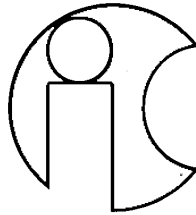




No. 13-017769- -00000-0000

Fecha: 2013-01-31 08:56:45 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 13-17769

54. TÍTULO COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN
PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER

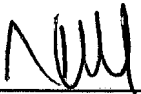
DOMICILIO 50, RUE CARNOT - 92284 SURESNES CEDEX - FRANCIA

74. APODERADO NATALIA CABRERA MARTÍNEZ

22. BOGOTÁ, D.C., ENERO DE 2013

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		
2	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		3	CIP Clasificación Internacional de Patentes
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA				
4	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL LES LABORATOIRES SERVIER		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN: 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex CIUDAD: Paris – Francia DEPARTAMENTO/ESTADO PAÍS DE RESIDENCIA: Francia		No. TELÉFONO 01.55.72.60.00 CORREO ELECTRÓNICO NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN. Francia		
6	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD	
1. GENTY		Patrick	Francesa	
2. HERMELIN		Christophe	Francesa	
3. PEAN		Jean- Manuel	Francesa	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
7	DATOS INVENTOR (ES) Ver Anexo No. 5 Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia.			ORLÉANS	2, rue des Fleurs 45100
2. Francia.			CHAINGY	62, rue de la Groue 45380
3. Francia.			ORLÉANS	2 Bis rue Adolphe Crespín 45000
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.				
8	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS CABRERA MARTÍNEZ		NOMBRES NATALIA	IDENTIFICACIÓN C.C. 52.961.772 T.P. 198677	
DIRECCIÓN Calle 122 No. 48 - 11		No. TELÉFONO 7420191		
CIUDAD Bogotá		CORREO ELECTRÓNICO nataliacabrera@estrategiajuridica.net		
PAÍS Colombia		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL 2012 – 95636		
9	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1 Francia.		CÓDIGO PAÍS FR	(31) NÚMERO 12/00322	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2012/02/03
10	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES																																							
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>																																								
☐ SI ☒ NO																																								
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.																																								
12	REDUCCIÓN DE TASAS																																							
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>																																								
☐ SI ☒ NO																																								
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.																																								
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐																																								
Universidades públicas o privadas ☐																																								
Entidades sin ánimo de lucro ☐																																								
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos																																								
13	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO																																							
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.																																								
14	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:	15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO																																						
Si es Patente de Invención ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro Cual:		Si es Patente de Modelo de Utilidad ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ Otro Cual:																																						
Fecha:																																								
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>																																							
 (APODERADA)																																								
17	ANEXOS																																							
<table><tr><td>Documentación Técnica</td><td>Documentación Jurídica</td></tr><tr><td>1. ☒ Descripción N° de folios: 11</td><td>11. ☒ Poderes, si fuera el caso. Obra en el Expediente No. 2012 – 95636</td></tr><tr><td>2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 21</td><td>12. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.</td></tr><tr><td>3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 5</td><td>13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>4. ☒ Resumen.</td><td>14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o Certificado o número de registro, si fuera el caso.</td></tr><tr><td>5. ☐ Documento de Prioridad.</td><td>15. Reducción de tasas</td></tr><tr><td>6. ☐ Traducción del documento de prioridad.</td><td> Micro, pequeñas o medianas empresas</td></tr><tr><td>7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.</td><td> ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.</td></tr><tr><td>8. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.</td><td> ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.</td></tr><tr><td>9. ☐ Arte final 12 x 12.</td><td> Universidades públicas o privadas</td></tr><tr><td>10. ☐ Anexo formato digital.</td><td> ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación</td></tr><tr><td></td><td> Entidades sin ánimo de lucro</td></tr><tr><td></td><td> ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.</td></tr><tr><td></td><td> ☐ Hoja de información complementaria.</td></tr><tr><td></td><td> ☐ Otros, especificar</td></tr><tr><td></td><td>16. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.</td></tr><tr><td></td><td>17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.</td></tr><tr><td></td><td>18. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.</td></tr><tr><td></td><td>19. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.</td></tr></table>			Documentación Técnica	Documentación Jurídica	1. ☒ Descripción N° de folios: 11	11. ☒ Poderes, si fuera el caso. Obra en el Expediente No. 2012 – 95636	2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 21	12. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 5	13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso.	4. ☒ Resumen.	14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o Certificado o número de registro, si fuera el caso.	5. ☐ Documento de Prioridad.	15. Reducción de tasas	6. ☐ Traducción del documento de prioridad.	Micro, pequeñas o medianas empresas	7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.	☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	8. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.	☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	9. ☐ Arte final 12 x 12.	Universidades públicas o privadas	10. ☐ Anexo formato digital.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		Entidades sin ánimo de lucro		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		☐ Hoja de información complementaria.		☐ Otros, especificar		16. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		18. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		19. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
Documentación Técnica	Documentación Jurídica																																							
1. ☒ Descripción N° de folios: 11	11. ☒ Poderes, si fuera el caso. Obra en el Expediente No. 2012 – 95636																																							
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 21	12. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.																																							
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 5	13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso.																																							
4. ☒ Resumen.	14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o Certificado o número de registro, si fuera el caso.																																							
5. ☐ Documento de Prioridad.	15. Reducción de tasas																																							
6. ☐ Traducción del documento de prioridad.	Micro, pequeñas o medianas empresas																																							
7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.	☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.																																							
8. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.	☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.																																							
9. ☐ Arte final 12 x 12.	Universidades públicas o privadas																																							
10. ☐ Anexo formato digital.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación																																							
	Entidades sin ánimo de lucro																																							
	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.																																							
	☐ Hoja de información complementaria.																																							
	☐ Otros, especificar																																							
	16. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.																																							
	17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.																																							
	18. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.																																							
	19. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.																																							

ANEXO No. 1

TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION DE LA INVENCION

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

LES LABORATOIRES SERVIER

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

La invención tiene por objeto una forma farmacéutica de liberación prolongada de
5 trimetazidina así como su utilización en el tratamiento de la angina.

La trimetazidina ó 1-(2,3,4-trimetoxibencil) piperazina es una molécula que, al
preservar el metabolismo energético de la célula expuesta a hipoxia o a isquemia,
evita el hundimiento de la tasa intracelular de adenosintrifosfato (ATP). Asegura así
10 el funcionamiento de las bombas iónicas y de los flujos transmembranarios sodio-
potasio y mantiene la homeostasis celular.

El dihidrocloruro de trimetazidina se utiliza en terapéutica para el tratamiento
profiláctico de la crisis de angina de pecho, en las afecciones corioretinianas así
15 como para el tratamiento de los vértigos de origen vascular (vértigos de Ménière,
acúfenos).

La utilización de la trimetazidina en terapéutica se ha descrito en forma de
composición farmacéutica de liberación inmediata administrada tres veces al día
20 principalmente en la patente FR 2 490 963.

La patente EP 1 108 424 describe una forma de liberación prolongada que permite
cubrir la totalidad del nictémero sobre la base de una administración dos veces al
día. Esta forma de liberación prolongada permite obtener después de cada toma
tasas plasmáticas en el ser humano, superiores a 70 µg/l y mantener antes de la
25 toma siguiente una tasa plasmática superior o igual a 40 µg/l.

Las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de trimetazidina de tipo
reservorio que aseguran la liberación del principio activo durante un periodo de 16
horas se han descrito en la patente EP 0 673 649. Estas formas de tipo reservorio de
administración diaria única tienen la ventaja de disminuir los picos sanguíneos
30 asegurando tasas plasmáticas regulares y constantes de trimetazidina.

En el arsenal terapéutico puesto a disposición de los pacientes, las formas de
liberación prolongada de trimetazidina se revelan necesarias para asegurar una

observancia y una protección terapéutica óptima del paciente. Las formas de liberación prolongada según la presente invención permiten por una parte una liberación progresiva y sostenida durante 24 horas a una concentración plasmática terapéuticamente eficaz de la trimetazidina y por otra parte una disponibilidad de la trimetazidina a una concentración plasmática terapéuticamente eficaz en un plazo breve después de la administración. Por concentración plasmática terapéuticamente eficaz de trimetazidina se entiende una tasa plasmática superior o igual a 40 µg/l que permite una protección miocárdica eficaz. Por otra parte, por plazo breve se entiende un plazo inferior a 4 horas, preferentemente un plazo inferior a 3 horas.

10 La composición farmacéutica según la invención se aplica a una administración oral una vez al día y libera la trimetazidina a lo largo del nictémero aportando una gran seguridad frente a cualquier liberación de tipo "estallido" o discontinua.

15 La composición farmacéutica según la presente invención es una composición de liberación prolongada de trimetazidina en la que la fase interna comprende la trimetazidina y la capa externa comprende un retardante y un anti-aglomerante.

20 La naturaleza y el espesor de los excipientes en la capa externa permiten controlar la liberación del principio activo trimetazidina en función del tiempo. En particular, el retardante presente en la capa externa, es decir, un retardante de la difusión del principio activo, interviene en el proceso de liberación prolongada.

25 Entre los retardantes utilizables en las composiciones según la invención se pueden citar a título indicativo y no limitativo la etilcelulosa (EC), los derivados de etilcelulosa tales como el acetato de celulosa, el acetato butirato de celulosa, el acetato propionato de celulosa, el acetato ftalato de celulosa, el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y/o los polimetacrilatos. Los retardantes se ponen en disolución orgánica o suspensión acuosa durante sus utilizaciones en el procedimiento de fabricación de las composiciones farmacéuticas según la invención. Entre los retardantes se podrá citar más particularmente la etilcelulosa.

30 Entre los anti-aglomerantes según la invención se pueden citar el talco, las sílices, y sus derivados, estearato de magnesio, ácido esteárico y/o fumaril estearato de sodio. El anti-aglomerante preferido es el talco.

Además del retardante y del anti-aglomerante, la capa externa de la composición farmacéutica según la invención comprende un plastificante. Entre los plastificantes que se pueden considerar según la invención, se pueden citar el acetiltributilcitrato, triacetato de glicerol, acetil trietilcitrato, acetil citrato de etilo, dietilsebacato, dibutil sebacato, ftalato de etilo, ftalato dibutilo, polietilen glicol (PEG), glicerol y/o el propilen glicol. Entre los plastificantes se citará más particularmente el acetiltributilcitrato.

- 5
- 10 El porcentaje de retardante en la composición farmacéutica es estrictamente inferior a 9% de la masa total de la fase interna. Más particularmente, el porcentaje de retardante está comprendido entre 5.5% y 8% de la masa total de la fase interna.

- El porcentaje de etilcelulosa en la composición farmacéutica es estrictamente inferior a 9% de la masa total de la fase interna. Más particularmente, el porcentaje de etilcelulosa está comprendido entre 5.5% y 8% de la masa total de la fase interna. Específicamente, el porcentaje de etilcelulosa es 6,5% de la masa total de la fase interna.
- 15

- El porcentaje de anti-aglomerante en la composición farmacéutica está comprendido entre 25% y 200%, preferentemente entre 100% y 200% de la masa del retardante. El porcentaje de talco como anti-aglomerante en la composición farmacéutica está comprendido preferentemente entre 100% y 200% de la masa del retardante.
- 20

- El porcentaje de plastificante en la composición farmacéutica está comprendido entre 5% y 50%, preferentemente entre 5% y 30% de la masa del retardante. El porcentaje de acetiltributilcitrato como plastificante en la composición farmacéutica está comprendido preferentemente entre 5% y 30% de la masa del retardante.
- 25

- 30 La fase interna de las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprende el principio activo trimetazidina y un aglutinante.

Entre los aglutinantes según la invención se citará la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la hidroxipropilcelulosa (HPC), la maltodextrina, la polivinilpirrolidona (PVP) y/o la celulosa microcristalina.

- 5 Entre los aglutinantes se podrán citar más particularmente la hidroxipropilmetilcelulosa utilizada habitualmente en el campo de la formulación de los medicamentos. Más particularmente, la hidroxipropilmetilcelulosa elegida tiene una viscosidad baja. Preferentemente, la hidroxipropilmetilcelulosa utilizada es el Pharmacoat™ 606.

10

Preferentemente, la trimetazidina y el aglutinante se depositan sobre un núcleo neutro, constituyendo el conjunto la fase interna.

Los núcleos o gránulos utilizados pueden ser solubles o insolubles en agua. Estos núcleos son esferas de azúcar o esferas de sacarosa/almidón o de celulosa microcristalina, allanadas y protegidas (o no) por un excipiente farmacéutico, preferentemente por derivados de celulosa. El tamaño de los núcleos varía entre 100-1.200µm, preferentemente entre 300-1.000µm y de manera más preferida entre 710-850µm; llegado el caso este tamaño puede modificarse si se revela necesario.

15

- 20 La trimetazidina en su forma de dihidrocloruro de trimetazidina se prefiere en las composiciones según la invención. La cantidad de dihidrocloruro de trimetazidina en la composición farmacéutica es preferiblemente 80mg.

25

El porcentaje de aglutinantes en la composición farmacéutica está comprendido entre 1% y 15% de la masa total de la composición. El porcentaje de hidroxipropilmetilcelulosa como aglutinante en la composición farmacéutica está comprendido entre 1% y 15% de la masa total de la composición.

30

El porcentaje de núcleos neutros en la composición farmacéutica está comprendido entre 15% y 40% de la masa total de la composición. El porcentaje de núcleos de tipo sacarosa/almidón está comprendido entre 15% y 40% de la masa total de la composición.

El porcentaje de trimetazidina en la composición farmacéutica está comprendido entre 35% y 70% de la masa total de la composición.

5 Preferentemente, la capa externa de las composiciones farmacéuticas según la invención comprende de 5.5% a 8% de etilcelulosa de la masa total de la fase interna, de 5% a 30% de acetiltributilcitrato de la masa del retardante y de 100% a 200% de talco de la masa del retardante.

De manera igualmente preferida, la fase interna de las composiciones farmacéuticas según la invención comprende de 15% a 40% de núcleo neutro, de 35% a 70% de 10 trimetazidina y de 1% a 15% de hidroxipropilmetilcelulosa de la masa total de la composición.

La cantidad de los elementos de la composición farmacéutica es 80mg de dihidrocloruro de trimetazidina, 36,677mg de minigránulo neutro, 6,40mg de 15 hidroxipropilmetilcelulosa, 1,2mg de acetiltributilcitrato, 8mg de etilcelulosa y 12mg de talco.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se citarán más particularmente aquellas que convienen para la administración oral y principalmente 20 en forma de cápsula.

La tasa de disolución in vitro de la composición según la invención, obtenida según la metodología de la Farmacopea Europea, es de 8 a 28% de trimetazidina liberada después de 4 horas y de 37 a 57% de trimetazidina liberada después de 8 horas y 25 superior a 75% de trimetazidina liberada después de 24 horas. Esta cinética de disolución se elige de manera que la concentración plasmática terapéuticamente eficaz de trimetazidina obtenida in vivo se prolongue durante 24 horas después de la administración de la composición farmacéutica.

30 Según el procedimiento de fabricación de las composiciones farmacéuticas según la invención, los núcleos se recubren con capas sucesivas de principio activo mediante una turbina de recubrimiento, perforada o no, o aparatos con lecho de aire fluidizado.

El principio activo, en forma de disolución o suspensión, acuosa u orgánica, se pulveriza sobre los núcleos y se seca.

Los minigránulos, preparados por uno de los dos procedimientos, se recubren posteriormente, bien en turbina de recubrimiento, perforada o no, bien en aparato de tipo lecho de aire fluidizado. Los minigránulos se recubren mediante una disolución o una suspensión de retardante que interviene en la difusión del principio activo y controla así la cinética de liberación.

Los minigránulos recubiertos se ponen en cápsula.

- 10 A título de ejemplo se puede citar el procedimiento de fabricación siguiente:

Los núcleos neutros compuestos por sacarosa/almidón se recubren con capas sucesivas de disolución de hidrocloreto de trimetazidina asociado con hidroxipropilmetilcelulosa en un sistema de lecho de aire fluidizado.

- 15 El recubrimiento de los minigránulos así preparados se continúa en un aparato con lecho de aire fluidizado y mediante una suspensión constituida por etilcelulosa, acetributil citrato y talco.

Los minigránulos recubiertos se envasan en cápsula en presencia de estearato de magnesio.

- 20 La presente invención se refiere igualmente a la utilización de las composiciones farmacéuticas según la invención en el tratamiento profiláctico de la angina de pecho, en las afecciones coriorretinianas así como para el tratamiento de los vértigos de origen vascular.

- 25 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin embargo, sin limitarla.

Ejemplo 1: Composición farmacéutica para cápsulas que contienen 80mg de trimetazidina

- 30 Los minigránulos de trimetazidina se recubren con una película con 6,5% de etilcelulosa.

La figura 1 ilustra la estructura y la formulación de la composición farmacéutica descrita a continuación.

Tabla 1:

Compuestos	Cantidad (mg)
Minigránulos de principio activo	
Dihidrocloruro de trimetazidina	80,00
Minigránulos neutros	36,677
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,40
Recubrimiento (6,5% EC)	
Acetiltributil citrato	1,20
Etilcelulosa	8,00
Talco	12,00
Cápsula	
Minigránulos recubiertos	144,277
Estearato de magnesio	0,434

5

Ejemplo 2: Aspecto macroscópico de los minigránulos

En ausencia de anti-aglomerante en la fase externa de las composiciones farmacéuticas, se observa a escala industrial minigránulos irregulares (Figura 2), numerosas fisuras en el recubrimiento de los minigránulos incluso amalgamas entre estos últimos. Estos defectos de recubrimiento son el origen de modificaciones importantes de las cinéticas de disolución in vitro, en particular de los perfiles de disolución acelerada.

10

Si el anti-aglomerante está en exceso, los minigránulos obtenidos a escala industrial presentan una superficie irregular y en copos (Figura 2) debido a la presencia de excedente de talco pegado en la superficie de los minigránulos. Estos minigránulos presentan una cinética de disolución muy acelerada incluso una cinética de liberación inmediata.

15

20

Ejemplo 3: Cinéticas de disolución comparadas en función del porcentaje de etilcelulosa en el recubrimiento

Tabla 2:

Lote	E110055	E110118	E110120	E110121	E110124
%EC	6,5	10	4,5	9	5
% proporción de recubrimiento	14,7	20,9	10,7	19,3	11,7
Composición					
trimetazidina	80	80	80	80	80
núcleos neutros	36,677	36,677	36,677	36,677	36,677
HPMC	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4
etilcelulosa	8	12,3	5,5	11,1	6,2
acetiltributil citrato	1,2	1,8	0,8	1,7	0,9
Talco	12	18,5	8,3	16,7	9,3
Estearato de Mg	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Masa total	144,711	156	138	152,9	139,8
Disolución					
4h	20,9	2,1	46,3	4,9	36,6
8h	48,5	26,9	69,1	31,7	62,9
12h	62,0	44,1	80	48,1	75,7
16h	72,6	54,5	86,5	58,3	83,4
24h	86,3	67,8	93,2	71,1	91,6

5 Obsérvese que la proporción de recubrimiento se calculó de la manera siguiente:
masa de la fase externa/masa total.

Por otra parte, los perfiles de disolución anteriores se obtuvieron a partir de minigránulos no distribuidos en las cápsulas. Los perfiles de disolución de los lotes a escala industrial (minigránulos encapsulados en las cápsulas) se ralentizan 4, 3, 2 y 10 1% respectivamente en los puntos 4, 8, 12 y 16 horas respecto a los perfiles de disolución descritos anteriormente (sin envasado).

15 Las cinéticas de disolución in vitro de las composiciones farmacéuticas E110118 (10%EC), E110120 (4,5%EC), E110121 (9%EC) y E110124 (5%EC) (Figura 4) se compararon con la cinética de liberación in vitro de la composición farmacéutica de referencia E110055 (6,5%EC). Los perfiles de disolución se comparan mediante el factor de similitud (f_2). Las cinéticas de disolución de las composiciones E110118 (10%EC) y E110121 (9%EC) por una parte y E110120 (4,5%EC) y E110124 (5%EC)

por otra parte no son similares a la cinética de disolución de la composición farmacéutica de referencia E110055 (6,5%EC). Consecuentemente, el porcentaje de retardante en la composición farmacéutica es por una parte estrictamente inferior a 9% y por otra parte estrictamente superior a 5%.

- 5 Dos perfiles de disolución se consideran como similares cuando el valor (f_2) es superior o igual a 50. El cálculo del factor de similitud (f_2) se aconseja por las directivas de EMA y de la FDA con el fin de comparar dos perfiles de disolución y permitir concluir la identidad de dichos perfiles de disolución.

El factor de similitud (f_2) tiene por fórmula:

10

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

- 15 en la que f_2 es el factor de similitud, n es el número de puntos normalizados, $R(t)$ es la media en porcentaje de principio activo disuelto de la composición farmacéutica de referencia E110055 y $T(t)$ es la media en porcentaje de principio activo disuelto de una composición farmacéutica E110118 (10%EC), E110120 (4,5%EC), E110121 (9%EC) y E110124 (5%EC). Los puntos normalizados son al menos a $t = 8$ horas, $t = 12$ horas y $t = 16$ horas.

- 20 Los minigránulos utilizados para rellenar cápsulas evaluados tienen diferentes formulaciones, variando estas formulaciones en particular en función de la cantidad de etilcelulosa y de anti-aglomerante.

- 25 Los perfiles de disolución in vitro observados de las composiciones farmacéuticas E110118 (10%EC), E110120 (4,5%EC), E110121 (9%EC) y E110124 (5%EC) (Figura 3) se han modelizado aplicando para cada uno de ellos la ley de Weibull (Figura 4). La ley de Weibull constituye una aproximación particularmente interesante que permite predecir los perfiles de disoluciones in vitro continuos a partir de los perfiles de disolución in vitro observados.

Una correlación vitro-vivo igual a 1 se emitió como hipótesis, desde ese momento los perfiles de las fracciones absorbidas in vivo (Figura 4) corresponden exactamente a los perfiles de disolución in vitro modelizados. Se realizó una etapa de convolución para predecir los perfiles farmacocinéticos de las diferentes composiciones farmacéuticas. La etapa de convolución (función Cp(t)) se define de la manera siguiente:

$$Cp(t) = I(t) \cdot P(t)$$

en la que I(t) es una función de entrada y P(t) es una función de disposición.

La función de entrada representa las fracciones absorbidas in vivo en función del tiempo y la función de disposición es una ecuación poliexponencial de la farmacocinética de una composición farmacéutica de liberación prolongada de trimetazidina obtenida en el estudio SKH-6790-005-FRA. Los perfiles farmacocinéticos medios predichos se representan en la Figura 5.

A partir de dichos perfiles plasmáticos obtenidos por convolución, se calcularon los parámetros farmacocinéticos AUC y Cmax en los que AUC representa la exposición al medicamento y Cmax la concentración máxima.

Tabla 3:

	AUC (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)
E110124	1.620	83,6
E110120	1.678	85,6
E110055	1.776	67,8
E110121	1.501	57,0
E110118	1.418	54,2

La AUC de la composición farmacéutica E110055 (6,5%EC) es la más elevada de las composiciones farmacéuticas evaluadas anteriormente y la exposición del paciente a la trimetazidina está significativamente mejorada.

Por otra parte, los perfiles farmacocinéticos permiten medir el tiempo de protección miocárdica eficaz del paciente tratado es decir el tiempo durante el cual dicho paciente está cubierto con una concentración plasmática terapéuticamente eficaz (40µg/l). Este tiempo de protección terapéutica es de al menos 22 horas para la composición E110155 (6,5%EC) mientras que sólo es de 16 horas para la

composición E110118 (10%EC). El tiempo de protección terapéutica se mejora a pesar de que el porcentaje de retardante, responsable en la composición terapéutica de la liberación prolongada, se disminuye de 10% a 6,5%.

ANEXO No. 2

REIVINDICACIONES

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación prolongada de trimetazidina en la que:
 - una fase interna comprende trimetazidina;
 - una capa externa comprende un retardante y un anti-aglomerante.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el retardante se selecciona entre etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y/o los polimetacrilatos.
3. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el anti-aglomerante se selecciona entre el talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, ácido esteárico y/o fumaril estearato de sodio.
4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la capa externa comprende un plastificante.
5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el plastificante se selecciona entre el acetiltributil citrato, triacetato de glicerol, acetil trietilcitrato, acetil citrato de etilo, dietilsebacato, dibutil sebacato, ftalato de etilo y de dibutilo, polietilen glicol, glicerol y/o propilen glicol.
6. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el porcentaje de retardante es estrictamente inferior a 9% de la masa total de la fase interna.
7. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el porcentaje de retardante está comprendido entre 5.5% y 8% de la masa total de la fase interna.
8. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el porcentaje de anti-aglomerante está comprendido entre 25% y 200% de la masa del retardante.

9. Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el porcentaje de plastificante está comprendido entre 5 y 50% de la masa del retardante.

5 10. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la fase interna comprende un aglutinante.

11. Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque el aglutinante se selecciona entre la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la maltodextrina, la polivinilpirrolidona y/o la celulosa microcristalina.

10

12. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la trimetazidina está recubierta sobre un núcleo.

15 13. Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque el núcleo está compuesto por sacarosa, sacarosa y almidón o celulosa microcristalina.

14. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la trimetazidina se encuentra en la forma de dihidrocloruro.

20 15. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene 80mg de dihidrocloruro de trimetazidina.

16. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la capa externa comprende:

- 25
- de 5% a 30% de acetiltributylcitrate de la masa del retardante;
 - de 5.5% a 8% de etilcelulosa de la masa total de la fase interna;
 - de 100% a 200% de talco de la masa del retardante.

17. Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque la fase interna comprende:

30

- de 15% a 40% de núcleo neutro de la masa total de la composición;
- de 35% a 70% de trimetazidina de la masa total de la composición;

- de 1% a 15% de hidroxipropilmetilcelulosa de la masa total de la composición.

5 18. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene 80mg de dihidrocloruro de trimetazidina, 36,677mg de minigránulo neutro, 6,40mg de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,2mg de acetiltributylcitrato, 8mg de etilcelulosa y 12mg de talco.

10 19. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque la tasa de disolución in vitro de la composición es de 8 a 28% de trimetazidina liberada después de 4 horas y de 37 a 57% de trimetazidina liberada después de 8 horas y superior a 75% de trimetazidina liberada después de 24 horas y se elige de manera que la concentración plasmática terapéuticamente eficaz de trimetazidina obtenida in vivo se prolongue 24 horas después de la
15 administración de la composición farmacéutica.

20 20. Procedimiento de fabricación de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:

- a) el recubrimiento de núcleos neutros con la trimetazidina y un aglutinante;
- 20 b) el recubrimiento con un retardante, un plastificante y un anti-aglomerante de los minigránulos obtenidos en a);
- c) el envasado de los minigránulos recubiertos en b) y lubricados.

25 21. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 útil para el tratamiento profiláctico de la angina de pecho, en las afecciones coriorretinianas así como para el tratamiento de los vértigos de origen vascular.

ANEXO No. 3

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

5 COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

- 10 Composición de liberación prolongada de trimetazidina en la que la fase interna comprende trimetazidina y la capa externa comprende un retardante y un anti-aglomerante.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT
---	---

(21) N° de solicitud:	(51) Clasificación
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)
(31) No. Prioridad 12/00322	LES LABORATOIRES SERVIER
32) Fecha Febrero 3 de 2012	(72) Interventor(es) Patrick GENTY, Christophe HERMELIN, Jean-Manuel PEAN.
(33) País FRANCIA	(74) Apoderado (s)
	NATALIA CABRERA MARTÍNEZ
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA	
Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio fase Nacional:	(87) Publicación Internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:
Fecha de presentación de la solicitud:	No. Publicación:
No. De Presentación:	
Resumen reivindicación (es):	
Composición de liberación prolongada de trimetazidina en la que la fase interna comprende trimetazidina y la capa externa comprende un retardante y un anti-aglomerante.	

ANEXO No. 4

FIGURAS

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

LES LABORATOIRES SERVIER

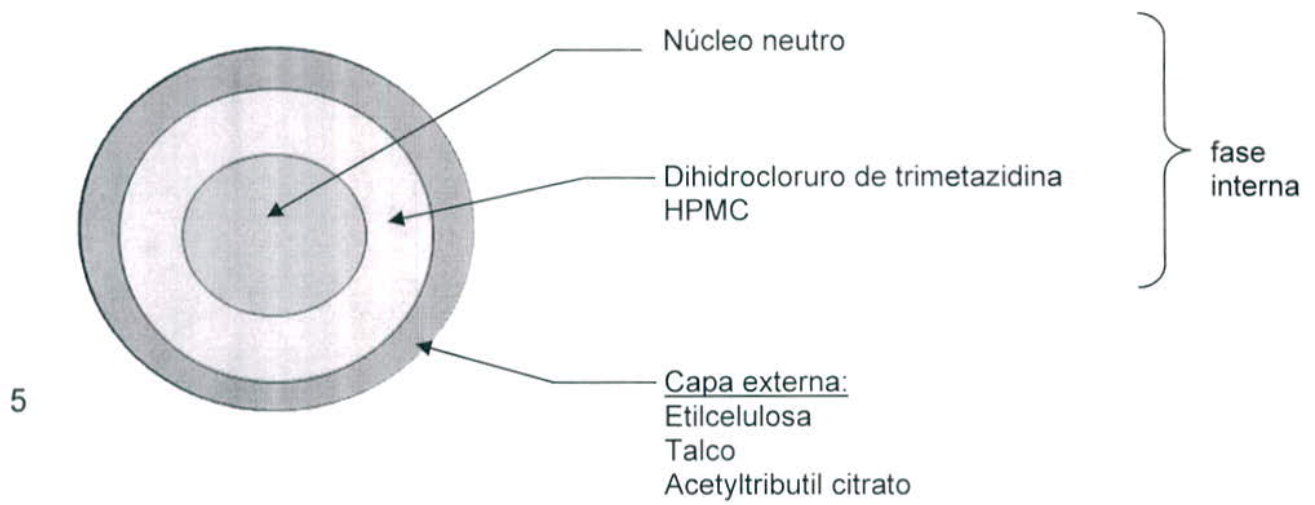
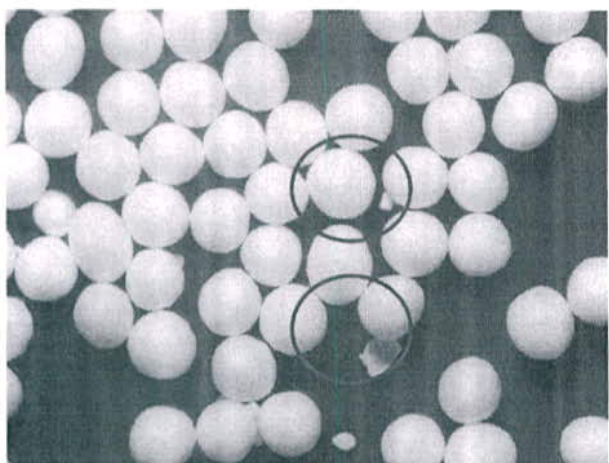


Figura 1: Estructura y formulación de las composiciones farmacéuticas

10



5

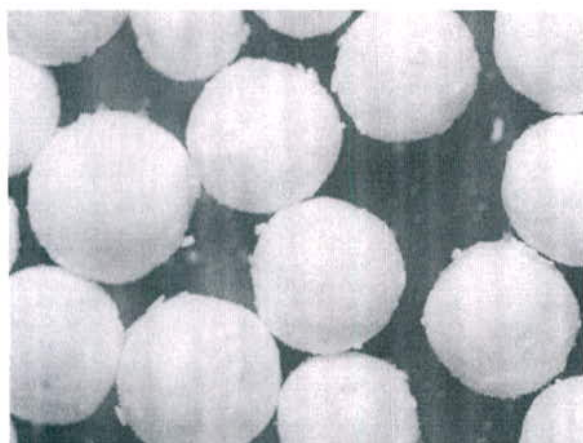


Figura 2: aspecto comparativo de los minigránulos sin anti-aglomerante (superior) y con un exceso de anti-aglomerante (inferior)

10

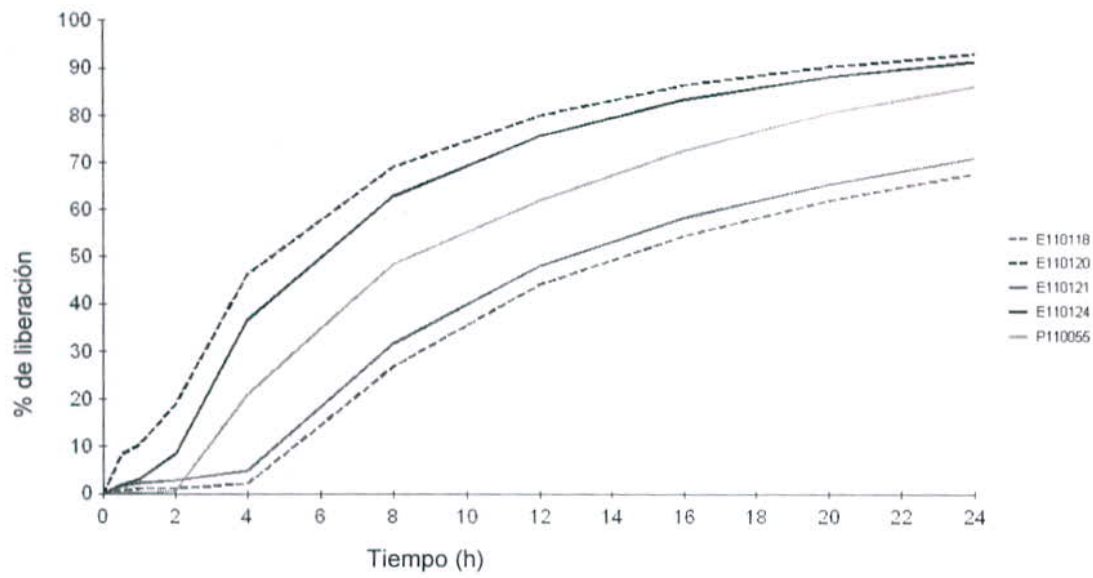
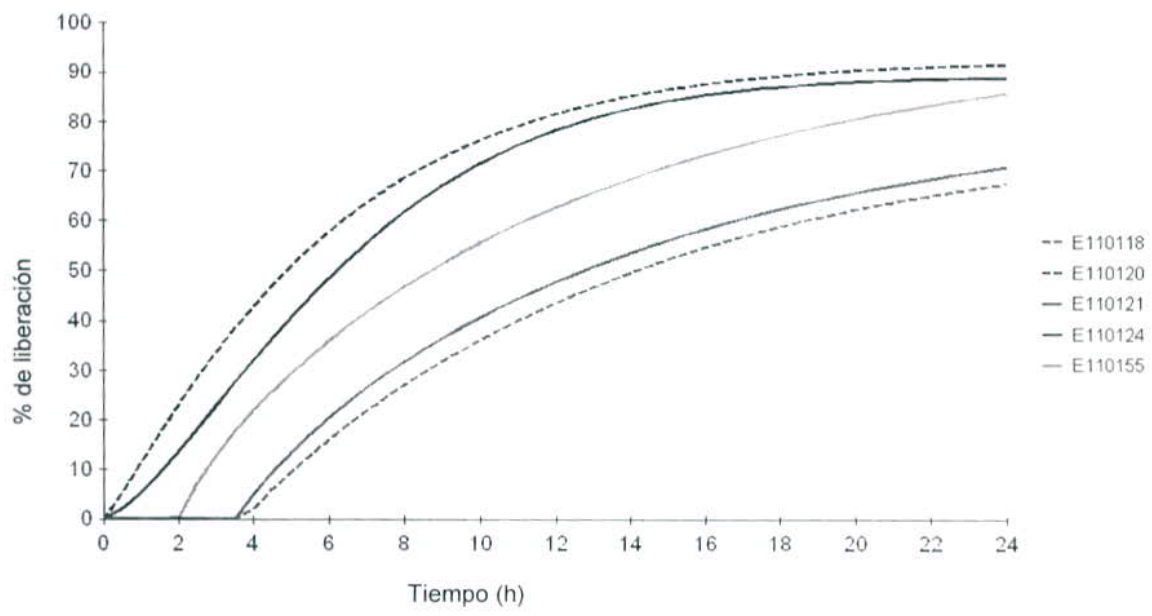


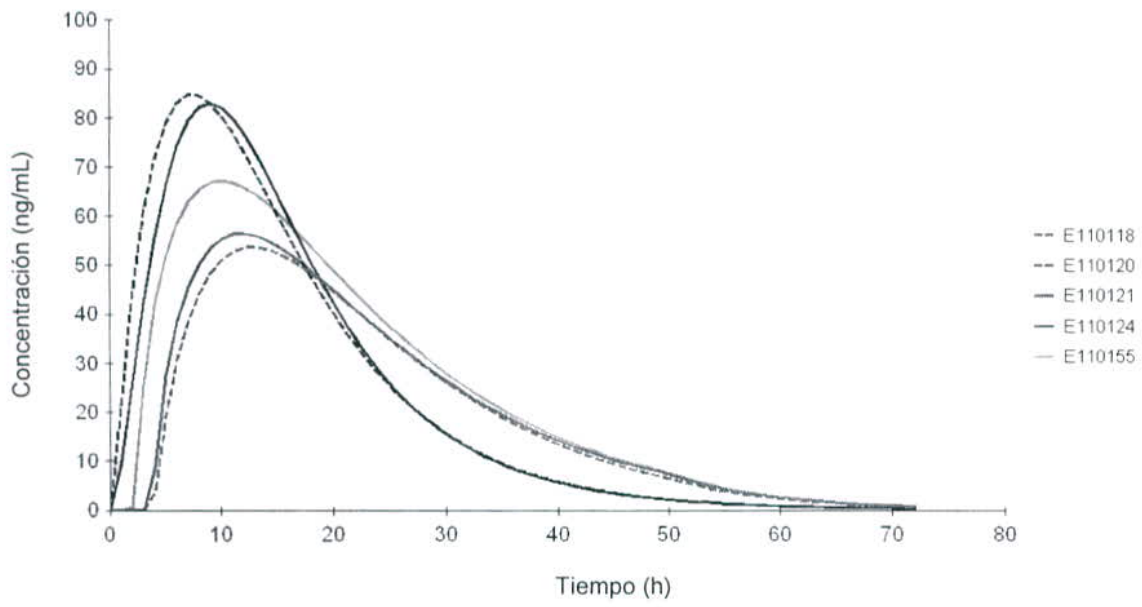
Figura 3: Perfiles de disolución in vitro



5

Figura 4: Perfiles de disolución in vitro modelizados
= Perfiles de las fracciones absorbidas in vivo

10



5 Figura 5: Concentraciones plasmáticas predichas obtenidas por convolución

ANEXO No. 5

INFORMACION DE LOS INVENTORES

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
GENTY Patrick	2, rue des Fleurs 45100 ORLÉANS - Francia
HERMELIN Christophe	62, rue de la Groue 45380 CHAINGY - Francia
PEAN Jean-Manuel	2 Bis rue Adolphe Crespín 45000 ORLÉANS - Francia

ANEXO No. 6

COPIA DEL FORMULARIO DE SOLICITUD EN FRANCES

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

LES LABORATOIRES SERVIER

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A LIBERATION PROLONGEE DE TRIMETAZIDINE

5 L'invention a pour objet une forme pharmaceutique à libération prolongée de trimétazidine ainsi que son utilisation dans le traitement de l'angor.

10 La trimétazidine ou 1-(2,3,4-triméthoxybenzyl) pipérazine est une molécule qui, en préservant le métabolisme énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie, évite l'effondrement du taux intracellulaire de l'adénosinetriphosphate (ATP). Elle assure ainsi le fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium et maintient l'homéostasie cellulaire.

15 Le dichlorhydrate de trimétazidine est utilisé en thérapeutique pour le traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine, lors des atteintes choriorétiniennnes ainsi que pour le traitement des vertiges d'origine vasculaire (vertiges de Ménière, acouphènes).

20 L'utilisation de la trimétazidine en thérapeutique a été décrite sous forme de composition pharmaceutique à libération immédiate administrée trois fois par jour notamment dans le brevet FR 2 490 963.

25 Le brevet EP 1 108 424 décrit une forme à libération prolongée permettant de couvrir la totalité du nycthémère sur la base d'une administration deux fois par jour. Cette forme à libération prolongée permet d'obtenir après chaque prise des taux plasmatiques chez l'homme, supérieurs à 70 µg/l et de maintenir avant la prise suivante un taux plasmatique supérieur ou égal à 40 µg/l.

30 Des compositions pharmaceutiques à libération prolongée de trimétazidine de type réservoir assurant la libération du principe actif sur une période de 16 heures ont été décrites dans le brevet EP 0 673 649. Ces formes de type réservoir à administration journalière unique ont l'avantage de

diminuer les pics sanguins tout en assurant des taux plasmatiques réguliers et constants de trimétazidine.

5 Dans l'arsenal thérapeutique mis à la disposition des patients, les formes à libération prolongée de trimétazidine s'avèrent nécessaire pour assurer une observance et une protection thérapeutique optimale du patient. Les formes à libération prolongée selon la présente invention permettent d'une part une libération progressive et soutenue sur 24 heures à une concentration plasmatique thérapeutiquement efficace de la trimétazidine et d'autre part 10 une disponibilité de la trimétazidine à concentration plasmatique thérapeutiquement efficace à bref délai après l'administration. Par concentration plasmatique thérapeutiquement efficace de trimétazidine on entend un taux plasmatique supérieur ou égal à 40µg/l permettant une protection myocardique efficace. Par ailleurs, par bref délai on entend un 15 délai inférieur à 4 heures, de préférence un délai inférieur à 3 heures.

La composition pharmaceutique selon l'invention s'applique à une administration orale une fois par jour et libère la trimétazidine tout au long du nyctémère tout en apportant une grande sécurité vis à vis de toute libération de type « burst » ou discontinue.

20 La composition pharmaceutique selon la présente invention est une composition à libération prolongée de trimétazidine dans laquelle la phase interne comprend de la trimétazidine et la couche externe comprend un retardant et un anti-agglomérant.

25 La nature et l'épaisseur des excipients en couche externe permettent de contrôler la libération du principe actif trimétazidine en fonction du temps. En particulier, le retardant présent dans la couche externe, i.e. un retardant de la diffusion du principe actif, intervient dans le processus de libération 30 prolongée.

Parmi les retardants utilisables dans les compositions selon l'invention on peut citer à titre indicatif et non limitatif l'éthylcellulose (EC), les dérivés d'éthylcellulose tels que l'acétate de cellulose, l'acétate butyrate de cellulose, l'acétate propionate de cellulose, l'acétate phtalate de cellulose, l'acétate succinate d'hydroxypropylmethylcellulose et/ou les polymétacrylates. Les retardants sont mis en solution organique ou suspension aqueuse au cours de leurs utilisations dans le procédé de fabrication des compositions pharmaceutiques selon l'invention. Parmi les retardants on pourra citer plus particulièrement l'éthylcellulose.

Parmi les anti-agglomérants selon l'invention il peut être cité le talc, les silices et ses dérivés, stéarate de magnésium, acide stéarique et/ou le sodium fumaryl stéarate. L'anti-agglomérant préféré est le talc.

Outre le retardant et l'anti-agglomérant, la couche externe de la composition pharmaceutique selon l'invention comprend un plastifiant. Parmi les plastifiants envisageables selon l'invention, on peut citer l'acétyltributylcitrate, triacétate de glycérol, acétyl triéthylcitrate, acétyl citrate d'éthyl, diéthylsébaçate, dibutyl ébaçate, phtalate d'éthyl, phtalate dibutyl, polyéthylène glycol (PEG), glycérol et/ou le propylène glycol. Parmi les plastifiants on citera plus particulièrement l'acétyltributylcitrate.

Le pourcentage de retardant dans la composition pharmaceutique est strictement inférieur à 9% de la masse totale de la phase interne. Plus particulièrement le pourcentage de retardant est compris entre 5.5% et 8% de la masse totale de la phase interne.

Le pourcentage d'éthylcellulose dans la composition pharmaceutique est strictement inférieur à 9% de la masse totale de la phase interne. Plus particulièrement le pourcentage d'éthylcellulose est compris entre 5.5% et 8% de la masse totale de la phase interne. Spécifiquement le pourcentage d'éthylcellulose est de 6.5% de la masse totale de la phase interne.

Le pourcentage d'anti-agglomérant dans la composition pharmaceutique est compris entre 25% et 200%, de préférence entre 100% et 200% de la masse du retardant.

5 Le pourcentage de talc en tant qu'anti-agglomérant dans la composition pharmaceutique est préférentiellement compris entre 100% et 200% de la masse du retardant.

10 Le pourcentage de plastifiant dans la composition pharmaceutique est compris entre 5% et 50%, de préférence entre 5% et 30% de la masse du retardant.

Le pourcentage d'acétyltributylcitrate en tant que plastifiant dans la composition pharmaceutique est préférentiellement compris entre 5% et 30% de la masse du retardant.

15 La phase interne des compositions pharmaceutiques selon la présente invention comprend le principe actif trimétazidine et un liant.

Parmi les liants selon l'invention on citera l'hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), l'hydroxypropylcellulose (HPC), la maltodextrine, le polyvinylpyrrolidone (PVP) et/ou la cellulose microcristalline.

20 Parmi les liants on pourra citer plus particulièrement l'hydroxypropylmethylcellulose habituellement utilisée dans le domaine de la formulation des médicaments. Plus particulièrement, l'hydroxypropylmethylcellulose choisie est de faible viscosité. De
25 préférence, l'hydroxypropylmethylcellulose utilisée est le Pharmacoat™ 606.

De préférence, la trimétazidine et le liant sont déposés sur un noyau neutre, le tout constituant la phase interne.

30 Les noyaux ou pellets utilisés peuvent être solubles ou insolubles dans l'eau. Ces noyaux sont des sphères, de sucre ou des sphères de

saccharose/amidon ou de cellulose microcristalline, lissées et protégées ou non par un excipient pharmaceutique de préférence par des dérivés de cellulose. La taille des noyaux varie entre 100-1200µm, de préférence entre 300-1000µm et de manière encore préférée entre 710-850µm ; le cas échéant cette taille peut être modifiée si cela s'avère nécessaire.

La trimétazidine sous sa forme de dichlorhydrate de trimétazidine est préférée dans les compositions selon l'invention. La quantité de dichlorhydrate de trimétazidine dans la composition pharmaceutique est préférentiellement de 80mg.

Le pourcentage de liants dans la composition pharmaceutique est compris entre 1% et 15% de la masse totale de la composition. Le pourcentage d'hydroxypropylmethylcellulose en tant que liant dans la composition pharmaceutique est compris entre 1% et 15% de la masse totale de la composition.

Le pourcentage de noyaux neutres dans la composition pharmaceutique est compris entre 15% et 40% de la masse totale de la composition. Le pourcentage de noyaux de type saccharose/amidon est compris entre 15% et 40% de la masse totale de la composition.

Le pourcentage de trimétazidine dans la composition pharmaceutique est compris entre 35% et 70% de la masse totale de la composition.

De préférence la couche externe des compositions pharmaceutiques selon l'invention comprend de 5.5% à 8% d'éthylcellulose de la masse totale de la phase interne, de 5% à 30% d'acétyltributylcitrate de la masse du retardant et de 100% à 200% de talc de la masse du retardant.

De manière également préférée la phase interne des compositions pharmaceutiques selon l'invention comprend de 15% à 40% de noyau

neutre, de 35% à 70% de trimétazidine et de 1% à 15% d'hydroxypropymethylcellulose de la masse totale de la composition.

5 La quantité des éléments de la composition pharmaceutique est de 80mg de dichlorhydrate de trimétazidine, 36.677mg de minigranule neutre, 6.40mg d'hydroxypropylmethylcellulose, 1.2mg d'acétyltributylcitrate, 8mg d'ethylcellulose et 12mg de talc.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale et notamment sous forme de gélule.

15 Le taux de dissolution in vitro de la composition selon l'invention, obtenu selon la méthodologie de la Pharmacopée Européenne, est de 8 à 28% de trimétazidine libérée après 4 heures et de 37 à 57% de trimétazidine libérée après 8 heures et supérieur à 75% de trimétazidine libérée après 24 heures. Cette cinétique de dissolution est choisie de sorte que la concentration plasmatique thérapeutiquement efficace de trimétazidine obtenue in vivo se prolonge pendant 24 heures après l'administration de la composition pharmaceutique.

20

Selon le procédé de fabrication des compositions pharmaceutiques selon l'invention, des noyaux sont enrobés par des couches successives de principe actif au moyen de turbine d'enrobage, perforée ou non, ou d'appareils à lit d'air fluidisé. Le principe actif, mis sous forme de solution ou suspension, aqueuse ou organique, est pulvérisé sur les noyaux puis séché.

25

Les minigranules, préparées par l'un ou l'autre des procédés sont ultérieurement enrobées, soit en turbine d'enrobage, perforée ou non, soit en appareil de type lit d'air fluidisé. Les minigranules sont enrobées au

30

moyen d'une solution ou d'une suspension de retardant intervenant dans la diffusion du principe actif et contrôler ainsi la cinétique de libération.

Les minigranules enrobées sont mises en gélule.

5 A titre d'exemple on peut citer le procédé de fabrication suivant :

Des noyaux neutres composés de saccharose/amidon sont enrobés par des couches successives de solution de chlorhydrate de trimétazidine associée à de l'hydroxypropylmethylecellulose dans un système à lit d'air fluidisé.

10 L'enrobage des minigranules ainsi préparées est poursuivi dans un appareil à lit d'air fluidisé et au moyen d'une suspension constituée d'éthylcellulose, d'acétributyl citrate et de talc.

Les minigranules enrobées sont conditionnées en gélule en présence de stéarate de magnésium.

15

La présente invention concerne également l'utilisation des compositions pharmaceutiques selon l'invention dans le traitement prophylactique de l'angine de poitrine, lors des atteintes choriorétiniennes ainsi que pour le traitement des vertiges d'origine vasculaire.

20

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention sans pour autant la limiter.

Exemple 1 : Composition pharmaceutique pour gélule contenant 80mg de trimétazidine

25

Les minigranules de trimétazidine sont enrobées d'un film à 6.5% d'éthylcellulose.

30

La figure 1 illustre la structure et la formulation de la composition pharmaceutique décrite infra.

Tableau 1 :

Composés	Quantité (mg)
Minigranules de principe actif	
Dichlorhydrate de trimétazidine	80.00
Minigranules neutres	36.677
Hydroxypropylmethylcellulose	6.40
Enrobage (6.5% EC)	
Acetyltributyl citrate	1.20
Ethylcellulose	8.00
Talc	12.00
Gélule	
Minigranules enrobées	144.277
Stéarate de magnésium	0.434

Exemple 2 : Aspect macroscopique des minigranules

5 En l'absence d'anti-agglomérant dans la phase externe des compositions pharmaceutiques, on observe à l'échelle industrielle des minigranules irrégulières (Figure 2), de nombreuses fissures dans l'enrobage des minigranules voire des amalgames entre ces dernières. Ces défauts d'enrobage sont à l'origine de modifications majeures des cinétiques de dissolution in vitro en particulier des profils de dissolution accélérée.

10 Si l'anti-agglomérant est en excès alors les minigranules obtenues à l'échelle industrielle présentent une surface irrégulière et floconneuse (Figure 2) du fait de la présence d'excédent de talc collé à la surface des minigranules. Ces minigranules présentent une cinétique de dissolution très accélérée voire une cinétique à libération immédiate.

Exemple 3 : Cinétiques de dissolution comparées en fonction du pourcentage d'éthylcellulose dans l'enrobage

Tableau 2 :

Lot	E110055	E110118	E110120	E110121	E110124
% EC	6.5	10	4.5	9	5
% ratio enrobage	14.7	20.9	10.7	19.3	11.7
Composition					
trimétazidine	80	80	80	80	80
noyaux neutres	36.677	36.677	36.677	36.677	36.677
HPMC	6.4	6.4	6.4	6.4	6.4
éthylcellulose	8	12.3	5.5	11.1	6.2
acétyltributyl citrate	1.2	1.8	0.8	1.7	0.9
Talc	12	18.5	8.3	16.7	9.3
Stéarate de Mg	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Masse totale	144.711	156	138	152.9	139.8
Dissolution					
4h	20.9	2.1	46.3	4.9	36.6
8h	48.5	26.9	69.1	31.7	62.9
12h	62.0	44.1	80	48.1	75.7
16h	72.6	54.5	86.5	58.3	83.4
24h	86.3	67.8	93.2	71.1	91.6

5

Notons que le ratio d'enrobage a été calculé de la manière suivante :
masse de la phase externe / masse totale.

Par ailleurs, les profils de dissolution ci-dessus ont été obtenus à partir de minigranules non distribuées dans des gélules. Les profils de dissolution des lots à l'échelle industrielle (minigranules encapsulées dans des gélules) sont ralentis de 4, 3, 2 et 1% respectivement aux points 4, 8, 12 et 16 heures par rapport aux profils de dissolution décrits supra (sans conditionnement).

15

Les cinétiques de dissolution in vitro des compositions pharmaceutiques E110118 (10%EC), E110120 (4.5%EC), E110121 (9%EC) et E110124 (5%EC) (Figure 4) ont été comparées à la cinétique de libération in vitro de la composition pharmaceutique de référence E110055 (6.5%EC). Les profils de dissolution sont comparés à l'aide du facteur de similarité (f_2).

Les cinétiques de dissolution des compositions E110118 (10%EC) et E110121 (9%EC) d'une part et E110120 (4.5%EC) et E110124 (5%EC) d'autre part ne sont pas similaires à la cinétique de dissolution de la composition pharmaceutique de référence E110055 (6.5%EC). En conséquence, le pourcentage de retardant dans la composition pharmaceutique est d'une part strictement inférieur à 9% et d'autre part strictement supérieur à 5%.

Deux profils de dissolution sont considérés comme similaires lorsque la valeur (f_2) est supérieure ou égale à 50. Le calcul du facteur de similarité (f_2) est conseillé par les directives de l'EMA et de la FDA afin de comparer deux profils de dissolution et permettre de conclure à l'identité desdits profils de dissolution.

Le facteur de similarité (f_2) a pour formule :

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

dans laquelle f_2 est le facteur de similarité, n est le nombre de points normés, $R(t)$ est la moyenne en pourcentage de principe actif dissout de la composition pharmaceutique de référence E110055 et $T(t)$ est la moyenne en pourcentage de principe actif dissout d'une composition pharmaceutique E110118 (10%EC), E110120 (4.5%EC), E110121 (9%EC) et E110124 (5%EC). Les points normés sont au moins à $t=8$ heures, $t=12$ heures et $t=16$ heures.

Les minigranules remplies en gélules évaluées ont différentes formulations, ces formulations varient en particulier en fonction de la quantité d'éthylcellulose et d'anti-agglomérant.

Les profils de dissolution in vitro observés des compositions pharmaceutiques E110118 (10%EC), E110120 (4.5%EC), E110121

(9%EC) et E110124 (5%EC) (Figure 3) ont été modélisés en appliquant pour chacun d'eux la loi de Weibull (Figure 4). La loi de Weibull constitue une approximation particulièrement intéressante permettant de prédire des profils de dissolutions in vitro continus à partir des profils de dissolution in vitro observés.

Une corrélation vitro-vivo égale à 1 a été émise comme hypothèse, dès lors les profils des fractions absorbés in vivo (Figure 4) correspondent exactement aux profils de dissolution in vitro modélisés. Une étape de convolution a ensuite été réalisée pour prédire les profils pharmacocinétiques des différentes compositions pharmaceutiques. L'étape de convolution (fonction $C_p(t)$) est définie de la manière suivante : $C_p(t) = I(t) * P(t)$

où $I(t)$ est une fonction d'entrée et $P(t)$ est une fonction de disposition.

La fonction d'entrée représente les fractions absorbées in vivo en fonction du temps et la fonction de disposition est une équation polyexponentielle de la pharmacocinétique d'une composition pharmaceutique à libération prolongée de trimétazidine obtenue dans l'étude SKH-6790-005-FRA. Les profils pharmacocinétiques moyens prédits sont représentés Figure 5.

A partir desdits profils plasmatiques obtenus par convolution, les paramètres pharmacocinétiques AUC et C_{max} ont été calculés où l'AUC représente l'exposition au médicament et C_{max} la concentration maximale.

Tableau 3 :

	AUC(ng.h/ mL)	C_{max} (ng/ mL)
E110124	1620	83.6
E110120	1678	85.6
E110055	1776	67.8
E110121	1501	57.0
E110118	1418	54.2

L'AUC de la composition pharmaceutique E110055 (6.5%EC) est la plus élevée des compositions pharmaceutiques évaluées supra et l'exposition du patient à la trimétazidine est significativement améliorée.

5 Par ailleurs, les profils de pharmacocinétiques permettent de mesurer le temps de protection myocardique efficace du patient traité soit le temps durant lequel ledit patient est couvert à une concentration plasmatique thérapeutiquement efficace (40µg/l). Ce temps de protection thérapeutique est d'au moins 22 heures pour la composition E110155 (6.5%EC) alors qu'il n'est que de 16 heures pour la composition E110118 (10%EC). Le temps
10 de protection thérapeutique est amélioré alors même que le pourcentage de retardant, responsable dans la composition thérapeutique de la libération prolongée, est diminué de 10% à 6.5%.

1. Composition pharmaceutique à libération prolongée de trimétazidine dans laquelle :

- une phase interne comprend de la trimétazidine ;
- 5 - une couche externe comprend un retardant et un anti-agglomérant.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le retardant est sélectionné parmi l'éthylcellulose, acétate de cellulose, acétate butyrate de cellulose, acétate propionate de cellulose, acétate phtalate de cellulose, 10 l'acétate succinate d'hydroxypropylmethylcellulose et/ou les polymétacrylates.

3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'anti-agglomérant est sélectionné parmi le talc, dioxyde de silice colloïdale, 15 stéarate de magnésium, acide stéarique et/ou sodium fumaryl stéarate.

4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la couche externe comprend un plastifiant.

20 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le plastifiant est sélectionné parmi l'acétyltributyl citrate, triacétate de glycérol, acétyl triéthylcitrate, acétyl citrate d'éthyl, diéthylsébaçate, dibutyl ébaçate, phtalate d'éthyl et de dibutyl, polyéthylène glycol, glycérol et/ou propylène glycol.

25 6. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le pourcentage de retardant est strictement inférieur à 9% de la masse totale de la phase interne.

7. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le pourcentage de retardant est compris entre 5.5 et 8% de la masse totale de la phase interne.

5 8. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le pourcentage d'anti-agglomérant est compris entre 25% et 200% de la masse du retardant.

10 9. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le pourcentage de plastifiant est compris entre 5 et 50% de la masse du retardant.

15 10. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase interne comprend un liant.

20 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le liant est sélectionné parmi l'hydroxypropylmethylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la maltodextrine, le polyvinylpyrrolidone et/ou la cellulose microcristalline.

25 12. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la trimétazidine est enrobée sur un noyau.

30 13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que le noyau est composée de saccharose, saccharose et amidon ou cellulose microcristalline.

14. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la trimétazidine se trouve sous la forme de dichlorhydrate.

15. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 80mg de dichlorhydrate de trimétazidine.

5 16. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la couche externe comprend :

- de 5% à 30% d'acétyltributylcitrate de la masse du retardant ;
- de 5.5% à 8% d'éthylcellulose de la masse totale de la phase interne ;
- de 100% à 200% de talc de la masse du retardant.

10

17. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que la phase interne comprend :

- de 15% à 40% de noyau neutre de la masse totale de la composition ;
- 15 - de 35% à 70% de trimétazidine de la masse totale de la composition ;
- de 1% à 15% d'hydroxypropylmethylcellulose de la masse totale de la composition.

20 18. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 80mg de dichlorhydrate de trimétazidine, 36.677mg de minigranule neutre, 6.40mg d'hydroxypropylmethylcellulose, 1.2mg d'acétyltributylcitrate, 8mg d'éthylcellulose et 12mg de talc.

25 19. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que le taux de dissolution in vitro de la composition est de 8 à 28% de trimétazidine libérée après 4 heures et de 37 à 57% de trimétazidine libérée après 8 heures et supérieur à 75% de trimétazidine libérée après 24 heures et choisi de sorte que la

30 concentration plasmatique thérapeutiquement efficace de trimétazidine

obtenue in vivo se prolonge pendant 24 heures après l'administration de la composition pharmaceutique.

5 20. Procédé de fabrication d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- a) l'enrobage de noyaux neutres par de la trimétazidine et un liant ;
- b) l'enrobage par un retardant, un plastifiant et un anti-agglomérant des minigranules obtenues en a) ;
- 10 c) le conditionnement des minigranules enrobées obtenues en b) et lubrifiées.

21. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 utile pour le traitement prophylactique de l'angine de poitrine, lors des atteintes chorioretiniennes ainsi que pour le traitement des
15 vertiges d'origine vasculaire.

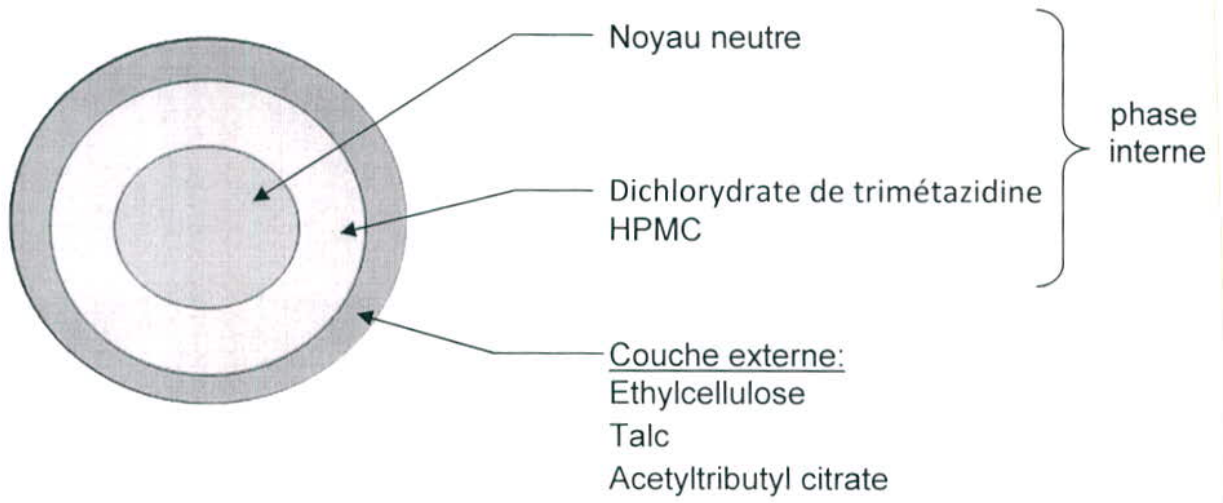
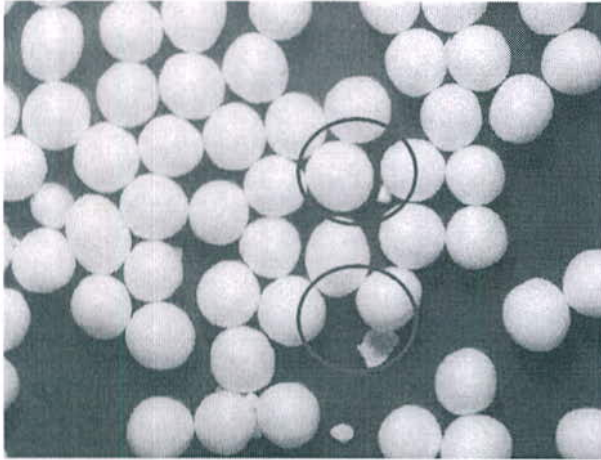
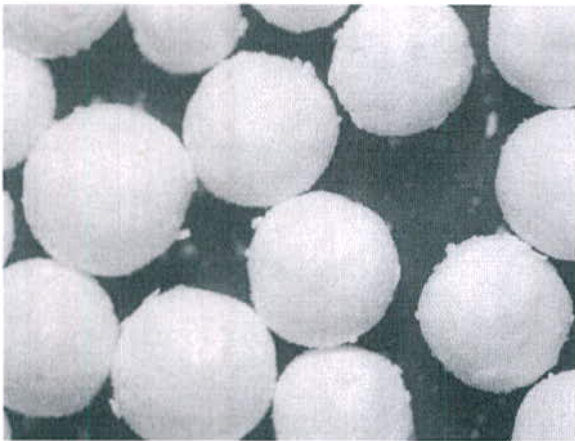


Figure 1: Structure et formulation des compositions pharmaceutiques

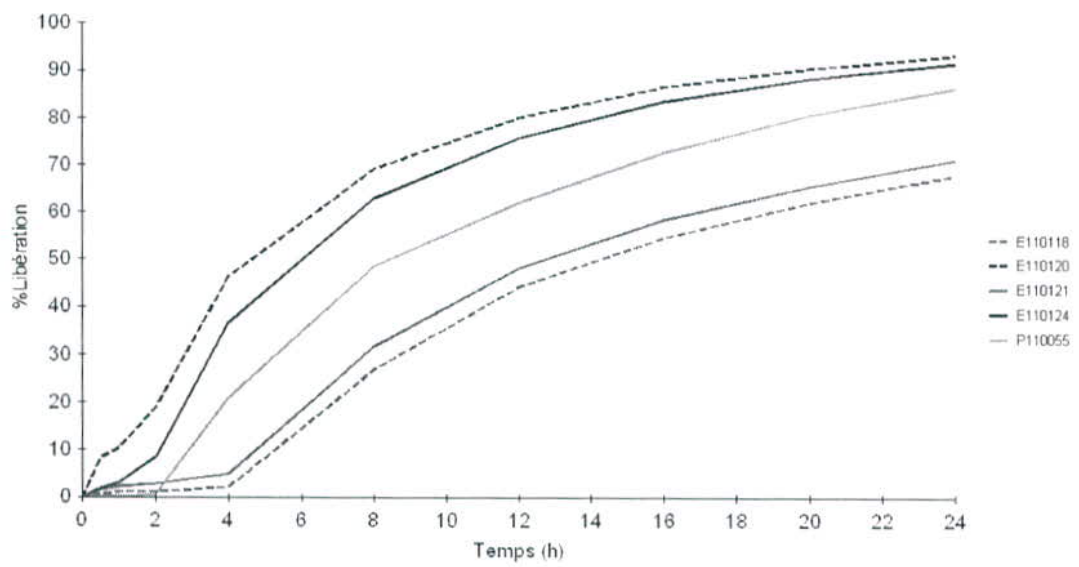


5



10

Figure 2 : aspect comparatif des minigranules sans anti-agglomérant (supra) et avec un excès d'anti-agglomérant (infra)

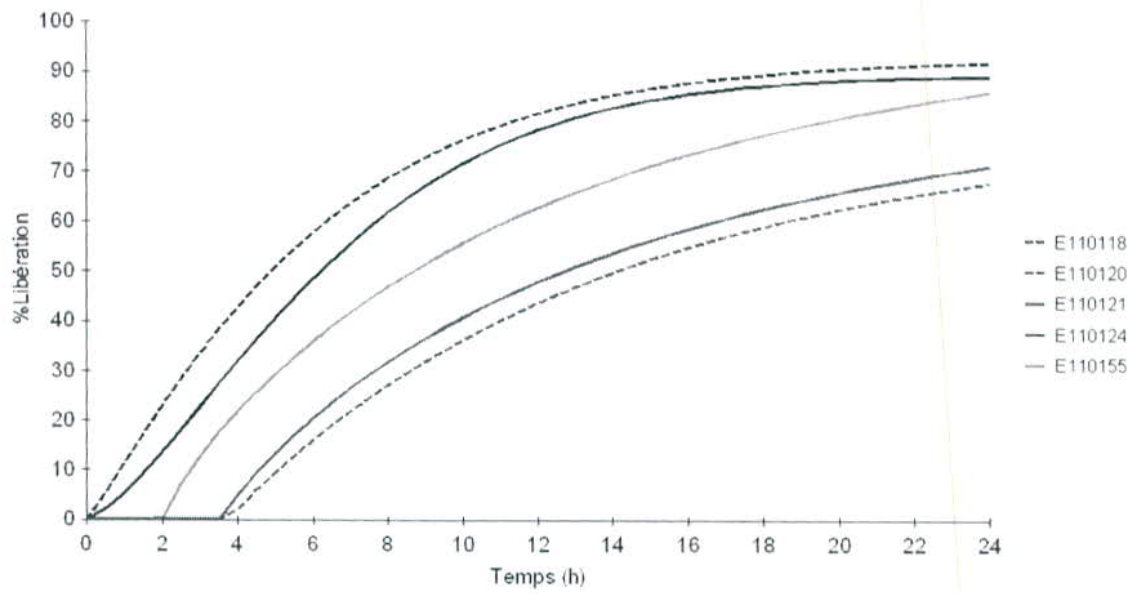


5

Figure 3 : Profils de dissolution in vitro

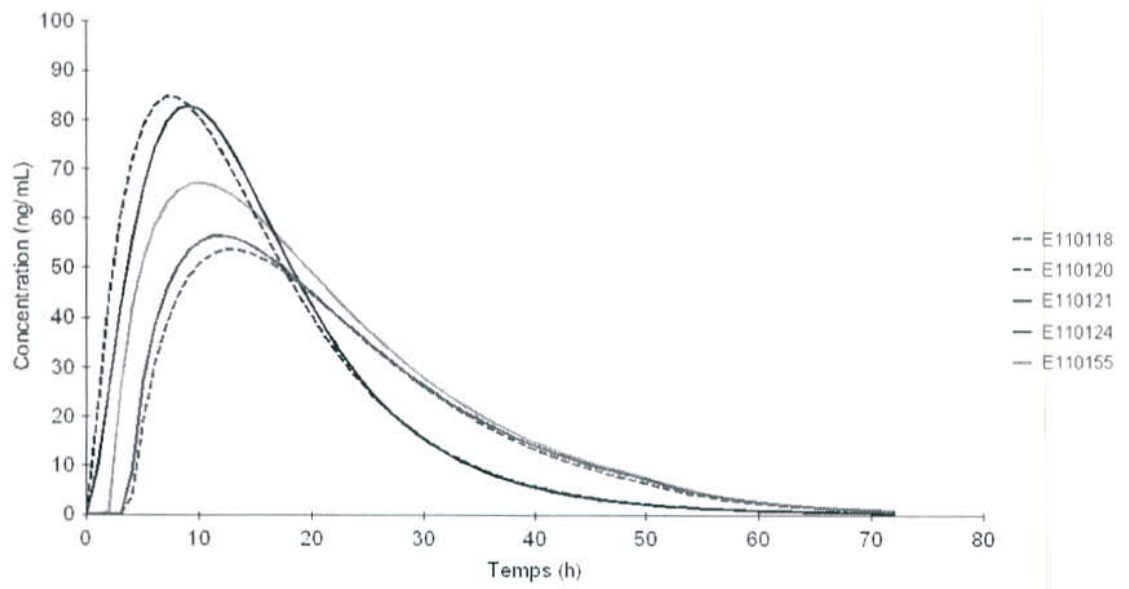
10

5



10

Figure 4 : Profils de dissolution in vitro modélisés
= Profils des fractions absorbés in vivo



5 Figure 5 : Concentrations plasmatiques prédites obtenues par convolution

ABREGE**5 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A LIBERATION PROLONGEE
DE TRIMETAZIDINE**

- 10 Composition à libération prolongée de trimétazidine dans laquelle la phase interne comprend de la trimétazidine et la couche externe comprend un retardant et un anti-agglomérant.

ANEXO No. 7

**COMPROBANTES DE PAGO DE TASA OFICIAL POR SOLICITUD DE
PATENTE + 11 REIVINDICACIONES ADICIONALES E INVOCACIÓN
DE PRIORIDAD**

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

LES LABORATOIRES SERVIER

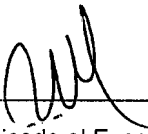
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 008537
		Bogotá D.C., Enero 29 de 2013 - 09:10:44

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.					NI 830.042.424
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452020026	28/01/2013	1.005.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-017769- -00000-0000
Fecha: 2013-01-31 08:56:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

53

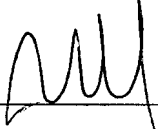
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 008538
		Bogotá D.C., Enero 29 de 2013 - 09:10:44

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.					NI 830.042.424
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452020026	28/01/2013	1.005.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	175.000.00	175.000.00
				\$175.000.00

SON: **CIENTO SETENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-017769- -00000-0000
Fecha: 2013-01-31 08:56:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 008539

Bogotá D.C., Enero 29 de 2013 - 09:10:44

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.

NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452020026	28/01/2013	1.005.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
11	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00
				330.000.00
				\$330.000.00

SON: **TRESCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-017769- -00000-0000

Fecha: 2013-01-31 08:56:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 29 de 2013 - 09:34:56

(55)



No. 13-017769- -00000-0000

Fecha: 2013-01-31 08:56:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☒	Indicación que se solicita una patente.
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☒	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐