

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN	ver Formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 de esta hoja.
Solicitud internacional N° PCT/IB2018/050528	Fecha de presentación internacional (<i>día/mes/año</i>) 29 ENERO 2018 (29.01.2018)	Fecha de prioridad (la más antigua) (<i>día/mes/año</i>) 07 FEBRERO 2017 (07.02.2017)
Solicitante SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.		

El presente informe de búsqueda de tipo internacional, elaborado por esta Administración encargada de la búsqueda internacional, se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda de tipo internacional comprende un total de 5 hojas.

☒ Se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica citados en el informe.

1. Base del informe

a. En lo que se refiere al **idioma**, la búsqueda de tipo internacional se ha realizado sobre la base de :

☒ la solicitud en el idioma en el que se presentó

☐ una traducción de la solicitud al _____, que es el idioma de la traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional se ha realizado teniendo en cuenta la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43.6bis.a)).

c. ☐ En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional, véase Recuadro I.

2. ☐ **Se estima que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda** (ver Recuadro II).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III).

4. Con respecto al **título**,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Administración con la siguiente redacción:

5. Con respecto al **resumen**,

☒ el texto se aprueba según fue remitido por el solicitante.

☐ el texto (reproducido en el Recuadro IV) ha sido establecido por esta Administración de conformidad con la Regla 38.2.

El solicitante puede presentar observaciones a esta Administración en el plazo de un mes a contar desde la fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional.

6. Con respecto a los **dibujos**,

a. la figura de los **dibujos** a publicar junto con el resumen es la Figura N°

☐ propuesta por el solicitante.

☐ propuesta por esta Administración, por no haber propuesto el solicitante ninguna figura.

☐ propuesta por esta Administración, por caracterizar mejor, esta figura, la invención.

b. ☒ no debe publicarse ninguna figura.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/IB2018/050528

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

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)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y	Rogastril Plus. 29.06.2015 [en línea][recuperado el 11.04.2018]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roemmers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	1-9
Y	US 2007298099 A1 (PERESYPKIN ET AL) 27/12/2007, (todo el documento)	
Y	Rogastril Plus Masticable. 29.06.2015 [en línea][recuperado el 11.04.2018]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roemmers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	1-9
Y	WO 2009066146 A2 (CADILA PHARMACEUTICALS LTD) 28/05/2009, (todo el documento)	
A	US 6676933 B2 (VERGEZ ET AL) 13/01/2004, (todo el documento)	1-9

☒ 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.

13/04/2018

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.

19 de abril de 2018 (19/04/2018)

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. Cumbreño Galindo

Nº de teléfono 91 3496880

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/IB2018/050528

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	WO 2004071374 A2 (TORRENT PHARM LTD) 26/08/2004, (todo el documento)	1-9

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/IB2018/050528

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2007298099 A1	27.12.2007	RU2007123366 A ZA200703532 B BRPI0518484 A2 MX2007006183 A WO2006057903 A2 WO2006057903 A3 NO20073224 A KR20070084531 A JP2008521807 A EP1817012 A2 CN101065115 A CA2587733 A1 AU2005309808 A1	27.12.2008 25.09.2008 18.11.2008 11.09.2007 01.06.2006 20.07.2006 23.08.2007 24.08.2007 26.06.2008 15.08.2007 31.10.2007 01.06.2006 01.06.2006
----- WO2009066146 A2	----- 28.05.2009	----- US2011020440 A1	----- 27.01.2011
----- US2003007962 A1	----- 09.01.2003	----- AR034231 A1 UY27296 A1 US6676933 B2	----- 04.02.2004 30.04.2003 13.01.2004
----- WO2004071374 A2	----- 26.08.2004	----- EP1596838 A2	----- 23.11.2005
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/695 (2006.01)

A61K31/166 (2006.01)

A61K47/14 (2017.01)

A61K9/48 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2018/050528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Rogastril Plus. 29.06.2015 [on line][retrieved the 11.04.2018]. Retrieved from Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roemmers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	1-9
Y	US 2007298099 A1 (PERESYPKIN ET AL) 27/12/2007, (the whole document)	
Y	Rogastril Plus Masticable. 29.06.2015 [on line][retrieved the 11.04.2018]. Retrieved from Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roemmers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	1-9
Y	WO 2009066146 A2 (CADILA PHARMACEUTICALS LTD) 28/05/2009, (the whole document)	
A	US 6676933 B2 (VERGEZ ET AL) 13/01/2004, (the whole document)	1-9

☒ 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
13/04/2018

Date of mailing of the international search report
(19/04/2018)

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer
M. Cumbreño Galindo

Telephone No. 91 3496880

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/050528

C (continuation).

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004071374 A2 (TORRENT PHARM LTD) 26/08/2004, (the whole document)	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/IB2018/050528

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2007298099 A1	27.12.2007	RU2007123366 A ZA200703532 B BRPI0518484 A2 MX2007006183 A WO2006057903 A2 WO2006057903 A3 NO20073224 A KR20070084531 A JP2008521807 A EP1817012 A2 CN101065115 A CA2587733 A1 AU2005309808 A1	27.12.2008 25.09.2008 18.11.2008 11.09.2007 01.06.2006 20.07.2006 23.08.2007 24.08.2007 26.06.2008 15.08.2007 31.10.2007 01.06.2006 01.06.2006
----- WO2009066146 A2	----- 28.05.2009	----- US2011020440 A1	----- 27.01.2011
----- US2003007962 A1	----- 09.01.2003	----- AR034231 A1 UY27296 A1 US6676933 B2	----- 04.02.2004 30.04.2003 13.01.2004
----- WO2004071374 A2	----- 26.08.2004	----- EP1596838 A2	----- 23.11.2005
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/050528

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/695 (2006.01)

A61K31/166 (2006.01)

A61K47/14 (2017.01)

A61K9/48 (2006.01)

(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
16 de agosto de 2018 (16.08.2018)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2018/146575 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 31/695 (2006.01) A61K 47/14 (2017.01)
A61K 31/166 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)

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).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/IB2018/050528

(22) Fecha de presentación internacional:

29 de enero de 2018 (29.01.2018)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/a/2017/001714

07 de febrero de 2017 (07.02.2017) MX

(71) Solicitante: SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.

[MX/MX]; Antonio Dovali Jaime No. 70 Torre D Piso 12
Col. Santa Fe, Delg. Álvaro Obregón, Ciudad De México
01210 (MX).

(72) Inventor: LAURIA, José Luis; 11 de septiembre de 1888,
1.064, piso 7, dpto. B, Ciudad Autónoma De Buenos Aires
(AR).

(74) Mandatario: MIER Y CONCHA SEGURA, Jorge; In-
surgentes Sur 1605, Piso 20, Col. San José Insurgentes, Del.
Benito Juárez, Ciudad De México 03900 (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, DJ, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, 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,

Declaraciones según la Regla 4.17:

— sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea
concedida una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
— con reivindicaciones modificadas (Art. 19(1))
— en blanco y negro; la solicitud internacional se presentó
en colores o en escala de grises y puede descargarse de
PATENTSCOPE.

(54) Title: RAPID-RELEASE COMPOSITION OF CINITAPRIDE AND SIMETICONE AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Título: COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN RÁPIDA DE CINITAPRIDA Y SIMETICONA Y PROCESO PARA PREPARARLA

(57) Abstract: The present invention relates to an orally-administered pharmaceutical composition, in the form of capsules with liquid content, which comprises a fixed-dose combination of cinitapride tartrate and simeticone together with at least one surfactant and, optionally, one or more pharmaceutically acceptable excipients, and to the method for obtaining said composition.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de administración oral, bajo la forma de cápsulas con contenido líquido, que comprende una combinación a dosis fija de Cinitaprida tartrato y Simeticona junto con al menos un agente surfactante y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y el proceso para obtener dicha composición.



WO 2018/146575 A1

COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN RÁPIDA DE CINITAPRIDA Y SIMETICONA
Y PROCESO PARA PREPARARLA.

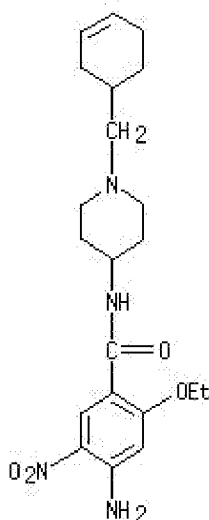
5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición
10 farmacéutica de administración oral, bajo la forma de
cápsulas con contenido líquido, de liberación rápida, que
comprende una combinación a dosis fija de Cinitaprida
tartrato y Simeticona junto con al menos un agente
surfactante y opcionalmente uno o más excipientes
15 farmacéuticamente aceptables, y el proceso para obtener dicha
composición.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 El compuesto **Cinitaprida**, fue revelado como principio
activo en la solicitud de patente Alemana **DE 2,751,139** y sus
equivalentes, el solicitante fue ANPHAR S.A. y reclamó como
prioridad la solicitud inglesa con número de serie No. 47739
del 16 de noviembre de 1976. De acuerdo con la nomenclatura
25 IUPAC el compuesto Cinitaprida es conocido bajo el nombre 4-
amino-N-[1-(3-ciclohexen-1-ilmetil)-4-piperidinil]-2-etoxi-5-
nitrobenzamida, y está representado por la siguiente Fórmula
(I):



Fórmula (I)

5 Este compuesto es una ortopramida con actividad procinética a nivel del tracto gastrointestinal que posee una marcada acción procolinérgica. Mediante el bloqueo de los receptores presinápticos para la serotonina, aumenta la liberación de la misma, resultando en una mayor actividad

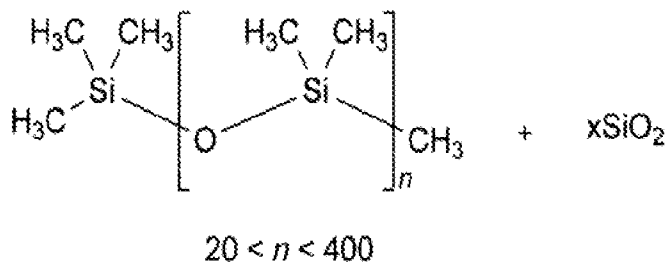
10 serotoninérgica. Su discreta actividad antidopaminérgica contribuye al efecto terapéutico. En ensayos clínicos efectuados en pacientes y en voluntarios sanos, la Cinitaprida ha demostrado que antagoniza la gastroparesia y los vómitos inducidos por L-dopa.

15 En un estudio comparativo con placebo, la Cinitaprida aceleró de forma significativa el tiempo de evacuación gástrica en pacientes con retraso patológico del vaciamiento gástrico. La Cinitaprida mejora la sintomatología clínica de los pacientes con dispepsia asociada a enlentecimiento del

20 vaciamiento gástrico y retraso del tránsito gastrointestinal.

La absorción de Cinitaprida, luego de la administración por vía oral, es rápida y alcanza la concentración plasmática máxima a las 2 horas. Se metaboliza a nivel hepático (>90%) con un importante metabolismo de primer paso hepático. No se ha observado acumulación tras la administración repetida de Cinitaprida. Este compuesto está indicado en el tratamiento de las dispepsias de tipo dismotilidad leve a moderada en una dosis de hasta 3 mg por día.

El compuesto **Simeticona**, es una mezcla de Dimeticona con Dióxido de silicio. Su nomenclatura IUPAC es α -(trimetilsilil) - ω - metilpoli [oxi (dimetilsilileno)], mezclado con dióxido de silicio, y está representado por la Fórmula (II)



Fórmula (II)

El método de preparación de polímeros de metil siloxano fue descrito en la patente Estadounidense No. **2,441,098**, la cual reclamó como prioridad la solicitud Estadounidense No. 695,803 de fecha 09 de septiembre de 1946, y su titular fue CORNING GLASS WORKS.

En el **Journal of Clinical Pharmacology**, publicado el 12 de noviembre de 1974, fue incluido un artículo sobre la evaluación clínica del uso de Simeticona en el tracto

gastrointestinal superior, de los autores Joel E. Bernstein y Anthony M. Kasich.

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. Se excreta tal como fue ingerido, en las heces y sin evidencia de circulación entero hepática. La Simeticona altera la tensión superficial de las burbujas de gases que se forman en el tracto gastrointestinal, ya sea en el proceso digestivo mismo o por intolerancia a la lactosa. Su acción permite que las burbujas de gases se rompan y se formen otras mucho más pequeñas que son fácilmente eliminadas tanto por vía oral como por vía rectal. El uso clínico de la Simeticona está basado en su propiedad antiespuma demostrada *in vitro*. Este compuesto es indicado en el tratamiento de condiciones gastrointestinales funcionales en la cual la retención de gases puede ser un problema.

La patente Estadounidense No. **4,582,709**, cuyo titular fue Warner Lambert, con fecha de prioridad Estadounidense del 08 de febrero de 1985, reivindicó un suplemento mineral masticable y proceso para obtener el mismo. Dicho producto comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 40% en peso de compuesto mineral, y de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 6% en peso de un polialcohol comestible mezclado con una base dulce de caramelo.

La patente europea con número de publicación **EP 596 049 B1**, cuyo titular es Advanced Technology Pharmaceuticals Corp, y con fecha de prioridad Estadounidense del 12 de diciembre de 1991, reivindica una composición granular seca, antiespumante comprendiendo un aglomerado soluble en agua, a base de carbohidratos y un líquido no acuoso seleccionado entre aceites hidrocarbonados y aceites de silicona. Los

carbohidratos fueron seleccionados de maltodextrina, dextrosa, sacarosa, fructuosa, manitol y aglomerados de sorbitol.

La solicitud de patente Estadounidense con número de publicación **US 2004/0092511 A1**, continuación de la solicitud No. 09/722,784 de fecha 27 de noviembre de 2000 y cuya prioridad es la solicitud provisional No. 60/266,333 de fecha 10 de diciembre de 1999, reivindica combinaciones de agonistas del receptor 5-HT₄, o antagonistas de 5-HT₃, con un co-agente, para tratar desórdenes gastrointestinales y víscero-abdominales.

La patente europea con número de publicación **EP 1 297 825 B1**, cuyo titular es McNeil-PPC, INC y con prioridad estadounidense No. 09/966,441 de fecha 28 de septiembre del 2001, reivindica una composición para producir una forma de dosificación sólida comprimida comprendiendo Simeticona, una mezcla de Celulosa microcristalina silicificada y Aluminometasilicato de magnesio como adsorbente, y un agente activo opcional.

La solicitud de patente internacional con número de publicación **WO 2008/056200**, cuyo solicitante es Ranbaxy Laboratories Limited, reivindica una composición farmacéutica oral conteniendo Simeticona, un material inerte, una Sal de silicato y opcionalmente excipientes. La Simeticona se encuentra adsorbida en un material inerte que puede ser, Celulosa microcristalina, Fosfato de calcio, Almidón de maíz pregelatinizado, Sílica coloidal, Hidroxipropilcelulosa, Oxido de magnesio e Hidróxido de magnesio, bajo la forma de comprimido masticable. Incluye combinaciones con uno o más antiácidos, antidiarreicos, antiespasmódicos, laxantes, antieméticos y anticolinérgicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención se refiere a una
5 composición farmacéutica de administración oral, bajo la
forma de cápsulas con contenido líquido, que comprende una
combinación a dosis fija de Cinitaprida tartrato y Simeticona
junto con al menos un agente surfactante y opcionalmente uno
o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La
10 composición está diseñada para que la Cinitaprida y la
Simeticona se liberen rápidamente luego de la desintegración
de la cápsula en el tracto gastrointestinal.

Esta composición fue diseñada para tratar los desórdenes
gastrointestinales en especial la dispepsia. Los pacientes a
15 los que se les indica esta clase de composición, no solo
adolecen de dispepsia, sino que además suelen cursar con
otros síntomas tales como reflujo gastroesofágico, gastritis,
acidez gástrica elevada generando irritación de la mucosa
esofágica, pudiendo esta afección llevar a una disfagia
20 (dificultad en la deglución) y/o dinofagia (dolor durante la
deglución). Con base en lo anteriormente descrito es que se
desarrolló una formulación de fácil pasaje a nivel
deglutorio, de tamaño reducido y con buen deslizamiento en el
tracto faríngeo, sin adhesiones a las paredes del esófago, al
25 momento de la deglución, y de rápida liberación de la
Cinitaprida y la Simeticona en estado líquido.

Para obtener una composición farmacéutica de tamaño
reducido y de rápida liberación, se diseñó una formulación
conteniendo los dos principios activos, Cinitaprida y
30 Simeticona en dosis terapéuticamente efectivas, en donde la
Cinitaprida se incorporó micronizada a la Simeticona,

hallando inmediatamente el inconveniente de la falta de homogeneidad de la composición ya que Cinitaprida tiende a aglomerarse luego de incorporada en la Simeticona, quedando una fracción de Cinitaprida flotando en la superficie de la Simeticona, sin integrarse a la formulación. Para resolver este inconveniente se seleccionaron una serie de excipientes (vehículos líquidos) en los cuales se incorporó la Cinitaprida micronizada, antes de suspenderla en la Simeticona, con la finalidad de disminuir su tensión superficial y poder integrarla a la Simeticona. Este compuesto en forma pura es un líquido muy viscoso, absolutamente hidrofóbico. Estas características dificultan su combinación con otro principio activo y más aún si el compuesto es hidrofílico como es el caso de la Cinitaprida tartrato.

Para salvar este inconveniente se seleccionaron una serie de vehículos líquidos miscibles con Simeticona, para dispersar la Cinitaprida. Los excipientes probados fueron:

- Polietilenglicol 400 USP-NF (Polyglykol 400)
- Ácido Oleico USP-NF
- Caprilocaproil polioxil-8 glicérido USP-NF (Labrasol)
- Glicerina USP-NF
- Polisorbato 80 USP-NF (Tween 80)
- Sorbitan monooleato USP-NF (Span 80)
- Sorbitol 70% USP-NF
- Triglicéridos de cadena media USP-NF (Miglyol 812)

- Propilenglicol dicaprilcaprato USP-NF (Miglyol 840)
- Propilenglicol dilaurato USP-NF (Capmul PG2L)
- Propilenglicol monocaprilato tipo II USP-NF (Capryol 90)
- Propilenglicol monolaurato tipo II USP-NF (Lauroglycol 90)

5

Por otro lado se probaron diferentes granulometrías para determinar cuál era la de mejor integración en la formulación y rápida liberación. Se comprobó que cuando la Cinitaprida tiene una granulometría d(90) de aproximadamente 100 micrones no se forma una buena dispersión, por lo tanto, debe estar molida. Se encontró que el valor óptimo es de 50 micrones o menos.

10

La solución técnica hallada consistió en moler la Cinitaprida hasta obtener un d (90) de 50 micrones o menor e incorporarla al surfactante líquido e incorporar finalmente esta suspensión a la Simeticona, para luego llenar capsulas, pudiendo ser capsulas de gelatina blanda o capsulas duras.

15

El hecho de utilizar Cinitaprida suspendida en Simeticona líquida permite su administración simultánea en una capsula de pequeño volumen y fácil deglución.

20

Los ensayos de liberación *in vitro* de la forma farmacéutica obtenida conteniendo la combinación de los dos principios activos, cumplieron las especificaciones requeridas, liberándose la Cinitaprida rápidamente del medio que lo contiene.

25

Los aspectos mencionados previamente hacen que esta composición se diferencie de otras composiciones que

contienen los mismos principios activos y es por consiguiente, el objeto principal de la presente invención.

Por lo tanto, en un aspecto la invención, se refiere a una composición farmacéutica de administración oral, de liberación rápida, que comprende una combinación a dosis fija de Cinitaprida tartrato y Simeticona, estando la Cinitaprida molida y suspendida en la Simeticona junto con al menos un agente surfactante, y encapsuladas en cápsulas duras con contenido líquido o en cápsulas blandas. Esta composición está diseñada para el tratamiento de los desórdenes gastrointestinales funcionales, en especial la dispepsia.

Las dosis terapéuticamente efectivas de la Cinitaprida están comprendidas en el rango de 1 a 3 mg, según Martindale, Cinitapride, *The complete drug reference*, Volumen 1, edición 36, 2009, 1720.

Por su parte, las dosis terapéuticamente efectivas de Simeticona, están comprendidas en el rango de 20 a 1000 mg, según Martindale, Simeticona, *The complete drug reference*, Volumen A, edición 38, 2014, 1886:1887.

En otro aspecto la invención, se refiere al proceso para obtener la composición, el cual incluye moler la Cinitaprida a un tamaño de d(90) de 50 micrones o menor, incorporarla en el vehículo (agente surfactante liquido), mezclar con la Simeticona y finalmente encapsular.

A continuación, en los siguientes ejemplos de realización se describen los diferentes ensayos realizados utilizando los diferentes vehículos, para finalmente elegir el vehículo más adecuado. También se evaluó la granulometría de la Cinitaprida y la compatibilidad de la composición con las

cápsulas duras y capsulas blandas. Se realizaron ensayos con ambas cápsulas.

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

5

EJEMPLO 1. Cápsulas de 1 mg Cinitaprida (como tartrato ácido) + 200 mg de Simeticona 120 mg y Miglyol 812 (Triglicéridos de cadena media) como vehículo

Se describe el proceso para preparar una composición que comprende una combinación de Cinitaprida, suspendida en Simeticona mediante la utilización de Triglicéridos de cadena media como vehículo líquido. El lote ensayo es de 100 g.

Cápsulas duras de Cinitaprida + Simeticona	mg por cápsula	Gramos por lote
Cinitaprida tartrato ácido (sin moler, d90= 122 micrones)*	1.38	0.55
Simeticona	200.00	80.00
Miglyol 812	48.62	19.45

*Equivale a 1 mg de Cinitaprida
Contenido Neto por cápsula: 250 mg

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Dispersar la Cinitaprida tartrato ácido en el vehículo líquido, agitando durante 10 minutos a temperatura

ambiente. Verificar que se forme una dispersión homogénea o una solución.

2. Agregar la Simeticona a la dispersión del paso 1 y calentar a una temperatura de aproximadamente 35° C mientras
5 se mantiene en agitación constante.

3. Dejar enfriar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Resultado: No se logró una buena dispersión de la Cinitaprida en el Miglyol 812. Se forman grumos que se
10 mantienen al mezclar con la Simeticona.

Se decide repetir el ensayo pero previamente moliendo la Cinitaprida utilizando un molido pulverizador. Una vez molido el principio activo se registra un tamaño de partículas (d90) de 47 micrones.

15 **Resultado:** Al utilizar Cinitaprida molida se logró una buena dispersión en el Miglyol 812. Al mezclar con la Simeticona se forma una suspensión homogénea, apta para encapsular.

20 **EJEMPLO II. Cápsulas de 1 mg Cinitaprida (como tartrato ácido) + 200 mg de Simeticona. Prueba de vehículos.**

Utilizando Cinitaprida tartrato molida con d(90) menor a 50 micrones y el método de elaboración empleado en el Ejemplo 1, se probaron los siguientes vehículos: Polietilenglicol 400
25 USP-NF (Polyglykol 400), Ácido Oleico USP-NF, Caprilcaproil polioxil-8 glicérido USP-NF (Labrasol), Glicerina USP-NF, Polisorbato 80 USP-NF (Tween 80), Sorbitan monooleato USP-NF (Span 80), Sorbitol 70% USP-NF y Triglicéridos de cadena

media USP-NF (Miglyol 812), Propilenglicol dicaprilocaprato USP-NF (Miglyol 840), Propilenglicol dilaurato USP-NF (Capmul PG2L), Propilenglicol monocaprilato tipo II USP-NF (Capryol 90) y Propilenglicol monolaurato tipo II USP-NF (Lauroglycol 90).

Vehículo	Resultado
Polietilenglicol 400 USP-NF (Polyglykol 400)	Se forma una dispersión muy viscosa. No es apto para encapsular.
Ácido Oleico	Se forma un gel al enfriarse. No es apto para encapsular.
Caprilocaproil polioxil-8 glicérido (Labrasol)	Se forma una dispersión viscosa, con el tiempo se separa en fases.
Glicerina	Se forma una dispersión viscosa, con el tiempo se separa en fases.
Polisorbato 80 (Tween 80)	Se forma una dispersión muy viscosa. No es apta para encapsular.
Sorbitan monooleato (Span 80)	Se forma un semisólido. No es apto para encapsular.
Sorbitol 70%	Se forma un semisólido. No es apto para encapsular.
Propilenglicol dicaprilocaprato (Miglyol 840)	Se forma una dispersión homogénea. Es apta para encapsular.
Propilenglicol dilaurato (Capmul PG2L)	Se forma una dispersión homogénea. Es apta para encapsular.
Propilenglicol monocaprilato (Capryol 90)	Se forma una dispersión homogénea. Es apta para encapsular.
Propilenglicol monolaurato (Lauroglycol 90)	Se forma una dispersión homogénea. Es apta para encapsular.

A partir de los resultados obtenidos, se seleccionaron las mezclas que contienen Miglyol 812, Miglyol 840, Capmul PG-2L, Capryol 90 y Lauroglycol 90 como vehículos para continuar ensayando. Se preparon capsulas duras de gelatina

(coni-snap, Capsugel) tamaño Nr. 3 con las siguientes formulas:

Cápsulas duras No. 3	F1	F2	F3	F4	F5
Cinitaprida (tartrato)	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38
Simeticona	200	200	200	200	200
Miglyol 812	48.62				
Miglyol 840		48.62			
Capryol 90			48.62		
Lauroglycol 90				48.62	
Capmul PG-2L					48.62
Total	250	250	250	250	250

5

**EJEMPLO III. DETERMINACIONES FARMACOTECNICAS Y PRUEBAS
IN VITRO**

-Valoración Cinitaprida: Por HPLC - Cromatógrafo líquido marca HEWLETT PACKARD, o equivalente, equipado con detector
10 de arreglo de diodos en circuito integrado.

-Valoración Simeticona: por Espectrofotometría Infrarroja,

-Ensayo de disolución Cinitaprida: según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Ensayos generales y Ensayos
15 <711>,

EQUIPO: SOTAX Type AT7 o equivalente equipado con paletas.

Medio de Disolución: Solución 0.01 N de ácido clorhídrico.

20 Temperatura: 36.5° C - 37.5° C.

Volumen: 500 ml

Velocidad: 75 r.p.m.

Tiempo de Ensayo: 30 minutos.

Se realizaron determinaciones farmacotécnicas y pruebas
5 *in vitro* para evaluar las características físicas y químicas
de las composiciones F1 a F5.

	<i>Composición F1</i>	<i>Composición F2</i>	<i>Composición F3</i>	<i>Composición F4</i>	<i>Composición F5</i>
Valoración de Cinitaprida (expresado como mg por cápsula)	0.97	0.99	1.01	0.99	0.98
Valoración de Simeticona (expresado como mg por cápsula)	198	196	194	205	202
Disolución Cinitaprida – Q: 75% en 30 minutos	72.6% (no cumple)	78.3% (no cumple)	96.4% (cumple)	92.3% (cumple)	88.0% (cumple)

Conclusión: Las fórmulas a base de F1 y F2 (a base de
Miglyol 812 y Miglyol 840, respectivamente) no tienen una
10 rápida liberación de Cinitaprida. Las fórmulas que contienen

Capryol 90, Lauroglycol 90 o Capmul PG-2L cumplen con el criterio de rápida disolución de la Cinitaprida.

Los excipientes Capryol 90, Lauroglycol 90 y Capmul PG-2L son ésteres de propilenglicol con ácidos grasos de cadena media y tienen acción surfactante.

Denominación farmacopea	Marcas comerciales	Principal componente
Propilenglicol monocaprilato tipo 2	Capryol 90, Capmul PG-8	Propilenglicol monoéster de ácido caprílico
Propilenglicol monolaurato tipo 2	Lauroglycol 90, Capmul PG-12	Propilenglicol monoéster de ácido láurico
Propilenglicol dilaurato	Capmul PG-2L	Propilenglicol diéster de ácido láurico

10 **EJEMPLO IV. Cápsulas de gelatina blanda conteniendo 1 mg Cinitaprida (como tartrato ácido) + 200 mg de Simeticona.**

Utilizando el método de elaboración empleado en el Ejemplo 1, se elaboró la siguiente suspensión:

	mg por cápsula	Kg
Cinitaprida tartrato ácido (sin moler, d90 = 47 micrones)*	1.38	0.023
Simeticona	200.00	3.333
Capryol 90	98.62	1.644

15 *Equivale a 1 mg de Cinitaprida

Se obtuvieron 4.96 kg de suspensión. Utilizando equipos convencionales, la suspensión fue llenada en cápsulas de gelatina blanda con un peso de contenido de 300 mg por
5 cápsula.

Resultados analíticos:

Valoración de Cinitaprida: 1.03 mg por cápsula.

Valoración Simeticona: 208 mg por cápsula.

Disolución de Cinitaprida: 94.9% (cumple)

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de administración oral
5 en la forma de cápsulas con contenido líquido que comprende
Cinitaprida tartrato ácido, Simeticona, al menos un vehículo
líquido y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos, en
donde el vehículo líquido es un agente surfactante
seleccionado de ésteres de propilenglicol con ácidos grasos
10 de cadena media.

2. La composición de conformidad con la reivindicación
1, en donde el vehículo líquido es Propilenglicol
monocaprilato.

3. La composición de conformidad con la reivindicación
15 1, en donde el vehículo líquido es Propilenglicol
monolaurato.

4. La composición de conformidad con la reivindicación
1, en donde el vehículo líquido es Propilenglicol dilaurato.

5. La composición de conformidad con las
20 reivindicaciones 1 a 4, en donde la Cinitaprida se encuentra
molida con un tamaño de partículas menor o igual a 50
micrones.

6. La composición de conformidad con la reivindicación 5
en donde el contenido por unidad de dosis de la Cinitaprida
25 es 1 mg o su equivalente como Cinitaprida tartrato ácido y el
contenido por unidad de dosis de la Simeticona es 200 mg.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 6
en donde la unidad de dosis es una cápsula dura de gelatina.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 6 en donde la unidad de dosis es una cápsula de gelatina blanda.

9. Un proceso para obtener la composición de la
5 reivindicación 1, que comprende las etapas de dispersar Cinitaprida tartrato ácido en Propilenglicol monocaprilato, Propilenglicol monolaurato o Propilenglicol dilaurato, mezclar la suspensión obtenida con Simeticona y agitar
10 manteniendo la mezcla a 35° C hasta obtener una dispersión homogénea.

15

20

25

REIVINDICACIONES MODIFICADAS
recibidas por la oficina Internacional el 19 Junio 2018 (19.06.2018)

- [Reivindicación 1] Una composición farmacéutica de administración oral en la forma de cápsulas con contenido líquido que comprende Cinitaprida tartrato ácido, Simeticona, al menos un vehículo líquido y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos, en donde el vehículo líquido es un agente surfactante seleccionado de ésteres de propilenglicol con ácidos grasos de cadena media y en donde la Cinitaprida se encuentra molida con un tamaño de partículas menor o igual a 50 micrones.
- [Reivindicación 2] La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el vehículo líquido es Propilenglicol monocaprilato.
- [Reivindicación 3] La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el vehículo líquido es Propilenglicol monolaurato.
- [Reivindicación 4] La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el vehículo líquido es Propilenglicol dilaurato.
- [Reivindicación 5] La composición de conformidad con la reivindicación 5 en donde el contenido por unidad de dosis de la Cinitaprida es 1 mg o su equivalente como Cinitaprida tartrato ácido y el contenido por unidad de dosis de la Simeticona es 200 mg.
- [Reivindicación 6] La composición de conformidad con la reivindicación 6 en donde la unidad de dosis es una cápsula dura de gelatina.
- [Reivindicación 7] La composición de conformidad con la reivindicación 6 en donde la unidad de dosis es una cápsula de gelatina blanda.
- [Reivindicación 8] Un proceso para obtener la composición de la reivindicación 1, que comprende las etapas de dispersar Cinitaprida tartrato ácido en Propilenglicol monocaprilato, Propilenglicol monolaurato o Propilenglicol dilaurato, mezclar la suspensión obtenida con Simeticona y agitar manteniendo la mezcla a 35° C hasta obtener una dispersión homogénea.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2018/050528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Rogastril Plus. 29.06.2015 [on line][retrieved the 11.04.2018]. Retrieved from Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roenimers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	1-9
Y	US 2007298099 A1 (PERESYPKIN ET AL) 27/12/2007, (the whole document)	
Y	Rogastril Plus Masticable. 29.06.2015 [on line][retrieved the 11.04.2018]. Retrieved from Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roenimers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	1-9
Y	WO 2009066146 A2 (CADILA PHARMACEUTICALS LTD) 28/05/2009, (the whole document)	
A	US 6676933 B2 (VERGEZ ET AL) 13/01/2004, (the whole document)	1-9

☒ 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
13/04/2018

Date of mailing of the international search report
(19/04/2018)

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer
M. Cumbreño Galindo

Telephone No. 91 3496880

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/050528

C (continuation).

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004071374 A2 (TORRENT PHARM LTD) 26/08/2004, (the whole document)	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/IB2018/050528

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2007298099 A1	27.12.2007	RU2007123366 A ZA200703532 B BRPI0518484 A2 MX2007006183 A WO2006057903 A2 WO2006057903 A3 NO20073224 A KR20070084531 A JP2008521807 A EP1817012 A2 CN101065115 A CA2587733 A1 AU2005309808 A1	27.12.2008 25.09.2008 18.11.2008 11.09.2007 01.06.2006 20.07.2006 23.08.2007 24.08.2007 26.06.2008 15.08.2007 31.10.2007 01.06.2006 01.06.2006
----- WO2009066146 A2	----- 28.05.2009	----- US2011020440 A1	----- 27.01.2011
----- US2003007962 A1	----- 09.01.2003	----- AR034231 A1 UY27296 A1 US6676933 B2	----- 04.02.2004 30.04.2003 13.01.2004
----- WO2004071374 A2	----- 26.08.2004	----- EP1596838 A2	----- 23.11.2005
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/050528

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/695 (2006.01)

A61K31/166 (2006.01)

A61K47/14 (2017.01)

A61K9/48 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/IB2018/050528

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

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)

EPODOC, INVENES, WPI, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
Y	Rogastril Plus. 29.06.2015 [en línea][recuperado el 11.04.2018]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roemmers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	1-9
Y	US 2007298099 A1 (PERESYPKIN ET AL) 27/12/2007, (todo el documento)	
Y	Rogastril Plus Masticable. 29.06.2015 [en línea][recuperado el 11.04.2018]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roemmers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	1-9
Y	WO 2009066146 A2 (CADILA PHARMACEUTICALS LTD) 28/05/2009, (todo el documento)	
A	US 6676933 B2 (VERGEZ ET AL) 13/01/2004, (todo el documento)	1-9

☒ 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.

13/04/2018

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.

19 de abril de 2018 (19/04/2018)

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. Cumbreño Galindo

Nº de teléfono 91 3496880

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/IB2018/050528

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	WO 2004071374 A2 (TORRENT PHARM LTD) 26/08/2004, (todo el documento)	1-9

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/IB2018/050528

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2007298099 A1	27.12.2007	RU2007123366 A ZA200703532 B BRPI0518484 A2 MX2007006183 A WO2006057903 A2 WO2006057903 A3 NO20073224 A KR20070084531 A JP2008521807 A EP1817012 A2 CN101065115 A CA2587733 A1 AU2005309808 A1	27.12.2008 25.09.2008 18.11.2008 11.09.2007 01.06.2006 20.07.2006 23.08.2007 24.08.2007 26.06.2008 15.08.2007 31.10.2007 01.06.2006 01.06.2006
----- WO2009066146 A2	----- 28.05.2009	----- US2011020440 A1	----- 27.01.2011
----- US2003007962 A1	----- 09.01.2003	----- AR034231 A1 UY27296 A1 US6676933 B2	----- 04.02.2004 30.04.2003 13.01.2004
----- WO2004071374 A2	----- 26.08.2004	----- EP1596838 A2	----- 23.11.2005
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/695 (2006.01)

A61K31/166 (2006.01)

A61K47/14 (2017.01)

A61K9/48 (2006.01)

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,
Delegación BENITO JUÁREZ
C. P. 03900 - CIUDAD DE MÉXICO
- 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		Fecha de expedición (día/mes/año) 19 ABRIL 2018 (19.04.2018)
Solicitud internacional N° PCT/IB2018/050528		Fecha de prioridad (día/mes/año) 07 FEBRERO 2017 (07.02.2017)
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP VER HOJA ADICIONAL		
Solicitante SIEGFRIED RHEIN, 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 2018 (16.04.2018)	Funcionario autorizado M. Cumbreño Galindo N° de teléfono: 91 349 68 80
--	--	---

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:

- a. ☐ que forma parte de la solicitud internacional tal y como se presentó;
- ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
- ☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen.
- b. ☐ presentada junto con la solicitud internacional de acuerdo a la Regla 13.ter. 1.a) del PCT a los fines de la búsqueda exclusivamente en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25.
- c. ☐ Presentada con posterioridad a la fecha de presentación únicamente a los fines de la búsqueda internacional:
- ☐ en formato de archivo de texto según Anexo C/ST.25 (Regla 13ter.1(a)).
- ☐ en formato papel o en formato de archivo de imagen (Regla 13ter.1(b) e Instrucciones Administrativas, sección 713).

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

5. Comentarios adicionales:

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	1-9	Sí
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		Sí
	Reivindicaciones	1-9	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-9	Sí
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	Rogastril Plus. 29.06.2015 [en línea][recuperado el 11.04.2018]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roemmers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	29.06.2015
D02	US 2007298099 A1 (PERESYPKIN et al)	27/12/2007
D03	Rogastril Plus Masticable. 29.06.2015 [en línea][recuperado el 11.04.2018]. Recuperado de Internet <URL: https://web.archive.org/web/20150629172859/https://www.roemmers.com.ar/es/productos/rogastril-plus >	29.06.2015
D04	WO 2009066146 A2	28/05/2009
D05	US 6676933 B2	13/01/2004
D06	WO 2004071374 A2	26/08/2004

D01 anticipa Rogastril Plus Comprimidos y Rogastril Plus Suspensión. Cada comprimido contiene Cinitaprida (como Cinitaprida tartrato ácido) 1 mg y Simeticona 200 mg. Cada 100 ml de suspensión contiene Cinitaprida (como Cinitaprida tartrato ácido) 10 mg y Simeticona 2000 mg. El uso terapéutico de ambos productos es como antidiarréico, gastroquinético, antiemético y antiflatulento.

D02 anticipa Rogastril Plus Masticable que consiste en comprimidos masticables que contienen Cinitaprida (como tartrato ácido) 1 mg y Simeticona 200 mg con actividad antidiarréica, gastroquinética, antiemética y antiflatulenta.

D03 anticipa una formulación líquida (solución o dispersión) encapsulada, incluyendo cápsulas de gelatina blanda y dura, que comprende un principio activo (Compuesto I) y un vehículo lipofílico como, por ejemplo, un surfactante, un co-solvente o un aceite digerible o sus mezclas. Entre los surfactantes lipofílicos seleccionados se encuentran Capmul, Capryol 90 o Lauroglycol. El principio activo se disuelve o dispersa en el surfactante. Antes del llenado de las cápsulas, se prepara la mezcla del surfactante y el Compuesto I, con calentamiento si es necesario.

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

D04 anticipa la preparación de una forma de dosificación de una cápsula de gelatina blanda estable de principios activos farmacéuticos poco solubles que implica la solubilización de los mismos en el sistema disolvente (S1) y la encapsulación de la solución o suspensión farmacéutica. Expone que las cápsulas de gelatina blanda llenas de una composición líquida mejoran la biodisponibilidad, la estabilidad y la disolución en el estómago de los principios activos, pero presentan problemas de solubilización de modo que, para solucionarlo, se utilizan solventes/surfactantes como Capryol 90.

D05 divulga una composición farmacéutica que comprende mosaprida y simeticona, así como su uso en el tratamiento de trastornos gastrointestinales. La composición se administra por vía oral en forma de cápsulas o tabletas.

D06 divulga una composición farmacéutica en la que la forma de dosificación es una cápsula que comprende un agente procinético, como cinitaprida, y un inhibidor de la bomba de protones.

1. NOVEDAD (Art. 33(2) PCT)

En la búsqueda que se ha efectuado no se ha encontrado una composición farmacéutica oral con la forma de cápsulas de contenido líquido que comprenda cinitaprida tartrato, simeticona y un agente surfactante seleccionado de ésteres de propilenglicol con ácidos grasos. Por consiguiente, se considera que las reivindicaciones 1 a 9 son nuevas.

2. ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 33(3) PCT)

En el estado de la técnica se conocen composiciones farmacéuticas orales que comprenden cinitaprida tartrato y simeticona. También son conocida las composiciones en las que ambos, solos o combinados con otros principios activos, se administran en forma de cápsulas.

D01 y D02 anticipan composiciones farmacéuticas orales que comprenden cinitaprida tartrato y simeticona en forma de suspensión o comprimidos (D01) y en forma de comprimidos masticables (D02).

La diferencia de estos documentos con el estado de la técnica es que no especifican que la forma de administración oral sea una cápsula de contenido líquido.

D03 y D04 aluden a la administración de principios activos en forma de cápsulas de contenido líquido para lo cual el empleo de surfactantes, como los que son objeto de la presente invención, es práctica rutinaria en la elaboración de este tipo de formulaciones.

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 3

Así pues, para el experto en la materia sería obvio formular una composición oral que comprende cinitaprida tartrato y simeticona (D01, D02) en forma de cápsula de contenido líquido para lo que se añade a la composición un agente surfactante elegido entre ésteres de propilenglicol con ácidos grasos de cadena media (D03, D04). Por tanto, las reivindicaciones 1 a 9 carecen de actividad inventiva.

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

Se considera que las reivindicaciones 1 a 9 cumplen con el requisito de aplicación industrial tal como se define en el Art. 33(4) del PCT.

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

Solicitud internacional N°

PCT/IB2018/050528

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/695 (2006.01)

A61K31/166 (2006.01)

A61K47/14 (2017.01)

A61K9/48 (2006.01)