



Optimum

SEÑOR

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C

E. S. D.

Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-078456- -00003-0000

Fecha: 2010-11-09 15:53:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Referencia : Expediente N° 06-78456

Asunto : Respuesta al Oficio 10308 del 12 de agosto de 2010 respecto a la Solicitud de Patente de Invención titulada **"COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE INCLUYE EN COMBINACION UN AGENTE REGULADOR DE LA MOTILIDAD INTESTINAL Y UN AGENTE ANTIFLATULENTO"**.

Solicitante: PROCAPS S.A.

Yo, REINALDO PINILLA MORENO, abogado con tarjeta profesional N° 91563 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad PROCAPS S.A. conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del examen de fondo realizado con fundamento al artículo 45 de la decisión 486 de la CAN, me permito presentar respuesta al Oficio de la referencia, bajo los siguientes.

1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD.

1.1. Sobre las reivindicaciones. En materia de cláusulas reivindicatorias, el

Carrera 13 N° 119-95 Oficina 104. Tel. (571) 2 15 12 13 - Fax. (571) 6 12 19 79

1

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

Bogotá Colombia



examinador advierte que algunos términos son muy amplios. A este respecto me permito presentar a usted un nuevo capítulo reivindicatorio acatando sus sugerencias.

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

2.1. El examinador, en el escrito del Oficio, se refiere a los documentos D1: US5248505 y D2: CMAJ, VOL 138 "RECENT ADVANCES IN PHARMACOTHERAPY" para establecer el examen de patentabilidad.

2.2. Para tal efecto, el señor examinador hace un paralelo entre la presente solicitud y dicho documento D1, afirmando que es el documento más cercano y sobre el cual concluye que *"(...) divulga una composición que comprende loperamida que es un modulador de la motilidad intestinal (col. 3 líneas 15-16) y simeticona como agente 'antiflatulento y los demás excipientes reclamados en la composición (...)"*. Igualmente agrega que *"La solicitud se diferencia de D1 en que al parecer el agente regulador de la motilidad preferido es la trimebutina"* y continua afirmando que el *"El Efecto Técnico que logra la diferencia es el mismo que D1 ya que la solicitud carece de información técnica que permita evidenciar alguna ventaja o efecto técnico sorprendente (...)"*.

2.3. Por lo anteriormente expuesto para el documento D1, nos permitimos los siguientes argumentos como sustento, para lo cual:

2.3.1. La trimebutina según la clasificación ATC pertenece al grupo de A03: Agentes contra enfermedades funcionales del estómago e intestino (A03AA Anticolinérgicos sintéticos, ésteres con grupo amino terciario.)

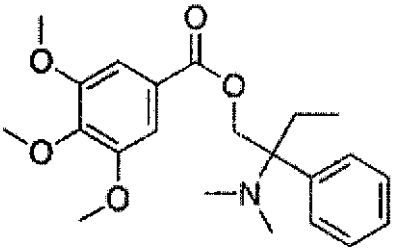
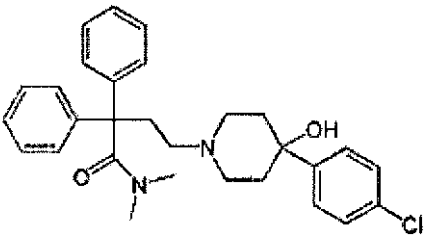


En pocas palabras es un activo que REGULA LA MOTILIDAD INTESTINAL, usado en aplicado con éxito en los pacientes con SII durante las fases de hipermotilidad intestinal son los *espasmolíticos no anticolinérgicos*, de acción directa sobre la fibra muscular lisa. No es un antidiarreico. La Trimebutina tiene una acción predominantemente antiespasmódica, con estudios que han demostrado una acción moduladora sobre la actividad motora gastrointestinal (normocinético). Actúa a nivel de los receptores opioides ubicados a nivel periférico en los plexos nerviosos intrínsecos del tracto gastrointestinal (receptores mu, kappa y delta), y regulando la liberación de péptidos gastrointestinales. Por lo anterior, la trimebutina alivia el espasmo, normaliza la motilidad esofágica y colónica, e incrementa el vaciamiento gástrico. Su efecto antiespasmódico y normocinético hacen que este fármaco sea terapéuticamente eficaz en diversos trastornos fisiológicos gastrointestinales, incluyendo los trastornos de hiper o hipomotilidad intestinal.

2.3.2. Ahora bien, la Loperamida según la clasificación ATC pertenece es al grupo de A07DA03- Antipropulsivos/Antidiarreicos. A diferencia del activo de la presente composición, este se refiere es a un activo normalmente usado como antidiarreico con relación estructural con los opioides, el cual inhibe la motilidad intestinal por acción directa sobre los receptores opioides del tejido nervioso intestinal. No se desarrolla tolerancia a su efecto antiperistáltico. También inhibe la secreción intestinal de agua y electrolitos. Este activo no podría ser sustituto del objeto de la presente, toda vez que se refiere a una composición adecuada durante las fases de franca diarrea. La *loperamida* es un derivado estructural de la petidina que reúne una acción antipropulsora intestinal,

y un efecto antisecretor intenso mediado por la inhibición de la acción de las prostaglandinas sobre la mucosa intestinal. Además incrementa el tono del esfínter anal y mejora la continencia fecal. La dosis habitualmente empleada es de 2 mg tres veces al día, aunque puede aumentarse hasta 8-10 mg/día para reducir la frecuencia de defecación a 2 deposiciones diarias.

2.3.3. Ahora bien comparando estos activos tenemos que:

TRIMEBUTINA	LOPERAMIDA
 Name: 3,4,5-Trimethoxybenzoic acid 2-(dimethylamino)-2-phenylbutyl ester Therap-Cat: <u>Antispasmodic.</u> (Información tomada del Index Merck edición 14 pagina 1666 Columna 1 Numeral 9699)	 Name: 4-(4-Chlorophenyl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl-α,α-diphenyl-1-piperidinebutanamide Therap-Cat: <u>Antidiarrheal.</u> (Información tomada del Index Merck edición 14 paginas 964 Columna 2 Numeral 5571)
Pertenece al grupo de A03AA (CLASIFICACIÓN ATC) Antiespasmódico.	Pertenece es al grupo de A07DA03- (CLASIFICACIÓN ATC) Antidiarreicos
REGULADOR DE LA MOTILIDAD INTESTINAL, INCLUIDO EL ESTREÑIMIENTO.	ANTIDIARREICO

Usado durante las fases de hipo o hiper motilidad intestinal, de acción directa sobre la fibra muscular lisa, que tiene una acción predominantemente antiespasmódica, con acción moduladora sobre la actividad motora gastrointestinal (normocinético) actuando a nivel de los receptores opioides ubicados a nivel periférico en los plexos nerviosos intrínsecos del tracto gastrointestinal (receptores mu, kappa y delta), y regulando la liberación de péptidos gastrointestinales. Por lo anterior, la trimebutina alivia el espasmo, normaliza la motilidad esofágica y colónica, e incrementa el vaciamiento gástrico. Su efecto antiespasmódico y normocinético hacen que este fármaco sea terapéuticamente eficaz en diversos trastornos fisiológicos gastrointestinales, <u>incluyendo los trastornos de hipo o hipomotilidad intestinal.</u>	Usado como antidiarreico con relación estructural con los opioides, el cual <u>inhibe</u> la motilidad intestinal por acción directa sobre los receptores opioides del tejido nervioso intestinal, que inhibe la secreción intestinal de agua y electrolitos por lo que es efectivo en composiciones adecuadas durante las fases de franca diarrea. La loperamida es un derivado estructural de la peridina que reúne una acción antipropulsora intestinal, y un efecto antisecretor intenso mediado por la inhibición de la acción de las prostaglandinas sobre la mucosa intestinal. Además incrementa el tono del esfínter anal y mejora la continencia fecal. La dosis habitualmente empleada es de 2 mg tres veces al día, aunque puede aumentarse hasta 8-10 mg/día para reducir la frecuencia de defecación a 2 deposiciones diarias
---	--

2.3.4. Así las cosas, no puede definirse que la composición, con sólo cambiar un activo por otro, cumpliría el mismo objeto de regulador de la motilidad intestinal. Menos aún cuando los activos comparados no comprende el mismo efecto sobre el paciente. Mal haría un doctor en recetar loperamida a un paciente que padece de estreñimiento.

2.3.5. En efecto, la Trimebutina [2-dimetilamino-2-fenilbutil-3,4,5-trimetoxibenzoato hidrogeno maleato], desde un punto de vista referente a las

propiedades farmacológicas y bioquímicas, permite una mejor comprensión de su mecanismo de acción, que además de sus efectos reguladores sobre la motilidad colónica, la Trimebutina esta dotada de propiedades antinociceptivas, ya que posee una acción inhibitoria sobre la liberación de glutamato a través del bloqueo de los canales de Sodio, capaz de actuar además como anestésico local y sorprendentemente con una potencia 17 veces mayor que la Lidocaina. En cuanto a la estructura farmacológica y su clasificación, la Trimebutina es considerada por lo anterior agente que actúa sobre los receptores opiodes mu, lambda y kappa. Diferente a ello, la Loperamida en cambio es agonista de receptores opiodes mu, presentes en abundancia a todo lo largo de la pared entérica y gracias al efecto inhibidor de la motilidad intestinal que poseen estos (relectores mu) su utilización es como antidiarreico.

2.3.6. Así las cosas, solicitamos respetuosamente al señor examinador a verificar, vía vademécum farmacológico que guste, la actividad de cada activo y contemplar que las diferencias aquí expuestas, diferencian los activos de forma, mecanismo de acción, cinética e indicaciones.

2.4. Ahora bien, el señor examinador se refiere a que la anterioridad D1 advierte que la loperamida es eficiente en la “modulación” de motilidad intestinal. Sobre este respecto, me permito corregir la traducción allí expuesta puesto que se refiere es a que es adecuado como (*slowing*) “reductor” de la motilidad intestinal que dentro del contexto de toda la patente obviamente se refiere a frenar eficazmente al diarrea.

2.5. Particularmente, la anterioridad D1 no define por lo tanto el objeto de la presente solicitud, no pretende regular la motilidad intestinal, y

consecuentemente no comprende la misma actividad terapéutica. Por lo tanto, no sería derivable para que en reemplazo puedan comprender el uno o el otro activo en combinación con el activo de simeticona.

2.6. Como se observa, a partir de la estructura química de cada principio activo, cada uno tiene sus propiedades químicas y estas son diferentes entre sí, de manera que su comportamiento en combinación con otros activos y/o excipientes diferentes según sea el caso, están ligados a incompatibilidades de principios activos con el resto de la formulación, por lo que no es obvio predecir el comportamiento que tendría la formulación de Trimebutina + Simeticona a partir de una combinación reivindicada, pues las propiedades farmacológicas de cada activo no van ligadas a su comportamiento físico químico (estabilidad, disolución, etc); por lo tanto no resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia inferir una formulación que cumple con especificaciones técnicas a partir del D1 y llegar al efecto técnico novedoso "*formulación de la combinación*" y que ésta cumpla con los requisitos técnicos deseables para un medicamento.

2.7. Seguido, el documento referenciado como D2, por el señor examinador, hace un estudio del síndrome de colon irritable y define los activos usados para tal. Enumera una serie de activos antiespasmódicos, antidiarreicos y agentes procinéticos, que obviamente llega a trimebutina y entre muchos otros menciona la simeticona útil en síntomas de producción de gases. El escrito se refiere al tratamiento del colon irritable y sus activos sobre los cuales son útiles, no referencia composición particularmente definidas. De hecho revela que estos activos son eficaces en dichos tratamientos, pero no existe prueba alguna que estos comprendan una composición de una dosis en tableta que los combine entre sí. Como tal, la intención de la presente no es proteger los activos como tal, estos son ampliamente conocidos. El objeto de la presente es

conformar una composición farmacéutica que incluya dos activos que no se han combinado con anterioridad a la presente y que sean útiles en el uso de la regulación de la motilidad intestinal. Esta combinación no se referencia en ninguna de las anterioridades. De hecho, si referenciamos sitios donde se nombren los dos activos, el simple Index Merck, define los activos existentes dentro del mismo manual, por lo que no podría tomarse como que afectaría la altura inventiva.

2.8. Ahora bien, lo interesante de la composición objeto de la presente, no es sólo la combinación intrínseca de estos dos activos, es el estudio de comportamiento de solubilidad entre los dos activos, para que eficazmente puedan conformar una composición de tabletas sólidas de efectiva biodisponibilidad. La Simeticona, es sabido que es insoluble al agua por lo que en el desarrollo de la tableta de la composición objeto de la presente, no es obvia para una persona versada en la materia con la combinación con un activo que si es soluble en agua. De hecho, en la búsqueda pertinente, no se encontró ningún documento de patente que involucre dicha combinación. En el anexo 2 de la presente presentamos los resultados de prueba de disolución de las tabletas de la composición de la presente invención que incluye los activos de simeticona y trimebutina. Como se puede verificar en el mismo, la tableta que contiene la combinación de Trimebutina y Simeticona, dio como resultado un producto terminado que cumple satisfactoriamente las especificaciones de valoración, disolución e impurezas de acuerdo a los estudios de estabilidad realizados. Allí evidencia que se logró cumplir con los parámetros de disolución al combinar Trimebutina + Simericona en la forma farmacéutica referenciada; esta formulación mostró una disolución positiva en comparación con el producto Trimebutina sin combinar y el producto

Simeticona sin combinar. Así, la tableta de combinación de Trimebutina y Simeticona puede ser considerada un producto farmacéutico oral estable y eficaz para el tratamiento indicado.

2.9. Ahora bien, con el ánimo de reiterar la debida aclaración de los términos sobre los cuales se presenta la solicitud de patente, me permito presentarle a usted un nuevo capítulo reivindicatorio, donde se han especificado aún más los términos sobre los cuales se describe la invención. Es de precisar que dichos cambios no representan ampliación de la invención inicialmente presentada sino que hacen parte de las aclaraciones solicitada por el señor examinador.

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

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

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

4. ANEXOS.


Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

4.1. NUEVAS REIVINDICACIONES.

4.2. ESTUDIO DE SOLUBILIDAD DE TABLETAS DE TRIMEBUTINA Y
SIMETICONA

5. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la carrera 13 N° 119-95 Oficina 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

REINALDO PINILLA MORENO

C.C. 80'425.609 de Bogotá

T.P.A. 91563 del C.S. de la].

ANEXO 1

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida CARACTERIZADA PORQUE comprende en combinación: (a) trimebutina; (b) simeticona; (c) por lo menos un facilitador de la fluidez; (d) uno o más lubricantes; (e) por lo menos un diluyente; (f) por lo menos un desintegrante; y, (g) al menos un aglutinante.
2. Composición farmacéutica sólida según la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE el facilitador de la fluidez puede ser elegido del grupo constituido por talco, almidón, polietilenglicol 4000, dióxido de silicio, celulosa microcristalina o sus mezclas.
3. Composición farmacéutica sólida según la reivindicación 2 CARACTERIZADA PORQUE dichos lubricantes son seleccionados del grupo constituido por talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido estearico, estearil fumarato sódico, aceites vegetales hidrogenados, benzoato de sodio, cloruro de sodio, leucina, polietilenglicol 4000, sodio lauril sulfato y sus mezclas.
4. Composición farmacéutica sólida según la reivindicación 3 CARACTERIZADA PORQUE dichos lubricantes preferiblemente son seleccionados del grupo constituido por talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, sodio lauril sulfato y sus mezclas.
5. Composición farmacéutica sólida según la reivindicación 4 CARACTERIZADA PORQUE el diluyente puede ser elegido del grupo constituido por fosfato dicalcico, sulfato de calcio, lactosa monohidrato,

caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón, azúcar pulverizada, celulosa microcristalina y sus derivados, polialcoholes o sus mezclas.

6. Composición farmacéutica sólida según la reivindicación 5
CARACTERIZADA PORQUE el desintegrante puede ser elegido del grupo constituido por almidón de maíz, almidón de papa, almidón de carboximetilo sódico, almidón pregelatinizado, croscarmellosa sódica, metilcelulosa, bentonita, veegum, resinas de intercambio iónico, ácido alginico, goma guar, carboximetilcelulosa, sodio lauril sulfato, glicolato de almidón, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona reticulada o sus mezclas.
7. Composición farmacéutica sólida según la reivindicación 6
CARACTERIZADA PORQUE dicho aglutinante es seleccionado del grupo constituido por almidón, gelatina, sucrosa, glucosa, dextrosa, lactosa, polivinilpirrolidona, goma acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, veegum, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, etilcelulosa, ceras, goma tragacanto, agar - agar, pectina, dextrina, alcohol polivinílico, carbopol, bentonita, caolín o mezclas.
8. Composición farmacéutica sólida según las reivindicaciones 1 a 7
CARACTERIZADA PORQUE dicha composición farmacéutica es un polvo granulado, un polvo para suspensión, un microgranulo, una tableta recubierta, una tableta masticable ó una cápsula de gelatina.
9. Composición farmacéutica sólida según las reivindicación 1 a 7
CARACTERIZADA PORQUE dicha composición farmacéutica es una tableta recubierta.

-/-

ANEXO 2

1



Barranquilla, Noviembre 2010

Ref. Comportamiento de la solubilidad de Tabletas de Trimebutina + Simeticona

En el desarrollo de una tableta de combinación nueva que contiene Trimebutina y Simeticona, utilizando el método de granulación húmeda se combinaron diluyentes, lubricantes, desintegrantes y activos. Los niveles de impurezas, la estabilidad y la disolución fueron investigados.

El efecto técnico sorprendente de nuestra formulación fue haber logrado un producto con una adecuada dureza, donde la Trimebutina combinada con la Simeticona (insoluble en agua) cumpliera con las especificaciones de disolución: **Q mínimo del 80% en un tiempo de 60 minutos**. Ya que al mezclar los dos activos se podía afectar adversamente la disolución de la Trimebutina debido a las características fisicoquímicas de la Simeticona.

Ref. Soportes Gráficos de la solubilidad de la Combinación Trimebutina + Simeticona Tableta

Se observan las gráficas de disolución de Trimebutina en dos (2) lotes del producto Trimebutina + Simeticona, determinando la absorbancia de la Solución Estándar y de cada una de las muestras en un espectrofotómetro calibrado a una longitud de onda de 267 nm, utilizando como blanco medio de disolución y se calculan los mg de Trimebutina por tableta.

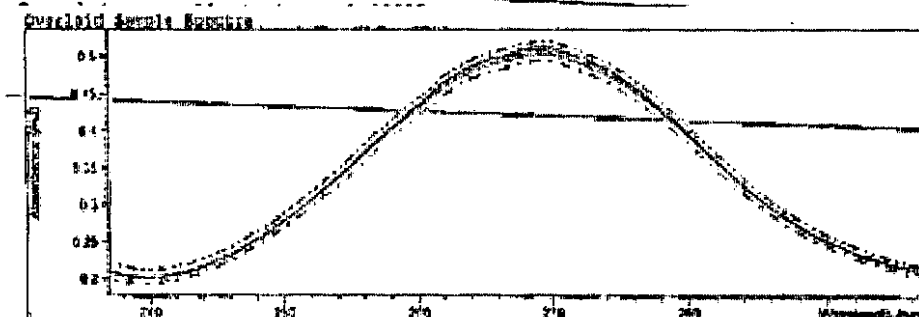
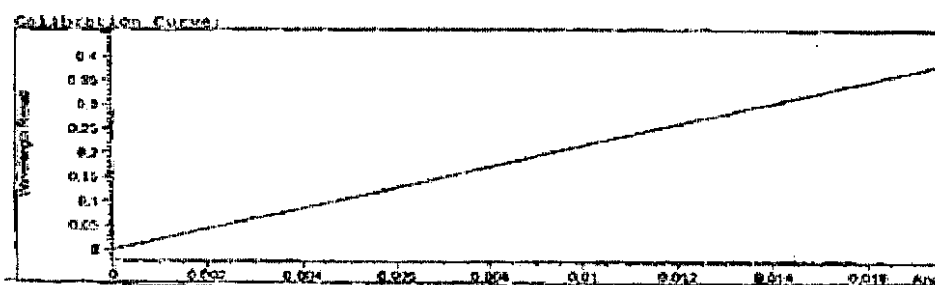
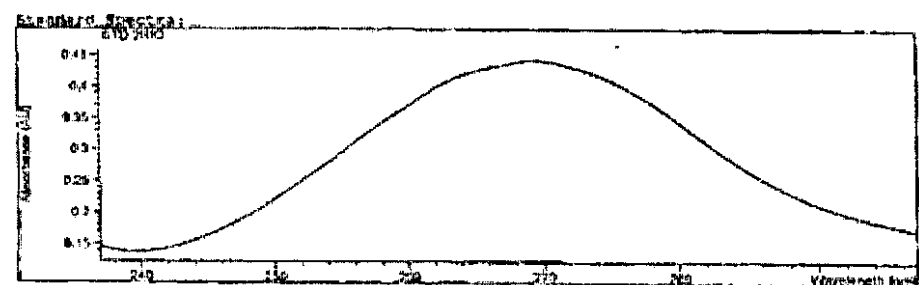
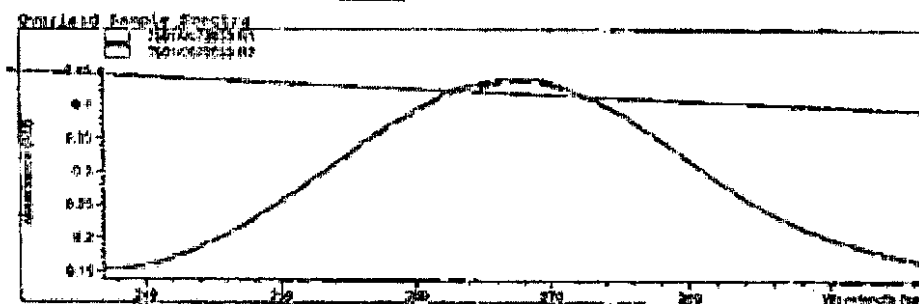
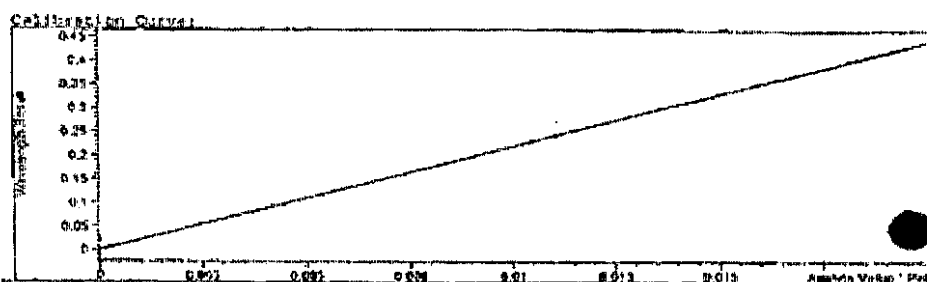
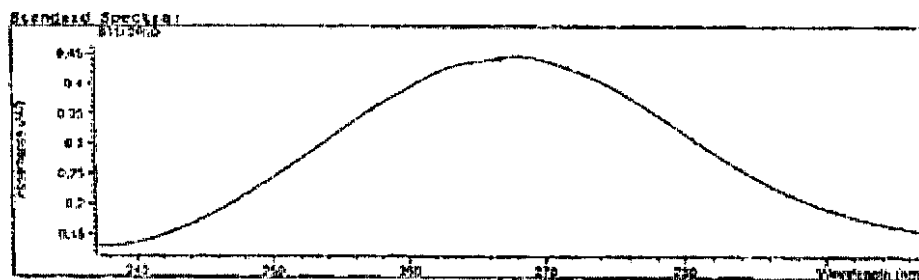
Anexos: Se muestran gráficos de disolución del Estándar Vs muestras o replicas del producto terminado para dos (2) lotes del producto Trimebutina + Simeticona en Tabletas.

Conclusión:

La tableta que contiene la combinación de Trimebutina + Simeticona, dio como resultado un producto terminado que cumple satisfactoriamente las especificaciones de valoración, disolución e impurezas de acuerdo a los estudios de estabilidad realizados. En los lotes analizados, se calculo la cantidad de Trimebutina por tableta disuelta, en ambos casos obteniéndose resultados por encima del parámetro establecido, **Q = 101% y 103% en un tiempo de 60 minutos**.

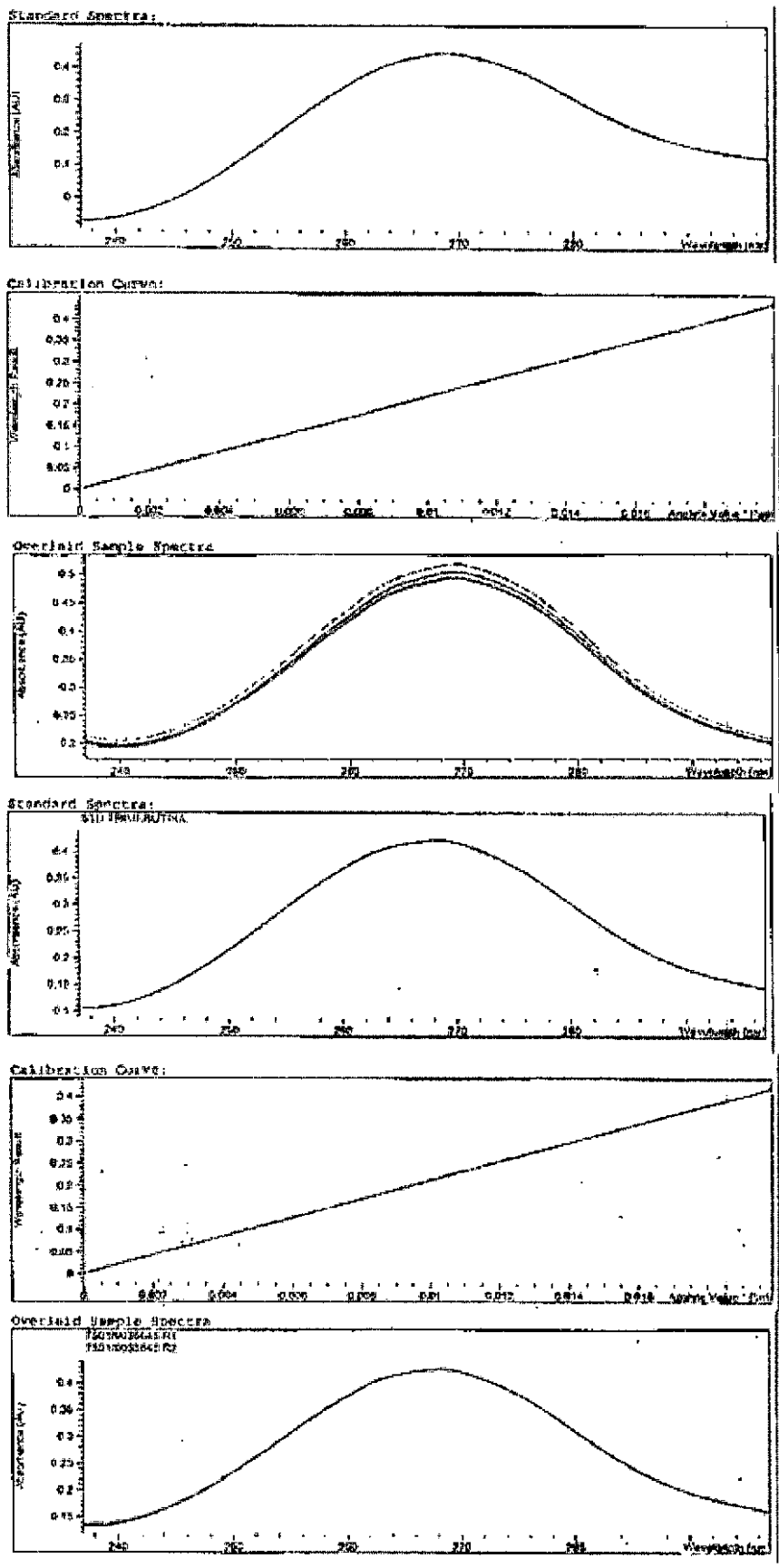
Se logró cumplir con los parámetros de disolución al combinar Trimebutina + Simeticona en la forma farmacéutica referenciada; esta formulación mostró una disolución positiva en comparación con el producto Trimebutina sin combinar y el producto Simeticona sin combinar. Así, la tableta de combinación de Trimebutina y Simeticona puede ser considerada un producto farmacéutico oral estable y eficaz para el tratamiento indicado.


Q.F. MARTA LUZ TORRES ESQUEA
 Formulador Técnico
 Investigación y Desarrollo
 Laboratorio Procaps S.A.



Handwritten signature

ANEXOS



Handwritten signature