

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

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2016/185069 A1

(43) Fecha de publicación internacional
24 de noviembre de 2016 (24.11.2016) **WIPO | PCT**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 9/06 (2006.01) A61K 31/4425 (2006.01)
A61K 31/78 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2016/070365

(22) Fecha de presentación internacional:

13 de mayo de 2016 (13.05.2016)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P20150101519 15 de mayo de 2015 (15.05.2015) AR

(71) Solicitantes: QUIMICA LUAR S R L [AR/AR]; Hualfin 359 - B° Alberdi, Córdoba, 5000 (AR). BOFARULL, Monica Liliana [IT/ES]; Conrado Albaladejo, 37, F, 03540 Alicante (ES).

(72) Inventor: ARGÑARÁS, Luis Alberto; Hualfin 359 - B° Alberdi, Córdoba 5000 (AR).

(74) Mandatario: SALIS, Eli; Goleta, 17, Esc. 2 2° C, 03540 Alicante (ES).

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

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

Declaraciones según la Regla 4.17:

— sobre la identidad del inventor (Regla 4.17(i))

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: ANTIVIRAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TOPICAL USE

(54) Título : UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ANTIVIRAL DE USO TÓPICO

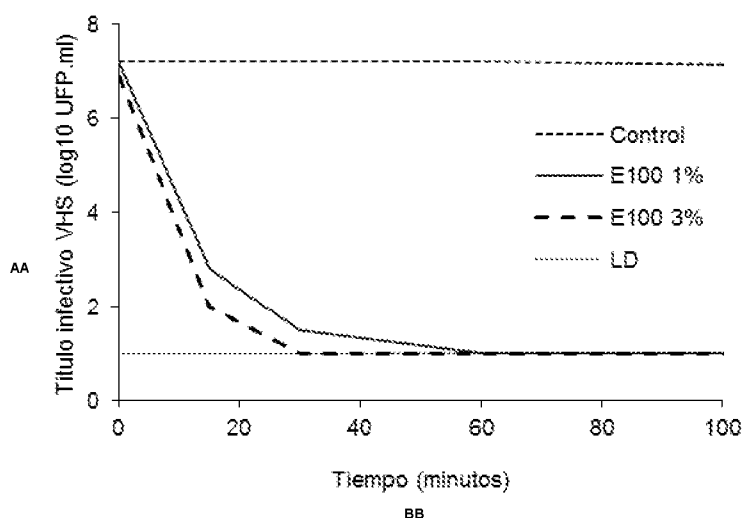


Figura 1

AA Infectious titre of HSV (log10 PFU/mL)
BB Time (minutes)

(57) Abstract: The invention relates to an antiviral pharmaceutical composition for topical use against those viruses with a lipid envelope, comprising, as active ingredients, a cationic copolymer containing tertiary amine groups, and a cationic surfactant containing quaternary ammonium groups.

(57) Resumen: Una composición farmacéutica antiviral de uso tópico. Una composición farmacéutica antiviral de uso tópico contra aquellos virus con envoltura lipídica, que comprende como principios activos un copolímero catiónico conteniendo grupos aminos terciarios, y un tensioactivo catiónico conteniendo grupos amonios cuaternarios.



-
- sobre el derecho del solicitante para solicitar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17(ii))
- sobre el derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))
- Publicada:**
- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

DESCRIPCIÓN

UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ANTIVIRAL DE USO TÓPICO

CAMPO DE LA TECNICA

- 5 La presente invención está relacionada a una formulación farmacéutica de uso tópico, en forma de gel o líquida con efecto antiviral.

ESTADO DE LA TECNICA

- 10 Los virus son agentes infecciosos compuestos de proteína y ácidos nucleicos. Algunas clases de virus poseen además una envoltura lipídica proveniente de la membrana plasmática de la célula huésped infectada por el propio virus. Este tipo de virus se los conoce con el nombre de virus envueltos.

- Dentro de los virus envueltos existe una importante cantidad, entre los que pueden mencionarse las familias de los, Herpes Virus, Flavivirus, Rhabdovirus, Paramixoviridae, 15 Rotavirus entre otros.

- Dentro de la familia de los Herpes Virus, se describen dos tipos generales denominados Tipo 1 y Tipo 2. Infecciones de tipo 1 con frecuencia ocurren durante la infancia o la niñez. La infección se produce por contacto directo con personas infectadas. El virus del herpes simple tipo 1, genera como consecuencia de la infección, la aparición de ampollas 20 pequeñas, claras, llenas de líquido que ocurren con mayor frecuencia a nivel labial, mientras que en la cara aparecen como estructuras hinchadas y dolorosas que cicatrizan espontáneamente luego de unos 5 a 7 días sin dejar nuevas cicatrices, pero es conocido que estas infecciones tienden a reaparecer con el tiempo. Con menor frecuencia, el Herpes Tipo 1 produce infecciones en el área genital. También se puede desarrollar en las heridas 25 en la piel y mucosas.

- El virus tipo 2 generalmente causa úlceras genitales. La mayoría de las personas se infectan con Herpes Tipo 2 después del contacto sexual con una persona infectada. Diversas estimaciones indican que el virus afecta a 400 millones de personas en todo el mundo.

- 30 El virus Herpes simplex tipo 2 por lo general resulta en llagas en las nalgas, el pene, la vagina o el cuello uterino, entre los dos y veinte días después del contacto con una persona infectada. La relación sexual es la forma más frecuente de transmisión del virus. Aunque el

Herpes tipo 2 puede ocurrir en lugares que no sean del área genital, que generalmente se encuentra debajo de la cintura.

Distintos agentes antivirales tópicos se han estado utilizando para el tratamiento de tales infecciones, en particular, idoxuridina a principios de los años sesenta, aquellos compuestos
5 conteniendo sales de Zinc, y soluciones de Dimetilsulfóxido al 75% y más recientemente antivirales como el aciclovir, ganciclovir, etc.

Las personas que toman aciclovir diariamente a menudo han logrado reducir los ataques del virus y además se han mantenido en algunos casos con ausencia de síntomas o lesiones. Si bien no hay cura conocida para el herpes, los estudios clínicos están ahora en curso para
10 tratar de reducir o posiblemente eliminar los brotes. Hay una necesidad permanente de mitigar los efectos de herpes.

Dentro de aquellos compuestos que impiden la replicación viral se deben mencionar especialmente dos, el aciclovir y ganciclovir, ambos análogos nucleósidos que funcionan como potentes agentes virustáticos, suprimiendo la replicación del virus herpes simplex.
15 Según algunos estudios, las concentraciones de trifosfato de ganciclovir intracelulares son aproximadamente 10 veces más altos que los de aciclovir, y estos valores disminuirán más lentamente, con una vida media de más de 24 horas.

El aciclovir es un análogo de nucleósido el cual fue aprobado en 1982 que se utiliza para el tratamiento sistémico o tópico de virus del herpes simple (HSV), varicela y herpes zoster.
20 Formulaciones tópicas disponibles actualmente de aciclovir son cremas y ungüentos. Para el tratamiento de herpes labiales, formulaciones de crema parecen más eficaces que los ungüentos. El aciclovir tiene una notable actividad antiviral en las infecciones por Herpes Simplex y se ha descrito que presentan poca toxicidad.

Sin embargo, las limitaciones a la utilización tópica de aciclovir en el tratamiento de las
25 infecciones por HSV recurrentes de la piel se han documentado. De hecho, muchas formulaciones tópicas comunes no garantizan una penetración fiable y adecuada del principio activo a través de la piel. Además, las formulaciones convencionales, tales como cremas, no son resistentes al agua, por lo tanto, se lavan progresivamente por la saliva después de la aplicación. Las pruebas clínicas han demostrado que una crema de aciclovir
30 no es mucho más eficaz que un placebo, el tiempo medio de recuperación de lesiones de herpes con la crema de aciclovir es de 4,3 días en comparación con 4,8 días con el grupo de placebo.

En un estudio realizado y publicado en Int. J. Pharm Compuesto 2000 Ene / Feb;-4- (1):-59), se dio a conocer una formulación de crema de aciclovir en combinación con lidocaína, uno de los anestésicos locales utilizados con más frecuencia. Sin embargo, el efecto analgésico de esta combinación parece ser de importancia secundaria en comparación con la crema de aciclovir. Esto podría ser debido probablemente al hecho de que las formulaciones de crema no permiten la penetración óptima de los principios activos. Por tanto, existe una necesidad de mejorar las formulaciones tópicas aciclovir para el tratamiento de herpes labiales

Recientemente, Smith Jeffrey, en el año 2008 presento una patente en USA N 0 7,462,369 denominada "Anti-viral compositions and methods of making and using the anti-viral compositions" Las composiciones anti-virales contienen al menos dos ingredientes activos, que contiene un compuesto de zinc y un antioxidante, que pueden reducir y / o prevenir lesiones de la piel asociados con infecciones virales, y por otra parte mencionan que dicha formulación, podría mitigar la transmisión de virus. Además de los principios activos mencionados como son zinc y antioxidantes, las composiciones anti-virales contienen opcionalmente un vehículo o portador farmacéutico para mejorar la penetrabilidad los dos ingredientes activos a un humano o animal infectado. Según el autor de la patente, las composiciones anti-virales pueden aplicarse tópicamente a las áreas de interés en un sujeto infectado, tales como en la piel y / o membranas mucosas, o administrarse por vía oral, entérica, por vía intravenosa, intraperitoneal, o por inyección.

No se han encontrado documentos de patentes que describan la presente invención, ni que den indicios para llegar a la misma.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1: Reducción del título infectivo del Virus Herpes Simple sobre células Hep-2 mediante el tratamiento del inóculo viral con la formulación del ejemplo 1

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La composición farmacéutica antiviral de uso tópico contra aquellos virus con envoltura lipídica, objeto de la presente invención, comprende como principios activos un copolímero catiónico conteniendo grupos aminos terciarios, preferentemente un derivado del acrílico y más preferentemente poli(butil metacrilato-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil

metacrilato) 1:2:1, preferentemente en una concentración de entre el 0,1 y el 5% en peso, más preferentemente entre el 0,5 y el 3%, y más preferentemente entre 1 y el 2%; y un tensioactivo catiónico conteniendo grupos amonios cuaternarios, preferentemente cloruro de cetil piridinio en una concentración de entre el 0,1 y 2% en peso, preferentemente entre 0,3 y 0,5 %. Además, opcionalmente comprende, dicha formulación de la invención, un agente facilitador del paso a través de piel que contiene grupos azufres, preferentemente dimetilsulfóxido en una concentración de entre el 2 y el 35 % en peso, preferentemente entre el 5 y el 20 %, más preferentemente entre el 8 y el 15%; un polímero catiónico de alto peso molecular para aportar la viscosidad necesaria para permitir mayor tiempo de residencia en el lugar aplicado, preferentemente poliquaternium 10 (N° CAS: 81859-24-7); y un anestésico de uso local, seleccionado del conjunto comprendido por lidocaína, xilocaína, bupivacaína, tetracaina, mepivacaina, prilocaina, butacaina, procaina, ropivacaina y sus mezclas, preferentemente lidocaína, en una concentración de entre el 1 y el 15% en peso, preferentemente entre el 2 y el 10%, más preferentemente entre el 4 y el 8% en peso.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones anti-virales de uso tópico, que además de neutralizar los virus con envoltura lipídica puede tener efectos de mitigación del dolor producido por las infecciones virales.

Las composiciones anti-virales de la presente invención contienen al menos dos ingredientes activos: por un lado un polímero catiónico como es el Poli(butil metacrilato-co-(2- dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1 (N° CAS: 24938-16-7), nombre INCI: Acrilatos/Dimetilaminoetil Metacrilato Copolímero, y por otra parte un tensioactivo catiónico como es el cloruro de cetil piridinino (CPC), que además presenta propiedades de facilitar el paso de moléculas a través de la piel, al igual que lo que ocurre con el compuesto dimetilsulfóxido, propiedad que se conoce como “enhancers transdermal”, mientras que en otra formulación, que comprende, además de estos mismos compuestos, un anestésico de modo de minimizar los dolores producidos por la propia infección.

Las composiciones anti-virales de la presente invención pueden aplicarse tópicamente en las áreas de interés en un sujeto infectado, tales como en la piel y/o mucosas. Además del Poli(butil metacrilato-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1 y del CPC, las composiciones anti-virales de la presente invención contienen opcionalmente un vehículo

o portador, como es un polímero bioadhesivo, para mantener por más tiempo los dos ingredientes activos sobre la lesión viral a tratar.

La composición anti-viral de la presente invención contiene dos principios activos, que en su modo de realización preferido son: el polímero catiónico Poli(butil metacrilato-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1, y el tensioactivo cloruro de cetil piridinio, además, opcionalmente presenta un agente facilitador de pasaje de piel como es el dimetil sulfóxido, un polímero catiónico que genera viscosidad y bioadhesividad al tejido y opcionalmente una cantidad eficaz de al menos un analgésico. Los analgésicos se utilizan para mitigar el dolor y/o molestias debido a los síntomas de la infección viral. Las composiciones anti-virales de la presente invención pueden contener opcionalmente uno o más agentes viscosantes con propiedades bioadhesivas como son los polímeros catiónicos, entre los cuales se puede mencionar el Poliquaternium-10 (N° CAS 81859-24-7).

EJEMPLOS

15 Ejemplo 1 - FORMULACION FARMACEUTICA SIN ANESTESICO

Componentes expresados en	gr / 100 gr
Poli(butil metacrilato-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1	1.00
Cloruro de cetil piridinio	0,30
Dimetil sulfóxido	10
Poliquaternium-10	1,5
Agua	87,2

25

Ejemplo 2 - FORMULACION FARMACEUTICA CON ANESTESICO

Componentes expresados en gr/ 100 gr

Poli(butil metacrilato-co-(2-dimetilaminoetil) metacrilato-co-metil metacrilato)	1.00
--	------

30

	Cloruro de cetil piridinio	0,30
	Dimetil sulfóxido	10
	Lidocaína	4
	Poliquaternium-10	1,5
5	Agua	83,2

Las formulaciones de los ejemplos 1 y 2 al aplicarse dos veces al día, en ulceraciones provocadas por virus Herpes provocan la cura de las mismas al segundo día.

10 **Ejemplo 3: Ensayo de actividad antiviral contra Herpes simplex I, utilizando células en cultivo.**

En la figura 1 es posible apreciar la reducción del título infectivo del Virus Herpes Simple sobre células Hep-2 mediante el tratamiento del inóculo viral con la formulación del ejemplo 15 1 de la presente invención. Donde LD es el límite de detección de la metodología de análisis.

Descripción del ensayo:

Se trataron alícuotas de 0.9 ml de una suspensión de virus herpes (título infectivo 1×10^7) con 0.1 ml de una solución de la formulación del ejemplo 1 de 10% (concentración final en la muestra: 1%). Las muestras fueron incubadas por distintos períodos de tiempo al cabo de los cuales la formulación del ejemplo 1 fue removida del medio utilizando una columna de intercambio catiónico. También se realizó un control de procesamiento del virus, en el cual 0.9 ml de virus fue tratado con 0.1 ml del mismo medio en el que se encuentra la suspensión, incubado por el mayor período de tiempo evaluado y pasado por la columna de intercambio. 25

La determinación del título infectivo de cada una de las muestras se realizó sobre monocapas de células Hep-2 a un 90% de confluencia crecidas en multiplacas de 96 pocillos sembradas 24 hrs antes de la realización del ensayo.

Se retiró el medio de cultivo, se lavaron las células una vez con PBS y fueron incubadas con 30 50 microlitros de cada una de las diluciones (diluciones seriadas por factor 10 de cada una

de las alícuotas) a 37°C por 1 hr, todas las determinaciones fueron hechas por cuadruplicado. Luego se retiraron los inóculos y se completó con medio de cultivo.

El título infectivo se determinó por la aparición de efecto citopático a las 48 hr, y calculado a través del análisis de Reed-Muench

- 5 Estos ensayos también fueron realizados con el polímero formulado de acuerdo con los ejemplos 1 y 2 en los que se obtuvieron resultados similares, el resto de los componentes de la formulación no afecta la actividad del polímero.

Ejemplo 4 – Ensayo de irritación dérmica de la formulación antiviral de la presente invención

10

Para la evaluación de la potencial actividad irritante de la formulación antiviral de la presente invención, se ha realizado el siguiente ensayo: Seis conejos albinos de aproximadamente 3 Kg cada uno, han sido sometidos al corte de pelo en el lomo en un área definida de aproximadamente 10 x 10 cm. En los tres conejos controles se ha colocado una solución acuosa de viscosidad semejante (Carboximetilcelulosa 1%), mientras que en los conejos Problemas se aplicó la formulación del Ejemplo 2- .

15

En cada caso, control y problema, se aplicó una dosis de 1 ml de cada solución distribuida en toda el área de la piel destinada al ensayo. Este tratamiento se realizó cada 4 hs durante siete días. La aparición de los signos de irritación dérmica, definidos como la aparición de un eritema (enrojecimiento) o hinchazón de la zona tratada, fueron evaluados cada 24 hs durante 7 días.

20

Los resultados mostraron que los conejos problemas tratados con la formulación antiviral del ejemplo 2, al igual que los conejos del grupo control, no presentó síntomas de irritación dérmica.

REIVINDICACIONES

Habiendo así descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, lo que se declara reivindicar como invención y de propiedad exclusiva, es:

1. Una composición farmacéutica antiviral de uso tópico contra aquellos virus con envoltura lipídica, caracterizada porque comprende como principios activos un copolímero catiónico conteniendo grupos aminos terciarios, y un tensioactivo catiónico conteniendo grupos aminos cuaternarios
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque además comprende un agente facilitador del paso a través de piel que contiene grupos azufres, un polímero catiónico de alto peso molecular para aportar la viscosidad necesaria para permitir mayor tiempo de residencia en el lugar aplicado y un anestésico de uso local.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque dicho copolímero catiónico comprende un derivado del acrílico.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque dicho copolímero catiónico comprende Poli(butil-metacrilato-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metil metacrilato) 1:2:1
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque dicho copolímero catiónico comprende una concentración de entre el 0,1 y el 5% en peso.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque dicho copolímero catiónico comprende una concentración de entre el 0,5 y el 3% en peso.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque dicho copolímero catiónico comprende una concentración de entre el 1 y el 2% en peso.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque dicho tensioactivo catiónico conteniendo grupos aminos cuaternarios comprende cloruro de cetil piridinio.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque dicho tensioactivo catiónico conteniendo grupos aminos cuaternarios comprende una concentración entre el 0,1 y 2% en peso.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 caracterizada porque dicho tensioactivo catiónico conteniendo grupos aminos cuaternarios comprende una concentración entre el 0,3 y 0,5 % en peso.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 caracterizada porque dicho agente facilitador del paso a través de piel que contiene grupos azufres comprende dimetilsulfóxido en una concentración de entre el 2 y el 35 % en peso.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 caracterizada porque dicho agente facilitador del paso a través de piel que contiene grupos azufres comprende dimetilsulfóxido en una concentración de entre el 5 y el 20 % en peso.
- 10 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 caracterizada porque dicho agente facilitador del paso a través de piel que contiene grupos azufres comprende dimetilsulfóxido en una concentración de entre el 8 y el 15% en peso.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 caracterizada porque dicho anestésico de uso local es seleccionado del conjunto comprendido por lidocaína, xilocaína, 15 bupivacaína, tetracaina, mepivacaina, prilocaina, butacaina, procaina, ropivacaina y sus mezclas, en una concentración de entre el 1 y el 15% en peso.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 caracterizada porque dicho anestésico de uso local es seleccionado del conjunto comprendido por lidocaína, xilocaína, bupivacaína, tetracaina, mepivacaina, prilocaina, butacaina, procaina, ropivacaina y sus 20 mezclas, en una concentración de entre el 2 y el 10% en peso.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 caracterizada porque dicho anestésico de uso local es seleccionado del conjunto comprendido por lidocaína, xilocaína, bupivacaína, tetracaina, mepivacaina, prilocaina, butacaina, procaina, ropivacaina y sus mezclas en una concentración de entre el 4 y el 8% en peso.
- 25 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 caracterizada porque dicho polímero catiónico de alto peso molecular para aportar la viscosidad necesaria para permitir mayor tiempo de residencia en el lugar aplicado comprende poliquaternium 10 (N° CAS: 81859-24-7).

DIBUJOS

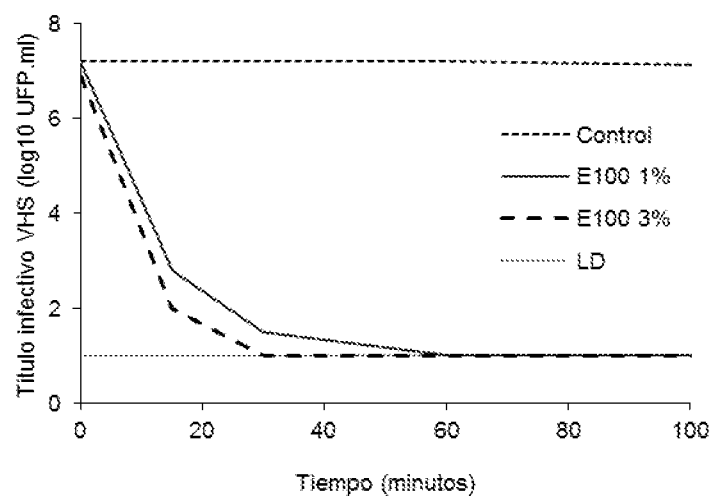


Figura 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2016/070365

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, A61P

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

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

EPODOC, INVENES, WPI, REGISTRY, CAS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005074947 A2 (CHEN ANDREW XIAN) 18/08/2005, page 5, lines 11-12; page 6, line 12-page 7, line 13; page 12, line 30-page 17, line 2; page 21, line 19-page 20, line 30; composiciones 9, 12, 14 (pages 18, 19); example 4.	1, 3-10
A	US 2014328895 A1 (FRIEDMAN MICHAEL et al.) 06/11/2014, example 4.	1-17
A	EP 1762226 A2 (MIPHARM S P A) 14/03/2007, paragraphs [0008]-[0015]; example 1.	1-17
A	US 3743727 A (HERSCHLER R) 03/07/1973, column 3, line 25-column 4, line 23; column 10, lines 25-52; example 8.	1-17

☒ 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
07/07/2016

Date of mailing of the international search report
(08.07.2016)

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer
N. Vera Gutierrez

Telephone No. 91 3495544

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2016/070365

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007184013 A1 (SNYDER MARCIA et al.) 09/08/2007, paragraphs [0026], [0029], [0030], [0070]; Table 1.	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2016/070365

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2005074947 A2	18.08.2005	US2011223259 A1 US8470346 B2 MA28334 A1 EA200601124 A1 ZA200605554 A DK1706122T T3 AT415166T T US2005232895 A1 US7968122 B2 NO20063147 A MXPA06006650 A KR20060118573 A JP2007513959 A EP1706122 A2 EP1706122 B1 CN1946410 A CA2549083 A1 BRPI0417559 A AU2004315262 A1	15.09.2011 25.06.2013 01.12.2006 29.12.2006 30.09.2009 23.03.2009 15.12.2008 20.10.2005 28.06.2011 08.09.2006 26.01.2007 23.11.2006 31.05.2007 04.10.2006 26.11.2008 11.04.2007 18.08.2005 27.03.2007 18.08.2005
----- US2014328895 A1	----- 06.11.2014	----- EP2691085 A1 WO2012131669 A1	----- 05.02.2014 04.10.2012
----- EP1762226 A2	----- 14.03.2007	----- ITMI20051417 A1	----- 23.01.2007
----- US3743727 A	----- 03.07.1973	----- NONE	-----
----- US2007184013 A1	----- 09.08.2007	----- HK1183623 A1 IN7845DELNP2014 A ES2527504T T3 DK2471559T T3 PT2471559E E MY148678 A HK1129608 A1 US2013237598 A1 CN102973540 A CN102973540B B US2013052156 A1 KR20120102141 A KR101319151B B1 US2012134952 A1 US8323633 B2 TW200808330 A TWI439274B B EP2471559 A2 EP2471559 A3 BRPI0707636 A2 EP2332583 A1 AU2008255166 A1 JP2009526060 A JP5554926B B2	----- 26.02.2016 10.07.2015 26.01.2015 12.01.2015 09.12.2014 31.05.2013 08.11.2013 12.09.2013 20.03.2013 19.08.2015 28.02.2013 17.09.2012 17.10.2013 31.05.2012 04.12.2012 16.02.2008 01.06.2014 04.07.2012 26.09.2012 10.05.2011 15.06.2011 24.06.2010 16.07.2009 23.07.2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2016/070365

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN101378787 A	04.03.2009
		CN101378787B B	06.02.2013
		KR20080108972 A	16.12.2008
		KR101196039B B1	31.10.2012
		US2009018213 A1	15.01.2009
		US8450378 B2	28.05.2013
		EP2012838 A2	14.01.2009
		CA2635270 A1	23.08.2007
		AU2007215489 A1	23.08.2007
		AU2007215489B B2	13.12.2012
		WO2007095008 A2	23.08.2007
		WO2007095008 A3	29.11.2007
		US2007185216 A1	09.08.2007
		US8119115 B2	21.02.2012
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2016/070365

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/06 (2006.01)
A61K31/78 (2006.01)
A61K31/4425 (2006.01)
A61P31/12 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2016/070365

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, A61P

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

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

EPODOC, INVENES, WPI, REGISTRY, CAS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2005074947 A2 (CHEN ANDREW XIAN) 18/08/2005, página 5, líneas 11-12; página 6, línea 12-página 7, línea 13; página 12, línea 30-página 17, línea 2; página 21, línea 19-página 20, línea 30; composiciones 9, 12, 14 (páginas 18, 19); ejemplo 4.	1, 3-10
A	US 2014328895 A1 (FRIEDMAN MICHAEL et al.) 06/11/2014, ejemplo 4.	1-17
A	EP 1762226 A2 (MIPHARM S P A) 14/03/2007, párrafos [0008]-[0015]; ejemplo 1.	1-17
A	US 3743727 A (HERSCHLER R) 03/07/1973, columna 3, línea 25-columna 4, línea 23; columna 10, líneas 25-52; ejemplo 8.	1-17

☒ 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.
07/07/2016

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
08 Julio 2016 (08.07.2016)

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

Funcionario autorizado
N. Vera Gutierrez

Nº de teléfono 91 3495544

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2016/070365

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 2007184013 A1 (SNYDER MARCIA et al.) 09/08/2007, párrafos [0026], [0029], [0030], [0070]; Tabla 1.	1-17

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2016/070365

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2005074947 A2	18.08.2005	US2011223259 A1 US8470346 B2 MA28334 A1 EA200601124 A1 ZA200605554 A DK1706122T T3 AT415166T T US2005232895 A1 US7968122 B2 NO20063147 A MXPA06006650 A KR20060118573 A JP2007513959 A EP1706122 A2 EP1706122 B1 CN1946410 A CA2549083 A1 BRPI0417559 A AU2004315262 A1	15.09.2011 25.06.2013 01.12.2006 29.12.2006 30.09.2009 23.03.2009 15.12.2008 20.10.2005 28.06.2011 08.09.2006 26.01.2007 23.11.2006 31.05.2007 04.10.2006 26.11.2008 11.04.2007 18.08.2005 27.03.2007 18.08.2005
----- US2014328895 A1	----- 06.11.2014	----- EP2691085 A1 WO2012131669 A1	----- 05.02.2014 04.10.2012
----- EP1762226 A2	----- 14.03.2007	----- ITMI20051417 A1	----- 23.01.2007
----- US3743727 A	----- 03.07.1973	----- NINGUNO	-----
----- US2007184013 A1	----- 09.08.2007	----- HK1183623 A1 IN7845DELNP2014 A ES2527504T T3 DK2471559T T3 PT2471559E E MY148678 A HK1129608 A1 US2013237598 A1 CN102973540 A CN102973540B B US2013052156 A1 KR20120102141 A KR101319151B B1 US2012134952 A1 US8323633 B2 TW200808330 A TWI439274B B EP2471559 A2 EP2471559 A3 BRPI0707636 A2 EP2332583 A1 AU2008255166 A1 JP2009526060 A JP5554926B B2	----- 26.02.2016 10.07.2015 26.01.2015 12.01.2015 09.12.2014 31.05.2013 08.11.2013 12.09.2013 20.03.2013 19.08.2015 28.02.2013 17.09.2012 17.10.2013 31.05.2012 04.12.2012 16.02.2008 01.06.2014 04.07.2012 26.09.2012 10.05.2011 15.06.2011 24.06.2010 16.07.2009 23.07.2014

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2016/070365

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		CN101378787 A	04.03.2009
		CN101378787B B	06.02.2013
		KR20080108972 A	16.12.2008
		KR101196039B B1	31.10.2012
		US2009018213 A1	15.01.2009
		US8450378 B2	28.05.2013
		EP2012838 A2	14.01.2009
		CA2635270 A1	23.08.2007
		AU2007215489 A1	23.08.2007
		AU2007215489B B2	13.12.2012
		WO2007095008 A2	23.08.2007
		WO2007095008 A3	29.11.2007
		US2007185216 A1	09.08.2007
		US8119115 B2	21.02.2012
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K9/06 (2006.01)

A61K31/78 (2006.01)

A61K31/4425 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)