

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL A BASE DE UN FÁRMACO INHIBIDOR DE LA ENZIMA PDE-5 (FOSFODIESTERASA TIPO 5) EN GEL

2 Datos del Solicitante

Nombre:	LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.	Dirección Electrónica:	notificaciones.patentes@roclaw.co
Dirección:	ADOLFO LÓPEZ MATEOS NO. 68, COL. CUAJIMALPA CENTRO, DISTRITO FEDERAL, 05000, MÉXICO	Domicilio/País de constitución:	MEXICO - DISTRITO FEDERAL - MEXICO

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 956733-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
------------------------------------	------	----------------

1.	LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.		EE	956733
4	Datos del Inventor			
Nombre:		Oliver Daniel WALLS FLORES	Dirección Electrónica:	notificaciones.patentes@roclaw.co
Dirección:		Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX)	Domicilio/País de constitución:	MEXICO - DISTRITO FEDERAL - MEXICO
Identificación:				
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	WALLS FLORES Oliver Daniel	MEXICO		
2.	SALTO RIVERA Reyna Astrid	MEXICO		
3.	RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ Ramón	MEXICO		
4.	MORENO HINOJOSA Raúl Arturo	MEXICO		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	MEXICO	DISTRITO FEDERAL	MEXICO	Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX)

2.	MEXICO	DISTRITO FEDERAL	MEXICO	Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX)
3.	MEXICO	DISTRITO FEDERAL	MEXICO	Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX)
4.	MEXICO	DISTRITO FEDERAL	MEXICO	Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX)

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		J. IAN RAISBECK	Dirección Electrónica:	notificaciones.patentes@roclaw.co
Dirección:		Calle 90 No. 19- 41, Oficina 404	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 79376996-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/IB2014/066410	Fecha Solicitud:	28/11/2014
Número Publicacion:		WO2015/101849	Fecha Publicacion:	09/07/2015

9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen MEXICO	Codigo del país MX	(31) No. Solicitud MX/a/2013/014040	(32) Fecha _ 29/11/2013

10	Reivindicaciones			
----	-------------------------	--	--	--

	Número reivindicaciones:	14	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN

ERÉCTIL A BASE DE UN FÁRMACO INHIBIDOR DE LA ENZIMA PDE-5

(FOSFODIESTERASA TIPO 5) EN GEL

5

CAMPO DE LA INVENCION

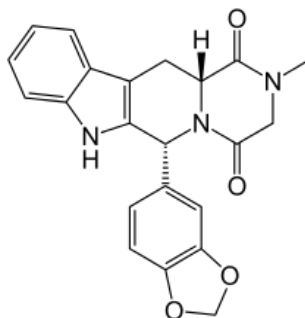
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral para tratar patologías relacionadas con la disfunción eréctil; más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en gel, inhibidora de la fosfodiesterasa que contiene 1-((3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilpiperazina, como agente activo asociado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; la forma farmacéutica en sobres de gel o en un dispositivo dosificador, en donde el principio activo es un fármaco inhibidor de la enzima PDE-5 (fosfodiesterasa tipo 5) en gel para tratar alopáticas relacionadas con disfunción eréctil en un mamífero humano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

No se encontraron en el estado de la técnica patentes de la forma farmacéutica en gel y mucho menos con la composición farmacéutica que a continuación de describirá en detalle:

El fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5 son utilizados generalmente para tratar la disfunción eréctil (DE), dependiendo de los sustituyentes que este contenga en su estructura, dan como resultado diferencias en el tiempo de acción que estos puedan tener en el ser humano masculino, por ejemplo, el tadalafil al tener un efecto de 36 horas se le ha llamado "la píldora del fin de semana".

La estructura química del tadalafil es: (6*R-trans*)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino [1', 2':1,6] pirido[3,4-*b*] indol-1,4-diona



5

El tadalafil es un fármaco inhibidor de la enzima PDE-5 (fosfodiesterasa tipo 5) — encargada de inactivar al vasodilatador óxido nítrico. Los comprimidos de tadalafil actualmente son comercializados en comprimidos cuyas presentaciones son de 5 mg, 10 mg y 20 mg de dosis. La dosis aprobada para la hipertensión arterial pulmonar es de 40 mg.

En diciembre de 2003, la FDA (*Foods and Drugs Administration* - agencia estadounidense de control de alimentos y medicamentos) aprobó entre otros activos el vardenafil. El tadalafil es el único de los tres medicamentos que se comercializa con una posología de una toma diaria.

A continuación se mencionan las características técnicas de tres activos relacionados con la tecnología y su correspondiente mecanismo de acción:

20

Características técnicas:

1. Tadalafil: Dosis recomendada 20 mg, comienzo de acción de ½ a 1 hora; duración del efecto 36 horas, presentación habitual caja de 4 u 8 tabletas, frecuencia de administración según demanda, interacción con ingesta de alimentos y alcohol no interactúa con alimentos ni alcohol. El tadalafil fue aprobado en mayo de 2009 en los Estados Unidos de América para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y está actualmente bajo revisión la regulación en otras áreas para esta condición.

2. Tadalafil: Dosis recomendada 5 mg, comienzo de acción efecto continuado; duración de un mes, presentación caja con 28 comprimidos, una toma al día, interacción con ingesta de alimentos y alcohol no interactúa con alimentos ni alcohol. El tadalafil fue aprobado en mayo de 2009 en los Estados Unidos de América para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y está actualmente bajo revisión la regulación en otras áreas para esta condición.

3. Vardenafil: Dosis recomendada 20 mg, comienzo de acción ½ a 1 hora; duración 4 -5 horas, presentación caja con 4 comprimidos, según demanda, interacción con ingesta de alcohol y alimentos grasos reducen/retrasan la absorción del medicamento.

4. Sildenafil: Dosis recomendada 50 mg, comienzo de acción ½ a 1 hora; duración 4 -5 horas, presentación caja con 4 comprimidos, según demanda, interacción con ingesta de alcohol y alimentos grasos reducen/retrasan la absorción del medicamento.

Mecanismo de acción:

Aunque el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil inhiben la PDE5, la característica farmacológica distintiva del *tadalafil* es su vida media más larga (17.50 horas) - en
5 comparación con sildenafil (4.0-5.0 horas) y vardenafil (4.0-5.0 horas) - resultando en mayor duración de acción, y así es en parte responsable del apodo de "la píldora de fin de semana". Además, su vida media más larga es la base para la investigación actual de uso terapéutico del uso diario del tadalafil en el alivio de la hipertensión arterial pulmonar. En la actualidad, el sildenafil ha sido aprobado en varias regiones del mundo para la
10 terapia de la hipertensión arterial pulmonar.

La erección del pene durante la estimulación sexual es causada por el aumento del flujo sanguíneo del pene como consecuencia de la relajación de las arterias del pene y el músculo liso del cuerpo cavernoso. Esta respuesta está mediada por la liberación de
15 óxido nítrico (NO) de las terminaciones nerviosas y las células endoteliales, que estimula la síntesis de cGMP en las células de músculo liso. El cGMP cíclico relaja el músculo liso y aumenta el flujo de sangre al cuerpo cavernoso.

La inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) mejora la función eréctil, al
20 aumentar la cantidad de GMPc. El tadalafil, al igual que el sildenafil y el vardenafil, inhibe la PDE5. Sin embargo, debido a que la estimulación sexual es necesaria para iniciar la liberación del pene local de óxido nítrico, el tadalafil no tendrá ningún efecto sobre la PDE5 sin estimulación sexual directa del pene. La dosis de inicio recomendada de tadalafil para la mayoría de los hombres es de 10 mg, tomados a demanda, antes de la
25 actividad sexual (pero no más de una vez al día). La dosis puede aumentarse a 20 mg o disminuir a 5 mg, según la eficacia y tolerancia personal del hombre a la droga. En junio

de 2007, la Comisión Europea aprobó una dosis baja (2,5 mg y 5 mg) de tadalafil para ser usado como tratamiento diario único de la DE.

Además, el tadalafil, en dosis de 40 mg una vez al día ha sido aprobado en los Estados Unidos de América en mayo de 2009 para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, y la aprobación de comercialización en Canadá, México, Japón y la Unión Europea está pendiente. En algunos pacientes, existe un desequilibrio del sistema de PDE5/NO en la vasculatura pulmonar que favorece la vasoconstricción selectiva de las arterias pulmonares. De investigación de tadalafil en esta enfermedad supone que la inhibición de la PDE5 afectará la vasodilatación arterial pulmonar, reduciendo así la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Estos cambios fisiológicos se pueden reducir la carga de trabajo de la derecha del corazón ventrículo. Insuficiencia cardíaca derecha y edema pulmonar son las principales consecuencias de la hipertensión arterial pulmonar.

OBJETO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención, consiste en proporcionar una composición farmacéutica en forma farmacéutica en gel, para alopáticas que de acuerdo a la dosis están relacionadas con la disfunción eréctil o la hipertensión arterial pulmonar.

Otro objeto de esta invención, es proporcionar una composición farmacéutica de uso cotidiano.

Otro objeto de esta invención, es la de proporcionar la composición farmacéutica, en gel, monofármaco, para el tratamiento de la insuficiencia venosa.

Otro objeto de esta invención, es la de proporcionar la composición farmacéutica en gel para un monofármaco en cualquiera de sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5, para ser usado en mujeres como en hombres.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A continuación se describe la invención de la forma en que dieron los resultados inesperados de esta composición farmacéutica, en particular el tadalafil para formar un
10 gel monofármaco para alopátías relacionado con disfunción eréctil; el producto no se encuentra en forma comercialmente esta forma farmacéutica en el mercado, el cual puede ser aplicado al fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5, para el tratamiento de la disfunción eréctil, a base de tadalafil como agente activo:

15 La actividad de cada materia prima para la elaborar la composición farmacéutica la siguiente:

1. El fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5 es el ingrediente activo en forma específica el tadalafil.
- 20 2. El derivado de los glicoles y sus derivados son cosolventes que propician a disolver el ingrediente activo por fuerzas de atracción y repulsión de Van der Waals.
3. Los derivados de las celulosas son viscosantes que ayudan a desdoblar al
25 polímero, orientándose en láminas que incrementan la resistencia al flujo y por consecuencia incrementa la viscosidad.

4. Los derivados de la fructosa y sus mezclas son usados para enmascarar el sabor desagradable, estimulando diferentes zonas de las papilas gustativas.

5. Los derivados la sucralosa que es un edulcorante, se usa para potenciar la estimulación de las papilas gustativas permitiendo enmascarar el sabor desagradable.

6. El saborizante, genera en las papilas gustativas un sabor específico que enmascara el sabor desagradable y permite identificar el producto.

10

7. Se requiere de un conservador que permite reducir la carga microbiana por tener actividad bacteriostática, dan protección a la presentación multidosis.

8. Se requiere el uso de un color que permita realizar la identificación del producto.

15

Teniendo identificado las materias primas, procedemos a redactar el proceso para obtener la composición farmacéutica en gel:

1. Se agregan en un tanque enchaquetado los derivados del polietilenglicol y se calienta de 60°C a 80°C para adicionar posteriormente el derivado de la fosfodiesterasa tipo 5, se agita hasta tener una mezcla homogénea y se deja enfriar de 30°C a 40°C.

20

2. Se calienta en otro tanque enchaquetado una fracción de agua de 50°C a 70°C y se adicionan los derivados de la celulosa, se dispersa homogéneamente la mezcla y se deja enfriar entre 30°C a 40°C.

25

3. Se adiciona el paso 1 en 2 y se agita hasta tener una mezcla homogénea.
4. Se adiciona al paso 3 la mezcla de los edulcorantes, saborizantes y conservadores, previamente disueltos en una fracción de agua.

5

5. Se adiciona al paso 3 en el Paso 4, se agita hasta tener una mezcla homogénea.
6. Se agrega el color, previamente disuelto en una fracción de agua, para que la solución tenga una apariencia para identificar el producto.

10

7. Se lleva a peso con agua la mezcla del paso 6 y se agita hasta tener una mezcla homogénea.

15

8. Se envasa para su presentación en sobres o en un dispositivo dosificador, para una administración equivalente de 5 mg a 40 mg de tadalafil en gel.

Ejemplos:

20

1. Se tienen: derivados de polietilenglicoles en una composición farmacéutica, de tadalafil en gel de 5 mg a 40 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, etilenglicol o con un cosolvente entre 77.00/5500 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, derivados deltas hidroxipropilmetil celulosa, 40 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; mezcla de los edulcorantes y saborizantes, fructosa o edulcorante 54.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; sucrosa 6.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; saborizante 1.700 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; benzoato de sodio 5mg/sobre o en un dispositivo dosificador, como conservador; color 0.003

25

mg/sobre o en un dispositivo dosificador; agua en cantidad suficiente para garantizar la dosis por sobre o en un dispositivo dosificador.

2. Se formula: una composición farmacéutica de tadalafil en gel de 10.0 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, polietilenglicol en 385.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, hidroxipropilcelulosa 200 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; fructosa 270.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; sucrosa 30.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; saborizante 8.5500 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; benzoato de sodio 25.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; color 0.015 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; agua en cantidad suficiente para garantizar la dosis por sobre o en un dispositivo dosificador.

3. Se genera: una composición farmacéutica, de tadalafil en gel de 20.0 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, polietilenglicol en 770.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, hidroxipropilcelulosa 400 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; fructosa 540.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; sucrosa 60.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; saborizante 17.000 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; benzoato de sodio 50.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; color 0.030 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; agua en cantidad suficiente para garantizar la dosis por sobre o en un dispositivo dosificador.

4. Se formula: una composición farmacéutica, de tadalafil en gel de 30.0 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, polietilenglicol en 1,155.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, hidroxipropilcelulosa 600 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; fructosa 1,620.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; sucrosa 90.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; saborizante 25.500 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; benzoato de sodio 75.00 mg/sobre o en un dispositivo

dosificador; color 0.045 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; agua en cantidad suficiente para garantizar la dosis por sobre o en un dispositivo dosificador.

Habiendo descrito la presente invención, esta se considera una novedad por lo que se

5 reclama lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de un fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5 en gel y sus derivados, presentes en una concentración de 5 mg a 40 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, uno o más excipientes; uno o más cosolventes de tipo polietilenglicol; uno o más edulcorantes; uno o más saborizantes; uno o más agentes de tensión superficial; uno o más donde el sistema farmacéutico obtenido es una gel; uno o más conservadores.
2. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque el inhibidor de la fosfodiesterasa es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5.
3. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el inhibidor de la fosfodiesterasa 5, es una gel de 1-((3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilpiperazina.
4. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados de la reivindicación 3 caracterizada porque consta de un cosolvente.
5. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados de la reivindicación 3 caracterizada porque el

cosolvente es el polietilenglicol o alguno de sus derivados en un rango de 70 mg a 160 mg.

6. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
5 tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque posee dos edulcorantes.
7. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
10 tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque uno de los edulcorantes es la fructosa o sus derivados.
8. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 6,
caracterizado porque el segundo de los edulcorantes es la sacarosa.
15
9. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada porque consta de un saborizante que puede ser mentol.
- 20 10. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada porque es conveniente para la administración oral para alopátías de la
disfunción eréctil en la dosis recomendada.
- 25 11. El uso de composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a
base de tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,

caracterizada porque es conveniente para la administración oral para alopátías de la disfunción eréctil.

12. El uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es conveniente para la administración oral para alopátías de la disfunción eréctil en la forma farmacéutica en gel.

13. El uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel para ser aplicado en un mamífero humano.

14. El uso de la composición farmacéutica en gel para el tratamiento de la disfunción eréctil en base de un fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5, para ser aplicado en un mamífero humano.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:

MIER Y CONCHA SEGURA, Jorge
c/ INSURGENTES SUR, n° 1605, Piso 20.
COLONIA SAN JOSÉ INSURGENTES
C. P. 0500 MÉXICO DISTRITO FEDERAL
- MÉXICO -

PCT

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(Regla 43bis.1 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 5736-0115		Fecha de expedición (día/mes/año) 20 ABRIL 2015 (20.04.2015)
Solicitud internacional N° PCT/IB2014/066410		Fecha de prioridad (día/mes/año) 29 NOVIEMBRE 2013 (29.11.2013)
Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28 NOVIEMBRE 2014 (28.11.2014)		
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP A61K31/519 (2006.01) A61K9/10 (2006.01)		
Solicitante LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.		

1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de la opinión |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☒ | Recuadro VII | Defectos en la solicitud internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN

Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1 bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales.

Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde.

Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana N° de fax: 91 349 53 04	Fecha en que se ha concluido efectivamente esta opinión 16 abril 2015 (16.04.2015)	Funcionario autorizado M. García Grávalos N° de teléfono: 91 349 34 04
--	--	--

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/066410

Recuadro I. Base de la opinión

1. Por lo que respecta al **idioma** esta opinión se ha establecido sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
- ☐ una traducción de la solicitud original al , que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3.a) y 23.1.b)).

2. Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43bis.1 a)).

3. En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de una lista de secuencias presentada o entregada:

a. Medios

- ☐ en papel
- ☐ en formato electrónico

b. Cuando

- ☐ en la solicitud internacional tal y como se presentó
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato electrónico
- ☐ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda

4. ☐ Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

5. Comentarios adicionales:

Recuadro III. No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

No se ha examinado la cuestión de saber si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, si implica una actividad inventiva (no ser evidente), o si es susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

☐ al conjunto de la solicitud internacional,

☒ a las reivindicaciones Nos. 11-14

debido a que:

☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. 11-14 en cuestión se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar una búsqueda internacional (*precisar*):

Las reivindicaciones 11-14 se refieren a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT, sobre métodos de tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal. Consecuentemente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de esas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indíquense cuáles a continuación*) o las reivindicaciones Nos. en cuestión, no son claros, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*precisar*):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión, no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que es imposible formular una opinión significativa (*precisar*):

☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no fué posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:

☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.

☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella

☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13ter.1.a) o b)

☐ Ver Recuadro Suplementario para más detalles.

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	Sí
	Reivindicaciones 1-14	NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	Sí
	Reivindicaciones 1-14	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones 1-10	Sí
	Reivindicaciones	NO

2. Citas y explicaciones

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	MX 2013001297 A	26.08.2013
D02	DE 102009033396 A1	20/01/2011
D03	US 20090047330 A1	19.02.2009
D04	ES 2384481 T3	05.07.2012

La presente solicitud de invención divulga una composición farmacéutica en forma de gel que contiene como principio activo un agente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, en una concentración de 5-40 mg/sobre o dispositivo dosificador, asociado con uno o más co-solventes y excipientes farmacéuticamente aceptables (reivindicaciones 1-10). Se refiere también a uso para tratamiento de la disfunción eréctil (reivindicaciones 11-14).

El documento D01 divulga una composición farmacéutica en forma de gel oral que contiene una cantidad efectiva de al menos un agente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafil, en combinación con uno o más co-solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se refiere también a su uso para el tratamiento de enfermedades relacionadas con dicha enzima, como hipertensión pulmonar y/o disfunción sexual (ver todo el documento).

El documento D02 divulga una solución acuosa de un agente inhibidor selectivo de la enzima fosfodiesterasa que comprende gelatina (al menos 15%) y polisorbato 80 (8-43%). El inhibidor de fosfodiesterasa es sildenafil, vardenafil o tadalafil (3-4%). La solución se administra por vía oral y es útil para el tratamiento de disfunción eréctil o hipertensión arterial pulmonar (ver resumen WPI).

El documento D03 divulga una composición farmacéutica de administración oral, en forma de película de polímero soluble en agua, que contiene sildenafil, tadalafil o vardenafil como principio activo, asociados con edulcorantes, saborizantes y excipientes farmacéuticamente aceptables (ver todo el documento).

Continúa en página siguiente...

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración.
Continuación 2

El documento D04 divulga una composición farmacéutica de administración oral, en forma de comprimidos, cápsulas, obleas, jarabe, emulsión, polvos o gránulos, en solución, suspensión o emulsión que contiene un agente inhibidor de la fosfodiesterasa, preferentemente sildenafil, tadalafil o vardenafil en combinación con tramadol y asociado a edulcorantes, saborizantes y excipientes farmacéuticamente aceptables. Se refiere también a su uso para el tratamiento de la disfunción sexual (ver página 2, líneas 25-33; página 4, líneas 10-58; página 5, líneas 42-59; página 6, líneas 23-36).

1. NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 33(2) y (Art. 33 (3) PCT)

El objeto técnico de la presente invención es una composición farmacéutica en forma de gel que contiene como principio activo un agente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, preferentemente tadalafil y su uso para tratamiento de la disfunción eréctil.

1.1. REIVINDICACIONES 1-14

Los documentos D01-D04 anticipan composiciones de administración oral, incluidas formas en gel, que contienen un agente inhibidor selectivo de la enzima fosfodiesterasa, entre los que se cita tadalafil, anticipando también el uso de estas composiciones para el tratamiento de la disfunción eréctil.

En consecuencia, según los documentos citados, las reivindicaciones 1-14 no cumplen con los requisitos de novedad y actividad inventiva (Art. 33(2) y (Art. 33 (3) PCT).

2. APLICACIÓN INDUSTRIAL (Art. 33(4) PCT)

Finalmente, se considera que las reivindicaciones 1-10 cumplen el requisito de aplicación industrial tal como se define en el Artículo 33(4) del PCT.

Respecto a las reivindicaciones 11-14, para la valoración de si estas reivindicaciones tienen aplicación industrial, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender también de la redacción de las reivindicaciones.

Recuadro VII. Defectos en la solicitud internacional

Se han detectado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional:

Numeración de las hojas.

Las hojas del documento de solicitud no están numeradas (Regla 11 PCT)

Regla 11. Requisitos materiales de la solicitud internacional

11.7 Numeración de las hojas.

- a) Todas las hojas de la solicitud internacional deberán numerarse consecutivamente, en números arábigos.
- b) Los números se colocarán en el centro de la parte superior o inferior de las hojas, pero no en el margen.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 5736-0115	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/IB2014/066410	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28 Noviembre 2014 (28.11.2014)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29 Noviembre 2013 (29.11.2013)
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP A61K31/519 (2006.01) A61K9/10 (2006.01)		
Solicitante LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.		

- El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.
- Este INFORME comprende 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.
- Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:
 - ☐ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas. descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración, a menos que estas hojas hubieran sido reemplazadas o canceladas, y cualquier escrito de acompañamiento (véase Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y la Instrucción administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que contienen rectificaciones no tomadas en cuenta por esta Administración porque no estuvieran disponibles en el momento en el que esta Administración comenzó a elaborar este informe, así como los escritos de acompañamiento (Reglas 66.4bis, 70.2.e), 70.16 y 91.2)
 - ☐ hojas de reemplazo y escritos de acompañamiento, que esta Administración considera que, o bien contienen una modificación que se extiende mas allá de lo divulgado en la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada, o bien las hojas de reemplazo no se acompañaron de un escrito indicando la base para la modificación en la solicitud tal y como se presentó, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario (véase Regla 70.16 b)).
 - ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias, solo en formato electrónico, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver párrafo 3ter del AnexoC de las Instrucciones Administrativas).
- El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:
 - ☒ Recuadro I Base de este informe
 - ☐ Recuadro II Prioridad
 - ☒ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
 - ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención
 - ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
 - ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados
 - ☒ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 11 Septiembre 2015 (11.09.2015)	Fecha de finalización del presente informe 04 Febrero 2016 (04.02.2016)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana N° de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado María Dolores García Grávalos N° de teléfono: 91 349 34 04

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/066410

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base:
 - ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el que se depositó
 - ☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de:
 - ☐ búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (Regla 12.4.a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a) y b))
2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:
 - ☒ la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada/enviada
 - ☐ la descripción: páginas , tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 - páginas * recibidas por esta Administración en fecha
 - páginas * recibidas por esta Administración en fecha
 - ☐ las reivindicaciones: números , tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 - números * , modificadas (acompañadas de una declaración) según el Artículo 19
 - números * recibidas por esta Administración en fecha
 - ☐ los dibujos: páginas , tal como se presentaron/enviaron inicialmente
 - páginas * recibidas por esta Administración en fecha
 - páginas * recibidas por esta Administración en fecha
 - ☐ una lista de secuencias - ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias
3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:
 - ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
4. ☐ Esta opinión se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones listadas más abajo no se hubieran realizado ya que, o bien se considera que van más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, o bien no se acompañaron de una carta indicando la base para las modificaciones en la solicitud tal y como se presentó, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c) y c-bis)).
 - ☐ la descripción, páginas
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/fig.
 - ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
5. ☐ Esta opinión se ha establecido:
 - ☐ tomando en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.1.d-bis) y 70.2.e)).
 - ☐ sin tomar en consideración la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2.e)).
6. ☒ Por lo que respecta a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1 *ter* y 70.2(f):
 - ☒ esta Administración ha realizado una búsqueda complementaria el 03/02/2016
 - ☐ se han recuperado documentos adicionales durante la búsqueda complementaria.
 - ☐ esta Administración no ha realizado búsqueda complementaria por considerar que no sería de utilidad.
7. ☐ El(los) informe(s) de búsqueda internacional suplementario(s) emitido(s) por la(s) Administración(es) ha(n) sido recibido(s) y tomados(s) en consideración para establecer esta opinión (Regla 45bis.8.b) y c))

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

Recuadro III. No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

No se ha examinado la cuestión de saber si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, si implica una actividad inventiva (no ser evidente), o si es susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

☐ al conjunto de la solicitud internacional,

☒ a las reivindicaciones Nos. 11-14

debido a que:

☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. 11-14 en cuestión, se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar un examen preliminar internacional (*precisar*):

Las reivindicaciones 11-14 se refieren a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT, sobre métodos de tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal. Consecuentemente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de esas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indíquense cuáles a continuación*) o las reivindicaciones Nos. en cuestión, no son claros, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*precisar*):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión, no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que es imposible formular una opinión significativa (*precisar*):

☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no fue posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante en el plazo previsto no:

☐ presentó una lista de secuencias en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25, y la Administración encargada de la búsqueda internacional no dispuso de dicha lista en un formato apropiado, o la lista de secuencias proporcionada no cumplía con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas.

☐ presentó una lista de secuencias en formato papel o como archivo de imagen de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y la Administración encargada de la búsqueda internacional no dispuso de dicha lista en un formato apropiado; o la lista de secuencias proporcionada no cumplía con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas.

☐ pagó la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13ter.1a) o b) y 13ter.2.

☐ Ver Recuadro Suplementario para más detalles.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/066410

Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones 1-14		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones 1-14		NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones 1-10		SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)
Documentos tenidos en consideración.

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	MX 2013001297 A	26.08.2013
D02	DE 102009033396 A1	20.01.2011
D03	US 20090047330 A1	19.02.2009
D04	ES 2384481 T3	05.07.2012

La presente solicitud de invención divulga una composición farmacéutica en forma de gel que contiene como principio activo un agente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, en una concentración de 5-40 mg/sobre o dispositivo dosificador, asociado con uno o más co-solventes y excipientes farmacéuticamente aceptables (reivindicaciones 1-10). Se refiere también a uso para tratamiento de la disfunción eréctil (reivindicaciones 11-14).

El documento D01 divulga una composición farmacéutica en forma de gel oral que contiene una cantidad efectiva de al menos un agente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafil, en combinación con uno o más co-solventes y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Se refiere también a su uso para el tratamiento de enfermedades relacionadas con dicha enzima, como hipertensión pulmonar y/o disfunción sexual (ver todo el documento).

El documento D02 divulga una solución acuosa de un agente inhibidor selectivo de la enzima fosfodiesterasa que comprende gelatina (al menos 15%) y polisorbato 80 (8-43%). El inhibidor de fosfodiesterasa es sildenafil, vardenafil o tadalafil (3-4%). La solución se administra por vía oral y es útil para el tratamiento de disfunción eréctil o hipertensión arterial pulmonar (ver resumen WPI).

El documento D03 divulga una composición farmacéutica de administración oral, en forma de película de polímero soluble en agua, que contiene sildenafil, tadalafil o vardenafil como principio activo, asociados con edulcorantes, saborizantes y excipientes farmacéuticamente aceptables (ver todo el documento).

El documento D04 divulga una composición farmacéutica de administración oral, en forma de comprimidos, cápsulas, obleas, jarabe, emulsión, polvos o gránulos, en solución, suspensión o emulsión que contiene un agente inhibidor de la fosfodiesterasa, preferentemente sildenafil, tadalafil o vardenafil en combinación con tramadol y asociado a edulcorantes, saborizantes y excipientes farmacéuticamente aceptables. Se refiere también a su uso para el tratamiento de la disfunción sexual (ver página 2, líneas 25-33; página 4, líneas 10-58; página 5, líneas 42-59; página 6, líneas 23-36).

Sigue en página siguiente...

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/IB2014/066410

Continuación Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 33(2) y (Art. 33 (3) PCT)

El objeto técnico de la presente invención es una composición farmacéutica en forma de gel que contiene como principio activo un agente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, preferentemente taladafil y su uso para tratamiento de la disfunción eréctil.

1.1. REIVINDICACIONES 1-14

Los documentos D01-D04 anticipan composiciones de administración oral, incluidas formas en gel, que contienen un agente inhibidor selectivo de la enzima fosfodiesterasa, entre los que se cita tadafafil, anticipando también el uso de estas composiciones para el tratamiento de la disfunción eréctil.

En consecuencia, según los documentos citados, las reivindicaciones 1-14 no cumplen con los requisitos de novedad y actividad inventiva (Art. 33(2) y (Art. 33 (3) PCT).

2. APLICACIÓN INDUSTRIAL (Art. 33(4) PCT)

Finalmente, se considera que las reivindicaciones 1-10 cumplen el requisito de aplicación industrial tal como se define en el Artículo 33(4) del PCT.

Respecto a las reivindicaciones 11-14, para la valoración de si estas reivindicaciones tienen aplicación industrial, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede depender también de la redacción de las reivindicaciones.

Recuadro VII. Defectos en la solicitud internacional

Se han comprobado los defectos siguientes, respecto de la forma o el contenido de la solicitud internacional:

Las hojas del documento de solicitud no están numeradas (Regla 11 PCT)

Regla 11 Requisitos materiales de la solicitud internacional

11.7 Numeración de las hojas

- a) Todas las hojas de la solicitud internacional deberán numerarse consecutivamente, en números arábigos.
- b) Los números se colocarán en el centro de la parte superior o inferior de las hojas, pero no en el margen.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de julio de 2015 (09.07.2015)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2015/101849 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/519 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/IB2014/066410

(22) Fecha de presentación internacional:
28 de noviembre de 2014 (28.11.2014)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2013/014040
29 de noviembre de 2013 (29.11.2013) MX

(71) Solicitante: **LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.** [MX/MX]; Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX).

(72) Inventores: **WALLS FLORES, Oliver Daniel**; Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX). **SALTO RIVERA, Reyna Astrid**; Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX). **RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ, Ramón**; Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX). **MORENO HINOJOSA, Raúl Arturo**; Adolfo López Mateos 68, Cuajimalpa Centro, Distrito Federal, 05000 (MX).

(74) Mandatario: **MIER Y CONCHA SEGURA, Jorge**; Insurgentes Sur 1605, piso 20, colonia San José Insurgentes, Distrito Federal, 0500 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION, BASED ON A DRUG, IN A GEL, INHIBITING THE PDE5 ENZYME (PHOSPHODIESTERASE TYPE 5)

(54) Título : COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL A BASE DE UN FÁRMACO INHIBIDOR DE LA ENZIMA PDE-5 (FOSFODIESTERASA TIPO 5) EN GEL

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition which inhibits the phosphodiesterase enzyme, containing 1-((3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo (4,3 - d) pyrimidine-5-yl)-4-etoxyphenyl)sulfonyl)-4-methylpiperazine as an active agent associated with at least one pharmaceutically acceptable excipient, in the pharmaceutical form in gel packets or in a small dosing device.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, inhibidora de la enzima fosfodiesterasa que contiene 1-((3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo (4,3 - d) pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilpiperazina, como agente activo asociado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en la forma farmacéutica en sobres de gel o en un dispositivo dosificador.



WO 2015/101849 A1

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN
ERÉCTIL A BASE DE UN FÁRMACO INHIBIDOR DE LA ENZIMA PDE-5
(FOSFODIESTERASA TIPO 5) EN GEL**

5

CAMPO DE LA INVENCION

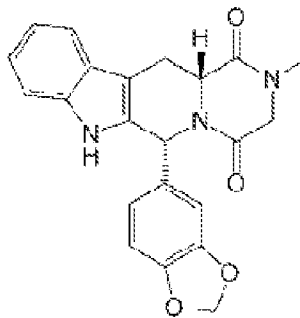
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral para tratar patologías relacionadas con la disfunción eréctil; más particularmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en gel, inhibidora de la fosfodiesterasa que contiene 1-((3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilpiperazina, como agente activo asociado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; la forma farmacéutica en sobres de gel o en un dispositivo dosificador, en donde el principio activo es un fármaco inhibidor de la enzima PDE-5 (fosfodiesterasa tipo 5) en gel para tratar alopáticas relacionadas con disfunción eréctil en un mamífero humano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

No se encontraron en el estado de la técnica patentes de la forma farmacéutica en gel y mucho menos con la composición farmacéutica que a continuación de describirá en detalle:

El fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5 son utilizados generalmente para tratar la disfunción eréctil (DE), dependiendo de los sustituyentes que este contenga en su estructura, dan como resultado diferencias en el tiempo de acción que estos puedan tener en el ser humano masculino, por ejemplo, el tadalafil al tener un efecto de 36 horas se le ha llamado "la píldora del fin de semana".

La estructura química del tadalafil es: (6*R-trans*)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino [1', 2':1,6] pirido[3,4-*b*] indol-1,4-diona



5

El tadalafil es un fármaco inhibidor de la enzima PDE-5 (fosfodiesterasa tipo 5) — encargada de inactivar al vasodilatador óxido nítrico. Los comprimidos de tadalafil actualmente son comercializados en comprimidos cuyas presentaciones son de 5 mg, 10 mg y 20 mg de dosis. La dosis aprobada para la hipertensión arterial pulmonar es de 40 mg.

En diciembre de 2003, la FDA (*Foods and Drugs Administration* - agencia estadounidense de control de alimentos y medicamentos) aprobó entre otros activos el vardenafil. El tadalafil es el único de los tres medicamentos que se comercializa con una posología de una toma diaria.

A continuación se mencionan las características técnicas de tres activos relacionados con la tecnología y su correspondiente mecanismo de acción:

20

Características técnicas:

1. Tadalafil: Dosis recomendada 20 mg, comienzo de acción de ½ a 1 hora; duración del efecto 36 horas, presentación habitual caja de 4 u 8 tabletas, frecuencia de administración según demanda, interacción con ingesta de alimentos y alcohol no interactúa con alimentos ni alcohol. El tadalafil fue aprobado en mayo de 2009 en los Estados Unidos de América para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y está actualmente bajo revisión la regulación en otras áreas para esta condición.

2. Tadalafil: Dosis recomendada 5 mg, comienzo de acción efecto continuado; duración de un mes, presentación caja con 28 comprimidos, una toma al día, interacción con ingesta de alimentos y alcohol no interactúa con alimentos ni alcohol. El tadalafil fue aprobado en mayo de 2009 en los Estados Unidos de América para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y está actualmente bajo revisión la regulación en otras áreas para esta condición.

3. Vardenafil: Dosis recomendada 20 mg, comienzo de acción ½ a 1 hora; duración 4 -5 horas, presentación caja con 4 comprimidos, según demanda, interacción con ingesta de alcohol y alimentos grasos reducen/retrasan la absorción del medicamento.

4. Sildenafil: Dosis recomendada 50 mg, comienzo de acción ½ a 1 hora; duración 4 -5 horas, presentación caja con 4 comprimidos, según demanda, interacción con ingesta de alcohol y alimentos grasos reducen/retrasan la absorción del medicamento.

Mecanismo de acción:

Aunque el sildenafil, el vardenafil y el tadalafil inhiben la PDE5, la característica farmacológica distintiva del *tadalafil* es su vida media más larga (17.50 horas) - en
5 comparación con sildenafil (4.0-5.0 horas) y vardenafil (4.0-5.0 horas) - resultando en mayor duración de acción, y así es en parte responsable del apodo de "la píldora de fin de semana". Además, su vida media más larga es la base para la investigación actual de uso terapéutico del uso diario del tadalafil en el alivio de la hipertensión arterial pulmonar. En la actualidad, el sildenafil ha sido aprobado en varias regiones del mundo para la
10 terapia de la hipertensión arterial pulmonar.

La erección del pene durante la estimulación sexual es causada por el aumento del flujo sanguíneo del pene como consecuencia de la relajación de las arterias del pene y el músculo liso del cuerpo cavernoso. Esta respuesta está mediada por la liberación de
15 óxido nítrico (NO) de las terminaciones nerviosas y las células endoteliales, que estimula la síntesis de cGMP en las células de músculo liso. El cGMP cíclico relaja el músculo liso y aumenta el flujo de sangre al cuerpo cavernoso.

La inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) mejora la función eréctil, al
20 aumentar la cantidad de GMPc. El tadalafil, al igual que el sildenafil y el vardenafil, inhibe la PDE5. Sin embargo, debido a que la estimulación sexual es necesaria para iniciar la liberación del pene local de óxido nítrico, el tadalafil no tendrá ningún efecto sobre la PDE5 sin estimulación sexual directa del pene. La dosis de inicio recomendada de tadalafil para la mayoría de los hombres es de 10 mg, tomados a demanda, antes de la
25 actividad sexual (pero no más de una vez al día). La dosis puede aumentarse a 20 mg o disminuir a 5 mg, según la eficacia y tolerancia personal del hombre a la droga. En junio

de 2007, la Comisión Europea aprobó una dosis baja (2,5 mg y 5 mg) de tadalafil para ser usado como tratamiento diario único de la DE.

Además, el tadalafil, en dosis de 40 mg una vez al día ha sido aprobado en los Estados Unidos de América en mayo de 2009 para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar, y la aprobación de comercialización en Canadá, México, Japón y la Unión Europea está pendiente. En algunos pacientes, existe un desequilibrio del sistema de PDE5/NO en la vasculatura pulmonar que favorece la vasoconstricción selectiva de las arterias pulmonares. De investigación de tadalafil en esta enfermedad supone que la inhibición de la PDE5 afectará la vasodilatación arterial pulmonar, reduciendo así la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Estos cambios fisiológicos se pueden reducir la carga de trabajo de la derecha del corazón ventrículo. Insuficiencia cardíaca derecha y edema pulmonar son las principales consecuencias de la hipertensión arterial pulmonar.

OBJETO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención, consiste en proporcionar una composición farmacéutica en forma farmacéutica en gel, para alopáticas que de acuerdo a la dosis están relacionadas con la disfunción eréctil o la hipertensión arterial pulmonar.

Otro objeto de esta invención, es proporcionar una composición farmacéutica de uso cotidiano.

Otro objeto de esta invención, es la de proporcionar la composición farmacéutica, en gel, monofármaco, para el tratamiento de la insuficiencia venosa.

Otro objeto de esta invención, es la de proporcionar la composición farmacéutica en gel para un monofármaco en cualquiera de sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5, para ser usado en mujeres como en hombres.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A continuación se describe la invención de la forma en que dieron los resultados inesperados de esta composición farmacéutica, en particular el tadalafil para formar un
10 gel monofármaco para alopáticas relacionado con disfunción eréctil; el producto no se encuentra en forma comercialmente esta forma farmacéutica en el mercado, el cual puede ser aplicado al fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5, para el tratamiento de la disfunción eréctil, a base de tadalafil como agente activo:

15 La actividad de cada materia prima para la elaborar la composición farmacéutica la siguiente:

1. El fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5 es el ingrediente activo en forma específica el tadalafil.
- 20 2. El derivado de los glicoles y sus derivados son cosolventes que propician a disolver el ingrediente activo por fuerzas de atracción y repulsión de Van der Waals.
3. Los derivados de las celulosas son viscosantes que ayudan a desdoblar al
25 polímero, orientándose en láminas que incrementan la resistencia al flujo y por consecuencia incrementa la viscosidad.

4. Los derivados de la fructosa y sus mezclas son usados para enmascarar el sabor desagradable, estimulando diferentes zonas de las papilas gustativas.

5. Los derivados la sucralosa que es un edulcorante, se usa para potenciar la estimulación de las papilas gustativas permitiendo enmascarar el sabor desagradable.

6. El saborizante, genera en las papilas gustativas un sabor específico que enmascara el sabor desagradable y permite identificar el producto.

10

7. Se requiere de un conservador que permite reducir la carga microbiana por tener actividad bacteriostática, dan protección a la presentación multidosis.

8. Se requiere el uso de un color que permita realizar la identificación del producto.

15

Teniendo identificado las materias primas, procedemos a redactar el proceso para obtener la composición farmacéutica en gel:

1. Se agregan en un tanque enchaquetado los derivados del polietilenglicol y se calienta de 60°C a 80°C para adicionar posteriormente el derivado de la fosfodiesterasa tipo 5, se agita hasta tener una mezcla homogénea y se deja enfriar de 30°C a 40°C.

20

2. Se calienta en otro tanque enchaquetado una fracción de agua de 50°C a 70°C y se adicionan los derivados de la celulosa, se dispersa homogéneamente la mezcla y se deja enfriar entre 30°C a 40°C.

25

3. Se adiciona el paso 1 en 2 y se agita hasta tener una mezcla homogénea.
4. Se adiciona al paso 3 la mezcla de los edulcorantes, saborizantes y conservadores, previamente disueltos en una fracción de agua.
5. Se adiciona al paso 3 en el Paso 4, se agita hasta tener una mezcla homogénea.
6. Se agrega el color, previamente disuelto en una fracción de agua, para que la solución tenga una apariencia para identificar el producto.
7. Se lleva a peso con agua la mezcla del paso 6 y se agita hasta tener una mezcla homogénea.
8. Se envasa para su presentación en sobres o en un dispositivo dosificador, para una administración equivalente de 5 mg a 40 mg de tadalafil en gel.

Ejemplos:

1. Se tienen: derivados de polietilenglicoles en una composición farmacéutica, de tadalafil en gel de 5 mg a 40 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, etilenglicol o con un cosolvente entre 77.00/5500 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, derivados deltas hidroxipropilmetil celulosa, 40 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; mezcla de los edulcorantes y saborizantes, fructosa o edulcorante 54.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; sucrosa 6.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; saborizante 1.700 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; benzoato de sodio 5mg/sobre o en un dispositivo dosificador, como conservador; color 0.003

mg/sobre o en un dispositivo dosificador; agua en cantidad suficiente para garantizar la dosis por sobre o en un dispositivo dosificador.

2. Se formula: una composición farmacéutica de tadalafil en gel de 10.0 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, polietilenglicol en 385.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, hidroxipropilcelulosa 200 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; fructosa 270.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; sucrosa 30.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; saborizante 8.5500 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; benzoato de sodio 25.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; color 0.015 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; agua en cantidad suficiente para garantizar la dosis por sobre o en un dispositivo dosificador.

3. Se genera: una composición farmacéutica, de tadalafil en gel de 20.0 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, polietilenglicol en 770.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, hidroxipropilcelulosa 400 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; fructosa 540.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; sucrosa 60.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; saborizante 17.000 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; benzoato de sodio 50.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; color 0.030 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; agua en cantidad suficiente para garantizar la dosis por sobre o en un dispositivo dosificador.

4. Se formula: una composición farmacéutica, de tadalafil en gel de 30.0 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, polietilenglicol en 1,155.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, hidroxipropilcelulosa 600 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; fructosa 1,620.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; sucrosa 90.00 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; saborizante 25.500 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; benzoato de sodio 75.00 mg/sobre o en un dispositivo

dosificador; color 0.045 mg/sobre o en un dispositivo dosificador; agua en cantidad suficiente para garantizar la dosis por sobre o en un dispositivo dosificador.

Habiendo descrito la presente invención, esta se considera una novedad por lo que se

5 reclama lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de un fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5 en gel y sus derivados, presentes en una concentración de 5 mg a 40 mg/sobre o en un dispositivo dosificador, uno o más excipientes; uno o más cosolventes de tipo polietilenglicol; uno o más edulcorantes; uno o más saborizantes; uno o más agentes de tensión superficial; uno o más donde el sistema farmacéutico obtenido es una gel; uno o más conservadores.
2. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque el inhibidor de la fosfodiesterasa es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5.
3. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el inhibidor de la fosfodiesterasa 5, es una gel de 1-((3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilpiperazina.
4. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados de la reivindicación 3 caracterizada porque consta de un cosolvente.
5. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados de la reivindicación 3 caracterizada porque el

cosolvente es el polietilenglicol o alguno de sus derivados en un rango de 70 mg a 160 mg.

6. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
5 tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque posee dos edulcorantes.
7. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado porque uno de los edulcorantes es la fructosa o sus derivados.
8. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 6,
caracterizado porque el segundo de los edulcorantes es la sacarosa.
15
9. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada porque consta de un saborizante que puede ser mentol.
- 20 10. La composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de
tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada porque es conveniente para la administración oral para alopáticas de la
disfunción eréctil en la dosis recomendada.
- 25 11. El uso de composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a
base de tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1,

caracterizada porque es conveniente para la administración oral para alopáticas de la disfunción eréctil.

12. El uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel y sus derivados, en conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es conveniente para la administración oral para alopáticas de la disfunción eréctil en la forma farmacéutica en gel.

13. El uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil a base de tadalafil en gel para ser aplicado en un mamífero humano.

14. El uso de la composición farmacéutica en gel para el tratamiento de la disfunción eréctil en base de un fármaco o sus derivados inhibidores de la enzima de la PDE-5, para ser aplicado en un mamífero humano.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2014/066410

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/519 (2006.01)

A61K9/10 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE, GOOGLE PATENTS.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MX 2013001297 A (MIGUEL ANGEL GARCÍA PÉREZ) 26.08.2013, the whole document.	1-14
X	DE 102009033396 A1 (RATIOPHARM GMBH) 20/01/2011, (abstract). [on line][retrieved on 15.04.2015]. Retrieved from: EPOQUE WPI Database; DW 201113; n° acceso 2011-A90507.	1-14
X	US 20090047330 A1 (BANGALORE R.) 19.02.2009, the whole document.	1-14
X	ES 2384481 T3 (DMI BIOSCIENCES, INC) 05.07.2012, page 2, lines 25-33; page 4, lines 10-58; page 5, lines 42-59; page 6, lines 23-36.	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16/04/2015

Date of mailing of the international search report
(20/04/2015)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
M. García Grávalos

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3493404

SUPPLEMENTARY INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2014/066410

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This supplementary international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) and Rule 45bis.5(c) and (d) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **11-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful supplementary international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

4. ☐ Claims Nos.:
because they were not the subject of the international search (Rule 45bis.5(d)).

Box No. III Observations concerning unity of invention (Continuation of item 3 of first sheet)

1. ☐ This Authority specified for supplementary search agrees with the conclusions of the International Searching Authority regarding the issue of unity of invention (see Forms PCT/ISA/210 and 237 dated _____) and refers the applicant to these documents for further details.

2. ☐ At the request of the applicant, this supplementary international search report is limited to the invention specified by the applicant under Rule 45bis.1(d) and those parts of the international application which relate to that invention (Rule 45bis.5(b)).

3. This Authority specified for supplementary search:
 - (i) considers that there are _____ (number) inventions claimed in the international application covered by the claims indicated below/on an extra sheet:

 - (ii) therefore finds that **the international application does not comply with the requirement of unity of invention** (Rules 13.1, 13.2 and 13.3) for the reasons indicated below/on an extra sheet:

 - (iii) draws the attention of the applicant to the possibility of requesting, within **one month** from the date of mailing of this report, a review of this opinion.

- ☐ Where the applicant requests the Authority to review this opinion, the applicant is hereby invited, within **one month** from the date of mailing of this report, to pay a review fee (Rule 45bis.6(c)) in the amount of _____ (currency/amount)

4. ☐ This supplementary international search report therefore covers only those parts of the international application which relate to the invention first mentioned in the claims ("main invention"). Consequently, this supplementary international search report covers only the following claims: _____

5. ☐ As all searchable claims could be searched without unreasonable additional effort, this supplementary international search report covers all claimed inventions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2014/066410

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
MX2013001279 A	26.08.2013	WO2014119985 A2 WO2014119985 A3	07.08.2014 27.11.2014
-----	-----	-----	-----
DE102009033396 A1	20.01.2011	WO2011006596 A2 WO2011006596 A3	20.01.2011 29.12.2011
-----	-----	-----	-----
US2009047330 A1	19.02.2009	NONE	
-----	-----	-----	-----
ES2384481T T3	05.07.2012	KR20140054312 A JP2014077008 A BRPI0807282 A2 US2012018345 A1 US2012022071 A1 HK1132882 A1 MX2009008491 A WO2008100926 A1 US2008262094 A1 SG174079 A1 NZ579169 A KR20090121315 A JP2010518167 A EP2486927 A1 EP2120570 A1 EP2120570 A4 DK2120570 T3 CN101657101 A CN101657101 B CA2677690 A1 CA2677690 C AU2008216356 A1 AU2008216356 B2	08.05.2014 01.05.2014 29.04.2014 26.01.2012 26.01.2012 21.09.2012 20.01.2010 21.08.2008 23.10.2008 29.09.2011 25.05.2012 25.11.2009 27.05.2010 15.08.2012 25.11.2009 31.03.2010 25.06.2012 24.02.2010 11.12.2013 21.08.2008 15.05.2012 21.08.2008 03.04.2014
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/IB2014/066410

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/519 (2006.01)

A61K9/10 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE, GOOGLE PATENTS.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	MX 2013001297 A (MIGUEL ANGEL GARCÍA PÉREZ) 26.08.2013, todo el documento.	1-14
X	DE 102009033396 A1 (RATIOPHARM GMBH) 20/01/2011, (resumen). [en línea][recuperado el 15.04.2015]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW 201113; nº acceso 2011-A90507.	1-14
X	US 20090047330 A1 (BANGALORE R.) 19.02.2009, todo el documento.	1-14
X	ES 2384481 T3 (DMI BIOSCIENCES, INC) 05.07.2012, página 2, líneas 25-33; página 4, líneas 10-58; página 5, líneas 42-59; página 6, líneas 23-36.	1-14

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
16/04/2015

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
20 de abril de 2015 (20/04/2015)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
M. García Grávalos
Nº de teléfono 91 3493404

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/IB2014/066410

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s: **11-14**
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Las reivindicaciones 11-14 se refieren a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67. 1 (iv) PCT, relativas a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. A pesar de ello, se ha efectuado una búsqueda para estas reivindicaciones basada en los posibles efectos de la composición.

2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/IB2014/066410

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
MX2013001279 A	26.08.2013	WO2014119985 A2 WO2014119985 A3	07.08.2014 27.11.2014
-----	-----	-----	-----
DE102009033396 A1	20.01.2011	WO2011006596 A2 WO2011006596 A3	20.01.2011 29.12.2011
-----	-----	-----	-----
US2009047330 A1	19.02.2009	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
ES2384481T T3	05.07.2012	KR20140054312 A JP2014077008 A BRPI0807282 A2 US2012018345 A1 US2012022071 A1 HK1132882 A1 MX2009008491 A WO2008100926 A1 US2008262094 A1 SG174079 A1 NZ579169 A KR20090121315 A JP2010518167 A EP2486927 A1 EP2120570 A1 EP2120570 A4 DK2120570 T3 CN101657101 A CN101657101 B CA2677690 A1 CA2677690 C AU2008216356 A1 AU2008216356 B2	08.05.2014 01.05.2014 29.04.2014 26.01.2012 26.01.2012 21.09.2012 20.01.2010 21.08.2008 23.10.2008 29.09.2011 25.05.2012 25.11.2009 27.05.2010 15.08.2012 25.11.2009 31.03.2010 25.06.2012 24.02.2010 11.12.2013 21.08.2008 15.05.2012 21.08.2008 03.04.2014
-----	-----	-----	-----

Poder

Power of Attorney

The undersigned,

El suscrito,

LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.

domiciled in

domiciliado en

**CALLE ADÓLFO LÓPEZ MATEOS NO. 68, COLONIA CUAJIMALPA CENTRO,
DISTRITO FEDERAL, 05000, MÉXICO, D.F. MÉXICO**

by means of this document hereby grants to **J. Ian Raisbeck and/or Pedro Pablo Osman and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce, where applicable, any and all of the company's **Patents for Inventions, Patents for Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Obtainer's Certificates, Copyrights, Domain Names, Trade Secrets, Health Registrations, or any other intellectual property right**, in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to answer before any authority in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated.

por medio del presente otorga a **J. Ian Raisbeck y/o Pedro Pablo Osman y/o Natalia Castro** poder amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar, en lo aplicable, todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Patentes de Modelo de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Nombres de Dominio, Secretos Empresariales, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía, en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, responder ante cualquier autoridad a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren.

Name/Nombre: Luis Javier Paniagua Lara.

Signature/Firma:

Date/Fecha: 29 de Julio de 2014

City/Country/Ciudad,País: México, Distrito Federal, Estados Unidos Mexicanos.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, inhibidora de la
5 enzima fosfodiesterasa que contiene 1-((3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo
(4,3 - d) pirimidin-5-il)-4-etoxifenil)sulfonil)-4-metilpiperazina, como agente activo asociado
con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en la forma farmacéutica en
sobres de gel o en un dispositivo dosificador.