



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PGT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-25602

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA
COMBINACIÓN DE DIVERSOS AGENTES VENOTÓNICOS Y
VASOPROTECTORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA
INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/7048

71. SOLICITANTE WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.

DOMICILIO Zug, Suiza

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

T. K. L., Com. n. A. n.
07-04-2010



No. 10-025602- -00000-0000

Fecha: 2010-03-04 14:32:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **WORLD-TRADE**
IMPORT-EXPORT, WTIE, AG.
Dirección: Baarerstrasse 73, CH-6302 Zug,
Suiza.
Nacionalidad o domicilio: Zug, Suiza.
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: **Fax:**
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/MX2008/000119 Fecha 5 de septiembre de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/031878 A1 Fecha 12 de marzo de 2009

6 TITULO (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE
DIVERSOS AGENTES VENOTÓNICOS Y VASOPROTECTORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA
INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA. (folio 74)

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/7048

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

MÉXICO

(32) Fecha

07 de septiembre de 2007

(31) Número de Solicitud

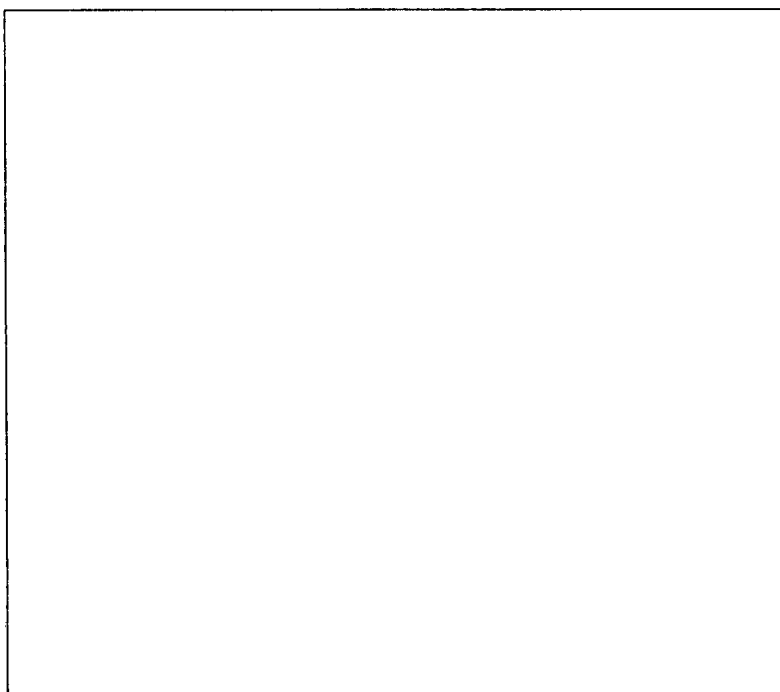
MX/A/2007/011002

9 Comprobante de pago No. 10 - 6.984

Fecha 29 de enero de 2010

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Petitorio PCT, Reporte de búsqueda. Opinión escrita.

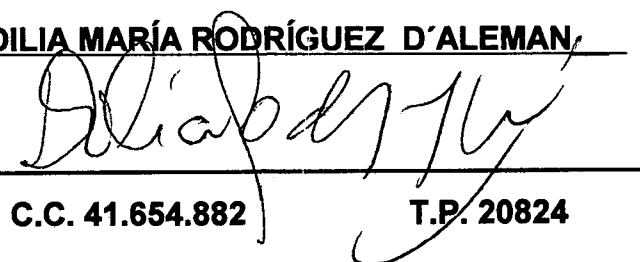
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN,

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **GARCÍA, ARMENTA, María, Elena**
(Del Greco No. 5259, Col. Real Vallarta, C.P. 45020 Guadalajara, Jalisco, México);
- 2.) **SANTOS, MURILLO, Josefina**
(Arcoiris No. 916, Col. Arcos de Zapopan, C.P. 44600 Zapopan, Jalisco, México);
- 3.) **ÁLVAREZ, OCHOA, Victor, Guillermo**
(Paseo del Tabachin No. 131, Col. La Herradura, C.P. 45222 Zapopan, Jalisco, México).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 6,984
FECHA : ENERO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-025602- -00000-0000

Fecha: 2010-03-04 14:32:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111710620	28/01/2010	66,939,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
TOTAL :			\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2479
3

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT, WTIE AG

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
SUIZA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
Baarerstrasse 73, CH-6302, Zug, Suiza

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia lesleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los

días de

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of
World Trade Import - Export, WTIE AG

an organization existing under the laws of
Switzerland

and in present execution of its business activity, domiciled at
Baarerstrasse 73, CH 6302, Zug, Suiza

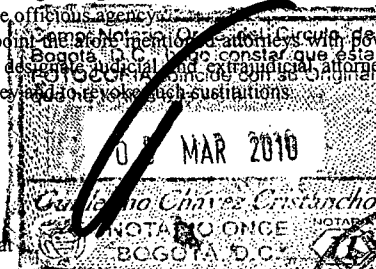
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ**, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the official agency.
- 8) I (we) hereby appoint the above-named attorneys with powers to receive notifications and to desist from judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this

day of



DECLARACIÓN NOTARIAL

Marco Strahm, Notario del Cantón de Berna (Suiza), registrada en el registro de notarios del Canton de Berna (Suiza), con oficinas en Berna (Suiza), certifica:

que la firma que antecede impuesta por Jakob Hartmann es auténtica-, que el signatario desempeña actualmente el cargo de miembro del consejo de administración, con firma individual

de WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE AG, compañía con oficinas registradas en Zug (Suiza), CH-170.3.629.811-8;

que dicha Compañía está domiciliada en c/o TRIBEG Treuhand AG Zug, Baarerstrasse 73, 6302 Zug (Suiza)

y actualmente existe y, está organizada de acuerdo con las leyes de Suiza.

Todos los hechos anteriores me constan por haber examinado los documentos siguientes y de todo ello doy fe: extracto del registro mercantil.

El Notario Público

X1704726



NOTARIAL CERTIFICATE

Marco Strahm, notary of the canton of Berne (Switzerland), registered in the register of notaries of the Canton of Berne (Switzerland), with office in Berne (Switzerland) certifies:

that the preceding signature by Jakob Hartmann is authentic, that the signer has the current position of Member of the Board of Directors, authorized to sign on behalf of the company with single signature

of WORLD-TRADE IMPORT-EXPORT WTIE AG, with registered office at Zug (Switzerland), CH-170.3.629.811-8);

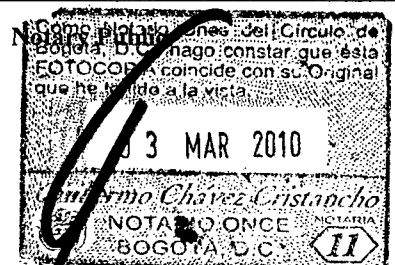
that said company is addressed at c/o TRIBEG Treuhand AG Zug, Baarerstrasse 73, 6302 Zug (Switzerland)

and it actually exists and is organized in accordance with the laws of Switzerland.

All the foregoing facts are known to me due to me having examined the following documents to which I, the Notary, attest: abstract of the commercial registry.

Certified at the office of the Notary on the twenty-five February twothousandandeight.

25 February 2008



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de Berna

El presente documento público

2. ha sido firmado por Marco Strahm

3. actuando en calidad de notario

4. se halla sellado/timbrado con notario del
cantón de Berna

Certificado

5. en Berna

6. el 26/02/2008

7. por

Ursula Liechti

funcionario/a de la Cancillería de Estado del cantón de Berna

8. con el número: 708

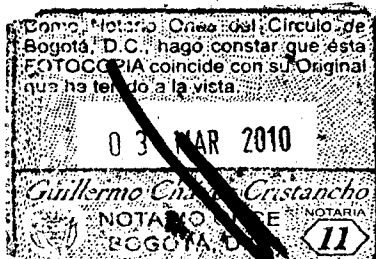
9. Sello/timbre

10. Firma

U. Liechti



Tasa: CHF 15.-



RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de
5 tres agentes con actividad venotónica y vasoprotectora, conocidos como: fracción flavonoide purificada micronizada de Diosmina y Hesperidina y Dobesilato de Calcio, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una
10 sola unidad de dosis para ser administrada por vía oral, la cual es utilizada en el control y tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica, proporcionando un mayor efecto terapéutico y una mayor rapidez de acción farmacológica en menor tiempo, con menores
15 concentraciones de los principios activos y la reducción del riesgo de que se presenten complicaciones severas y/o efectos adversos.

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN
DE DIVERSOS AGENTES VENOTÓNICOS Y VASOPROTECTORES PARA
EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA.**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención tiene aplicación en la industria farmacéutica y describe una composición farmacéutica que comprende la combinación sinérgica de tres agentes que manifiestan actividad farmacológica como venotónicos y vasoprotectores, tal como son los principios activos: Diosmina, Hesperidina y Dobesilato de Calcio, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, misma que esta indicada para el control y tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica y enfermedades relacionadas.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La combinación de los principios activos antes mencionados produce un mayor efecto sinérgico cuando son administrados en combinación en una sola unidad de dosificación, a diferencia de cuando éstos se administran de forma independiente, generando

20

beneficios como lo son: la administración de menores concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, menores dosis administradas, mayor rapidez de acción farmacológica, maximización del
5 efecto terapéutico y menores riesgos de presentar efectos secundarios.

Existen dos Sistemas Venosos diferenciados en las extremidades inferiores: el Superficial (SVS) y el Profundo (SVP), unidos por las venas perforantes o
10 comunicantes. Las venas del Sistema Superficial tienen unas paredes más finas y están rodeadas por tejidos fácilmente distensibles, se distribuyen en forma de red y presentan una gran variabilidad individual en la localización. El Sistema Profundo, alberga el 90% de
15 la sangre venosa de los miembros inferiores y presenta paredes más gruesas y con menor capacidad de distensión.

Las venas de los miembros inferiores son las responsables de que la sangre ascienda hasta el
20 corazón, para lo cual disponen de un sistema de válvulas semilunares enfrentadas, que hacen que el flujo sanguíneo vaya en dirección ascendente y centripeta (de SVS a SVP). Además, para que la sangre

se mueva en contra de la gravedad, la contracción de los músculos de la pierna actúa como una bomba exprimiendo las venas a las que rodean.

La Insuficiencia Venosa Crónica (IVC) es un
5 estado en el que el retorno venoso se halla dificultado, especialmente en la bipedestación y en el que la sangre venosa fluye en sentido opuesto a la normalidad (desde el SVP al SVS).

Las várices son venas que presentan dilataciones
10 permanentes y patológicas, con alargamiento y flexuosidades. Aparecen mayormente en los miembros inferiores. Son consideradas la cara visible de la IVC.

La insuficiencia venosa crónica es la enfermedad
15 vascular mas frecuente, afecta al 20 - 30% de la población adulta y al 50% de los mayores de 50 años. Es 5 veces más frecuente en la mujer.

El factor determinante de la aparición de IVC es la incompetencia de las válvulas venosas, situación a
20 la que se llega bien por destrucción de las mismas (traumatismo, recanalización de un trombo) o por un defecto idiopático en la pared venosa que produce la

dilatación excesiva de la vena y la separación de las válvulas.

El fallo vascular favorece el paso de sangre desde el sistema profundo al superficial, ocasionando
5 un aumento de la presión hidrodinámica en éste, con la posterior aparición de las varices. Esta hipertensión venosa daña la microcirculación y aumenta la presión transmural de los vasos post-capilares, con la consiguiente exudación de líquido, edema y mala
10 oxigenación de los tejidos circundantes.

Todos estos cambios favorecen la inflamación, la infección, la trombosis y la necrosis tisular, dando lugar a las complicaciones de la enfermedad.

Los principales factores de riesgo asociados a la
15 presencia de varices son: a) Edad, a más edad mayor riesgo; b) Paridad; c) Bipedestación prolongada; d) Obesidad, sólo en mujeres, en hombres no es factor de riesgo.

La insuficiencia venosa crónica se manifiesta con
20 uno o varios de los siguientes síntomas: pesadez, dolor, prurito, cansancio, calambres musculares e hinchazón en miembros inferiores; que empeoran con el

ortoestatismo o calor y mejoran con el decúbito y el frío.

La gravedad de los síntomas no corresponde con el tamaño o extensión de las varices, ni con el volumen
5 de reflujo, y muchos de estos síntomas se hallan presentes en personas sin patología venosa.

Hay además diferencias entre los sexos con respecto a la sintomatología, relacionándose la presencia de varices tronculares en mujeres con
10 prurito, pesadez y dolor, mientras que en hombres sólo se relacionan con el prurito.

En mujeres, los síntomas pueden empeorar con la menstruación, el embarazo y con tratamientos hormonales sustitutivos o anticonceptivos orales.

15 Las complicaciones que con más frecuencia se pueden observar son: a) Cutáneas: Pigmentación (dermatitis ocre), Hemorragia; Eccema varicoso, Tromboflebitis superficial; Hipodermitis, Trombosis venosa profunda; Celulitis, Linfangitis; Úlcera
20 flebostática. b) Vasculares: Hemorragia; Eccema varicoso, Tromboflebitis superficial; Hipodermitis, Trombosis venosa profunda; Celulitis, Linfangitis.

Desde el punto de vista morfológico, las varices se clasifican en:

a) Telangiectasias o Arañas vasculares: son dilataciones de pequeñas venas o capilares intradérmicos.

b) Varices Reticulares: son dilataciones de venas de pequeño calibre, generalmente en cara externa del muslo, pierna, rodilla y en el hueco poplíteo.

c) Varices Tronculares: son las que afectan a las safenas o sus ramas afluentes.

En relación a la clínica, existen distintas clasificaciones (Widmer, Porter) pero se expone la clasificación CEAP, recomendada por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular.

La letra C evalúa los hallazgos clínicos: C0= no hay signos visibles o palpables de lesión venosa, C1= presencia de telangiectasias o venas reticulares, C2= varices, C3= edema, C4= cambios cutáneos relacionados con una patología venosa sin ulceración, C5= cambios cutáneos con úlcera cicatrizada, C6= cambios cutáneos con úlcera activa. Después del número se escribe la letra "A" si el paciente está asintomático y "S" si presenta síntomas. La letra E se refiere a la

etiología: Ec= enfermedad congénita, Ep= enfermedad primaria o sin causa conocida, Es= enfermedad secundaria o con causa conocida. La letra A describe los hallazgos anatómicos encontrados con el Eco-
 5 Doppler: Venas Superficiales (As)*, Venas Profundas (Ap)* y Venas Perforantes* (* Se añade un número en función de la vena afectada). La letra P hace referencia a la fisiopatología: PR= reflujo, PO= obstrucción, PR,O= ambos.

10 Además, ha de usarse una escala que mida la incapacidad causada por la IVC: 0= paciente asintomático, 1= paciente con síntomas que no precisa medidas de compresión, 2= paciente que puede trabajar 8 horas sólo con medidas de compresión, 3= paciente
 15 incapaz de trabajar incluso con medidas de compresión.

Para el tratamiento de la IVC deben tomarse ciertas medidas como: a) Reducción de peso en caso de obesidad; b) Evitar periodos prolongados en bipedestación o sedestación; c) Uso de calzado ancho y
 20 cómodo, evitar el empleo de tacones; d) Realizar ejercicios que impliquen la flexión de los tobillos, para activar el bombeo muscular; e) Elevar los pies sobre el nivel del corazón durante 15-30 minutos

varias veces al día, para reducir la sintomatología y el edema. Dormir con los pies de la cama elevados unos 15 cm., f) Evitar el calor.

La compresión mejora el retorno venoso y reduce
5 el reflujo, disminuyendo la presión venosa. Mejora la sintomatología y el edema, retardando la evolución de la enfermedad. Está indicada en todos los pacientes que presenten sintomatología de IVC o Varices y que tengan un Índice Tobillo / Brazo > 0.9 .

10 Las medias de compresión elástica aplican una presión decreciente desde el tobillo hasta la cintura o rodilla. Se clasifican según la presión que aplican sobre los maleolos, en medias de compresión ligera-moderada, compresión normal y compresión fuerte. La
15 indicación de cada clase guarda relación directa con la severidad de la enfermedad a mayor sintomatología o gravedad de las complicaciones, mayor presión se debe aplicar.

Es fundamental adaptar la talla de media a cada
20 paciente, siguiendo las indicaciones de cada fabricante, para evitar que la media actúe como un torniquete por estar demasiado apretada o que sea ineficaz por no aplicar suficiente presión. Además, el

paciente debe ser advertido de que las medias debe ponérselas antes de levantarse de la cama, momento en que las venas de las piernas estarán menos repletas.

La mayoría de los pacientes responderán bien al
5 uso de medias corta (hasta la rodilla) pero en aquellos que presenten varices sintomáticas en el muslo, está indicado el uso de medias altas.

La compresión inelástica, se basa en la creación de un envoltorio rígido alrededor de la pierna de
10 forma que proporcione presión durante la fase de contracción muscular, pero no en reposo, lo que permite un mejor vaciado venoso. Es más eficaz que la compresión elástica en los casos de mayor gravedad (úlceras venosa, sintomatología rebelde a otro
15 tratamiento). Este tipo de compresión se puede aplicar por medio de: a) Vendajes: su eficacia depende de la pericia en la colocación; b) "Manga de Unna": es una prenda de algodón que se estira desde el tobillo hasta la rodilla, atándose con lazos por delante, lo que
20 permite ajustar la presión; c) "Circ-Aid": es una serie de tiras de nylon que rodean la pierna y se ajustan mediante velcro; d) Las Bombas de Compresión Neumática: están indicadas para el linfedema, la

15

ulceración venosa o la presencia de edema severo. Deben de usarse asociadas a otro tipo de medidas de compresión.

La terapia farmacológica incluye fármacos
5 venotónicos y vasoprotectores; los cuales mejoran la sintomatología de la IVC.

Actualmente, la mayoría de los medicamentos encontrados en el mercado para el tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica están compuestos por
10 principios activos que se encuentran formulados de forma independiente, los cuales cumplen con una actividad terapéutica tan específica, que en múltiples ocasiones llega a ser limitada respecto a la diversidad de síntomas que presentan los pacientes que
15 cursan con dicha enfermedad.

SUMARIO DE LA INVENCION

Son diversos los grupos medicamentosos utilizables en esta patología constituyendo un banco de medicamentos que, debidamente indicado, proporciona
20 excelentes resultados en los cuadros de insuficiencia venolinfática y sus complicaciones.

Con el objeto de ofrecer una alternativa farmacéutica útil para el control y tratamiento de la

Insuficiencia Venosa Crónica que logre reducir la
sintomatología y mejorar el retorno venoso, además de
disminuir el riesgo de que se presenten
complicaciones, es que se llevo a cabo el desarrollo
5 de la presente invención, mediante la cual se describe
una composición farmacéutica compuesta por la
combinación de diversos agentes venotónicos y
vasoprotectores, mismos que actúan de forma sinérgica
y se encuentran formulados en una sola unidad de
10 dosificación para ser administrada por vía oral, que
brinda importantes beneficios como lo son: menores
concentraciones de los principios activos contenidos
en la fórmula, menores dosis administradas,
maximización del efecto terapéutico, mayor rapidez de
15 acción farmacológica, reducción del riesgo de que se
presenten complicaciones y disminución del riesgo de
manifestar efectos secundarios.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los **agentes venotónicos o vasoprotectores** son un
20 amplio grupo de fármacos que actúan sobre las fibras
musculares lisas de la pared venosa, mediante
mecanismos calcio-dependientes modulados por una
regulación neurohormonal alfa-adrenérgica. El aumento

del tono venoso es por estimulación de los receptores alfa-adrenérgicos o por inhibición de la degradación de la noradrenalina. Su uso no sustituye sino que complementa las medidas de compresión y los cuidados
5 posturales.

Los agentes venotónicos reducen la fragilidad y la permeabilidad vascular, además de que pueden mejorar parcialmente la sintomatología, en especial la sensación de cansancio y el edema. Muchos de ellos
10 tienen su origen en el rutósido, un glucósido al que se le atribuyen propiedades vitamínicas, siendo ejemplo de éstos: el cromocarb, la Diosmina, el ácido flavódico, la hidrosmina y la troxerutina. Otros fármacos desarrollan efectos antihemorrágicos
15 adicionales, como son: la aminaftona y la naftazona. También están catalogados como venotónicos: el Dobesilato cálcico, el extracto de Castaño de indias y su principal componente activo, la escina.

El uso de agentes venotónicos en pacientes que
20 padecen de Insuficiencia Venosa Crónica tiene el fin de reducir temporalmente la intensidad de los síntomas manifestados por dicha patología.

Es importante también recordar la existencia de una serie de medidas útiles para disminuir la estasis venosa, como son: la práctica de ejercicio físico moderado (andar, pedalear, nadar) y llevar calzado sin tacón alto, además de las mencionadas medias elásticas.

La eficacia de los anticoagulantes en sus diversas indicaciones está aceptada por todos y ya no se discute. Otro tanto ocurre con los fibrinolíticos y antiinflamatorios. Sin embargo, puede ser motivo de discusión las indicaciones de los antiagregantes, diuréticos y diversos preparados tópicos. La técnica esclerosante requiere el empleo de una serie de sustancias que podemos considerarlas como medicamentos. Cada cierto tiempo surgen discusiones sobre la conveniencia o no de utilizar venotónicos y linfotropos. Los objetivos fisiopatológicos del tratamiento con venolinfotropos son principalmente: aumentar el tono venoso, reducir la permeabilidad capilar y disminuir la fragilidad capilar.

En particular los efectos sobre tono venoso y la permeabilidad capilar han sido los mas estudiados, constituyendo dos de los ejes de la investigación

terapéutica sobre la eficacia de diversos medicamentos. Mas recientemente acordes con los avances en los métodos de exploración y en los conocimientos fisiopatológicos, se han establecido
5 otros tres objetivos: corregir las perturbaciones microcirculatorias; corregir las desviaciones hemorreológicas; mejorar la actividad fibrinolítica parietal.

La eficacia de los venotónicos y linfotropos y su
10 seguridad han sido puestas de manifiesto en numerosos trabajos doble-ciego frente a placebo y tres años de experiencia clínica en su empleo. Así, podemos considerarlos como útiles para el tratamiento de la insuficiencia venolinfática. Desaconsejar su empleo es
15 un error grave y supone derivar el tratamiento hacia otros fármacos menos adecuados en patología venolinfática, con la consiguiente repercusión negativa en la evolución de estos procesos, lo cual se evidencia en un aumento de las consultas ambulatorias,
20 aumento en los ingresos hospitalarios y mayor ausentismo laboral.

La patología vascular se ha beneficiado mucho en las últimas décadas a partir de un mayor desarrollo de

la investigación farmacológica. Así, han aparecido principios activos que inciden directamente sobre la pared o dinámica de los vasos, fármacos que interrumpen la cascada de la coagulación o
5 modificadores de aspectos sindrómicos linfovenosos, como el edema o la inflamación, han mejorado en sus versiones mas actuales la seguridad y el pronóstico en el manejo de esta patología.

La medicación oral, muy similar a la que
10 utilizamos hoy, ya figuraba descripta en el papiro de Ebers (1500 a.C). A pesar de los siglos transcurridos, pocos han sido los adelantos sustanciales en este campo. Más del 60% de los medicamentos que utilizamos a diario proceden o tienen su origen en plantas
15 vasculares, algas y hongos. Muchos profesionales de la flebología incluso ignoran la procedencia natural de muchos de los fármacos que utilizan.

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la velocidad y la magnitud de la absorción y excreción
20 de un fármaco son mas importantes que la dosis para determinar su acción en el organismo. Se ha progresado notablemente en el desarrollo de sistemas terapéuticos que permiten dirigir los fármacos hacia las células u

25

órganos predeterminados. El objetivo final de todo proceso de desarrollo de principios activos consiste en obtener la información suficiente para hacer un balance del riesgo / beneficio de su uso en una
5 indicación clínica específica en términos de comparación de diferentes alternativas, además de evitar reacciones adversas que provoquen cambios desfavorables, y no intencionales, en la estructura (signos), función (síntomas) o química (datos de
10 laboratorio) en el cuerpo, temporalmente asociado con el uso de un fármaco en seres humanos.

Dentro de los fármacos venoactivos se encuentran:
a) los tónicos venosos, como el *Ruscus aculeatus*,
Aesculus hippocastanum, *Brusco*, *Esculina*; b) los
15 fármacos que aumentan la resistencia microvascular, como los antocianósidos, el Dobesilato de calcio, la Diosmina, la Hesperidina, el cromo-carbo-dietilamina, la rutina, la troxerrutina y el hidroxietil-rutósido;
c) los bloqueadores de enzimas lisosomales, como
20 naftasona; d) los fármacos de acción venolinfática, como hidrosmina, Diosmina micronizada y e) los fármacos linfotropos, como los activadores del flujo

linfático, entre ellos *Melilotus officinalis*, *Ruscus aculeatus*, Troxerrutina, Hidroxi-etil-rutósidos.

La **fracción flavonoide purificada micronizada** esta constituida por **Diosmina** en un 90% y flavonoides
5 en un 10% expresados como **Hesperidina**; mismos que pertenecen al grupo de fármacos con acción venolinfática, que protegen la microcirculación del daño secundario y de la presión venosa incrementada por la deambulación.

10

La fracción flavonoide purificada micronizada reduce la interacción entre leucocitos y células endoteliales, inhibiendo la expresión de la molécula de adhesión I endotelial intercelular (ICAM-I) y la
15 molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM), así como la expresión de la superficie de algunas moléculas de adhesión a leucocitos (monocitos o neutrófilos CD62 L, CD11B).

La Diosmina y Hesperidina ejercen una acción en
20 el sistema vascular de retorno. A nivel de las venas disminuyen la distensibilidad venosa y reducen la estasis venosa. A nivel de microcirculación,

normalizan la permeabilidad capilar y refuerzan la resistencia capilar.

Producen un aumento del tono venoso porque prolongan la actividad de la noradrenalina sobre la
5 pared venosa, no solo activan el retorno venoso, sino que también estimulan y mejoran el drenaje linfático, mejoran la microcirculación, protegen la pared venosa contra los mediadores bioquímicos implicados en la reacción inflamatoria y ejercen un efecto inhibidor
10 sobre la síntesis de las prostaglandinas PGE_2 , $\text{PGF}_2 \alpha$ y Tromboxano B_2 , al mismo tiempo actúan sobre las formas reactivas del oxígeno producidas por los polimorfonucleares e inhiben la reacción de degradación del AMP cíclico por acción de la
15 fosfodiesterasa. Aumentan el tono venoso porque actúan en forma directa y potente sobre la túnica muscular de la pared venosa, mejorando con ello el débito venoso, disminuyendo la distensión y la estasis venosa.

El **Dobesilato de calcio** (2,5 dihidroxi-benzeno-sulfonato), diferente de los extractos de plantas,
20 tiene una estructura química precisa y propiedades farmacológicas bien definidas. Actúa sobre el endotelio y la membrana basal de los capilares,

bloqueando la hiperpermeabilidad, inhibiendo la agregación plaquetaria e inhibiendo la hiperviscosidad de la sangre y mejorando el drenaje linfático.

El Dobesilato de calcio inhibe las sustancias
5 vasoactivas responsables de la contractura o
acortamiento de las células endoteliales; bradicinina,
histamina y serotonina, normalizando la permeabilidad
capilar.

Inhibe las enzimas que degradan los
10 mucopolisacáridos, componentes de la membrana basal, y
facilita la reticulación de sustancias colagenoides de
la membrana basal por enlaces covalentes Dobesilato de
calcio - colágeno, normalizando así la resistencia
capilar.

15 El Dobesilato de calcio evita la destrucción de
las membranas plaquetarias y su actividad
trombogénica; además manifiesta un efecto
antiaglutinante eritrocitario que produce una mejoría
de la viscosidad sanguínea; incrementa la elasticidad
20 y deformabilidad eritrocitaria, permitiendo una mejor
irrigación de los tejidos; reduce el nivel de
proteínas plasmáticas de alta densidad, disminuyendo
la viscosidad plasmática; incrementa el flujo

linfático de retorno con lo cual se obtiene un efecto antiedematoso.

Después de su administración oral, el Dobesilato de calcio es absorbido completamente por el tracto gastrointestinal, alcanzando un pico plasmático de 8 mcg/mL. alrededor de las 6 horas.

La vida media plasmática del Dobesilato de calcio es de alrededor de 5 horas, se liga a proteínas plasmáticas en alrededor del 20 al 25%. El 50% de la dosis administrada se elimina por la orina dentro de las primeras 24 horas. El otro 50% se elimina por las heces.

Existen en el mercado múltiples productos farmacéuticos que están destinados para el tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica, en los cuales encontramos diversos principios activos que están formulados de forma independiente; no obstante, en este tipo de patología es de vital importancia evitar las complicaciones severas, así como reducir rápidamente la sintomatología de los pacientes que padecen de IVC; por lo tanto, la actividad de un grupo de fármacos que actúen por diferentes vías es

indispensable para conseguir la recuperación completa de los pacientes que cursan con dicha enfermedad.

La composición farmacéutica que es motivo de la presente invención esta compuesta por la combinación
5 sinérgica de tres principios activos que actúan como agentes venotónicos y vasoprotectores, como lo son el principio activo: Fracción Flavonoide Purificada Micronizada, equivalente a 90% de Diosmina y 10% de Hesperidina y el principio activo: Dobesilato de
10 calcio, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que están formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral, la cual está indicada para el control y tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica.

15 Dicha composición farmacéutica ha sido desarrollada tomando en cuenta que los principios activos contenidos en la formulación cuentan con gran eficacia y capacidad para controlar y mejorar los signos y síntomas manifestados por dicha enfermedad en
20 menor tiempo, utilizando menores concentraciones de los mismos, además de lograr la maximización de su efecto terapéutico, el incremento de su acción farmacológica, la prevención de los riesgos de que

aparezcan complicaciones severas y la reducción de los riesgos de que se presenten efectos adversos.

El primer agente venotónico y vasoprotector utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención, como lo es el principio activo: Diosmina, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 225.0 mg hasta 450.0 mg por unidad de dosis.

El segundo agente venotónico y vasoprotector utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención, como lo es el principio activo: Hesperidina, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 25.0 mg hasta 50.0 mg por unidad de dosis.

El tercer agente venotónico y vasoprotector utilizado en la composición farmacéutica objeto de la presente invención, como lo es el principio activo: Dobesilato de calcio, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 250.0 mg hasta 1.0 g por unidad de dosis.

Para evaluar la efectividad de la composición farmacéutica motivo de la presente invención, así como el efecto sinérgico que resulta al combinar los

principios activos: Diosmina, Hesperidina y Dobesilato de calcio en una sola unidad de dosificación, se realizó un estudio clínico comparativo en el cual se administraron los principios activos antes mencionados por separado, así como la combinación de los mismos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFECTIVIDAD DE DIOSMINA / HESPERIDINA; DOBESILATO DE CALCIO VS. LA COMBINACION DE LOS TRES AGENTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA.

Realizamos un estudio clínico comparativo, randomizado, en el cual se incluyeron 150 pacientes con Insuficiencia Venosa Crónica.

Todos los pacientes fueron tratados en primer lugar con la terapia convencional, combinando la compresión con el tratamiento farmacológico.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de tratamiento:

- Pacientes del Grupo 1: recibieron Diosmina 450 mg / Hesperidina 50 mg cada 12 horas, durante dos meses.
- Pacientes del Grupo 2: recibieron Dobesilato de calcio 500 mg cada 12 horas, durante dos meses.

• Pacientes del Grupo 3: recibieron la combinación de Diosmina 225 mg / Hesperidina 25 mg / Dobesilato de calcio 250 mg una vez al día, durante dos meses.

5 A los pacientes se les realizó historia clínica completa con examen físico, evaluándose con Eco Doppler y con la clasificación de CEAP, véase Tabla 1.

Tabla 1. Análisis CEAP.

10	La letra C evalúa los hallazgos clínicos. C0 No hay signos visibles o palpables de lesión venosa. C1 Presencia de telangiectasias o venas reticulares. C2 Várices. C3 Edema. C4 Cambios cutáneos relacionados con la patología venosa, sin ulceración. C5 Cambios cutáneos con úlcera cicatrizada. C6 Cambios cutáneos con úlcera activa. Después del número se escribe la letra "A" si el paciente está asintomático y "S" si presenta síntomas.
15	La letra E se refiere a la etiología. Ec Enfermedad congénita. Ep Enfermedad primaria o sin causa conocida. Es Enfermedad secundaria o con causa conocida. La letra A describe los hallazgos anatómicos encontrados con el Eco-Doppler. Venas superficiales (As)*. Venas profundas (Ap)*. Venas perforantes* * Se añade un número en función de la vena afectada.
20	La letra P hace referencia a la fisiopatología. PR Reflujo. PO Obstrucción. PR,O Ambos.

RESULTADOS.

No hubo diferencias significativas entre los grupos con relación a edad y sexo.

20 pacientes del Grupo 1 y 14 del Grupo 2, 5 reportaron efectos adversos como fueron: dolor de cabeza y sensación de agotamiento; sin embargo, no fue necesario suspender el tratamiento. No se reportaron efectos adversos en el Grupo 3, véase Tabla 2.

Tabla 2. Datos demográficos y sintomatológicos iniciales.

10	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
Edad	45 ± 9	46 ± 5	47 ± 7
Sexo F/M	48 / 2	49 / 1	46 / 4
Dolor extremidad	100%	100%	100%
Pesadez	100%	100%	100%
Prurito	80%	83%	88%
Doppler	>9	>9	>9
Calambres	100%	100%	100%

15 Todos los pacientes que se incluyeron en los 3 grupos de tratamiento presentaron alteraciones visibles o palpables de lesión venosa, en la Tabla 3 se muestra como 0.

20 Todos los pacientes que se incluyeron en los 3 grupos tenían presencia de telangiectasias o venas reticulares (C1). Además el 100% de los pacientes mostró varices (C2).

Ningún paciente incluido en los 3 grupos presento edema al momento inicial de la visita (C3).

El 100% de los pacientes mostró cambios cutáneos relacionados con la patología, como: pigmentación y
5 lipodermatosclerosis, sin ulceración (C4).

Ningún paciente tenía cambios cutáneos con úlcera cicatrizada o úlcera activa (C5 y C6).

2 pacientes del Grupo 1, así como 4 pacientes del Grupo 2 y 4 pacientes del Grupo 3 presentaron etiología
10 primaria o sin causa conocida (Ep).

El resto de los pacientes de los tres grupos presentaron enfermedad secundaria o con causa conocida, la mayoría fue postraumatismo (Es).

Las venas profundas (Ap) fueron las mayormente
15 afectadas.

La fisiopatología demostró que fue por reflujo (PR).

CONCLUSIONES.

Los efectos adversos reportados en los Grupos 1 y
20 2, corresponden a sintomatología debida a la dilatación venosa y a un mejor retorno venoso; sin embargo, no fue necesario suspender el tratamiento.

Se puede observar en las Tablas 2 y 4 un cambio importante y significativo de la sintomatología de los pacientes, si bien, en los tres grupos hubo una total mejoría de la sintomatología, es de llamar la atención que en el Grupo 3 la combinación mostró resultados semejantes comparados con los Grupos 1 y 2 utilizando menores concentraciones de los principios activos, sin manifestación de efectos adversos. Utilizar menores concentraciones de los principios activos en forma combinada produce un eficaz efecto sinérgico con menores riesgos de que se presenten efectos adversos.

Tabla 3. El análisis CEAP inicial mostró los siguientes datos:

	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
C0	0	0	0
C1s	100%	100%	100%
C2s	100%	100%	100%
C3	0	0	0
C4s	100%	100%	100%
C5	0	0	0
C6	0	0	0
Ec	0	0	0
Ep	2	4	4
Es	48	46	46
Venas	Ap	Ap	Ap
PR	100%	100%	100%

C= Hallazgos clínicos. E= Etiología. A= Hallazgos anatómicos. P= Fisiopatología.

Tabla 4. Datos finales de la sintomatología.

	Grupo 1 (n=50)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=50)
Dolor extremidad	0	0	0
Pesadez	0	0	0
Prurito	0	0	0
Doppler	<9	<9	<9
Calambres	0	0	0

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque esta compuesta por la combinación sinérgica de tres fármacos que actúan como agentes venotónicos y vasoprotectores, tal como son: la fracción flavonoide
10 purificada micronizada de los principios activos Diosmina y Hesperidina y el principio activo Dobesilato de Calcio, además de excipientes farmacéuticamente aceptables; en donde dichos principios activos se encuentran presentes en la formulación en un rango de
15 concentración desde 225.0 mg hasta 450.0 mg para la Diosmina, desde 25.0 mg hasta 50.0 mg para la Hesperidina y desde 250.0 mg hasta 1.0 g para el Dobesilato de calcio; mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser
20 administrada por vía oral, la cual está indicada para el control y tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica.

2. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el primero de los agentes venotónicos y vasoprotectores, como lo es el principio activo: fracción flavonoide purificada micronizada de Diosmina, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 225.0 mg hasta 450.0 mg, siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 225.0 mg por unidad de dosis.

3. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el segundo de los agentes venotónicos y vasoprotectores, como lo es el principio activo: fracción flavonoide purificada micronizada de Hesperidina, se encuentra presente en la formulación en un rango de concentración desde 25.0 mg hasta 50.0 mg, siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 25.0 mg por unidad de dosis.

4. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el tercero de los agentes venotónicos y vasoprotectores, como lo es el principio activo: Dobesilato de calcio, se encuentra presente en la formulación en un rango de

concentración desde 250.0 mg hasta 1.0 g, siendo preferentemente utilizada en la formulación una concentración de 250.0 mg por unidad de dosis.

5 5. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque está formulada en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral en forma de cápsulas o tabletas.

10 6. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque esta indicada para el control y tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

15 7. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque manifiesta una importante eficacia y capacidad para controlar y mejorar los signos y síntomas provocados por la Insuficiencia Venosa Crónica en menor tiempo, utilizando menores concentraciones de los principios activos contenidos en la fórmula, además de lograr el
20 incremento de su acción farmacológica, la maximización de su efecto terapéutico, la prevención del riesgo de que aparezcan complicaciones graves y la reducción del riesgo de que se presenten efectos adversos.

PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente

Solicitud internacional N° **PCT/MX 2008 / 0 0 0 1 1 9**

(05-09-2008) **05 SET. 2008**
Fecha de presentación internacional

SOLICITUD INTERNACIONAL P.C.T. R.O.MX
Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea) (como máximo, 12 caracteres) **P127608WP**

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCION

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE DIVERSOS AGENTES VENOTÓNICOS Y VASOPROTECTORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA.

Recuadro N° II SOLICITANTE

☐ Esta persona también es inventor.

Nombre y dirección: (apellidado seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicado en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

ESPINOSA ABDALA, Leopoldo de Jesús
Circuito Madrigal No. 1640,
Col. Colinas de San Javier, C.P. 45110
Zapopan, Jalisco, MÉXICO

N° de teléfono
(52-33) 3777-0035

N° de facsímil
(52-33) 3151-0150

N° de registro del solicitante en la Oficina

☐ **Autorización a utilizar el correo-e:** al marcar esta casilla se autoriza a la Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar con antelación, si la Oficina y la Administración así lo desean, copias de las notificaciones de la presente solicitud internacional (véanse también las notas relativas a los Recuadros N° II y III)

Dirección de correo-e

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

MX

Estado de domicilio (nombre del Estado):

MX

Esta persona es solicitante para: ☒ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.

Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/ de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como: ☒ mandatario ☐ representante común

Nombre y dirección: (apellidado seguido del nombre, si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)

PARDAVELL JUÁREZ, María Angélica
San Francisco No. 310
Col. Del Valle
C.P. 03100, México, D.F., MÉXICO

N° de teléfono
(52-55) 5340-2300

N° de facsímil
(52-55) 5523-6148

N° de registro del mandatario en la Oficina

☒ **Autorización a utilizar el correo-e:** al marcar esta casilla se autoriza a la Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional a utilizar la dirección de correo-e que se indica en este recuadro para enviar con antelación, si la Oficina y la Administración así lo desean, copias de las notificaciones de la presente solicitud internacional (véanse también las notas relativas a los Recuadros N° II y III)

Dirección de correo-e
apardavell@clarkemodet.co
m.mx

☐ **Dirección para la correspondencia:** márchese esta casilla cuando no se nombra/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)	
Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en el petitorio.	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) GARCÍA ARMENTA, María Elena Del Greco No. 5259, Col. Real Vallarta, C.P. 45020, Guadalajara, Jalisco MÉXICO	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado (es decir, país) de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) SANTOS MURILLO, Josefina Arcoiris No. 916, Col. Arcos de Zapopan, C.P. 44600, Zapopan, Jalisco, MÉXICO	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) ÁLVAREZ OCHOA, Víctor Guillermo Paseo del Tabachín No. 131, La Herradura, C.P. 45222, Zapopan, Jalisco, MÉXICO	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☐ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado):	Estado de domicilio (nombre del Estado):
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☐ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en otra hoja de continuación.	

38
67

Recuadro N° V DESIGNACIONES

Según la Regla 4.9.a), la presentación de este petitorio constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales.

Sin embargo,

- ☐ DE Alemania no se designa para ningún tipo de protección nacional
☐ JP Japón no se designa para ningún tipo de protección nacional
☐ KR República de Corea no se designa para ningún tipo de protección nacional
☐ RU Federación de Rusia no se designa para ningún tipo de protección nacional

(Se puede utilizar las casillas de arriba para excluir (de manera irrevocable) las designaciones en cuestión, a condición de que la solicitud internacional, en la fecha de presentación o ulteriormente según la Regla 26bis.1, reivindique en el Recuadro N° VI la prioridad de una solicitud nacional anterior presentada en el Estado en cuestión, para evitar que, en virtud de la ley nacional, cesen los efectos de esta solicitud anterior).

Recuadro N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Se reivindica la prioridad de las siguientes solicitudes anteriores:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Si la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o miembro de la OMC	solicitud regional: Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
Punto (1) 07-Septiembre-2007 (07-09-2007)	MX/a/2007/011002	MX		
Punto (2)				
Punto (3)				
Punto (4)				

☐ En el recuadro suplementario se incluyen reivindicaciones de prioridad adicionales

Transmitir una copia certificada: se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior/de las solicitudes anteriores (sólo si la solicitud anterior ha sido presentada ante la oficina que a los fines de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada(s) supra como:

☐ todos los puntos ☒ Punto (1) ☐ Punto (2) ☐ Punto (3) ☐ Punto (4) ☐ otros, ver recuadro suplementario

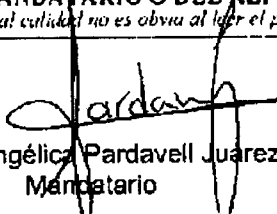
Restaurar el derecho de prioridad: se solicita a la Oficina receptora que restaure el derecho de prioridad respecto a la(s) solicitud(es) anterior(es) indicada(s) más arriba o en el recuadro suplementario como punto(s): (_____). (Véanse también las Notas del Recuadro N° VI: se darán informaciones más amplias que apoyen la petición de restauración del derecho de prioridad).

Incorporación por referencia: cuando un elemento de la solicitud internacional mencionado en el Artículo 11.1(iii)d) o e) o una parte de la descripción, de las reivindicaciones o de los dibujos mencionada en la Regla 20.5.a) no está contenido en otro lugar en esta solicitud internacional pero figura íntegramente en una solicitud anterior cuya prioridad se reivindica en la fecha en la que uno o varios elementos mencionados en el Artículo 11.1(iii) fueron recibidos inicialmente por la Oficina receptora, ese elemento o esa parte, a reserva de confirmación según la Regla 20.6, se incorporará por referencia en esta solicitud internacional a los efectos de la Regla 20.6.

Recuadro N° VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional (si más de una Administración encargada de la búsqueda internacional es competente para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida. se puede utilizar el código de dos letras):

ISA / ES

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE PRESENTACIÓN		
La presente solicitud internacional contiene:		Número de documentos
a) el siguiente número de hojas en papel:		
petitorio (incluidas las hojas de declaración y suplementarias)	4	
descripción (excluidas la lista de secuencias y los cuadros conexos)	27	
reivindicaciones	3	
resumen	1	
dibujos	0	
Número subtotal de hojas	35	
Lista de secuencias		
Cuadros conexos		
<i>(para ambas enumeraciones, número total de hojas si éstas han sido presentadas en papel, con independencia de que también se presentaran en formato electrónico, ver el abajo)</i>		
Número total de hojas	35	
b) ☐ sólo en formato electrónico (según la Instrucción 801.a)i):		
i) ☐ lista de secuencias		
ii) ☐ cuadros conexos		
c) ☐ asimismo en formato electrónico (según la Instrucción 801.a)ii):		
i) ☐ listas de secuencias		
ii) ☐ cuadros conexos		
Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R u otros) que contienen las:		
i) ☐ lista de secuencias:		
ii) ☐ cuadros conexos:		
<i>(las copias adicionales se deben indicar en los puntos 9.ii) y/o 10.ii) de la columna de la derecha)</i>		
La presente solicitud internacional va acompañada del(los) siguiente(s) documento(s) (marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento):		
1. ☐ hoja de cálculo de tasas		
2. ☐ poder separado original		
3. ☐ poder general original		
4. ☐ copia del poder general: número de referencia, en su caso:		
5. ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma		
6. ☐ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos:		
7. ☐ traducción de la solicitud internacional al idioma:		
8. ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico		
9. ☐ lista de secuencias en formato electrónico (indicar el tipo y el número de soportes)		
i) ☐ copia presentada para la búsqueda internacional, según la Regla 13ter sólo (y no como parte de la solicitud internacional)		
ii) ☐ sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional según la Regla 13ter		
iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de la lista de secuencias mencionada en la columna de la izquierda		
10. ☐ cuadros conexos, en formato electrónico, a la lista de secuencias (indicar el tipo y el número de soportes)		
i) ☐ copias presentadas para la búsqueda internacional según la Instrucción 802.b-quater) sólo (y no como parte de la solicitud internacional)		
ii) ☐ sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional, según la Instrucción 802.b-quater)		
iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de los cuadros mencionados en la columna de la izquierda		
11. ☐ copia de los resultados de búsquedas anteriores (Regla 12bis 1.a))		
12. ☐ otros (especifíquese):		
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen:	Idioma de presentación de la solicitud internacional: ESPAÑOL	
Recuadro N° X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio).</i>		
 María Angélica Pardavell Juárez Mandatario		

Para uso de la Oficina receptora únicamente	
1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional:	05 SET. 2008
3. Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro de plazo, de documentos o de dibujos que completan la pretendida solicitud internacional:	
4. Fecha de recepción, dentro de plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 11.2) del PCT:	
5. Administración encargada de la búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA /	6. ☐ Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda.
2. Dibujos:	
☐ recibidos:	
☐ no recibidos:	

Para uso de la Oficina Internacional únicamente
Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:

(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
12 de Marzo de 2009 (12.03.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/031878 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/7048 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(74) Mandatario: PARDAVELL JUÁREZ, María Angélica;
San Francisco No. 310, Col. Del Valle, C.P. 03100, Méx-
ico, D. F. (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2008/000119

(22) Fecha de presentación internacional:
5 de Septiembre de 2008 (05.09.2008)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
MX/A/2007/011002
7 de Septiembre de 2007 (07.09.2007) 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, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMBINING VARIOUS VENOTONIC AND VASOPROTECTIVE AGENTS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE DIVERSOS AGENTES VENOTÓNICOS Y VASOPROTECTORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA.

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition comprising the synergic combination of three agents with venotonic and vasoprotective activity, known as a purified, micronized flavonoid fraction of diosmin and hesperidin and calcium dobesilate, as well as pharmaceutically acceptable excipients, which are formulated in a single dosage unit to be administered orally. The composition, which is used to control and treat chronic venous insufficiency, provides improved therapeutic effect and faster pharmacological action in less time, with smaller concentrations of the active principles and a reduction in the risk of severe complications and/or side effects.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica compuesta por la combinación sinérgica de tres agentes con actividad venotónica y vasoprotectora, conocidos como: fracción flavonoide purificada micronizada de Diosmina y Hesperidina y Dobesilato de Calcio, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, mismos que se encuentran formulados en una sola unidad de dosis para ser administrada por vía oral, la cual es utilizada en el control y tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica, proporcionando un mayor efecto terapéutico y una mayor rapidez de acción farmacológica en menor tiempo, con menores concentraciones de los principios activos y la reducción del riesgo de que se presenten complicaciones severas y/o efectos adversos.

WO 2009/031878 A1

41
72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ MX 2008/000119

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MISRA, M.C. ET AL.: "Drug treatment of haemorrhoids". Drugs, 2005, vol 65, número 11, pages 1481-1491, pages 1482, 1486.	1-7.
Y	LYSENG-WILLIAMSON ET AL.: "Micronised purified flavonoid fraction. A review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids", Drugs, 2003, vol. 63 número 1, pages 71-100, pages 91 and 92, paragraph 6.	1-7.
Y	SARABIA, M. ET AL.: "Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of hemorrhoidal crises: a randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period". Current Therapeutic Research, 2001, vol. 62, número 7, pages 424-529, pages 526, 528.	1-7.

☒ 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 December 2008 (16.12.2008)

Date of mailing of the international search report

(29/12/2008)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

H. Aylagas Cancio

Telephone No. +34 91 349 8563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/MX 2008/000119

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STRUCKMANN, J.R.: "Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction: an overview". Journal of Vascular Research, 1999, vol. 36 (suppl 1), pages 37-41, page 38, primera column.	1-7.
Y	MARTINEZ-ZAPATA, M.J.: "A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease". European Journal Vascular Endovascular Surgery, 2008, vol. 35, page 358-365, page 359, column 1, penúltimo paragraph.	1-7.

43
74

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ MX 2008/000119

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ MX 2008/000119

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)

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	MISRA, M.C. ET AL.: "Drug treatment of haemorrhoids". Drugs, 2005, vol 65, número 11, páginas 1481-1491, páginas 1482, 1486.	1-7.
Y	LYSENG-WILLIAMSON ET AL.: "Micronised purified flavonoid fraction. A review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids", Drugs, 2003, vol. 63 número 1, páginas 71-100, páginas 91 y 92, párrafo 6.	1-7.
Y	SARABIA, M. ET AL.: "Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of hemorrhoidal crises: a randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period". Current Therapeutic Research, 2001, vol. 62, número 7, páginas 424-529, páginas 526, 528.	1-7.

☒ 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.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"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).	"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.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"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 Diciembre 2008 (16.12.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

29 de Diciembre de 2008 (29/12/2008)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

N° de teléfono +34 91 349 8563

45
76

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/MX 2008/000119

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
Y	STRUCKMANN, J.R.: "Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction: an overview". Journal of Vascular Research, 1999, vol. 36 (suppl 1), páginas 37-41, página 38, primera columna.	1-7.
Y	MARTINEZ-ZAPATA, M.J.: "A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease". European Journal Vascular Endovascular Surgery, 2008, vol. 35, página 358-365, página 359, columna 1, penúltimo párrafo.	1-7.

46
37

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ MX 2008/000119

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

- A61K 31/7048 (2006.01)
- A61K 31/185 (2006.01)
- A61P 19/06 (2006.01)
- A61P 29/00 (2006.01)

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/ MX 2008/000119	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05 Septiembre 2008 (05.09.2008)	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 07 Septiembre 2007 (07.09.2007)
Solicitante ESPINOSA ABDALA, Leopoldo Jesus, GARCIA ARMENTA, Maria Elena, y otros.		

El presente informe de búsqueda 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 internacional comprende un total de 4 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 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 (en su caso), 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.b).
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/ MX 2008/000119

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)

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	MISRA, M.C. ET AL.: "Drug treatment of haemorrhoids". Drugs, 2005, vol 65, número 11, páginas 1481-1491, páginas 1482, 1486.	1-7.
Y	LYSENG-WILLIAMSON ET AL.: "Micronised purified flavonoid fraction. A review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids", Drugs, 2003, vol. 63 número 1, páginas 71-100, páginas 91 y 92, párrafo 6.	1-7.
Y	SARABIA, M. ET AL.: "Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of hemorrhoidal crises: a randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period". Current Therapeutic Research, 2001, vol. 62, número 7, páginas 424-529, páginas 526, 528.	1-7.

☒ 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 Diciembre 2008 (16.12.2008)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

29 de Diciembre de 2008 (29/12/2008)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

N° de teléfono +34 91 349 8563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/MX 2008/000119

C (continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
Y	STRUCKMANN, J.R.: "Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction: an overview". Journal of Vascular Research, 1999, vol. 36 (suppl 1), páginas 37-41, página 38, primera columna.	1-7.
Y	MARTINEZ-ZAPATA, M.J.: "A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease". European Journal Vascular Endovascular Surgery, 2008, vol. 35, página 358-365, página 359, columna 1, penúltimo párrafo.	1-7.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ MX 2008/000119

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

- A61K 31/7048* (2006.01)
- A61K 31/185* (2006.01)
- A61P 19/06* (2006.01)
- A61P 29/00* (2006.01)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remite: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:
PARDAVEL JUAREZ, Maria Angélica
SAN FRANCISCO 310
COL DEL VALLE
03100 MEXICO D.F
- MEXICO -

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de expedición **29 de Diciembre de 2008**
(*día/mes/año*) **(29/12/2008)**

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario

PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN

Véase el punto 2

Solicitud internacional Nº

PCT/MX2008/000119

Fecha de presentación internacional
(*día/mes/año*)

05 SEPTIEMBRE 2008 (05.09.2008)

Fecha de prioridad (*día/mes/año*)

07 SEPTIEMBRE 2007
(07.09.2007)

Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP

VER HOJA ADICIONAL

Solicitante **ESPINOSA ABDALA, Leopoldo Jesús, GARCIA ARMENTA, Maria Elena, y otros.**

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 66.1bis(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.

3. Para más detalles, ver las notas del 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, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Fecha en que se ha concluido
efectivamente esta opinión

17 diciembre 2008 (17.12.2008)

Funcionario autorizado

Aylagas Cancio, Hortensia

Nº de teléfono: 91 349 8563

Formulario PCT/ISA/237 (Primera página)(Abril 2007)

52
83

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

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000119

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:

a. Tipo de material

☐ una lista de secuencias

☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias

b. Formato del material

☐ en papel

☐ en formato electrónico

c. Fecha de presentación/entrega

☐ contenido 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:

87
03

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

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000119

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43b/s.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	1-7	Sí
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones		Sí
	Reivindicaciones	1-7	NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-7	Sí
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

Documentos tenidos en consideración.

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	Drugs, vol 65 (11), páginas 1481-1491.	2005
D02	Drugs, vol. 63 (1), páginas 71-100.	2003
D03	Current Therapeutic Research, vol. 62, (7), páginas 424-529.	2001
D04	Journal of Vascular Research, vol. 36 (suppl 1), páginas 37-41.	1999
D05	European Journal Vascular Endovascular Surgery, vol. 35, página 358-365.	2008

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica caracterizada porque esta compuesta por la combinación sinérgica de tres fármacos que actúan como agentes venotónicos y vasoprotectores: fracción flavonoide purificada micronizada de diosmina y hesperidina y dobesilato de calcio, en concentraciones de 225 a 450 mg para la diosmina, 25 a 50 mg para la hesperidina y 250 mg a 1 g para el dobesilato de calcio. Se utiliza para el control y tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

El documento D1 se refiere al uso de diferentes principios activos en el tratamiento de hemorroides, entre los diferentes principios activos se citan la fracción flavonoide purificada micronizada de diosmina y hesperidina (ver página 1482) y el dobesilato de calcio (ver página 1486). La fracción flavonoide esta compuesta por un 90% de diosmina micronizada y 10% de hesperidina (Daflon®) y se conoce su utilización para mejorar el tono venoso y el drenaje linfático. En cuanto al dobesilato de calcio se conoce su utilización en el tratamiento de la retinopatía diabética, insuficiencia crónica venosa, hemorroides y otras alteraciones vasculares.

Los documentos D2 y D4 se refieren a la utilización de la fracción flavonoide purificada micronizada en la insuficiencia venosa crónica, úlceras venosas y en hemorroides. En general la dosis recomendada es de 500 mg (2 cápsulas al día o 1 cápsula dos veces al día) (1 g/día) en los casos de insuficiencia venosa crónica, en las hemorroides de tipo agudo dos cápsulas 3 veces al día durante 4 días y a continuación 2 cápsulas dos veces al día durante 3 días y en las hemorroides crónicas 2 cápsulas al día (ver página 91 y 92, párrafo 6). En el documento D4 se utiliza Daflon® 500 mg (450 mg de diosmina más 50 mg de hesperidina) en dosis de 1 g/día (ver página 38 primera columna) en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

Continúa en página siguiente...

54
85

OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN
ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000119

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

Los documentos D3 y D5 se refieren al empleo del dobesilato de calcio en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica y en las crisis hemorroidales. En el documento D3 se hace un estudio comparativo entre el dobesilato de calcio y la fracción flavonoide purificada de diosmina en el tratamiento de las crisis hemorroidales. Se administra una cápsula de 500 mg de dobesilato tres veces al día (1.5 mg/día) durante 4 semanas y dos cápsulas de 500 mg de la fracción flavonoide purificada de diosmina tres veces al día (3 g/día) durante 4 semanas. Los resultados obtenidos con ambos principios activos fueron iguales (ver página 526 y 528). En el documento D5 se administran cápsulas de 500 mg de dobesilato de calcio dos veces al día durante 3 meses en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica.

La administración conjunta de la fracción flavonoide purificada micronizada de diosmina y hesperidina y dobesilato de calcio para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, supone una mera yuxtaposición de elementos conocidos en el estado de la técnica. No se puede considerar inventivo el hecho de combinar 2 o mas principios activos para tratar una enfermedad particular en el caso en que dichos agentes activos sean conocidos de manera individual o combinada como terapéuticamente eficaces en el tratamiento de esa enfermedad. Resultaría evidente para un experto en la materia formular la composición farmacéutica objeto de la invención a partir de la información contenida en los documentos citados. Así mismo, las dosis de los productos que forman parte de la composición, son las que se encuentran en el estado de técnica y en los productos ya comercializados.

En consecuencia, la invención recogida en las reivindicaciones 1-7 carece de actividad inventiva según el artículo 33 (3) PCT.

55
86

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

Solicitud internacional N°

PCT/MX2008/000119

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

56
87.



No. 10-025602-00000-0000

Fecha: 2010-03-04 14:32:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTIL ☐

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patenté.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que p... solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☐
☒

Indicación que se solicita una PCT
Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐