 mg d'agomélatine administré en application sublinguale;
- un comprimé orodispersible tricouche contenant 2 mg d'agomélatine administré en application sublinguale;
- un comprimé orodispersible tricouche contenant 2 mg d'agomélatine administré en application oromucosale;
- un comprimé à sucer selon l'invention contenant 2 mg d'agomélatine administré dans la cavité buccale (composé de l'Exemple 1).

Des prélèvements plasmatiques ont été effectués juste avant le traitement puis régulièrement de 2 minutes à 24 heures après l'administration du comprimé et les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été mesurés : C_{max} (concentration maximale observée après administration) et AUC (bilan absorption-élimination du principe actif administré). Les résultats suivants ont été obtenus:

	Formulation	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng.h/ml)	Biodisponibilité absolue (%)
Art antérieur	Orodispersible à noyau central à 2 mg d'agomélatine Administration sublinguale	$8,3 \pm 4,6$ (7,8)	$5,7 \pm 2,7$ (5,4)	$19\% \pm 8,6$
	Orodispersible tricouche à 2 mg d'agomélatine Administration sublinguale	$7,8 \pm 3,4$ (7,5)	$5,1 \pm 2,1$ (5,2)	$17\% \pm 6,6$
	Orodispersible tricouche à 2 mg d'agomélatine Administration oromucosale	$8,7 \pm 2,5$ (8,7)	$6,1 \pm 1,6$ (6,1)	$20\% \pm 4,9$
Exemple 1	Comprimé à sucer à 2 mg d'agomélatine Administration buccale	$16 \pm 4,9$ (16,0)	$11 \pm 2,8$ (11,0)	$38\% \pm 8,9$

Les résultats obtenus montrent que la formulation mise au point selon la présente invention permet de doubler les paramètres pharmacocinétiques obtenus avec les formes orodispersibles décrites précédemment. L'AUC, directement corrélée à la biodisponibilité, montre que cette nouvelle formulation permet de doubler la biodisponibilité et par voie de
5 conséquence de limiter la variabilité inter et intra-individuelle.

REVENDICATIONS

- 1- Composition pharmaceutique buccale solide destinée à une action systémique contenant de l'agomélatine, caractérisée en ce que la libération du principe actif est lente et contrôlée de façon à obtenir une bonne acceptabilité gustative et une meilleure biodisponibilité absolue.
5
- 2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que le principe actif est libéré dans un temps compris entre 3 minutes et 30 minutes.
- 3- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que le principe actif est libéré dans un temps compris entre 3 minutes et 15 minutes.
- 10 4- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 à 3 caractérisée en ce qu'elle contient un agent diluant ayant une très bonne aptitude à la compression et conférant un caractère érodable.
- 5- Composition pharmaceutique selon la revendication 4 caractérisée en ce que l'agent diluant est un polyol ou un saccharide.
- 15 6- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5 qui est un comprimé à sucer.
- 7- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5 qui est une pastille à sucer.
- 8- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5 qui est un solide obtenu par extrusion à chaud ou injection-moulage.
20

- 9- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5 qui est une pâte à sucer.
- 10- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisée en ce que le principe actif utilisé pour sa préparation est obtenu sous la forme cristalline II.
- 5 11- Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,1 à 5 mg d'agomélatine.
- 12- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 caractérisée en ce qu'elle permet d'obtenir une biodisponibilité absolue supérieure à 30%.
- 10 13- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, utile pour le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité et de l'ensemble des pathologies liées à un dérèglement des rythmes circadiens.
- 15

loja

en

blanco



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Patente de invención

Certificado de utilidad

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en París, el 23 MAYO 2012

Por el Director General del Instituto
Nacional de la Propiedad Industrial
El Director de Patentes

(firma)

Philippe CADRE



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

cerfa

Nº 11354*06

26bis, rue de Saint-Petersbourg - 75800 PARÍS Cedex 08

Para su información: INPI Direct 0 820 210 211

Para presentación por fax: 33 (0)1 53 04 52 65

BR1

PETICIÓN DE CONCESIÓN

página 1/2

Reservado para el INPI

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra DB 540 W - 12 08

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 10/08/2011 LUGAR 75 INPI - París SP26bis Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 11/02500 FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI 10 AGOSTO 2011 Sus referencias para este expediente <i>(optativo)</i> 20098-SUC		1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES CEDEX FRANCIA	
Confirmación de una presentación por fax		☐ Nº otorgado por el INPI al fax	
2 TIPO DE SOLICITUD		Marcar una de las 4 casillas siguientes	
Solicitud de patente		☒	
Solicitud de certificado de utilidad		☐	
Solicitud divisional		☐	
Solicitud de patente inicial o solicitud de certificado de utilidad inicial		Nº Fecha Nº Fecha	
Transformación de una solicitud de patente europea Solicitud de patente inicial		☐ N° Fecha	
3 TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN BUCAL DE AGOMELATINA.			
4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organización Fecha N° País u organización Fecha N° País u organización Fecha N° ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiente"	
5 SOLICITANTE (Marcar una de las dos casillas)		☒ Persona jurídica ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social		LES LABORATOIRES SERVIER	
Nombre			
Forma de sociedad			
Nº SIREN			
Código APE-NAF			
Domicilio o sede	Calle	35, rue de Verdun	
	Código postal y ciudad	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX	
	País	FRANCIA	
Nacionalidad		FRANCESA	
Nº de teléfono <i>(optativo)</i>		01.55.72.60.00 Nº de fax <i>(optativo)</i> 01.55.72.57.72	
Correo electrónico <i>(optativo)</i>			
		☐ Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiente"	

Rellenar imperativamente la 2ª página



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD

PETICION DE CONCESION
pagina 2/2

BR2

Reservado para el INPI

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS	
FECHA	10/08/2011
LUGAR 75 INPI - Paris SP26bis	
Nº DE REGISTRO NACIONAL	
OTORGADO POR EL INPI	11/02500

DB 540 W - 12.08

6. MANDATARIO (si ha lugar)		
Apellido		KUEHM-CAUBERE
Nombre		Catherine
Agencia o Sociedad		LES LABORATOIRES SERVIER
Nacionalidad		FRANCESA
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual		
Dirección	Calle	35, rue de Verdun
	Código postal y ciudad	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX
	País	FRANCIA
Nº de teléfono (optativo)		01.55.72.60.00
Nº de fax (optativo)		01.55.72.57.72
Correo electrónico (optativo)		
7. INVENTOR(ES)		Los inventores son necesariamente personas físicas.
Los solicitantes y los inventores son las mismas personas.		☐ Si ☒ No : En este caso rellenar el formulario de Designación de inventor(es)
8 BENEFICIO DE UNA REDUCCIÓN DEL NIVEL DE TASAS		☐ Persona(s) física(s) ☐ PyME hasta 1.000 asalariados (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito) ☐ Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito)
9 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y/O AMINOÁCIDOS		☐ Marcar la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias
Se adjunta el soporte electrónico de datos		☐
Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte de papel con el soporte electrónico de datos		☐
Si Vd. ha utilizado el impreso "Siguiente" indique el número de páginas adjuntas		
10 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)	[firma] Catherine KUEHM-CAUBERE, Jefa del Servicio de Patentes	VISADO DEL INPI O. MAALOUL

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6.01.1978 modificada relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI. Los datos de carácter personal que está obligado(a) a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y a su opcional mandatario.

DEPARTAMENTO DE PATENTES
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Teléfono: 01 53 04 53 04
Fax: 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)
Página N° 1 / 2
(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente (optativo)		20098-SUC	
N° DE REGISTRO NACIONAL		1102500	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN BUCAL DE AGOMELATINA.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER : 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex Francia			
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		THARRAULT	
Nombre		François	
Dirección	Calle	13, rue des Pruniers	
	Código postal y ciudad	45000	ORLEANS (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		POIRIER	
Nombre		Cécile	
Dirección	Calle	138, rue du faubourg St Jean	
	Código postal y ciudad	45000	ORLEANS (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		FONKNECHTEN	
Nombre		Gilles	
Dirección	Calle	La Ferme du petit chêne - Route de la Californie	
	Código postal y ciudad	45240	LIGNY LE RIBAUD (Francia)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 10 de agosto 2011 Catherine KUEHM-CAUBERE, Jefa del Servicio de Patentes		[Firma]	

La Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

DEPARTAMENTO DE PATENTES
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Teléfono: 01 53 04 53 04
Fax: 01 42 93 59 30

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES)
Página N° 2 / 2
(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

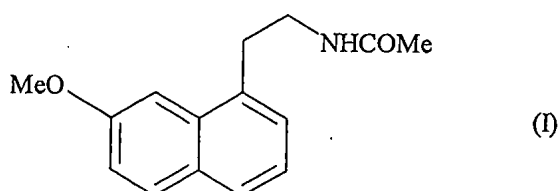
DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente <i>(optativo)</i>		20098-SUC	
N° DE REGISTRO NACIONAL		1102500	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN BUCAL DE AGOMELÁTINA.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER : 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex Francia			
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		PEAN	
Nombre		Jean-Manuel	
Dirección	Calle	2 bis, rue Adolphe Crespín	
	Código postal y ciudad	45000	ORLEANS (Francia)
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
Apellido			
Nombre			
Dirección	Calle		
	Código postal y ciudad		
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 10 de agosto 2011 Catherine KUEHM-CAUBERE, Jefa del Servicio de Patentes		[Firma]	

La Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades se aplica a las respuestas hechas en este formulario. Ella garantiza un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante el INPI.

La presente invención tiene por objeto una nueva forma farmacéutica sólida para la administración por vía bucal de agomelatina.

La agomelatina o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida de fórmula (I) :



5 así como sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, presenta propiedades farmacológicas interesantes: es un agonista selectivo de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, un antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren una actividad en el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de la depresión mayor,
10 depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad.

La agomelatina, sus formas cristalinas, sus complejos, sus co-cristales, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en las solicitudes EP0447285,
15 WO2005/077887, WO2007/015003, WO2007/015002, WO2007/015004, WO2010/097052, WO2010/102554, CN101955440, WO2011/050742, CN102050756, WO2011/006387, WO2011/075943, CN101774937, WO2011/006387, CN101870662 y CN102030673.

En el texto que sigue, por «agomelatina» se entiende la agomelatina así como sus hidratos,
20 sus complejos, sus co-cristales, sus formas cristalinas y sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

La agomelatina puede administrarse por vía oral o más precisamente enteral en forma de comprimidos de liberación inmediata para tragar con medio vaso de agua. Estos

comprimidos de agomelatina son útiles, principalmente para el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad y el conjunto de las patologías ligadas a un desajuste de los ritmos circadianos.

Los estudios farmacocinéticos en el ser humano han mostrado que la biodisponibilidad de la agomelatina por vía oral es baja respecto a la vía parenteral y varía para un mismo individuo y de un individuo a otro.

Por esto, la biodisponibilidad baja de la agomelatina así como las variaciones de las concentraciones inter e intra-individuales han conducido a buscar una nueva formulación que permita remediar estos inconvenientes. Así, se ha puesto a punto una composición farmacéutica sólida orodispersable de agomelatina descrita en la solicitud de patente EP1427724 que contiene la agomelatina y gránulos que consisten en lactosa y almidón secados por co-atomización y comercializados con la denominación STARLAC®. Esta composición farmacéutica permite obtener comprimidos que tienen una muy buena capacidad para disgregarse en la cavidad oral y más específicamente en la cavidad sublingual, respetando los criterios de orodispersabilidad. Los comprimidos orodispersables permiten administrar el principio activo en la cavidad oral, y más específicamente en la cavidad sublingual, en menos de tres minutos. La disolución del principio activo en la saliva y la absorción por las mucosas de la cavidad oral, y más específicamente por la mucosa sublingual, y el paso rápido a la sangre permiten eludir la degradación presistémica y el efecto de primer paso hepático. Así, la biodisponibilidad se mejora muy claramente con variabilidades mucho más bajas y una aparición rápida del principio activo en la sangre.

Sin embargo, se vio rápidamente que esta formulación presentaba un inconveniente que proviene del principio activo utilizado, la agomelatina, que provoca una sensación irritante pronunciada a nivel de las mucosas de la cavidad oral.

Cuando la diana es específicamente la vía sublingual, este efecto picante se exagera debido a concentraciones locales elevadas de agomelatina, lo que se traduce en una aceptabilidad muy mala por el paciente. En este contexto, una formulación de tipo

comprimido sublingual se ha puesto a punto y descrito en la solicitud de patente WO2007/068829, que responde a las exigencias de orodispersabilidad y de aceptabilidad por el paciente. La estrategia privilegiada ha sido la obtención de una composición farmacéutica sólida constituida por un núcleo central o por una capa central que contiene la agomelatina y excipientes que permiten obtener una formulación orodispersable, y un recubrimiento orodispersable. Estos comprimidos orodispersables permiten obtener una disgregación rápida inferior a tres minutos y han mostrado una capacidad excelente para limitar el carácter picante del principio activo.

La solicitante ha seguido actualmente una nueva estrategia que consiste en elaborar una formulación farmacéutica que permite una liberación progresiva de la agomelatina en la cavidad bucal. El punto importante de esta nueva formulación es mantener a lo largo de la liberación del principio activo concentraciones locales suficientemente bajas para limitar la sensación de picante y obtener una forma aceptable por el paciente.

Así, se ha puesto a punto una nueva formulación farmacéutica que permite paliar el problema irritante de la agomelatina favoreciendo una administración del principio activo en la cavidad bucal con vistas a una acción sistémica, efecto buscado para mejorar los problemas de biodisponibilidad y de variabilidad intra e inter-individual encontrados con los comprimidos administrados por vía oral. De manera asombrosa y totalmente inesperada, esta nueva formulación ha conducido a un aumento de la biodisponibilidad del principio activo no solamente respecto al comprimido oral (enteral), sino igualmente respecto a las formas orodispersables desarrolladas en la técnica anterior con vistas a una acción sistémica.

La presente invención se refiere por lo tanto a una preparación bucal sólida destinada a una acción sistémica que permite una liberación controlada del principio activo en la cavidad oral de forma que se obtiene una buena aceptabilidad gustativa y una mejor biodisponibilidad absoluta. La preparación bucal según la invención se refiere más particularmente a pastillas, pastillas de goma para chupar, comprimidos para chupar, comprimidos sublinguales, comprimidos gingivales, sólidos obtenidos por extrusión en caliente o inyección-moldeo o también esferas medicamentosas destinadas a disolverse en la cavidad oral, que contienen agomelatina.

La preparación bucal según la invención puede contener diluyentes, aglutinantes, agentes de dispersión, lubricantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, aromatizantes, contra-irritantes y edulcorantes.

- 5 La preparación bucal de acción sistémica según la invención presenta un tiempo de liberación del principio activo comprendido entre 3 minutos y 30 minutos, y más preferentemente comprendido entre 3 minutos y 15 minutos.

10 Las pastillas y las pastillas de goma para chupar son preparaciones unidosis sólidas destinadas a ser chupadas y disolverse o disgregarse lentamente en la boca. Las pastillas para chupar son preparaciones duras obtenidas por moldeo. Contienen el principio activo habitualmente en un excipiente aromatizado y azucarado. Opcionalmente, pueden contener contra-irritantes. Las pastillas de goma para chupar son preparaciones blandas y maleables obtenidas por moldeo de mezclas que contienen gomas o polímeros naturales o sintéticos y
15 edulcorantes. Opcionalmente, pueden contener aromatizantes y contra-irritantes.

Las pastillas y pastillas de goma para chupar según la invención comprenderán por ejemplo agomelatina, goma arábiga, mono o disacáridos como glucosa o sacarosa, polisacáridos, isomalt, maltodextrina o polioles como maltitol.

- 20 Los comprimidos para chupar son preparaciones unidosis sólidas destinadas a ser chupadas con el fin de ejercer una acción local o sistémica. Se obtienen por compresión directa o por granulación y compresión.

La composición farmacéutica según la invención será por ejemplo un comprimido para chupar, que puede prepararse por un procedimiento de compresión directa. El comprimido
25 para chupar según la invención contiene agomelatina, un agente diluyente, y opcionalmente un agente aglutinante, un agente lubricante y/o un agente de dispersión y/o uno o varios agentes edulcorantes, aromatizantes o contra-irritantes. Se caracteriza por una erosión lenta en la cavidad oral. El diluyente utilizable según la invención se elige de tal forma que permita una utilización en compresión directa y que confiera a la forma
30 farmacéutica una gran resistencia al aplastamiento y propiedades organolépticas aceptables para una preparación bucal para chupar. Preferentemente el diluyente utilizado es un poliol.

o un sacárido (mono, oligo o polisacárido) o una combinación de estos diferentes compuestos como por ejemplo glucosa, sacarosa, manitol, dextratos o dextrina.

Entre los agentes aglutinantes utilizables según la invención, se citarán los derivados celulósicos y los derivados amiláceos, crospovidona, maltodextrina.

5 El contra-irritante utilizado opcionalmente es un compuesto que actúa sobre los receptores vanilloides o sobre los receptores ASIC (canales iónicos sensibles a ácidos) responsables de las sensaciones de irritación y de dolor. El contra-irritante utilizado preferentemente es el ácido cítrico.

10 Los demás excipientes utilizados son los excipientes descritos clásicamente para cada una de las clases en los trabajos de referencia como por ejemplo el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey y Owen, Pharmaceutical Press).

Entre los agentes lubricantes utilizables según la invención, se citarán el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el behenato de glicerol, los azúcar-ésteres o el estearil fumarato de sodio, y más preferentemente el estearato de magnesio o el estearil fumarato
15 de sodio.

Entre los edulcorantes considerados opcionalmente según la invención, se citarán el aspartamo, el acesulfamo de potasio, la sucralosa o la sacarina.

Entre los aromatizantes considerados opcionalmente según la invención, se comprenderá cualquier compuesto destinado a actuar sobre los descriptores del gusto (salado, dulce,
20 amargo, ácido, umami).

Los comprimidos sublinguales y gingivales son preparaciones unidosis sólidas respectivamente destinadas a aplicarse bajo la lengua y en el espacio gingivo-malar, con vistas a una acción sistémica. Se fabrican por compresión de mezclas de polvos o de
25 gránulos de forma que se obtienen comprimidos de forma adaptada al uso que se prevé.

Los comprimidos sublinguales y gingivales según la invención comprenderán los mismos ingredientes que los comprimidos para chupar. Presentan perfiles de liberación similares. Sólo se diferencian de los comprimidos para chupar en la vía de administración. Los comprimidos para chupar están destinados a una administración por vía oromucosal, es
30 decir que la absorción del principio activo se hace mediante el conjunto de las mucosas de la cavidad bucal, mientras que los comprimidos sublinguales se aplican específicamente

por vía sublingual, es decir bajo la lengua, y los comprimidos gingivales específicamente por vía gingival, es decir por las encías.

5 Los sólidos obtenidos por extrusión en caliente o inyección-moldeo se preparan con los mismos ingredientes que los comprimidos para chupar. Sin embargo, se añaden específicamente polímeros termoplásticos con el fin de conferir a la mezcla de ingredientes propiedades de dispersión en caliente. La adquisición de la forma del sólido se obtiene por extrusión a través de una matriz y calandrado y enfriamiento o por inyección de la materia en un molde enfriado. Los polímeros termoplásticos utilizados según la invención son los
10 compuestos descritos clásicamente en los trabajos de referencia como por ejemplo el Polymer Handbook (Brandrup, Immergut y Grulke, Wiley-Interscience). Se citarán por ejemplo los derivados celulósicos, los polioxietilenos, las polivinilpirrolidonas o los poli metacrilatos. Opcionalmente, pueden utilizarse compuestos plastificantes con el fin de facilitar la dispersión y la adquisición de la forma del material. Los plastificantes utilizados
15 según la invención son los plastificantes descritos clásicamente en los trabajos de referencia como por ejemplo el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey y Owen, Pharmaceutical Press). Se citarán por ejemplo el dibutylsebacato, la triacetina, el glicerol, el sorbitol o los polietilen glicoles.

20 La preparación bucal sólida destinada a una acción sistémica según la invención, después de la administración, ha mostrado una aceptabilidad excelente del principio activo por el paciente. En efecto, la formulación puesta a punto según la invención permite una disolución progresiva de la agomelatina, con una liberación lenta y controlada que evita un aporte masivo particularmente irritante de la sustancia activa.

25 La solicitante ha efectuado además estudios farmacocinéticos en el ser humano y ha puesto de manifiesto de manera totalmente inesperada y sorprendente una biodisponibilidad mucho mejor para una composición farmacéutica sólida para administración bucal según la invención comparada con los comprimidos orodispersables descritos en la técnica anterior.

30 La composición farmacéutica según la invención ha permitido por lo tanto aumentar muy significativamente la biodisponibilidad del principio activo, reducir consecuentemente la

variabilidad intra e inter-individual, proponiendo al paciente una formulación muy bien aceptada.

La invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica bucal sólida que
5 contiene agomelatina, destinada a una acción sistémica que resulta en un aumento de la
biodisponibilidad del principio activo comparada principalmente con una forma
orodispersable administrada por vía sublingual u oromucosal. Más particularmente, la
composición farmacéutica según la invención permite conseguir una biodisponibilidad
10 absoluta del principio activo superior al 30% correspondiente a una ganancia de un factor
cercano a 2 o más respecto a las formas orodispersables sublinguales u oromucosales de la
técnica anterior.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se caracterizan preferentemente
porque contienen, respecto al peso total de la composición, de 0,01% a 20% en peso de
15 agomelatina, más particularmente de 0,01% a 10%, y aún más preferentemente de 0,01% a
5%.

Las composiciones farmacéuticas según la invención contienen preferentemente un agente
diluyente que presenta una muy buena capacidad para la compresión confiriendo un
20 carácter erosionable a la formulación. Entre los agentes diluyentes según la invención se
citarán los sacáridos y los polioles, y más preferentemente la sacarosa.

La posología útil es adaptable según la naturaleza y gravedad de la afección, la vía de
administración así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 0,1 mg a
25 25 mg de agomelatina al día en una o varias tomas, y preferentemente de 0,1 mg a 5 mg de
agomelatina al día en una o varias tomas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan de ninguna forma:

EJEMPLO 1

Formulación : Comprimido para chupar terminado de 500 mg

<i>Constituyentes</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Agomelatina	2
Sacarosa para compresión directa	434,25
Almidón de maíz pregelatinizado	50
Aspartamo	5
Acesulfamo de potasio	5
Estearato de magnesio	3,75

- 5 El comprimido para chupar se prepara por mezcla de los constituyentes (con cuatro etapas de premezclas), seguido de una compresión directa con una fuerza de compresión de 30 KN y con una cadencia de 30.000 comprimidos por hora. Los comprimidos obtenidos tienen una dureza de 50.

10 **EJEMPLO 2**

Formulación : Sólido obtenido por inyección-moldeo

<i>Constituyentes</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Agomelatina	2
Hidroxipropil celulosa	333
Manitol	150
Aspartamo	7,5
Acesulfamo de potasio	7,5

- 15 El sólido se prepara por mezcla de los constituyentes. La mezcla se vierte en la tolva de alimentación de una prensa para inyección-moldeo de tipo Arburg S250. La mezcla se calienta hasta 140⁰C con las cinco zonas de calentamiento de la unidad de plastificación ajustadas de forma creciente de 95⁰C a 140⁰C y se inyecta a 1.500 bares en un molde con varias cavidades.

25

EJEMPLO 3

Se realizó un estudio farmacocinético de toma única en 12 voluntarios sanos de sexo masculino. Se ensayaron tres formulaciones, dos comprimidos orodispersables y un comprimido para chupar. Las formas farmacéuticas orodispersables pueden administrarse por vía oromucosal (sobre la lengua) o sublingual, habiéndose considerado y evaluado igualmente los dos modos de administración. Así, los 12 voluntarios recibieron alternativamente:

- 10 - un comprimido orodispersable con núcleo central que contiene 2 mg de agomelatina administrado en aplicación sublingual;
- un comprimido orodispersable tricapa que contiene 2 mg de agomelatina administrado en aplicación sublingual;
- un comprimido orodispersable tricapa que contiene 2 mg de agomelatina administrado en aplicación oromucosal;
- 15 - un comprimido para chupar según la invención que contiene 2 mg de agomelatina administrado en la cavidad bucal (compuesto del Ejemplo 1).

Se efectuaron extracciones plasmáticas justo antes del tratamiento y regularmente de 2 minutos a 24 horas después de la administración del comprimido y se midieron los parámetros farmacocinéticos siguientes: C_{max} (concentración máxima observada después de la administración) y AUC (balance absorción-eliminación del principio activo administrado). Se obtuvieron los resultados siguientes:

	Formulación	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng.h/ml)	Biodisponibilidad absoluta (%)
Técnica anterior	Orodispersable con núcleo central con 2 mg de agomelatina Administración sublingual	8,3 ± 4,6 (7,8)	5,7 ± 2,7 (5,4)	19% ± 8,6
	Orodispersable tricapa con 2 mg de agomelatina Administración sublingual	7,8 ± 3,4 (7,5)	5,1 ± 2,1 (5,2)	17% ± 6,6
	Orodispersable tricapa con 2 mg de agomelatina Administración oromucosal	8,7 ± 2,5 (8,7)	6,1 ± 1,6 (6,1)	20% ± 4,9
Ejemplo 1	Comprimido para chupar con 2 mg de agomelatina Administración bucal	16 ± 4,9 (16,0)	11 ± 2,8 (11,0)	38% ± 8,9

Los resultados obtenidos muestran que la formulación puesta a punto según la presente invención permite duplicar los parámetros farmacocinéticos obtenidos con las formas orodispersables descritas anteriormente. El AUC, directamente correlacionado con la biodisponibilidad, muestra que esta nueva formulación permite duplicar la biodisponibilidad y consecuentemente limitar la variabilidad inter e intra-individual.

REIVINDICACIONES

- 5 1- Composición farmacéutica bucal sólida destinada a una acción sistémica que contiene agomelatina, caracterizada porque la liberación del principio activo es lenta y controlada de forma que se obtiene una buena aceptabilidad gustativa y una mejor biodisponibilidad absoluta.
- 2- Composición farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque el principio activo se libera en un tiempo comprendido entre 3 minutos y 30 minutos.
- 10 3- Composición farmacéutica según la reivindicación 1 caracterizada porque el principio activo se libera en un tiempo comprendido entre 3 minutos y 15 minutos.
- 4- Composición farmacéutica según la reivindicación 1 a 3 caracterizada porque contiene un agente diluyente que tiene una buena capacidad para la compresión y que confiere un carácter erosionable.
- 15 5- Composición farmacéutica según la reivindicación 4 caracterizada porque el agente diluyente es un poliol o un sacárido.
- 6- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5 que es un comprimido para chupar.
- 7- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5 que es una pastilla para chupar.
- 20 8- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5 que es un sólido obtenido por extrusión en caliente o inyección-moldeo.

28

- 9- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 5 que es una pastilla de goma para chupar.
- 5 10- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9 caracterizada porque el principio activo utilizado para su preparación se obtiene bajo la forma cristalina II.
- 11- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 10 caracterizada porque comprende de 0,1 a 5 mg de agomelatina.
- 12- Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 caracterizada porque permite obtener una biodisponibilidad absoluta superior al 30%.
- 10 13- Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, útil para el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, trastornos del apetito y obesidad y el conjunto de las patologías ligadas a un desajuste de los ritmos circadianos.