

Bogotá D.C, 05 de marzo de 2013

Doctor:

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-017769- -00002-0000

Fecha: 2013-03-05 15:19:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 41

Referencia: Expediente No. 13 - 017769

Patente: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN
PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

Asunto: Contestación requerimiento oficio 2722

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

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

1. Documento en el que consta la cesión del derecho a la patente de los inventores a favor de los respectivos solicitantes, con su respectiva traducción al español.
2. Adecuación del resumen de la invención de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

De acuerdo a lo anterior damos por contestado el requerimiento de la referencia dentro del término concedido.

Adicionalmente, me permito adjuntar:

- Certificado de Prioridad Francesa No. 12/00322 del 3 de febrero de 2012, junto con su correspondiente traducción al español.

Lo anterior, en cumplimiento de lo estipulado en los artículos 9 y 10 de la Decisión 486 de 2000, para que se tenga en cuenta la prioridad invocada en la solicitud de la patente, cuya tasa fue cancelada mediante recibo de pago No. 13-008538 del 20 de enero de 2013, el cual obra en el expediente.

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

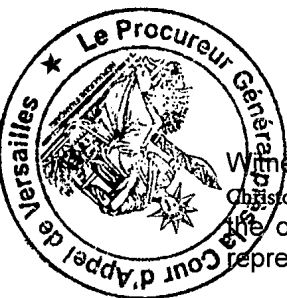
Anexo lo enunciado en 41 folios.

De Usted,


Natalia Cabrera Martínez

C.C. No. 52.961.772 de Bogotá

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



6795
Globe

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between Patrick GENTY, Christophe HERMELIN, Jean-Manuel PEAN domiciled for these purposes in France on the one hand and on the other hand, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciled for these purposes in France, duly represented by Christine BRUNEL in the following terms and conditions:

PREAMBLE

- 1. Patrick GENTY, Christophe HERMELIN, Jean-Manuel PEAN are the authors of the patent "Pharmaceutical composition for the prolonged release of trimetazidine"
- 2. Patrick GENTY, Christophe HERMELIN, Jean-Manuel PEAN have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
- 3. LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

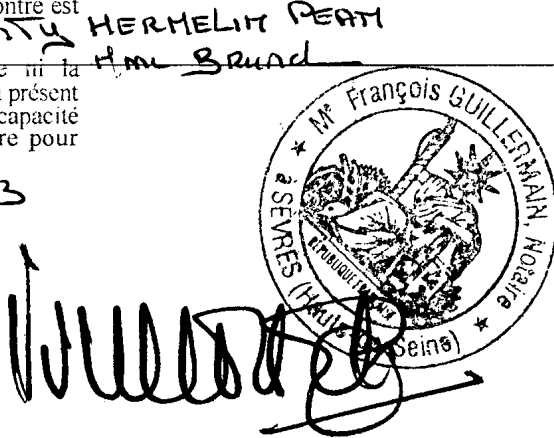
- 1. Patrick GENTY, Christophe HERMELIN, Jean-Manuel PEAN assign in favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
- 2. The assignment is made on gratuitous basis.
- 3. Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

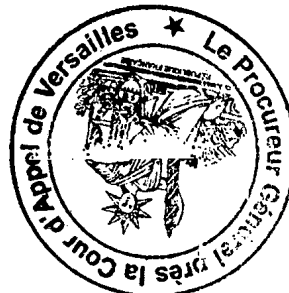
In witness whereof, this document is executed at Seurs, On February 4, 2013

Assignor	
1. Patrick GENTY F-45100 ORLEANS FRANCE	
Assignor	Assignee
2. Christophe HERMELIN F-45380 CHAINGY FRANCE	1. Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER
Assignor	
3. Jean-Manuel PEAN F-45000 ORLEANS FRANCE	

CERTIFICATION DE SIGNATURE
M^e François GUILLERMAIN
Notaire à SEVRES (92)
certifie UNIQUEMENT que la
signature apposée ci-contre est
celle de M^{rs} Genty HERMELIN PEAN

Le notaire ne certifie ni la
validité ni l'efficacité du présent
document, ni même la capacité
juridique du signataire pour
signer ce document.
Fait le 11/02/13





APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Colombie

Le présent acte public

2. à été signé par ..**GUILLERMAIN François**.....

3. agissant en qualité de *Notaire*.....

4. est revêtu du sceau/timbre de *sont étude à SEVRES*...

Attesté

5. à VERSAILLES

6. le **08 FEV 2013**.....

7. par la Procureur général près la Cour d'appel de Versailles

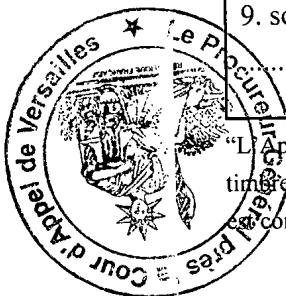
8. sous le n° **3507**.....

9. sceau :

Amélie CLADIÈRE

Procureur Général

[Signature]



"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu".

CESION DE DERECHOS

Testifico por medio de la presente el Acuerdo de Cesión de Derechos suscrito por y entre **1/ Patrick GENTY, 2/ Christophe HERMELIN y 3/ Jean-Manuel PEAN** domiciliados para estos efectos en Francia, por un lado, y por la otra parte, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliada para estos efectos en Francia, debidamente representada por la señora Christine BRUNEL, bajo los siguientes términos y condiciones:

PREAMBULO

- 1. **1/ Patrick GENTY, 2/ Christophe HERMELIN y 3/ Jean-Manuel PEAN** son los autores de la patente:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA”
- 2. **1/ Patrick GENTY, 2/ Christophe HERMELIN y 3/ Jean-Manuel PEAN** han decidido ceder todos sus derechos sobre la patente previamente mencionada en la anterior cláusula.
- 3. **LES LABORATOIRES SERVIER**. desea adquirir la explotación de los derechos económicos sobre la patente referida en la Clausula 1.

ACUERDOS

- 1. **1/ SHAN Hanbin, 2/ YUAN Zhedong, 3/ ZHU Xueyan, 4/ ZHANG Peng, 5/ PAN Hongjuan y 6/ YU Xiong** ceden a favor de **LES LABORATOIRES SERVIER** sin reserva ni limitación alguna, todos los derechos sobre la patente referida en la Clausula 1 del Preámbulo.
- 2. La cesión se hace de forma gratuita.
- 3. Ambas partes acuerdan que **ESTRATEGIA JURIDICA** está facultada para presentar la solicitud de patente relacionada en la Clausula 1 del Preámbulo, ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

Este documento se otorga en Suresnes el 04 de febrero de 2012.

CEDENTE		CEDENTE	
1. _____ Patrick GENTY F-45100 ORELEANS FRANCE		2. _____ Christophe HERMELIN F-45380 CHAINGY FRANCE	
CEDENTE		CEDENTE	
3. _____ Jean-Manuel PEAN F-45000 ORLEANS FRANCE			
		CESIONARIO	
		1. _____ Christine BRUNEL en representación de LES LABORATOIRES SERVIER	

3

RESUMEN

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se suministra vía oral una vez al día y entrega la trimetazidina a lo largo de un período de 24 horas a la vez que suministra un alto nivel de seguridad con respecto a cualquier entrega del tipo “estallido” o discontinua. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es una composición para la entrega prolongada de trimetazidina en la cual la fase interna comprende trimetazidina y la capa exterior comprende un retardante y un antiaglomerante. La presente invención también se relaciona con el uso de las composiciones farmacéuticas en el tratamiento profiláctico de la angina de pecho, en el curso de desórdenes coriorretinales y también para el tratamiento del vértigo de origen vascular.



d'invention

Certificat d'utilité

COPIE OFFICIELLE

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

Fait à Courbevoie, le 21 DEC. 2012

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

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Philippe CADRE', is written over a horizontal line.

Philippe CADRE

6bis, rue de Saint-Petersbourg - 75800 PARIS Cedex 08

Pour vous informer : INPI Direct 0 820 210 211

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

03/02/2012

Réservé à l'INPI

REMISE DES REQUÊTES
DATE 03/02/2012

LIEU 12/00322

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

03 FEV. 2012

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 6795

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 W - 12 08

**1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

LES LABORATOIRES SERVIER
Direction Brevets
35, rue de Verdun
92284 SURESNES CEDEX
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Composition pharmaceutique à libération prolongée de trimétazidine.

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Sulte»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

LES LABORATOIRES SERVIER

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

35, rue de Verdun

Code postal et ville

92284 SURESNES CEDEX

Pays

FRANCE

Nationalité

FRANCAISE

6

REMISE DES PIÈCES	03/02/2012	Réservé à l'INPI
DATE	75 INPI - Paris SP34	
LIEU	12/00322	
N° D'ENREGISTREMENT		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

DB 540 W - 12 08

6 MANDATAIRE (facultatif)		
Nom		BESTEL
Prénom		Delphine
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER
Nationalité		FRANCAISE
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	35, rue de Verdun
	Code postal et ville	91218 SURESNES CEDEX
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.57.72
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR(S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 BÉNÉFICIAIRE DE LA RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		☐ Personne(s) physique(s) ☐ PME jusqu'à 1000 salariés (attestation à fournir dans le mois du dépôt) ☐ Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche (attestation à fournir dans le mois du dépôt)
9 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		☐
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		☐
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		 Delphine BESTEL, Ingénieur Brevets
		VISA DE L'INPI 

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6.01.1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI. Les données à caractère personnel que vous êtes tenu(e) de nous fournir dans ce formulaire sont exclusivement utilisées pour identifier le titulaire de la demande et son éventuel mandataire.

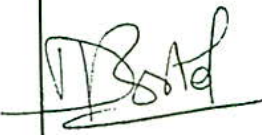
DÉPARTEMENT DES BREVETS

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

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

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		6795	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		200302	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique à libération prolongée de trimétazidine.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER : 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GENTY	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	2, rue des fleurs	
	Code postal et ville	45100	ORLEANS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		HERMELIN	
Prénoms		Christophe	
Adresse	Rue	62, rue de la Groue	
	Code postal et ville	45380	ORLEANS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PEAN	
Prénoms		Jean-Manuel	
Adresse	Rue	2 bis rue Adolphe Crespin	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Suresnes, Le 3 février 2012 Delphine BESTEL			

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 chorioretiniennes 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'hydroxypropylmethylecellulose 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 fumarate 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% 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% 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.

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.

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.

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.

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 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.

Les noyaux ou pellets conventionnellement 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. La taille des noyaux varient 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.

5

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.

10

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.

15

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.

20

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

25

De préférence la couche externe des compositions pharmaceutiques selon l'invention comprend de 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.

30

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'hydroxypropylmethylcellulose de la masse totale de la composition.

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.

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.

Le taux de dissolution in vitro de la composition selon l'invention est de 10 à 35% de trimétazidine libérée après 4 heures et de 35 à 55% de trimétazidine libérée après 8 heures et de 60 à 80% de trimétazidine libérée après 16 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.

Selon le procédé de fabrication des compositions pharmaceutiques selon l'invention, des noyaux neutres 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 neutres puis séché.

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 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.

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

5 Des noyaux neutres composés de saccharose/amidon sont enrobés par des couches successives de solution de chlorhydrate de trimétazidine associée à de l'hydroxypropylmethylcellulose 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 chorioretiniennes 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.

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

30

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

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.

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

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

5 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).

10 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).

15 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 :

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

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.

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 ($40\mu\text{g/l}$). 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 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 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 1, caractérisée en ce que le pourcentage de plastifiant est compris entre 5 et 50% de la masse du retardant.

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

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

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

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

30 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.

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

17. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase interne comprend :

- de 15% à 40% de noyau neutre de la masse totale de la composition ;
- 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.

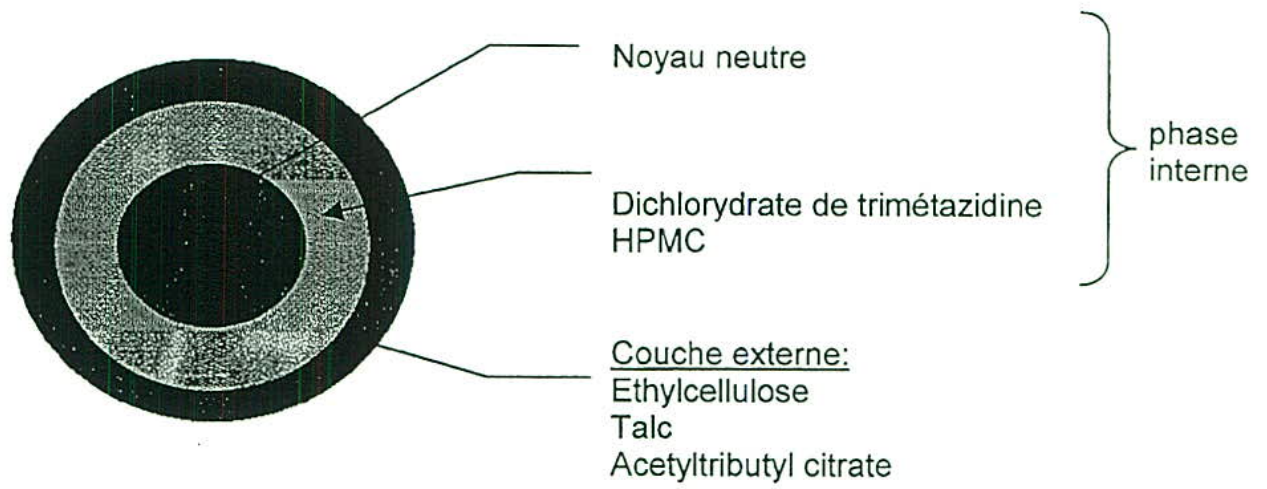
18. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 80mg de dichlorhydrate de trimétazidine, 36.677mg de minigranule neutre, 6.40mg d'hydroxypropylmethylcellulose, 1.2mg d'acétyltributylcitrate, 8mg d'éthylcellulose et 12mg de talc.

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 10 à 35% de trimétazidine libérée après 4 heures et de 35 à 55% de trimétazidine libérée après 8 heures et de 60 à 80% de trimétazidine libérée après 16 heures et choisi 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. 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) ;
- 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 vertiges d'origine vasculaire.



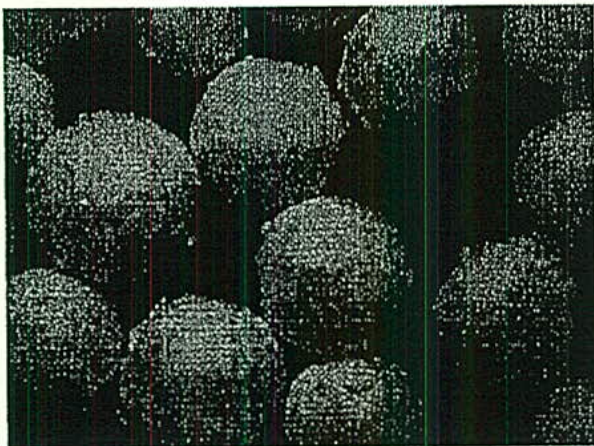
5

10

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)

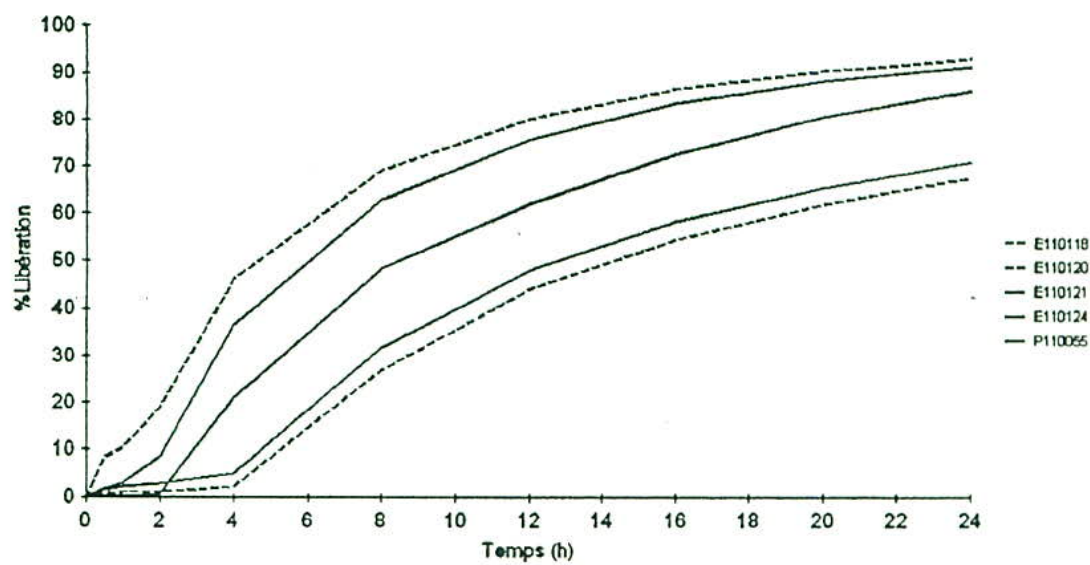


Figure 3 : Profils de dissolution in vitro

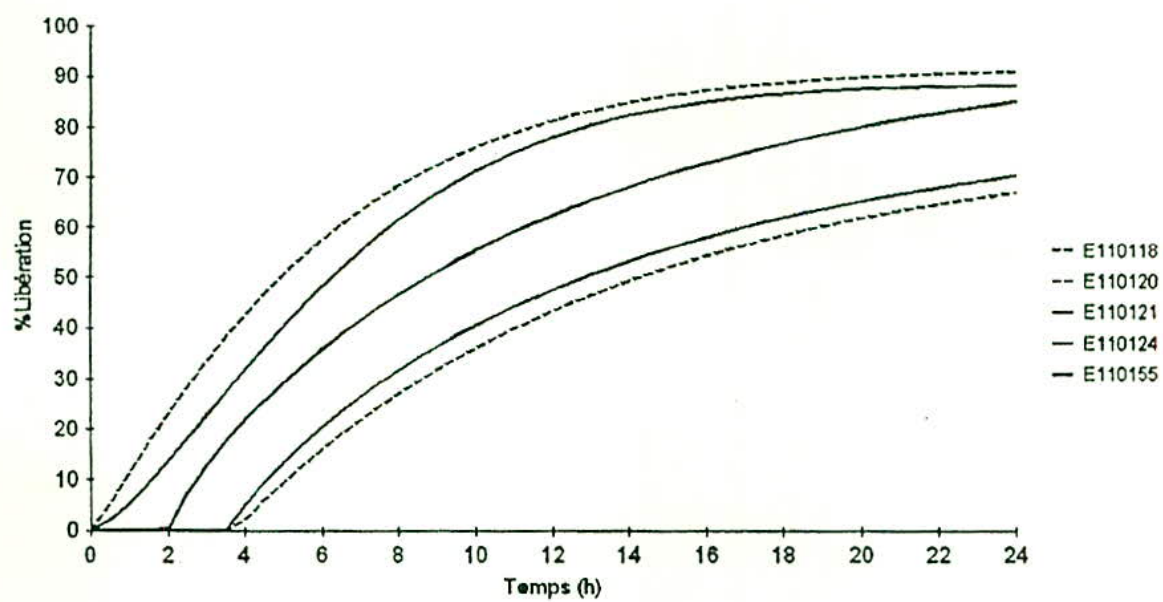
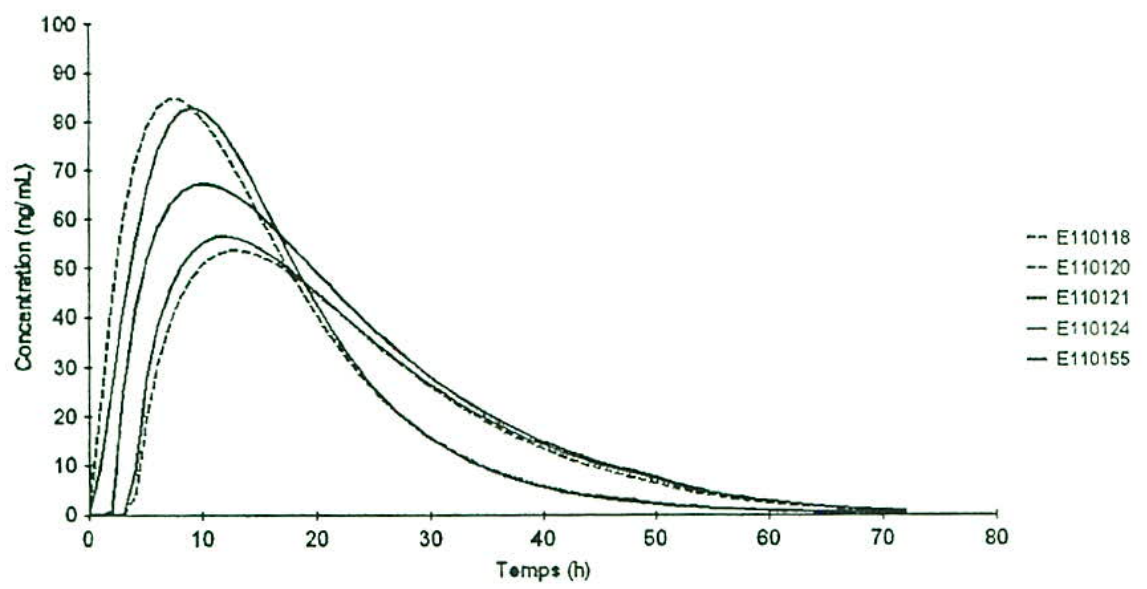


Figure 4 : Profils de dissolution in vitro modélisés
= Profils des fractions absorbés in vivo



5 Figure 5 : Concentrations plasmatiques prédites obtenues par convolution

Hoya

en

blanco



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Patente de invención

Certificado de utilidad

COPIA OFICIAL

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

Hecho en Courbevoie, el 21 DICIEMBRE 2012

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

(firma)

Philippe CADRE



INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI

cerfa
N° 11354*06

BR1

26bis, rue de Saint-Petersbourg - 75800 PARÍS Cedex 08
Para su información: INPI Direct 0 820 210 211
Para presentación por fax: 33 (0)1 53 04 52 65

PETICIÓN DE CONCESIÓN
página 1/2

Reservado para el INPI

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

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 03/02/2012 LUGAR 75 INPI - París SP34 N° DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 12/00322 FECHA DE PRESENTACIÓN OTORGADA POR EL INPI 03 FEBRERO 2012 Sus referencias para este expediente <i>(optativo) 6795</i>		1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 35, rue de Verdun 92284 SURESNES CEDEX FRANCIA	
Confirmación de una presentación por fax		☐ N° otorgado por el INPI al fax	
2 TIPO DE SOLICITUD		Marcar una de las 4 casillas siguientes	
Solicitud de patente		☒	
Solicitud de certificado de utilidad		☐	
Solicitud divisional		☐	
Solicitud de patente inicial		N°	Fecha
o solicitud de certificado de utilidad inicial		N°	Fecha
Transformación de una solicitud de patente europea Solicitud de patente inicial		☐	N° Fecha
3 TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) Composición farmacéutica de liberación prolongada de trimetazidina.			
4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD ANTERIOR FRANCESA		País u organización Fecha N° País u organización Fecha N° País u organización Fecha N° ☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiente"	
5 SOLICITANTE (Marcar una de las dos casillas)		☒ Persona jurídica ☐ Persona física	
Apellidos o denominación social		LES LABORATOIRES SERVIER	
Nombre			
Forma de sociedad			
N° SIREN			
Código APE-NAF			
Domicilio o sede	Calle	35, rue de Verdun	
	Código postal y ciudad	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX	
	País	FRANCIA	
Nacionalidad		FRANCESA	
N° de teléfono (optativo)		01.55.72.60.00 N° de fax (optativo) 01.55.72.57.72	
Correo electrónico (optativo)			
		☐ Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "Siguiente"	

Rellenar imperativamente la 2ª página

Reservado para el INPI

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS FECHA 03/02/2012 LUGAR 75 INPI - París SP34 Nº DE REGISTRO NACIONAL OTORGADO POR EL INPI 12/00322			DB 540 W - 12 08		
6 MANDATARIO (si ha lugar)					
Apellido		BESTEL			
Nombre		Delphine			
Agencia o Sociedad		LES LABORATOIRES SERVIER			
Nacionalidad		FRANCESA			
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual					
Dirección	Calle	35, rue de Verdun			
	Código postal y ciudad	9 2 2 8 4 SURESNES CEDEX			
	País	FRANCIA			
Nº de teléfono (optativo)		01.55.72.60.00			
Nº de fax (optativo)		01.55.72.57.72			
Correo electrónico (optativo)					
7 INVENTOR(ES)					
		Los inventores son necesariamente personas físicas.			
Los solicitantes y los inventores son las mismas personas.		☐ Si ☒ No : En este caso rellenar el formulario de Designación de inventor(es)			
8 BENEFICIO DE UNA REDUCCION DEL NIVEL DE TASAS		☐ Persona(s) física(s) ☐ PyME hasta 1.000 asalariados (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito) ☐ Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito)			
9 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y/O AMINOÁCIDOS		☐ Marcar la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias			
Se adjunta el soporte electrónico de datos		☐			
Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte de papel con el soporte electrónico de datos		☐			
Si Vd. ha utilizado el impreso "Siguiente" indique el número de páginas adjuntas					
10 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)		[firma] Delphine BESTEL, Ingeniero de Patentes		VISADO DEL INPI [firma]	

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

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

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

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W /260899

Sus referencias para este expediente <i>(optativo)</i>		6795	
N° DE REGISTRO NACIONAL		1200322	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo) Composición farmacéutica de liberación prolongada de trimetazidina.			
EL (LOS) SOLICITANTE(S): LES LABORATOIRES SERVIER : 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex Francia			
DESIGNA(N) COMO INVENTORE(S) : (Indicar arriba a la derecha <<Página N° 1/1>>. Si hay más de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		GENTY	
Nombre		Patrick	
Dirección	Calle	2, rue des fleurs	
	Código postal y ciudad	45100	ORLEANS (Francia)
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
Apellido		HERMELIN	
Nombre		Christophe	
Dirección	Calle	62, rue de la Groue	
	Código postal y ciudad	45380	ORLEANS (Francia)
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
Apellido		PEAN	
Nombre		Jean-Manuel	
Dirección	Calle	2 bis rue Adolphe Crespín	
	Código postal y ciudad	45000	ORLEANS (Francia)
Sociedad a la que pertenece <i>(optativo)</i>			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante) Suresnes, el 3 de febrero 2012 Delphine BESTEL Ingeniero de Patentes		[Firma]	

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

22

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 adenosinatrifosfato (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.

- 5
- 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.

- 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% 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% 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.

- 20 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.

- 25 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.

- 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 habitualmente pueden ser solubles o insolubles en agua. Estos núcleos son esferas de azúcar o esferas de sacarosa/almidón o de
15 celulosa microcristalina. 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.

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.

Preferentemente, la capa externa de las composiciones farmacéuticas según la invención comprende de 5% a 8% de etilcelulosa de la masa total de la fase interna, de 5% a 30% de acetiltributilditrato 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 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 hidroxipropilmetilcelulosa, 1,2mg de acetiltributilditrato, 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 en forma de cápsula.

La tasa de disolución in vitro de la composición según la invención es de 10 a 35% de trimetazidina liberada después de 4 horas y de 35 a 55% de trimetazidina liberada después de 8 horas y de 60 a 80% de trimetazidina liberada después de 16 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.

Según el procedimiento de fabricación de las composiciones farmacéuticas según la invención, los núcleos neutros 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 neutros 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.

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 hidrócloruro de trimetazidina asociado con hidroxipropilmetilcelulosa en un sistema de lecho de aire fluidizado.

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.

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 corioretinianas así como para el tratamiento de los vértigos de origen vascular.

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

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

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

Ejemplo 2: Aspecto macroscópico de los minigránulos

- 5 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.

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.

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

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

- 5 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 1% respectivamente en los puntos 4, 8, 12 y 16 horas respecto a los perfiles de disolución descritos anteriormente (sin envasado).

10

- 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
- 15 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
- 20 9% y por otra parte estrictamente superior a 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.

- 5 El factor de similitud (f_2) tiene por fórmula:

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

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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.

- 25 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 $C_p(t)$) se define de la manera siguiente:

$$C_p(t) = I(t) * P(t)$$

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

- 5 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.
- 10 A partir de dichos perfiles plasmáticos obtenidos por convolución, se calcularon los parámetros farmacocinéticos AUC y C_{max} en los que AUC representa la exposición al medicamento y C_{max} la concentración máxima.

Tabla 3:

	AUC (ng.h/mL)	C_{max} (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

15

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%.
- 20
- 25

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.

5

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.

10

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.

15

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.

20

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.

25

7. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el porcentaje de retardante está comprendido entre 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.

30

9. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el porcentaje de plastificante está comprendido entre 5 y 50% de la masa del retardante.

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

- 5 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 neutro.

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

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

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

20

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

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

17. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la fase interna comprende:

- de 15% a 40% de núcleo neutro de la masa total de la composición;
- 30 - 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.

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 acetiltributílcitrato, 8mg de etilcelulosa y 12mg de talco.

5

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 10 a 35% de trimetazidina liberada después de 4 horas y de 35 a 55% de trimetazidina liberada después de 8 horas y de 60 a 80% de trimetazidina liberada después de 16 horas y se elige de manera que la concentración plasmática terapéuticamente eficaz de trimetazidina obtenida in vivo se prolongue 24 horas después de la administración de la composición farmacéutica.

10

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

15

- a) el recubrimiento de núcleos neutros con la trimetazidina y un aglutinante;
- 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.

20

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 corioretinianas así como para el tratamiento de los vértigos de origen vascular.

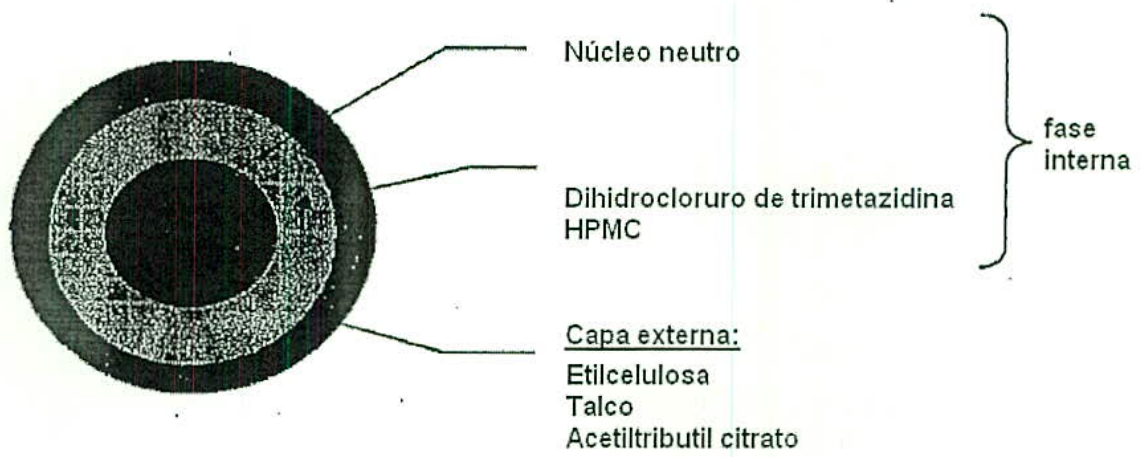


Figura 1: Estructura y formulación de las composiciones farmacéuticas

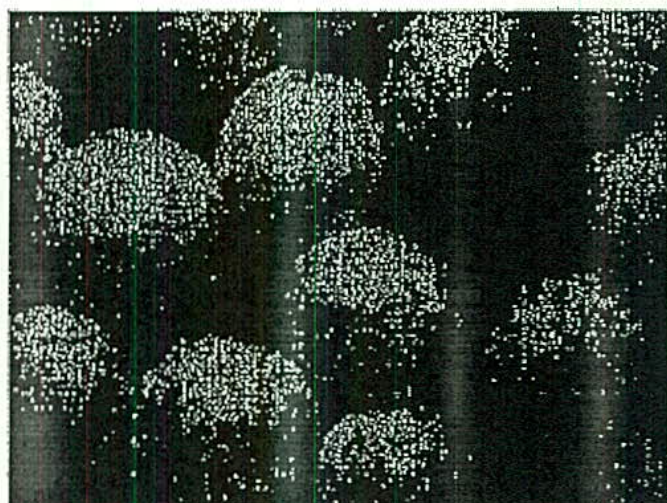
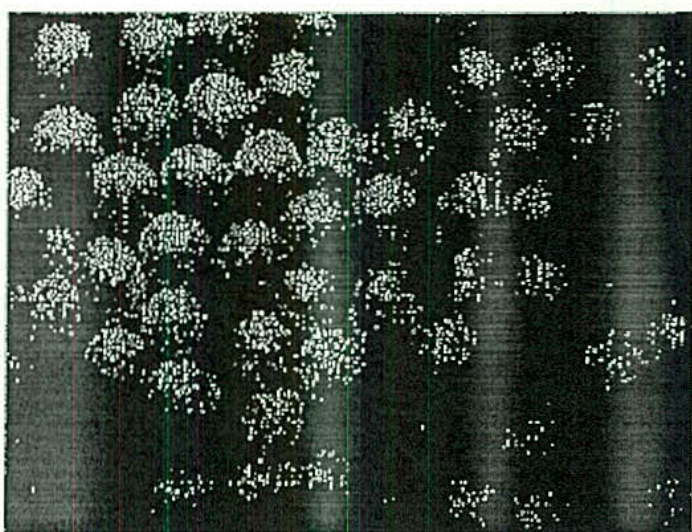


Figura 2: aspecto comparativo de los minigránulos sin anti-aglomerante (superior) y con un exceso de anti-aglomerante (inferior)

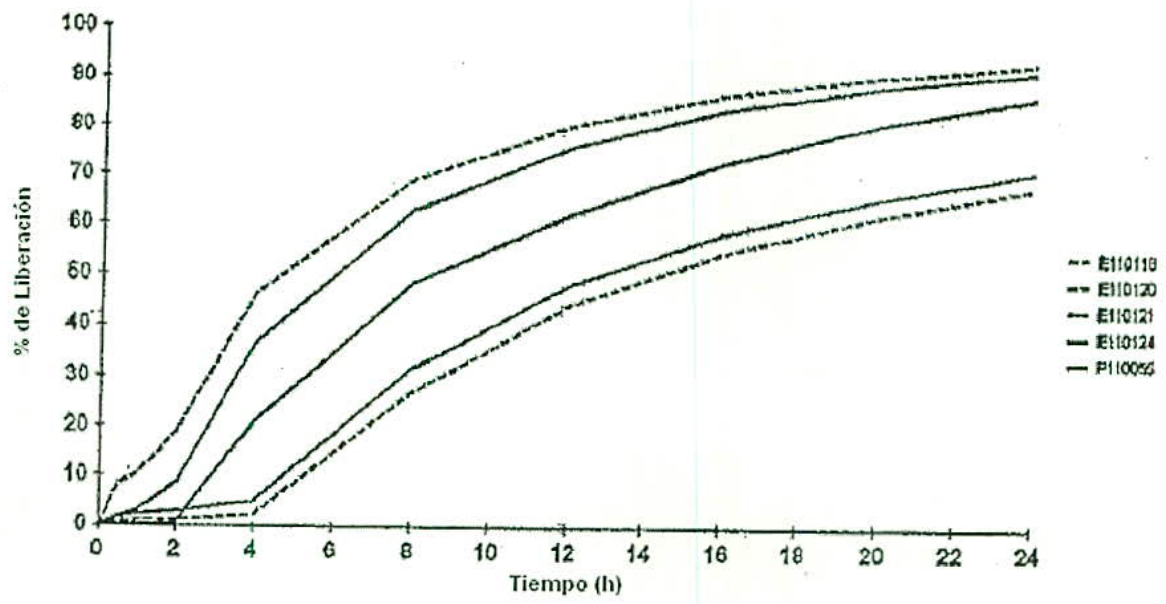


Figura 3: Perfiles de disolución in vitro

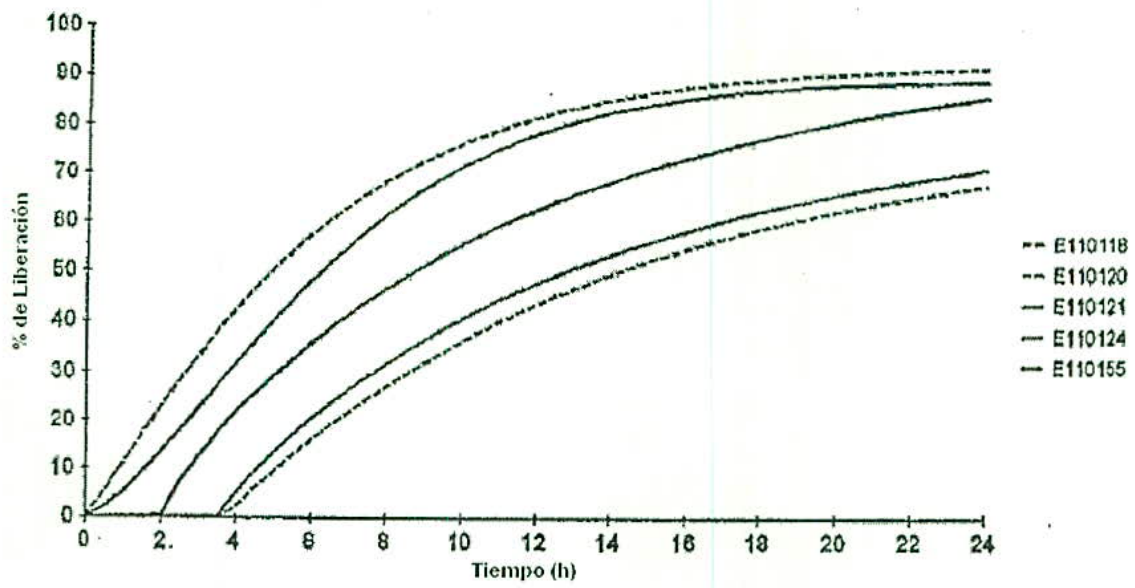


Figura 4: Perfiles de disolución in vitro modelizados
= Perfiles de las fracciones absorbidas in vivo

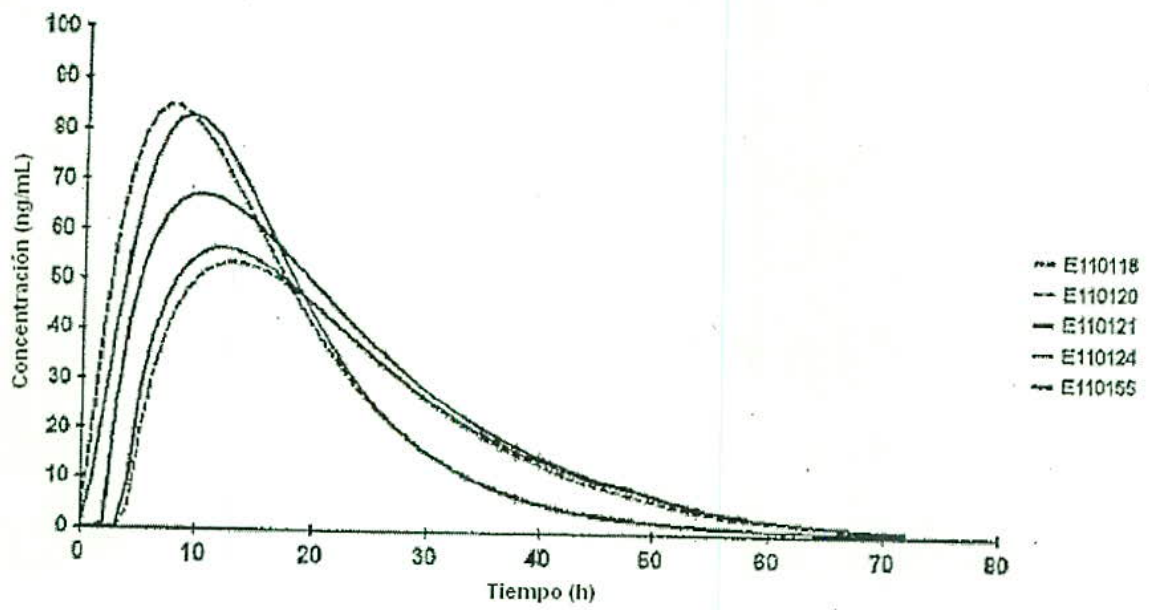


Figura 5: Concentraciones plasmáticas predichas obtenidas por convolución

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



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. BENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	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. _____

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 - 09:34:31

41