

Bogotá D.C., 19 de Mayo de 2014

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- -00005-0000

Fecha: 2014-05-16 15:21:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Referencia: Contestación a requerimiento Oficio No. 1917.

Radicado No.: 2013 - 17769

Patente de Invención: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN
PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

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**, por medio de la presente me dirijo a Usted para dar respuesta al requerimiento de la referencia dentro del término concedido.

I. CONTESTACION REQUERIMIENTO

• De las reivindicaciones:

La Reivindicación 1 se modifica y la expresión "núcleo neutro recubierto" se añade en la fase interna. Esta expresión está soportada en la Reivindicación 12 de la solicitud de patente tal como fue presentada. Las reivindicaciones dependientes se han reenumerado en función de su dependencia.

La Reivindicación 21 se ha suprimido con el fin de superar la falta de patentabilidad.

El objeto del juego de reivindicaciones modificado no va más allá del contenido de la presente solicitud de patente tal como fue presentada.

Manifestamos que de acuerdo con el numeral 1.2.1.8 del artículo Primero de la Resolución No. 21447 de 2012 por la cual se modifica la Circular Única de la Superintendencia de

Industria y Comercio, el pago de la tasa oficial por el rubro de modificación de las reivindicaciones no será necesario.

Lo anterior, dado que se trata de una modificación solicitada a instancia de esta Entidad y no implica una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial conforme lo señala el artículo 34 de la Decisión 486.

Tampoco se incluyeron reivindicaciones adicionales a las reivindicaciones inicialmente presentadas respecto de las cuales se canceló la tasa oficial de las reivindicaciones adicionales a las primeras 10.

- **Novedad y actividad inventiva**

El Examinador considera que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo sobre WO 2010/086868 (D1), EP 0673 649 (D2) y US 2011/0274751 (D3). El nivel inventivo se demuestra si la solución aportada por la invención expone ventajas con respecto a la tecnología anterior.

Resaltamos que los productos de administración una vez al día, de acuerdo con la presente invención hacen posible, por un lado, la liberación gradual y sostenida durante 24 horas a una concentración de plasma terapéuticamente eficaz de la trimetazidina y, por otra parte, la disponibilidad de la trimetazidina en una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de un corto tiempo después de la administración. Este problema técnico se soluciona mediante la presente invención gracias a una estructura original y la composición de la presente invención. Las ventajas de los productos de trimetazidina de administración una vez al día reclamados es que tienen una AUC (Área Bajo la Curva por su sigla en inglés Area Under the Curve) y una Cmax recortada (máxima concentración) mejoradas.

El examinador manifiesta que la composición del documento WO 2010/086868 es equivalente a la composición reivindicada de la invención, debido a los agentes anti-aglutinantes en la fase interna. Al respecto, respetuosamente les informamos que no compartimos esta conclusión y resaltamos que la diferencia de la estructura (la posición de excipientes uno contra el otro) y composición (naturaleza de excipientes) de los productos de liberación sostenida tiene fuertes consecuencias sobre la biodisponibilidad del medicamento.

De hecho, se puede observar que la AUC del ejemplo 4 del documento WO 2010/086868 de 1642.34ng/ml (véase la tabla 1, en el estudio de bioequivalencia in vivo) es más bajo que la AUC de E110055 de 1776ng/ml (véase la tabla 3, ejemplo 3 de la presente solicitud de patente). Por lo tanto, los productos de liberación sostenida de acuerdo con la invención mejoran la fracción de medicamento absorbido sistemáticamente y por lo tanto, disponible para producir el efecto biológico esperado. Además, la Cmax de E110055 (67.8ng/ml) es muy inferior a la C_{máx} = 94.26ng/ml del Ejemplo 4 del documento WO 2010/086868 y también se recorta para evitar el efecto de estallido.

El documento de patente EP 0 673 649 describe en los ejemplos 3 y 4 minigránulos de liberación sostenida de núcleo neutro revestido con trimetazidina y luego recubiertos con un retardante que es etilcelulosa y un plastificante que es citrato de acetiltributilo. Por el contrario, la presente invención reivindica una composición farmacéutica para la liberación prolongada de trimetazidina que tiene una fase interna que comprende la trimetazidina y una capa externa que comprende un retardante y un anti - aglomerante que no se da a conocer en el documento EP 0 673 649 relacionada con minigránulos.

No hay enseñanza o sugerencia en la técnica anterior EP 0 673 649 que incite a una persona experta en la técnica a preparar la invención reivindicada que tiene la combinación original de características estructurales y de composición con el fin de aumentar de forma concomitante la AUC y disminuir la C_{máx}.

El ejemplo 4 del documento EP 0 673 649 da a conocer minigránulos de LP4, teniendo tipo de excipientes similares, excepto la ausencia de anti-aglomerante. La cinética de disolución de LP4 (ver figura 6) tiene un período de latencia no deseado de un máximo de 4 horas y una liberación incompleta del medicamento que lleva a la no utilización de la cantidad total de la trimetazidina administrada al paciente. Las ventajas de la invención reivindicada son evidentes en vista de los resultados decepcionantes de los estudios de biodisponibilidad de acuerdo con el documento EP 0 673 649.

El documento US 2011/0274751 se refiere a una formulación de trimetazidina que proporciona liberación inmediata y controlada de forma concomitante. Por el contrario, la invención de la presente solicitud de patente se refiere exclusivamente a una formulación de liberación sostenida de la trimetazidina durante 24 horas. Por lo tanto, las divulgaciones de US2011/0274751 no anticipan el objeto de la presente invención.

El perfil de disolución de la formulación 01C10 de acuerdo con US 2011/0274751 se describe en la página 3 párrafo [0053]. Se observa que 99% de la trimetazidina se libera en 7 horas y 50% de la trimetazidina se libera entre 1 y 2 horas. Por el contrario, el perfil de disolución de la formulación de acuerdo con la invención es más lenta (menos de 50 % de la trimetazidina se libera a las 8 horas de acuerdo con el perfil de disolución in vitro de E110055 de la figura 3 de la presente solicitud de patente) con el fin de alcanzar una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de la trimetazidina durante 24 horas. De la comparación de los perfiles de disolución de 01C10 (ejemplo 1 de US 2011/0274751) y E110155 de la presente invención, el experto en la técnica podría deducir que la formulación 01C10 es inadecuada para una composición de trimetazidina de liberación sostenida in vivo por 24 horas. Por lo tanto, el experto en la materia no se vería influenciado o incitado por las enseñanzas y revelaciones de US2011/0274751 con el fin de preparar una liberación sostenida durante 24 horas a una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de la composición de la trimetazidina.

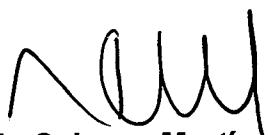
Por lo tanto, el objeto de la presente invención es nuevo y cumple con el requisito de nivel inventivo sobre los documentos de la técnica anterior citados WO 2010/086868 (D1), EP 0 673 649 (D2) y US2011/0274751 (D3).

II. ANEXO

- Redacción final y corregida de las reivindicaciones.

Recibo notificaciones en la calle 112 No. 5 A – 12 oficina 101 de esta ciudad, en el casillero asignado al suscrito por esa entidad y/o en el correo electrónico nataliacabrera@estrategiajuridica.net.

De Usted,



Natalia Cabrera Martínez
C.C. No. 52.961.772 de Bogotá
T.P. No. 198.677 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

Reivindicaciones modificadas:

1. Composición farmacéutica para liberación prolongada de la trimetazidina, en donde:
 - Una fase interna que comprende la trimetazidina revestida sobre un núcleo;
 - Una capa exterior que 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 hidroxipropil metilcelulosa y/o polimetacrilatos.
3. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el anti-aglomerante se selecciona entre talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, ácido esteárico y/o estearato de fumarilo de sodio.
4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la capa exterior comprende un plastificante.
5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada porque el plastificante se selecciona a partir de acetyl citrato de tributilo, triacetato de glicerol, citrato de acetyl trietilo, citrato de acetato de acetilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, ftalato de dibutilo y etilo, polietilenglicol, glicerol y/o propilenglicol.
6. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el porcentaje de retardante es estrictamente inferior a 9% del peso total de la fase interna.
7. Composición según la reivindicación 1, caracterizada en que el porcentaje de retardante es entre 5,5% y 8% inclusive del peso total de la fase interna.
8. Composición según la reivindicación 1, caracterizada en que el porcentaje de anti-aglomerante está entre 25% y 200% inclusive del peso del retardante.
9. Composición según la reivindicación 4, caracterizada en que el porcentaje de plastificante es de entre 5% y 50% inclusive del peso del retardante.

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

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

12. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque el núcleo se compone de sacarosa, sacarosa y almidón, o celulosa microcristalina.

13. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la trimetazidina está en la forma de diclorhidrato.

14. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene 80 mg de diclorhidrato de trimetazidina.

15. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la capa exterior comprende:

- De 5,5% a 30% de citrato de acetil tributilo con respecto al peso del retardante;
- De 5% a 8% de etilcelulosa con respecto al peso total de la fase interna;
- De 100% a 200% de talco con respecto al peso del retardante.

16. Composición de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque la fase interna comprende:

- De 15% a 40% de núcleo neutro con respecto al peso total de la composición;
- Del 35% al 70% de la trimetazidina con respecto al peso total de la composición;
- De 1% a 15% de la hidroxipropil metilcelulosa con respecto al peso total de la composición.

17. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque contiene 80 mg de diclorhidrato de trimetazidina, 36,677 mg de minigránulos neutros, 6,40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa, 1,2 mg de citrato de acetil tributilo, 8 mg de etilcelulosa y 12 mg de talco.

18. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque el nivel de disolución in vitro de la composición es de 8% a 28% de la trimetazidina liberada por 4 horas y de 37% a 57% de la trimetazidina liberada por 8 horas y

más de 75% de la trimetazidina liberada por 24 horas y se selecciona de manera que la concentración en plasma terapéuticamente eficaz de la trimetazidina obtenida in vivo se prolonga más de 24 horas después de la administración de la composición farmacéutica.

19. Proceso para la fabricación de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

- a) recubrir núcleos neutros con trimetazidina y un aglutinante;
- b) el recubrimiento de los minigránulos obtenido en a) con un retardante, un plastificante y un agente anti-aglomerante;
- c) llenado de los minigránulos revestidos obtenidos en b) y lubricado.