

Clarke, Model

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-094845- -00006-0000

Fecha: 2012-10-31 14:50:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

P-1512

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 08.094.845

Solicitud de patente a nombre de **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG**, domiciliada en Zug, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11234 notificado por fijación en lista el 27 de junio de 2012, cuyo plazo fue prorrogado mediante escrito radicado el 11 de septiembre de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 a 5 reivindicaciones y reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones a la claridad, planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, por lo que el solicitante presenta un nuevo capítulo en el cual se han hecho las siguientes modificaciones:

Reivindicación 1: *Modificada*.- Se cambia el preámbulo por "*Una composición Farmacéutica*" y se incluye la transición y en el cuerpo "*que comprende*", "*Bromuro de Pinaverio como*" y "*Dimeticona o Simeticona como*", respectivamente.

Reivindicación 2 y 3: *Se eliminan*, ya que se incluye el Bromuro de Pinaverio y

P-1512

Dimeticona o Simeticona en la reivindicación 1.

Reivindicación 4: Modificada.- Se cambia el preámbulo por **“La composición farmacéutica”**, se incluye la transición **“comprende”** y el cuerpo se cambia por **“una cantidad de 30 a 120 mg de Bromuro de Pinaverio”**, respectivamente.

Reivindicación 5: Modificada.- Se incluye en el preámbulo **“La composición farmacéutica”** y **“con la reivindicación 2”** y se cambia el cuerpo por **“la cantidad de Bromuro de Pinaverio es de 100 mg”**.

Reivindicación 6: Modificada.- Se cambia el preámbulo por **“La composición farmacéutica”** y se incluye en el mismo **“las reivindicaciones 2 y 3”**, se cambia la transición por **“comprende”** y se cambia el cuerpo por **“una cantidad de 20 a 120 mg de Dimeticona o Simeticona”**.

Reivindicación 7: Modificada.- Se cambia el preámbulo por **“La composición farmacéutica”** y se incluye en el mismo **“la reivindicación 4”**. Se incluye la transición **“comprende”** y se cambia el cuerpo **“la cantidad de Dimeticona o Simeticona es de 100 mg”**.

Reivindicaciones 8 a la 13: Se eliminan ya que nos se incluyó sustento en la descripción de la solicitud en comentario, por lo que con dicha modificación, se aclaran por consiguiente las discrepancias existentes entre la descripción y reivindicaciones, ya que en la presente solicitud no se mencionan sistemas de entrega de fármacos o composiciones que contengan como componentes Bromuro de Pinaverio y Simeticona.

Con dicha modificación se cumplen con los requerimientos solicitados por el examinador en la acción oficial que se contesta, así mismo, cabe destacar que las anteriores modificaciones, no representan materia nueva incluida en el documento objeto de la presente.

3. Falta de Altura Inventiva

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud, a la luz de lo divulgado por la combinación de las anterioridades EP04258296 (en adelante D1) y US 20022193413 (en adelante D2). Particularmente, el examinador argumenta que la solicitud no proporciona evidencia de un efecto sorprendente o inesperado obtenido a partir de la combinación reclamada.

Al respecto, el solicitante explica a continuación de que forma se evidencia un efecto sorprendente o inesperado mediante la combinación de un antagonista del

calcio con actividad sobre las fibras del músculo liso del intestino y un agente anti-flatulento ante la presencia de las anterioridades D1 y D2.

El documento D1, divulga una composición farmacéutica anti-diarrea que contiene Loperamida en una dosis de 0.5 a 8.0 mg combinada con Simeticona en una cantidad de 20 a 125 mg por unidad de dosis, la cual no se excede de 500 mg por día y en donde la dosis varía según la edad y el peso de los pacientes así como la severidad de los síntomas. Como ejemplos de aplicaciones de la invención descrita en D1, solo se presentan tres formulaciones que incluyen la combinación de Loperamida y Dimeticona, en donde se refiere en los Ejemplos I y II (páginas 4 y 5), a formas orales masticables, que son una tableta bicapa y un comprimido bicapa tipo capleta, respectivamente, los cuales contienen Simeticona USP en una primera capa y Loperamida en la segunda capa, comprimidas de tal forma que se observan finalmente en cada forma farmacéutica como capas separadas, en donde las concentraciones de los activos en ambos casos, son solo de 80 mg de Simeticona para una capa y 2.0 mg de Loperamida en la segunda capa.

En los Ejemplos III y IV (Página 6), se refieren a una Emulsión y una Emulsión/Suspensión, que contiene en el Ejemplo III Loperamida en una cantidad de 2.0 mg y Simeticona en una cantidad de 80 mg, diferenciándose del Ejemplo IV por la ausencia de Subsalicilato de Bismuto en la emulsión. Las formulaciones descritas en los ejemplos I a IV se utilizan en el tratamiento de Pacientes con Desórdenes Gastrointestinales, como son **diarrea y exceso de gases o flatulencia**, en donde la diarrea es el principio de la indicación, y la administración se conforma por dos capletas con la composición de Loperamida 2 mg /Simeticona 80 mg, tomando como dosis inicial 2 capletas (lo que es equivalente a 160 mg de Simeticona) y adicionalmente una capleta (equivalente a 80 mg de Simeticona) después de cada evacuación líquida, por día, con un máximo de administración de 4 capletas por día (lo cual es equivalente a 320 mg de Simeticona).

De lo anterior se deriva que, **las formulaciones descritas en D1 administran en total una cantidad de Simeticona que oscila entre los 240 mg y 320 mg por día para lograr el efecto deseado sobre el tratamiento de desórdenes gastrointestinales**, que incluyen el tratamiento de diarrea derivada de distintas etiologías como son de origen bacteriano, viral, derivadas también de un efecto colateral sobre la administración de un medicamento, particularmente de antibióticos; inducida por intolerancia a la comida causada por alergia o ingestión de alimentos excesivamente grasos, condimentados o que contienen un alto grado de carbohidratos fermentables, intoxicación por alimentos y otras condiciones que tienen síntomas asociados con una enfermedad mayor, en donde en el 67% de los casos de la población estudiada la diarrea se acompaña de flatulencias y gases (D1, pág. 2) y en el arte previo, se han reportado que se han

administrado dosis de 100 a 250 mg de Simeticona tres o cuatro veces al día.

Por lo que, la diferencia frente a la presente invención, es que mientras D1 recomienda el uso de 240 mg a 320 mg Simeticona por día, se necesitan de **100 mg a 200 mg de Simeticona por día de la presente invención para lograr el efecto deseado** sobre el tratamiento de los síntomas de colitis, producción de gases (flatulencias), indigestión por exceso de ingestión de alimentos y distensión o sensación de plenitud postprandial, superando de la misma forma lo descrito en el arte previo sobre la administración de un total de 300 mg a 1000 mg de Simeticona por día para el alivio de flatulencia y el malestar abdominal por exceso de gas gastrointestinal.

Así mismo, en el arte previo se encuentra descrito que la Loperamida, es un agente antidiarréico de uso terapéutico limitado, ya que se indica para tratamiento sintomático (paliativo) para **un cuadro agudo de diarrea**, por lo que se recomienda identificar la causa que la origina y entonces tratarla, **no posee actividad analgésica** y su uso se suspende en caso de no observarse mejoría clínica en 48 hrs posteriores a su administración o bien, si el cuadro diarréico desaparece después de la primera toma (Efecto dosis-respuesta). También se indica que ante el uso prolongado de Loperamida, como efecto secundario causa parálisis intestinal y enterocolitis necrosante en el individuo tratado, por lo que *para un experto en la materia es lógico pensar que la composición descrita en D1 no es útil para el tratamiento de los signos y síntomas presentes en el Síndrome de Intestino Irritable Diarréico (SII-D), así como que la administración de una emulsión que contiene Subsalicitato de Bismuto además de Loperamida y Simeticona, aporta un efecto antimicrobiano en el tracto gastrointestinal* (D1, Ejemplo IV, pág.6).

Lo anterior se diferencia de la utilidad de la presente invención, para el **tratamiento de los signos y síntomas de SII**, entre los que se destacan el **alivio dolor** o distensión abdominal, hinchazón y alteración del hábito evacuatorio, constipación, diarrea o alternancia entre ambos, en donde la aparición de diarrea es de carácter crónico-recurrente y propia del SII como tal, y **no de origen bacteriano y agudo como en D1**, ya que **la diarrea al ser un trastorno funcional prolongado en el SII, se requiere de un tratamiento paliativo que se administra por periodos amplios**, con lo que la presente invención cumple dicho requisito y que además **aporta beneficios y ventajas como son menores dosificaciones de cada uno de los activos, mayor rapidez de acción sinérgica y menores efectos colaterales**, con la finalidad de ofrecer un tratamiento para el SII, ya que la presente invención bloquea los canales de calcio para modificar y/o corregir la actividad contráctil del intestino con acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal y disminuya así la cantidad de ácido sin modificar el volumen de secreción gástrica ni acelerar el vaciamiento gástrico para que de ésta forma se produzca una

sinergia al actuar como agentes normorreguladores del tránsito intestinal con acción espasmolítica y antiflatulenta, proporcionando al paciente con síndrome de intestino irritable (SII) un adecuado control y alivio de intestino irritable y un adecuado control y alivio de sus síntomas, por lo que reduce la distensión abdominal, normaliza la frecuencia en las evacuaciones y alivia el dolor, por su doble acción Antiespasmódica y Antiflatulenta, aportando un triple beneficio, buena tolerabilidad, careciendo además de riesgos anticolinérgicos, como son: Taquicardia, Psicosis, Delirio, Alucinaciones, Taquipnea, Fiebre, Flush cutáneo por vasodilatación, Piel seca, mucosas secas, cicloplegía, midriasis, visión borrosa, estreñimiento, constipación, retención urinaria, y no produce efectos en SNC, lo que proporciona seguridad durante el tratamiento.

El documento **D2** divulga el uso novedoso del Bromuro de Pinaverio en patologías gastrointestinales, enfermedades digestivas inflamatorias (IBD), colitis, úlceras, Enfermedad de Crohn o Colopatías Funcionales (IBS), durante el cual los fenómenos proliferativos que conducen a la aparición de complicaciones patológicas. Así mismo, demuestra que el Bromuro de Pinaverio es adecuado para inhibir la proliferación de células neoplásicas e hiperplásicas en el tracto digestivo, que posteriormente compara dicha acción con la acción del Verapamil, describe también que el Bromuro de Pinaverio puede ser usado como un medicamento para prevenir cáncer del tracto digestivo, su uso en el tratamiento de hepatocarcinoma o cáncer de páncreas, o cualquier cáncer del tracto hepatodigestivo, como son hiperplasias de células intestinales relacionadas con enfermedades inflamatorias digestivas, hipertrofia de la pared del músculo liso de las células del tracto intestinal y trastornos motores que se deben a la enfermedad inflamatoria del tracto digestivo, así como la prevención y tratamiento del cáncer del tracto hepatodigestivo en pacientes que sufren de síndromes irritables del colon (Síndrome del Intestino Irritable o IBS).

La cantidad usada de Bromuro de Pinaverio para administrarse por día en D2 es de **50 mg a 450 mg por vía oral o inyectable, ambas mediante una solución de 0.2 a 1 mg/ml**, (pág. 1) en donde las ventajas obtenidas se observan en las pruebas 1 a 6 (pág. 1y 2). En dichas pruebas se evaluó el efecto de Bromuro de Pinaverio sobre la inhibición del crecimiento de células carcinoides pancreáticas, comparadas con Verapamil, el efecto en células de hepatocarcinoma, sobre el crecimiento de STC-1 en células carcinoides intestinales, la inhibición sobre el crecimiento de Células Carcinoides Pancreáticas BON, el efecto sobre Inhibición de Hiperplasia sobre Células musculares Intestinales lisas de Ratas inducidas por PDGF y finalmente el efecto del Bromuro de Pinaverio sobre el diámetro de tumores inducidos en ratones.

De acuerdo a lo descrito en D2, el uso de Bromuro de Pinaverio se indica para patologías relacionados con el cáncer del tracto digestivo e hígado, es decir, la

actividad del Bromuro de Pinaverio sobre células metastásicas y comparado con la presente invención, **no va dirigida a dichas patologías gastrointestinales**, ya que la presente invención se dirige a mejorar y/o desaparecer los signos y síntomas característicos del Síndrome del Intestino Irritable, como son el dolor o distensión abdominal, espasmos, hinchazón (distensión) y alteración del hábito evacuatorio, constipación, diarrea o alternancia entre ambos, característicos de dicha patología, por lo que un experto en la materia entiende que es evidente la diferencia de los usos terapéuticos de D2 y la presente invención, ya que si bien es cierto que se relaciona el Síndrome del Intestino Irritable (SII) como un factor de riesgo para el desarrollo de la proliferación de células metastásicas, **el desarrollo del cáncer en el tracto digestivo depende de la combinación de otros factores específicos, que no es el SII**, además de la continua exposición a tales factores de riesgo, que dependen de cada individuo, entre los que destacan, la edad (Después de los 50 años), historial de cáncer (ovario, mamario, útero), herencia (síndrome de Lynch, Poliposis Adenomatosa Colorectal, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, padecer enfermedad Celaca, Dieta (Alto consumo en carnes y bajo consumo en frutas, verduras, aves y pescado), Baja actividad Física, virus (virus del papiloma humano) y el consumo de alcohol y tabaco, **por lo que no necesariamente se desarrolla metástasis seguida de un padecimiento de SII.**

Así mismo, la metástasis en D2 fue tratada con dosis de 50 mg a 450 mg por día de Bromuro de Pinaverio, administradas en una solución de 0.2 a 1 mg/ml, con lo que la presente invención, dista de lo descrito en D2, ya que se utilizan un máximo de 200 mg de Bromuro de Pinaverio al día, mediante un sistema de entrega que consta de Bromuro de Pinaverio 100 mg y Dimeticona 100 mg, en una unidad de dosificación para obtener los resultados deseados sobre el mejoramiento de los signos y síntomas de SII.

Por otro lado, el Examinador considera que se encuentran inconsistencias entre las reivindicaciones y la descripción, para lo cual manifiesta lo siguiente:

*“...aunque la descripción menciona que se administra una sola unidad de dosificación, (FI. 18), los ejemplos y resultados se refieren a un método de administración (FI 19 a 21) y **no hay ejemplos de sistemas de entrega de fármacos o composiciones que contengan como componentes bromuro de pinaverio y simeticona.** Se sugiere realizar las aclaraciones a que haya lugar”.*

El Examinador en el propio examen técnico que se contesta, ha manifestado que el término **“composición farmacéutica”** está más relacionado con un sistema de entrega de fármacos **en una sola unidad de dosificación.**

Ahora bien, en la solicitud de patente de la presente invención, en la página 11, párrafo próximo anterior a los ejemplos 1 y 2, se lee lo siguiente:

“Para evaluar la eficiencia y tolerancia de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico de los principios activos combinados, se llevaron a cabo diferentes ensayos comparativos, administrando cantidades distintas de los principios activos” (énfasis añadido).

Por lo tanto, el solicitante considera que en dicho párrafo se estableció expresamente que los resultados de los ejemplos 1 y 2 descritos en la solicitud corresponden a la composición farmacéutica ahora reivindicada, es decir, Bromuro de Pinaverio de 30 a 120 mg, preferentemente 100 mg, y Dimeticona o Simeticona de 20 a 120 mg, preferentemente 100 mg por unidad de dosificación; en todo caso el solicitante manifiesta que se ha usado INDISTINTAMENTE el término composición farmacéutica y/o combinación de principios activos, por lo que a manera de aclaración el solicitante manifiesta que la invención recae única y exclusivamente en una composición farmacéutica compuesta por los principios activos Bromuro de Pinaverio y Dimeticona o Simeticona, formulados en una sola unidad de dosificación, tal como consta en el capítulo reivindicatorio que en esta oportunidad se adjunta para su consideración.

El Examinador realizó un examen de nivel inventivo sobre las reivindicaciones 1 a 3 de la presente solicitud, en donde señala que la única diferencia entre los documentos citados y la presente invención consiste en que a diferencia de D1, la presente invención contiene un agente bloqueador de los canales de calcio tipo-L con acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal, más específicamente el principio activo Bromuro de Pinaverio.

Asimismo, con respecto al D2 el Examinador considera que la única diferencia entre este documento citado y la presente invención es que dicha composición farmacéutica (D2) no contiene un agente antiflatulento, más específicamente la Dimeticona o Simeticona.

Considera que dicha combinación no evidencia que sea mejor con respecto a lo divulgado en el estado de la técnica porque la invención no muestra ventaja en los componentes y proporciones de la combinación.

En consecuencia concluye que una persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a combinar un agente bloqueador de los canales de calcio de acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal del documento D2 con la composición farmacéutica del documento D1. Por lo que

considera la invención obvia.

Sin embargo, el solicitante difiere de la opinión del Examinador, ya que el problema técnico objetivo a resolver es proveer una alternativa mejorada para el tratamiento del Síndrome de Colon Irritable.

El conocimiento técnico existente que aportan ambos documentos citados es única y exclusivamente la existencia de Bromuro de Pinaverio, el cual es útil para el tratamiento del Síndrome de Colon Irritable, y la existencia de Simeticona o Dimeticona como agente antiflatulento.

En ninguno de los documentos citados consta o se sugiere que la combinación de dichos principios activos, es decir, que la combinación de un agente antiflatulento como lo es la Dimeticona combinado con Bromuro de Pinaverio, **resultara en la potencialización del efecto terapéutico** de este último, mérito inventivo que ha sido logrado con la combinación materia de la presente invención como resultado de la investigación científica y experimentación clínica realizada.

Por lo tanto, el conocimiento técnico objetivo que se aporta con la presente invención no puede ser deducido de NINGUNO de los documentos citados solos o en combinación.

El solicitante no considera que existan bases para asegurar que de los documentos citados se pueda deducir el conocimiento técnico que aporta la presente invención. El Examinador se ha limitado a señalar las diferencias que existen entre la solicitud y el estado de la técnica, sin apreciar el efecto técnico que aporta la nueva combinación propuesta.

Es decir, el elemento técnico esencial y diferencial que es atribuible a la invención no ha sido considerado y valorado a efecto de apreciar correctamente el nivel inventivo.

Dicho efecto técnico es atribuible única y exclusivamente a la combinación materia de la presente invención, el cual recae en la potencialización del efecto terapéutico del Bromuro de Pinaverio en el tratamiento del Síndrome de Colon Irritable, en comparación con la actuación de ambos activos administrados por separado para el tratamiento del mismo padecimiento.

En virtud de lo anterior, el solicitante considera que el problema técnico que ha sido solucionado con la presente invención puede plantearse de la siguiente manera: ¿cómo mejorar el tratamiento existente para el Síndrome de Colon Irritable para obtener una mejora en los signos y síntomas globales que

caracterizan a dicha enfermedad? (frecuencia en la defecación, consistencia de las heces, tiempo total de tránsito colónico, malestar abdominal, etc.).

Como se puede apreciar, en ningún documento del estado de la técnica existe enseñanza que indique a la persona medianamente versada en la materia enfrentada a dicho problema técnico, como modificar o adaptar dicho estado de la técnica cercano para la solución de dicho problema en la forma reivindicada, sin antes haber pasado por una etapa inventiva.

La presente invención es una combinación de principios activos conocidos que, sin embargo, ofrecen una solución mejorada a lo existente en el estado de la técnica.

Por lo tanto, la sola existencia de los documentos no indica que para un experto en la materia sería obvia su combinación y los efectos resultantes de la misma. Si así fuera, cualquier combinación de principios activos sería obvia en consecuencia. Sin embargo, la combinación de los principios activos materia de la presente invención resulta en una mejora no obvia, ya que el efecto técnico obtenido con la combinación no es resultado de la simple suma de los efectos técnicos individuales de cada principio activo pues cada uno de estos está dirigido al alivio de síntomas diversos, resultando así sorprendente que un agente antiflatulento mejore la actuación del Bromuro de Pinaverio a diferencia de cuando este es administrado solo, por lo que en consecuencia respetuosamente el solicitante concluye de esta manera se encuentra acreditada la actividad inventiva de la presente invención.

Lo anterior consta en los ejemplos 1 y 2 descritos en la presente solicitud, en los cuales se evidencia que la combinación propuesta mejora los signos y síntomas en pacientes que sufren el Síndrome de Colon Irritable en comparación a cuando los principios activos son administrados de forma separada.

El nuevo capítulo reivindicatorio demuestra la actividad inventiva cuestionada, la cual se evidencia además de las grandes ventajas técnicas y beneficios anteriormente mencionados, **en base a la evidencia referida en los ejemplos 1 y 2 incluidos en la presente solicitud original** (páginas 11 a 15), los cuales **muestran claramente la sinergia de la asociación de Bromuro de Pinaverio y Dimeticona**, evaluada en 100 pacientes que padecían diarrea predominante y se tomaron en cuenta parámetros como son la Frecuencia de Defecación Diaria (FDD) y el Tiempo de Tránsito Colónico (TTC), los cuales muestran pero no limitan, las ventajas técnicas ya mencionadas. Los resultados obtenidos fueron para FDD de $3.5 + 2.2$ vs $2.9 + 1.2$ (Ej.1, $P < 0.05$) y para TTC (hrs) de $24.0 + 16.5$ vs $21.4 + 15.5$ (Ej. 1, $P < 0.001$) comparado con la administración de Bromuro de Pinaverio solo y FDD de $3.7 + 2.2$ vs $2.8 + 1.3$ (Ej. 2, $P < 0.03$) y

24.5 + 17.4 vs 20.3 + 15.3 (Ej. 2, $P < 0.001$), comparado con la administración de Dimeticona sola. Así como una mejora en los síntomas globales de SII-D de 87.8% vs 73.4% para la administración de Bromuro de Pinaverio solo y de 88.9% vs 73.2% para la administración de Dimeticona sola. En donde se demuestra que hubo una mejora significativa en los síntomas globales que caracterizan el Síndrome del Intestino Irritable Diarréico (SII-D), una reducción significativa sobre el Tiempo de Tránsito Colónico (TCC) y sobre la reducción en la Frecuencia de Defecación Diaria (FDD) en la población, así mismo, **se comprueba una significancia en los valores obtenidos ya que el valor de P en todos los casos fue < 0.05 .**

Para aclarar las inconsistencias que el examinador menciona entre la descripción y las reivindicaciones, se anexa a la presente respuesta a la acción oficial el estudio clínico titulado **“Evaluación Clínica de la combinación Dimeticona-Pinaverio en sujetos con Síndrome de Intestino Irritable”** (Quiroz-Miranda, C. Hospital Dr. Angel Leaño), en donde el objetivo principal fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de la combinación Dimeticona – Pinaverio en una misma unidad de dosificación para el tratamiento de SII en adultos. El estudio fue abierto no comparativo efectuado durante 30 días en 60 sujetos (masculinos y/o femeninos) con diagnóstico clínico de SII. Se administró por vía oral una cápsula conteniendo Pinaverio 100 mg- Dimeticona 100 mg cada 12 horas por 30 días y el seguimiento clínico se efectuó a los 15 y 30 días, como evaluación se empleó los criterios de ROMA II. Los resultados obtenidos evidencian **un sistema de entrega los fármacos de la presente invención (Bromuro de Pinaverio y Dimeticona) en una sola unidad de dosificación**, en donde se obtuvo que de un 100% de la población inicial presentó síntomas de dolor abdominal recurrente, un 88% Estreñimiento y un 12% alternancia.

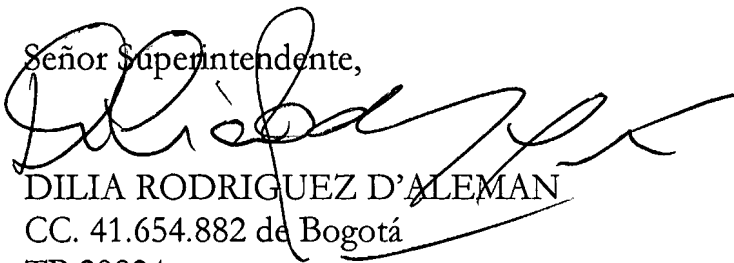
Después de 15 días solo el 9% de la población presentó permanencia de los síntomas de dolor abdominal recurrente y distensión abdominal, el 8% Estreñimiento y el 1% alternancia. A los 30 días ningún paciente presentó dolor abdominal recurrente y distensión abdominal y solo el 2% de la población presentó Alternancia. Solo el 98% de la población total asistió a la evaluación final y **se reportó un evento adverso no serio, caracterizado por náuseas, el cual se asoció a la ingesta abundante de grasa**, siendo difícil documentar su asociación con el fármaco de estudio, por lo que la realización de éste estudio, evidencia un sistema de entrega de los fármacos de Bromuro de Pinaverio y Dimeticona en una sola unidad de dosificación, además de que establece que **la presente invención es una alternativa eficaz para el tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable**, siendo una herramienta farmacológica segura, sobre todo en pacientes que no han respondido al manejo dietético, psicológico y de abstinencia que ameritan para el control de la enfermedad de SII, careciendo de riesgos anticolinérgicos, como son: taquicardia, psicosis, delirio, alucinaciones,

taquipnea, fiebre, flush cutáneo por vasodilatación, piel seca, mucosas secas, cicloplegia, midriasis, visión borrosa, estreñimiento, constipación, retención urinaria, y no produce efectos en el Sistema Nervioso Central SNC, comparado con otros tratamientos en el alivio del dolor cólico de origen intestinal.

Ambos fármacos presentan un mecanismo y excelente perfil de seguridad y tolerabilidad debido a su mecanismo de acción local en donde la acción sinérgica de la asociación del Bromuro de Pinaverio y Simeticona o Dimeticona, se pueden visualizar mediante los resultados presentados en éste estudio, además de los resultados para los ejemplos 1 y 2 incluidos en la solicitud original, que muestran, pero no limitan las ventajas técnicas ya mencionadas de la presente invención.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de claridad y altura inventiva respecto a la formulación expuesta en el capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
SUIZA	Baarerstrasse 73 CH-6302	ZUG
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

RODRÍGUEZ D'ALEMAN DILIA MARÍA

C.C. 41.654.882

20824 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 08-094.845

Aparece _____

Debe ser _____

Modificación:

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.
Se presenta nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 5 reivindicaciones.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

5. Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

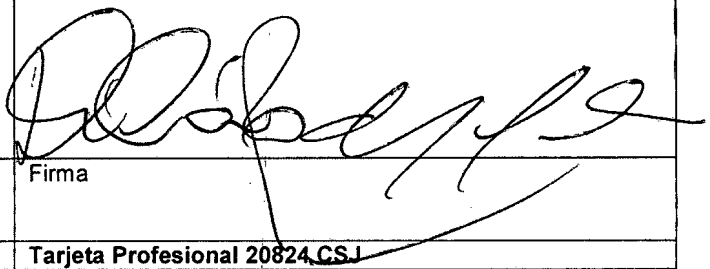
☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Nombre y apellidos


Firma

C.C. 41.654.882

Tarjeta Profesional 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende: Bromuro de Pinaverio como un agente bloqueador de los canales de Calcio tipo L- con acción selectiva sobre la fibra muscular lisa del tracto gastrointestinal y Dimeticona o Simeticona como agente antiflatulento, así como excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. La composición farmacéutica de conformidad a la reivindicación 1, caracterizada porque comprende una cantidad de 30 a 120 mg de Bromuro de Pinaverio por unidad de dosis.

3. La composición farmacéutica de conformidad a la reivindicación 2, caracterizada por que la cantidad de Bromuro de Pinaverio es de 100 mg por unidad de dosificación.

4. La composición farmacéutica de conformidad a las reivindicaciones 2 y 3, caracterizada por que comprende una cantidad de 20 a 120 mg de Dimeticona o Simeticona por unidad de dosis.

5. La composición farmacéutica de conformidad a la reivindicación 4, caracterizada por que la cantidad de Dimeticona o Simeticona es de 100 mg por unidad de dosificación.

Evaluación Clínica de la combinación Dimeticona- Pinaverio en sujetos con Síndrome de Intestino Irritable

- Dr. Celia Quiroz Miranda.
Hospital Dr Ángel Leaño.

Resumen

El síndrome de intestino irritable (SII), usualmente es considerado un desorden gastrointestinal funcional, caracterizado por dolor, distensión abdominal y/o diarrea y/o estreñimiento. El SII puede diagnosticarse confiablemente cuando el paciente cumple los criterios de ROMA II para SII y en la historia clínica o al examen físico no se encuentran síntomas o signos de alarma. En el pasado numerosos exámenes se consideraban necesarios de rutina, sin embargo los datos disponibles, no apoyan este acercamiento. La etiología del SII sigue siendo desconocida y por lo tanto, el tratamiento es focalizado a aliviar los síntomas y no a curar la enfermedad. Las quejas predominantes del paciente, tales como diarrea, estreñimiento o dolor-gas-distensión, determinan la elección del tratamiento según la severidad de los mismos. El SII es un trastorno complejo que abarca un amplio perfil de síntomas. Los tratamientos farmacológicos actuales para el síndrome de intestino irritable (SII) son de valor limitado. Muchos están dirigidos sólo a síntomas específicos. El objetivo del presente estudio clínico fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de la combinación Dimeticona-Pinaverio para el tratamiento del SII en adultos. Material y métodos estudio abierto no comparativo efectuado durante 30 días, se enrolaron sujetos masculinos y/o femeninos mayores de 18 años de edad, que acudieron a la consulta externa del servicio del Gastroenterología del Hospital Dr. Ángel Leaño, con diagnóstico clínico de SII. Previa firma de consentimiento informado, se administró por vía oral una cápsula conteniendo Dimeticona 100 mg- Pinaverio 100 mg cada 12 horas, por 30 días, el seguimiento clínico se efectuó a los 15 y 30 días, como evaluación se empleó los criterios de ROMA II. Resultados; de los 60 sujetos enrolados, predominó el sexo femenino en proporción de 3:1 el promedio de edad fue de 31.3 años, el 100% de los sujetos enrolados manifestaron dolor abdominal recurrente y distensión abdominal, el 88% reportó un patrón intestinal con predominio de estreñimiento, y el 12% patrón intestinal alternante. La evolución clínica reportada a los 15 días de terapia, se documentó que el 91% encontró alivio a las manifestaciones clínicas de dolor abdominal y distensión, el 9% restante reportó dolor abdominal ocasional y distensión leve, no se reportaron eventos adversos; en cuanto a los cambios en el patrón intestinal el 80% reportó una evacuación cada 24 horas de características normales, el 8% restante con predominio de estreñimiento, manifestó evacuaciones alterantes, el 11% del grupo de sujetos con patrón intestinal alternante, reportó evacuaciones con características normales y el 1% restante continuo con el mismo patrón reportado en la admisión. En la evaluación final de tratamiento el 98% de los sujetos enrolados concluyó el estudio, el 2% no acudió a visita final de tratamiento. Se reportó un evento adverso no serio caracterizado por náuseas el cual se asoció con ingesta abundante de grasa, siendo difícil documentar su asociación con el fármaco de estudio. De los sujetos que concluyeron el estudio el 100% manifestó ausencia de dolor abdominal y distensión abdominal, el 98% reportó evacuaciones de características normales y el 2% reportó continuar con evacuaciones alternantes. Conclusiones; los trastornos funcionales digestivos, y en especial el síndrome de intestino irritable, están adquiriendo una creciente importancia en sociedades occidentales como la nuestra. Los motivos para ello son su alta prevalencia y el alto costo económico, social y personal que suponen. De hecho, las consultas de atención primaria y la consultas de gastroenterología son ocupadas en un alto porcentaje por estos pacientes y las posibilidades terapéuticas disponibles son limitadas.

El presente ensayo clínico establece, que la combinación Dimeticona- Bromuro de Pinaverio es un alternativa eficaz en el arsenal terapéutico del Síndrome de Intestino Irritable, contribuyendo de esta manera a ser una herramienta farmacológica segura, sobre todo en aquellos pacientes que no han respondido al manejo dietético, psicológico y de abstención que ameritan para el control de la enfermedad.

Introducción.

El síndrome del intestino irritable (SII), como todo trastorno funcional digestivo, consiste en una combinación de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes no atribuibles a alteraciones bioquímicas ni estructurales, y se define actualmente de acuerdo a los denominados criterios de Roma II, establecidos por consenso entre expertos¹⁻².

El SII es un trastorno heterogéneo en sus mecanismos de producción. No obstante, actualmente se considera que los síntomas se producen como consecuencia de dos fenómenos fisiopatológicos básicos: hiperreactividad del músculo liso intestinal a numerosos estímulos, e hipersensibilidad dolorosa intestinal. Adicionalmente, los pacientes con SII presentan numerosas alteraciones psicosociales que, a pesar de no ser parte integrante ni específicas del síndrome, ejercen un papel decisivo en sus manifestaciones clínicas al modular la experiencia de enfermedad y la expresión clínica de la sintomatología ³.

Los síntomas predominantes en el SII, son el dolor o malestar abdominal que se alivian con la defecación acompañados por cambios en la frecuencia o consistencia de la heces. El dolor abdominal puede ser generalizado o localizado y usualmente se produce en el abdomen inferior. Alteraciones crónicas del hábito intestinal, que alternan entre diarrea y estreñimiento y frecuentemente síntomas que se asocian o se exacerban con el estrés, alcohol o algunos alimentos. Es común que se manifiesten molestias durante la defecación tales como urgencia, esfuerzo o sensación de evacuación incompleta³⁻⁴. Otros síntomas característicos son la sensación de distensión abdominal y la expulsión de moco en la heces. Algunos pacientes pueden tener síntomas extracolónicos tales como dispepsia, pirosis, regurgitación e incluso extraintestinales como urgencia urinaria, disfunción sexual, fibromialgia, dispareunia, alteraciones del sueño, dificultades menstruales, dolor lumbar, cefalea y fatiga crónica. Las manifestaciones extraintestinales son más frecuentes en pacientes con enfermedad severa. El examen físico es normal en la mayoría de los casos y en algunos pacientes puede encontrarse dolor abdominal inferior, usualmente del lado izquierdo^{4,5}.

Tabla 1. Criterios de Roma II

Los siguientes síntomas deben ser continuos o recurrentes por lo menos durante tres meses en los 12 meses precedentes.
Dolor o malestar abdominal con dos o tres de las siguientes características:
1. Aliviado con la defecación y/o
2. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones y/o
3. Inicio asociado con un cambio en la forma de las heces (apariencia)
Los siguientes síntomas apoyan el diagnostico:
1. Menos de tres deposiciones por semana (estreñimiento)
2. Más de tres deposiciones por día (diarrea).
3. Heces duras (como terrones).
4. Deposiciones blandas o acuosas.
5. Esfuerzo durante la defecación.
6. Urgencia para defecar.
7. Sensación de evacuación incompleta
8. Deposiciones con moco.
9. Distensión abdominal.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, no comparativo y abierto. Se evaluaron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico clínico de SII, los cuales al ser evaluados mediante examen clínico se incluyó para su diagnóstico la evaluación de los Criterios de Roma II. Todos los pacientes fueron informados acerca del estudio y dieron su consentimiento escrito para el mismo.

Los pacientes no deberían estar recibiendo ningún tipo de tratamiento para esta patología en los últimos 15 días.

No fueron aceptados pacientes con los siguientes antecedentes: Antecedentes de sangrado de tubo digestivo, enfermedad ácido péptica de más de 3 meses de evolución sin consulta médica previa, pérdida de peso no explicable (régimen alimenticio, inicio de actividad física), manifestaciones clínicas de reciente comienzo en pacientes mayores de 45 años de edad, disfagia, pérdida de peso, sangrado de tubo digestivo alto, antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, terapia actual de anfetaminas, quinidinas, esteroides anabólicos, derivados cumarínicos, clordiazepóxido, diazepam, digitálicos, efedrina y levodopa, así como isoniácida, Ketoconazol, fenotiazinas y salicilatos, pacientes con diagnóstico y/o sospecha de cardiopatía isquémica y pacientes con falla en cualquier órgano.

Los pacientes recibieron, una cápsula VO (Dimeticona 100 mg- Pinaverio 100 mg) cada 12 horas, por 30 días, los pacientes fueron evaluados mediante examen clínico los días 0, 15 y después de 4 semanas de tratamiento.

Los síntomas evaluados fueron: Dolor abdominal, distensión abdominal, y cambios en el patrón intestinal, se realizó evaluación de los Criterios de Roma en cada una de las visitas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los parámetros sintomatológicos; dolor, distensión y cambios en el patrón intestinal fueron evaluados mediante análisis de varianza ANOVA.

RESULTADOS.

De los 60 sujetos enrolados, predominó el sexo femenino en proporción de 3:1 el promedio de edad fue de 31.3 años (figura 1) el 100% de los sujetos enrolados manifestaron dolor abdominal recurrente y distensión abdominal, el 88% reportó un patrón intestinal con predominio de estreñimiento, y el 12% patrón intestinal alternante (figura 2). La evolución clínica reportada a los 15 días de terapia, se documentó que el 91% encontró alivio a las manifestaciones clínicas de dolor abdominal y distensión, el 9% restante reportó dolor abdominal ocasional y distensión leve, no se reportaron eventos adversos; en cuanto a los cambios en el patrón intestinal el 80% reportó una evacuación cada 24 horas de características normales, el 8% restante con predominio de estreñimiento, el 11% del grupo de sujetos con patrón intestinal alternante, reportó evacuaciones con características normales y el 1% restante continuo con el mismo patrón reportado en la admisión. En la evaluación final de tratamiento el 98% de los sujetos enrolados concluyó el estudio, el 2% no acudió a visita final de tratamiento (figura 3). Se reportó un evento adverso no serio caracterizado por náuseas el cual se asoció con ingesta abundante de grasa, siendo difícil documentar su asociación con el fármaco de estudio. De los sujetos que concluyeron el estudio el 100% manifestó ausencia de dolor abdominal y distensión abdominal, el 98% reportó evacuaciones de características normales y el 2% reportó continuar con evacuaciones alternantes (figura 4).

Figura 1: Datos Demográficos

Treinta y ocho pacientes fueron del sexo femenino (76%) y 12 sujetos del sexo masculino (24%) (Tabla 1) , el promedio de edad fue de 31.3 años.

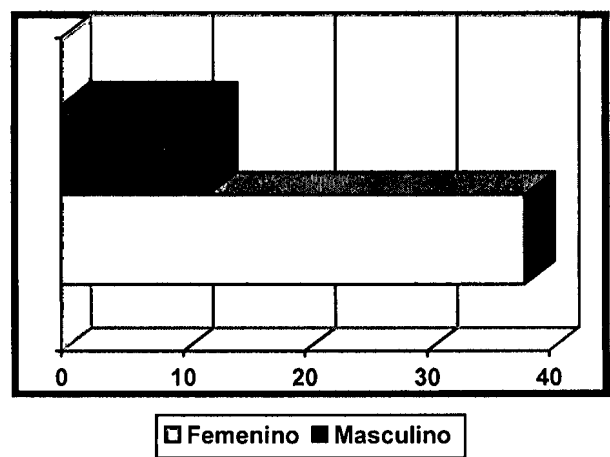


Figura 2: MANIFESTACIONES CLINICAS DE INGRESO

El 100% (n= 50) de los sujetos enrolados manifestaron dolor abdominal recurrente y distensión abdominal, el 88% (44 sujetos) reportó un patrón intestinal con predominio de estreñimiento, y el 12% (6 sujetos) patrón intestinal alternante.

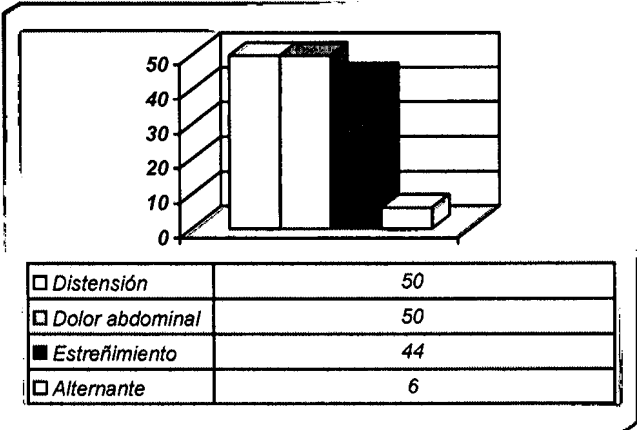


Tabla 1. Evolución clínica.

La evolución clínica reportada a los 15 días de terapia, se documento que el 91% encontró alivio a las manifestaciones clínicas de dolor abdominal y distensión, el 9% restante reportó dolor abdominal ocasional y distensión leve, no se reportaron eventos adversos; en cuanto a los cambios en el patrón intestinal el 80% reportó una evacuación cada 24 horas de características normales, el 8% restante predominio de estreñimiento, el 11% del grupo de sujetos con patrón intestinal alternante, reportó evacuaciones con características normales y el 1% restante continuo con el mismo patrón reportado en la admisión . En la evaluación final de tratamiento el 98%(n= 49) de los sujetos enrolados concluyó el estudio, el 2% (n= 1) no acudió a visita final de tratamiento, el 97% (48 sujetos) refirieron alivio del dolor abdominal y de la distensión abdominal, mencionó el

17

95% (47 sujetos) evacuaciones de características normales y el 4% (dos sujetos) continuo con patrón intestinal alternante. (tabla 1). Se reportaron dos eventos adversos

	Día 15	Día 30
Alivio Dolor y distensión abdominal	45 (91%)	48 (97. 9%)
Dolor abdominal ocasional y distensión leve.	4 (9%)	-
Evacuaciones normales	40 (80%)	47 (95%)
Estreñimiento	4 (8%)	-
Alternante	5 (11%)	2 (4%)

EVALUACIONES DE SEGURIDAD.

No hubo reportes de eventos adversos serios que ameritaron la suspensión de la terapia de estudio.

Se documentó 1 caso (2%) evento adverso no serio manifestado por náuseas, el cual se asoció con ingesta abundante de grasa, siendo difícil documentar su asociación con el fármaco de estudio.

CONCLUSIONES.

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo que afecta preferentemente a mujeres entre la 3era y 5ta décadas de la vida y se define por la aparición de dolor abdominal, variaciones del hábito intestinal y distensión abdominal, en ausencia de alteraciones estructurales, metabólicas o infecciosas identificables. Este síndrome constituye también un frecuente problema de salud en atención primaria, calculándose una prevalencia de 10-20% de la población

Los trastornos funcionales digestivos, y en especial el síndrome de intestino irritable, están adquiriendo una creciente importancia en sociedades occidentales como la nuestra. Los motivos para ello son su alta prevalencia y el alto costo económico, social y personal que suponen. De hecho, las consultas de atención primaria y la consultas de gastroenterología son ocupadas en un alto porcentaje por estos pacientes y las posibilidades terapéuticas disponibles son limitadas.

El presente ensayo clínico establece, que la combinación Dimeticona- Bromuro de Pinaverio es un alternativa eficaz en el arsenal terapéutico del Síndrome de Intestino Irritable, contribuyendo de esta manera a ser una herramienta farmacológica segura, sobre todo en aquellos pacientes que no han respondido al manejo dietético, psicológico y de abstención que ameritan para el control de la enfermedad.

Referencias

- Longstreth GF. Irritable bowel syndrome: diagnosis in the managed era. Dig Dis Sci 1997; 42: 1.105-1.111.
- Schmulson MW, Chang L. Diagnosis approach to the patient whit irritable bowel syndrome. Am J Med 1999; 107 (5A): 20S-26S.
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1997; 117: 2.118-2.119.
- Camilleri M, Prather CM. The irritable bowel syndrome: mechanisms and practical approach to management. Ann Intern Med 1992; 116: 1.001-1.008.
- Camilleri M. Therapeutic approach to the patient with irritable bowel syndrome. Am J Med 1999; 107 (5A): 27S-32S.
- Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent approach. Ann Inter Med 1992; 116: 1.009-1.016.
- Drossman DA, whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. Gastroenterology 1997; 112: 2.120-2.137.

- Farthing MJ. Irritable bowel syndrome: new pharmaceutical approaches to treatment. Baillière's Clin Gastroenterol 1999; 13 (3): 461-471.