

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 10948-60MCG	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN	ver Formulario PCT/ISA/220 y, en su caso, el punto 5 de esta hoja.
Solicitud internacional N° PCT/IB2017/057904	Fecha de presentación internacional (<i>día/mes/año</i>) 13 DICIEMBRE 2017 (13.12.2017)	Fecha de prioridad (la más antigua) (<i>día/mes/año</i>) 14 DICIEMBRE 2016 (14.12.2016)
Solicitante SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.		

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

Este informe de búsqueda de tipo internacional comprende un total de 6 hojas.

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

1. Base del informe

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

☒ la solicitud en el idioma en el que se presentó

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

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

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

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

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

4. Con respecto al **título**,

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

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

5. Con respecto al **resumen**,

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

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

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

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

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

☐ propuesta por el solicitante.

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

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

b. ☒ no debe publicarse ninguna figura.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/IB2017/057904

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, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, PATENW

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 6103260 A (LUBER JOSEPH R <i>et al.</i>) 15/08/2000, columna 2, líneas 13-30; columna 3, líneas 18-65; columna 5, líneas 19-20; ejemplo 6.	1-10
A	WO 2008056200 A1 (RANBAXY LAB LTD <i>et al.</i>) 15/05/2008, página 3, línea 10-página 4, línea 6.	1-10
A	EP 1297825 A1 (MCNEIL PPC INC) 02/04/2003, párrafos [0011], [0012], [0016], [0029], [0037].	1-10
A	US 2015119422 A1 (VELADA JOSE LUIS <i>et al.</i>) 30/04/2015, párrafos [0012], [0017], [0032]; ejemplos.	1-10

☒ 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.
06/03/2018

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
06 de marzo de 2018 (06/03/2018)

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

Funcionario autorizado
N. Vera Gutierrez
Nº de teléfono 91 3495544

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/IB2017/057904

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 5073384 A (VALENTINE WILLIAM <i>et al.</i>) 17/12/1991, columna 4, línea 51-columna 5, línea 10.	1-10
A	US 2005181052 A1 (PATEL SATISHKUMAR A <i>et al.</i>) 18/08/2005, párrafos [0012]-[0021]; ejemplo 1.	1-10

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/IB2017/057904

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US6103260 A	15.08.2000	AR013227 A1 ZA9806338 B RU2216317 C2 PT891776E E PL327491 A1 PL189988B B1 NZ330915 A JPH1192387 A HU9801615 A2 HU9801615 A3 ES2216244T T3 EP0891776 A1 EP0891776 B1 DK0891776T T3 DE69821553T T2 CZ9802221 A3 CZ294084 B6 CN1207898 A CN1267106C C BR9802487 A BR9802487 B1 AU7508898 A AU727271B B2 AT259236T T	13.12.2000 17.01.2000 20.11.2003 31.05.2004 18.01.1999 31.10.2005 29.06.1999 06.04.1999 28.07.1999 28.06.2000 16.10.2004 20.01.1999 11.02.2004 10.05.2004 23.12.2004 17.02.1999 13.10.2004 17.02.1999 02.08.2006 08.09.1999 18.05.2010 28.01.1999 07.12.2000 15.02.2004
----- WO2008056200 A1 -----	----- 15.05.2008 -----	----- NINGUNO -----	----- ----- -----
EP1297825 A1	02.04.2003	AR036700 A1 US2010135982 A1 CO5390073 A1 AU2002301259B B2 AU2002301259C C1 ZA200207755 B US2003091624 A1 US7101573 B2 US2007196468 A1 US7691409 B2 RU2002125821 A RU2362569 C2 PT1297825E E PL356358 A1 PL204141B B1 NZ521657 A MXPA02009570 A HU0203176 A2 ES2243664T T3 DK1297825T T3 DE60204403T T2 CA2405190 A1 CA2405190 C BR0204001 A	29.09.2004 03.06.2010 30.04.2004 22.01.2009 23.07.2009 26.03.2004 15.05.2003 05.09.2006 23.08.2007 06.04.2010 27.03.2004 27.07.2009 31.08.2005 07.04.2003 31.12.2009 28.05.2004 30.07.2004 28.07.2004 01.12.2005 26.09.2005 04.05.2006 28.03.2003 09.11.2010 16.09.2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/IB2017/057904

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
-----	-----	AT296619T T	15.06.2005
US2015119422 A1	30.04.2015	RU2014128604 A	10.02.2016
-----	-----	RU2602745 C2	20.11.2016
-----	-----	IN1382MUMNP2014	17.04.2015
-----	-----	A	27.06.2013
-----	-----	CA2858821 A1	04.07.2013
-----	-----	AU2012327176 A1	13.08.2015
-----	-----	AU2012327176B B2	22.10.2014
-----	-----	EP2790676 A1	10.01.2018
-----	-----	EP2790676 B1	27.06.2013
US5073384 A	17.12.1991	WO2013095111 A1	-----
-----	-----	-----	04.01.1994
-----	-----	US5275822 A	08.09.1998
-----	-----	USRE35893E E	27.06.1991
-----	-----	JPH03151005 A	21.02.1996
-----	-----	JPH0815521B B2	02.05.1991
-----	-----	EP0425450 A2	10.07.1991
-----	-----	EP0425450 A3	21.03.1996
-----	-----	DE69021007T T2	20.04.1991
-----	-----	CA2026030 A1	01.04.1997
-----	-----	CA2026030 C	15.08.1995
US2005181052 A1	18.08.2005	AT125170T T	-----
-----	-----	-----	25.08.2005
-----	-----	WO2005077342 A1	-----
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/80 (2006.01)
A61K31/695 (2006.01)
A61K31/4439 (2006.01)
A61K9/16 (2006.01)
A61P1/04 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

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, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, PATENW

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6103260 A (LUBER JOSEPH R <i>et al.</i>) 15/08/2000, column 2, lines 13-30; column 3, lines 18-65; column 5, lines 19-20; example 6.	1-10
A	WO 2008056200 A1 (RANBAXY LAB LTD <i>et al.</i>) 15/05/2008, page 3, line 10-page 4, line 6.	1-10
A	EP 1297825 A1 (MCNEIL PPC INC) 02/04/2003, paragraphs [0011], [0012], [0016], [0029], [0037].	1-10
A	US 2015119422 A1 (VELADA JOSE LUIS <i>et al.</i>) 30/04/2015, paragraphs [0012], [0017], [0032]; examples.	1-10

☒ 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
06/03/2018

Date of mailing of the international search report
(06/03/2018)

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer
N. Vera Gutierrez

Telephone No. 91 3495544

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

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 5073384 A (VALENTINE WILLIAM <i>et al.</i>) 17/12/1991, column 4, line 51-column 5, line 10.	1-10
A	US 2005181052 A1 (PATEL SATISHKUMAR A <i>et al.</i>) 18/08/2005, paragraphs [0012]-[0021]; example 1.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US6103260 A	15.08.2000	AR013227 A1 ZA9806338 B RU2216317 C2 PT891776E E PL327491 A1 PL189988B B1 NZ330915 A JPH1192387 A HU9801615 A2 HU9801615 A3 ES2216244T T3 EP0891776 A1 EP0891776 B1 DK0891776T T3 DE69821553T T2 CZ9802221 A3 CZ294084 B6 CN1207898 A CN1267106C C BR9802487 A BR9802487 B1 AU7508898 A AU727271B B2 AT259236T T	13.12.2000 17.01.2000 20.11.2003 31.05.2004 18.01.1999 31.10.2005 29.06.1999 06.04.1999 28.07.1999 28.06.2000 16.10.2004 20.01.1999 11.02.2004 10.05.2004 23.12.2004 17.02.1999 13.10.2004 17.02.1999 02.08.2006 08.09.1999 18.05.2010 28.01.1999 07.12.2000 15.02.2004
----- WO2008056200 A1 -----	----- 15.05.2008 -----	----- NONE -----	----- ----- -----
EP1297825 A1	02.04.2003	AR036700 A1 US2010135982 A1 CO5390073 A1 AU2002301259B B2 AU2002301259C C1 ZA200207755 B US2003091624 A1 US7101573 B2 US2007196468 A1 US7691409 B2 RU2002125821 A RU2362569 C2 PT1297825E E PL356358 A1 PL204141B B1 NZ521657 A MXPA02009570 A HU0203176 A2 ES2243664T T3 DK1297825T T3 DE60204403T T2 CA2405190 A1 CA2405190 C BR0204001 A	29.09.2004 03.06.2010 30.04.2004 22.01.2009 23.07.2009 26.03.2004 15.05.2003 05.09.2006 23.08.2007 06.04.2010 27.03.2004 27.07.2009 31.08.2005 07.04.2003 31.12.2009 28.05.2004 30.07.2004 28.07.2004 01.12.2005 26.09.2005 04.05.2006 28.03.2003 09.11.2010 16.09.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AT296619T T	15.06.2005
-----	-----	-----	-----
US2015119422 A1	30.04.2015	RU2014128604 A	10.02.2016
		RU2602745 C2	20.11.2016
		IN1382MUMNP2014	17.04.2015
		A	27.06.2013
		CA2858821 A1	04.07.2013
		AU2012327176 A1	13.08.2015
		AU2012327176B B2	22.10.2014
		EP2790676 A1	10.01.2018
		EP2790676 B1	27.06.2013
-----	-----	WO2013095111 A1	-----
US5073384 A	17.12.1991	-----	04.01.1994
		US5275822 A	08.09.1998
		USRE35893E E	27.06.1991
		JPH03151005 A	21.02.1996
		JPH0815521B B2	02.05.1991
		EP0425450 A2	10.07.1991
		EP0425450 A3	21.03.1996
		DE69021007T T2	20.04.1991
		CA2026030 A1	01.04.1997
		CA2026030 C	15.08.1995
-----	-----	AT125170T T	-----
US2005181052 A1	18.08.2005	-----	25.08.2005
-----	-----	WO2005077342 A1	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/80 (2006.01)
A61K31/695 (2006.01)
A61K31/4439 (2006.01)
A61K9/16 (2006.01)
A61P1/04 (2006.01)

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario:

MIER Y CONCHA SEGURA, Jorge
c/ INSURGENTES SUR, n° 1605, Piso 20.
COLONIA SAN JOSÉ INSURGENTES,
Delegación BENITO JUÁREZ
C. P. 03900 CIUDAD DE MÉXICO
- MÉXICO -

PCT

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

(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de expedición (día/mes/año)		06 MARZO 2018 (06.03.2018)
Referencia del expediente del solicitante o del mandatario 10948-60MCG		PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase el punto 2
Solicitud internacional N° PCT/IB2017/057904	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 13 DICIEMBRE 2017 (13.12.2017)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14 DICIEMBRE 2016 (14.12.2016)
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP VER HOJA ADICIONAL		
Solicitante SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.		

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

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

2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN

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

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

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

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana N° de fax: 91 349 53 04	Fecha en que se ha concluido efectivamente esta opinión 6 marzo 2018 (06.03.2018)	Funcionario autorizado N. Vera Gutierrez N° de teléfono: 91 349 55 44
--	---	---

Recuadro I. Base de la opinión

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

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

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

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

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

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

5. Comentarios adicionales:

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

1. Declaración

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

2. Citas y explicaciones

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	US 6103260 A (LUBER JOSEPH R et al.)	15/08/2000
D02	WO 2008056200 A1 (RANBAXY LAB LTD et al.)	15/05/2008

La invención se refiere a una composición farmacéutica de administración oral que comprende entre 120mg y 200mg de simeticona y entre 15mg y 60 mg de lansoprazol o dexlansoprazol, caracterizada por que la simeticona se encuentra bajo la forma de microgránulos de elevada concentración, en donde los microgránulos están formados por esferas de azúcar, dióxido de silicio coloidal y carbonato de magnesio. Se refiere también al proceso para preparar dichos microgránulos de simeticona.

El documento D01 divulga una composición farmacéutica de simeticona que puede incluir otro principio activo, como por ejemplo lansoprazol (columna 5, líneas 19-20). La simeticona se mezcla con un granulado de fosfato de calcio tribásico o dibásico anhidro para formar una composición granular de flujo libre, que combinada con excipientes convencionales resulta adecuada para la preparación de comprimidos de administración oral. En el ejemplo 6 se preparan comprimidos recubiertos, con un contenido de simeticona de 125mg/comprimido.

El documento D02 divulga composiciones farmacéuticas para la administración oral de simeticona. Las composiciones incluyen simeticona, un silicato farmacéuticamente aceptable, un material adsorbente y otros excipientes. Las composiciones pueden incorporar otros principios activos, como lansoprazol (página 4, línea 6). En los ejemplos se preparan granulados de simeticona, silicato cálcico, celulosa microcristalina y fosfato de calcio dibásico.

Ninguno de los documentos citados divulga ni dirige al experto en la materia hacia una composición que comprenda simeticona y lansoprazol o dexlansoprazol en la que la simeticona se encuentre en forma de microgránulos de elevada concentración y en donde dichos microgránulos estén formados por esferas de azúcar, dióxido de silicio coloidal y carbonato de magnesio.

Por tanto, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-10 de la solicitud cumple los requisitos de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial según los Artículos 33(2)(3)(4) PCT.

Recuadro VII. Defectos en la solicitud internacional

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

Se han detectado errores mecanográficos en la reivindicación 10 de la solicitud, respecto a las reivindicaciones de las que es dependiente.

Recuadro VIII. Observaciones relativas a la solicitud internacional

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

La descripción y las reivindicaciones 1, 2, 6, 7, 9 no cumplen las exigencias en cuanto a claridad de los Artículos 5 y 6 PCT por los siguientes motivos:

- Para mayor claridad, convendría aclarar que la concentración de simeticona en “mg/g” se trata de miligramos de simeticona por gramo de granulado (reivindicaciones 1, 2, 6).
- Las reivindicaciones 7 y 9 son iguales.
- Ejemplo 5 poco claro: los microgránulos preparados en el ejemplo 4 no son los recogidos en la tabla.

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/80 (2006.01)

A61K31/695 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K9/16 (2006.01)

A61P1/04 (2006.01)

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

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
21 de junio de 2018 (21.06.2018)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2018/109693 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 31/80 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01) *A61P 1/04* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/IB2017/057904

(22) Fecha de presentación internacional:

13 de diciembre de 2017 (13.12.2017)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/a/2016/016587

14 de diciembre de 2016 (14.12.2016) MX

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

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

(72) Inventor: FIORE, Esteban Alejandro; General José Ger-

vasio Artigas 3045, Caba (AR).

(74) Mandatario: MIER Y CONCHA SEGURA, Jorge; Ins-

urgentes Sur 1605, Piso 20, Col. San José Insurgentes, Del.
Benito Juárez, Ciudad De México 03900 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,

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

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,

para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL,
ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,

Publicada:

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

(54) Title: IMPROVED COMPOSITION OF LANSOPRAZOLE AND SIMETICONE AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Título: COMPOSICIÓN MEJORADA DE LANSOPRAZOL Y SIMETICONA Y PROCESO PARA PREPARARLA

(57) Abstract: The present invention relates to an orally administered pharmaceutical composition comprising a fixed-dose combination of simeticone in high-concentration microgranules and lansoprazole or the enantiomer thereof (dexlansoprazole) in enteric-release microgranules. The invention also relates to a method for obtaining the high-concentration simeticone microgranules.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de administración oral, que comprende la combinación a dosis fija de Simeticona en microgránulos de alta concentración y Lansoprazol o su enantiómero (Dexlansoprazol) en microgránulos de liberación entérica y el proceso para obtener los microgránulos de alta concentración de Simeticona.



WO 2018/109693 A1

COMPOSICIÓN MEJORADA DE LANSOPRAZOL Y SIMETICONA Y PROCESO
PARA PREPARARLA.

5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

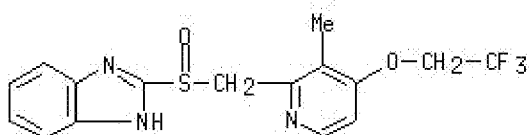
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de administración oral, que comprende la combinación a dosis fija de Simeticona en microgránulos de alta concentración y Lansoprazol o su enantiómero (Dexlansoprazol) en microgránulos de liberación entérica y el proceso para obtener los microgránulos de alta concentración de Simeticona.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto **Lansoprazol**, fue revelado como producto en la patente europea **EP 174726 B1** y sus equivalentes, su titular fue TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES y la fecha de prioridad fue 16-08-1984 (JP). La nomenclatura IUPAC es 2-(((3-Metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridin-2-il) metil) sulfinil)-1H- benzimidazol, y está representado por la Fórmula (I),

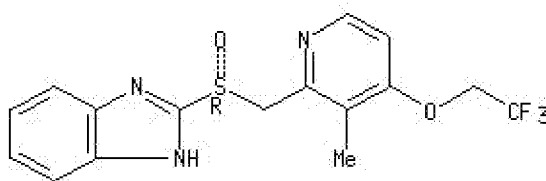
25



Fórmula (I)

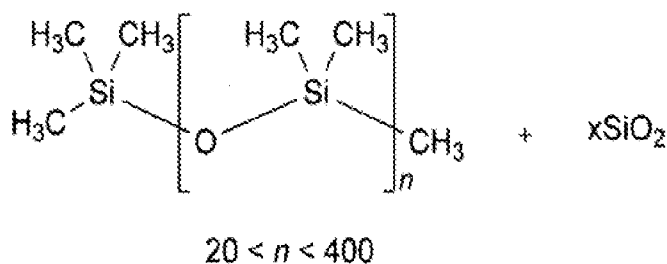
Este compuesto, perteneciente a la familia de benzimidazoles sustituidos, es un inhibidor de la bomba de protones, ya que suprime la secreción ácida gástrica por inhibición específica del sistema enzimático H^+ , K^+ - ATPasa (bomba de protones) en la superficie secretoria de las células parietales gástricas. La H^+ , K^+ - ATPasa de la membrana apical de la célula parietal es el mediador final de la secreción ácida, es decir que Lansoprazol bloquea el último paso en la producción de ácido. A pH neutro, el Lansoprazol es una base débil, químicamente estable, liposoluble, carente de actividad inhibitoria, y es destruido en ácido gástrico. De modo que, si es administrado en una forma farmacéutica sólida oral, debe ser protegido del contacto con jugos gástricos ácidos, y debe ser transferido sin modificación estructural a la fracción del tracto gastrointestinal donde el pH es cercano al neutro, que es donde ocurre la absorción rápida de dicho compuesto. Este compuesto es especialmente útil en pacientes con hipergastrinemia y es valioso en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica.

El Lansoprazol es una mezcla racémica de los isómeros Dexlansoprazol y Levolansoprazol (también denominados R-Lansoprazol y S-Lansoprazol, respectivamente). El enantiómero que ha demostrado mejores resultados clínicos es el Dexlansoprazol, cuya fórmula IUPAC está representada por la fórmula (II):



Fórmula (II)

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



10

Formula (III)

15

El método de preparación de polímeros de metil siloxano fue descrito en la patente estadounidense **US 2,441,098**, cuya fecha de prioridad fue 09-09-1946 (US), y su titular fue
 CORNING GLASS WORKS.

20

En la revista **Journal of Clinical Pharmacology**, publicada el 12 de noviembre de 1974, fue incluido un artículo sobre la evaluación clínica del uso de Simeticona en el tracto gastrointestinal superior, de los autores Joel E. Bernstein y Anthony M. Kasich.

25

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. Se excreta tal como fue ingerido, en las heces y sin evidencia de circulación entero hepática. La Simeticona altera la tensión superficial de las burbujas de gases que se forman en el tracto gastrointestinal, ya sea en el proceso digestivo mismo o por

intolerancia a la lactosa. Su acción permite que las burbujas de gases se rompan y se formen otras mucho más pequeñas que son fácilmente eliminadas tanto por vía oral como por vía rectal. El uso clínico de la Simeticona está basado en su propiedad antiespuma demostrada *in vitro*. Este compuesto es indicado en el tratamiento de condiciones gastrointestinales funcionales en la cual la retención de gases puede ser un problema.

La patente europea **EP 1,108,425 B1**, cuyo titular es Laboratorio Medinfar-Productos farmacéuticos S.A. y la fecha de prioridad es 16-12-1999 (PT), reivindica pellets estables conteniendo derivados de bencimidazol, sobre un núcleo inerte, con un recubrimiento polimérico y por último un recubrimiento entérico. No incluye Simeticona como principio activo.

La solicitud de patente estadounidense **US 2004/0092511**, cuyo titular es Billstein S.A. y con fechas de prioridad de 10-12-1999 y 27-11-2000 (US), reivindica combinaciones de agonistas del receptor 5-HT₄, o antagonistas de 5-HT₃, con un co-agente, para tratar desórdenes gastrointestinales y víscero-abdominales.

La solicitud de patente internacional **WO 2008/056200**, cuyo titular es Ranbaxy Laboratories Limited, y fecha de prioridad 10-11-2006 (IN), reivindica una composición farmacéutica oral conteniendo Simeticona adsorbida en un material inerte, Sal de silicato y excipientes en forma de comprimido masticable. Incluye combinaciones con uno o más antiácidos, antidiarreicos, antiespasmódicos, laxantes, antieméticos y anticolinérgicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5 El objeto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en una dosis unitaria conteniendo una combinación de Simeticona en la forma de microgránulos de alta concentración y Lansoprazol o su enantiómero (Dexlansoprazol) en la forma de microgránulos de liberación entérica, en cantidades terapéuticamente efectivas, 10 contenidos en cápsulas o sobres. La composición está diseñada para el tratamiento de los desórdenes gastrointestinales funcionales en especial la dispepsia con una forma farmacéutica que resulte fácil de ingerir.

15

Para obtener la combinación de los dos principios activos mencionados, bajo una dosis unitaria, fue necesario compatibilizar dos compuestos de características físicas y químicas disímiles. La **Simeticona**, es una molécula inerte, 20 que no se metaboliza y tampoco se absorbe, actúa sobre la tensión superficial de las burbujas de gas formadas en el tracto gastrointestinal. Este compuesto en forma pura es un líquido muy viscoso, casi una pasta, siendo esta característica física un importante impedimento técnico ya que dificulta su manipulación, su incorporación en una forma 25 farmacéutica sólida, y su combinación con otro principio activo.

Para incorporar este compuesto en una forma farmacéutica 30 se evaluó la posibilidad de adsorberlo en materiales sólidos inertes como pueden ser Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina y Fosfato de Calcio entre otros. Esta

metodología fue descartada debido a que se necesitan en proporción dos o tres partes de material inerte para adsorber una parte de Simeticona, generando un volumen final elevado de Simeticona adsorbida, y como consecuencia, una unidad de dosificación grande y difícil de ingerir. Con los procedimientos conocidos no es posible obtener concentraciones de Simeticona mayores a 500 mg de Simeticona por gramo de granulado, o sea, no es posible obtener concentraciones mayores al 50%. Además, el granulado obtenido es muy frágil y esto es perjudicial para su dosificación en la forma farmacéutica escogida, ya que no tiene buena fluidez generando variaciones en la dosificación y apelmazamiento del granulado al momento de dosificar el producto ya sea en cápsulas o en sobres.

15

Para lograr concentrar la dosis deseada de Simeticona en microgránulos, desarrollamos un procedimiento novedoso que consiste en colocar en una paila de recubrimiento de pared sólida o en un equipo de lecho fluido tipo rotor tangencial Esferas de Azúcar y mientras se encuentran en rodamiento humectarlas a intervalos regulares con Simeticona y utilizar una mezcla definida de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio para secar cada etapa de humectación. Repetir los ciclos de humectación y secado hasta llegar a obtener microgránulos con la concentración deseada de Simeticona.

En el caso del Lansoprazol y su enantiómero, estos compuestos se degradan en medio gástrico (ácido) y son estables en medio neutro a alcalino. Se absorben, en el intestino delgado llegando a través del torrente sanguíneo al sitio de acción, las células parietales, en donde son

30

hidrolizados en metabolitos activos que se combinan con la H⁺, K⁺- ATPasa (bomba de protones), inhibiéndola de esa manera. De modo que el Lansoprazol y su enantiómero deben ser formulados de manera gastrorresistente (liberación entérica).

- 5 Se decidió que la formulación más adecuada para Lansoprazol o su enantiómero es utilizar microgránulos entéricos.

De acuerdo con lo anterior, la solución técnica hallada consistió en obtener microgránulos de alta concentración de la dosis deseada de Simeticona y encapsularlos o ensobrarlos
10 junto con microgránulos entéricos de Lansoprazol o su enantiómero.

El hecho de utilizar Simeticona en forma de microgránulos de alta concentración permite su administración
15 conjuntamente con el Lansoprazol o su enantiómero, en una forma farmacéutica única, de pequeño volumen y fácil de ingerir, y por otro lado permite que sean dosificados en cápsulas o en sobres con facilidad y utilizando equipos
20 convencionales.

Por ejemplo, el encapsulado de los microgránulos de ambos principios activos, puede obtenerse utilizando una encapsuladora convencional equipada con dos dosificadores de
25 microgránulos, trabajando en las condiciones operativas características del encapsulado de sólidos.

Por último, los ensayos de liberación *in vitro* de la forma farmacéutica obtenida que contienen la combinación de
30 los dos principios activos, cumplieron las especificaciones requeridas, liberándose la Simeticona de forma inmediata y el

Lansoprazol o su enantiómero en el tracto intestinal, cumpliendo este último la gastrorresistencia.

5 Los aspectos mencionados previamente hacen que esta composición se diferencie de otras composiciones que contienen los mismos principios activos y que incorporan la Simeticona adsorbida y es, por consiguiente, el objeto principal de la presente invención.

10 Por lo tanto, en un aspecto la invención, se refiere a una composición farmacéutica de administración oral, comprendiendo la combinación a dosis fija de Simeticona y Lansoprazol o su enantiómero, en dosis terapéuticamente efectivas y excipientes farmacéuticos. La Simeticona está
15 bajo la forma de microgránulos de alta concentración Y el Lansoprazol o su enantiómero está bajo la forma de microgránulos de liberación entérica, estando ambos contenidos en cápsulas duras o sobres.

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

25 Las dosis terapéuticamente efectivas de Lansoprazol o su enantiómero están comprendidas en el rango de 10 mg a 180 mg por día, según el reconocido libro Goodman & Gilman, *Inhibidores de la H⁺, K⁺ ATPasa, Las bases Farmacológicas de la terapéutica*, 1996, 971-973.

30

En otro aspecto la invención, se refiere al proceso para obtener los microgránulos de alta concentración de Simeticona.

5 Dichos microgránulos, se obtienen aplicando en intervalos regulares la Simeticona sobre las esferas de azúcar en rodamiento en una paila de paredes solidas o en un equipo de lecho fluido rotor tangencial. Se alternan ciclos de humectación de los microgránulos con Simeticona y ciclos
10 de secado consistentes en el espolvoreando una cantidad definida de una mezcla de Dióxido de silicio coloidal y Carbonato de magnesio, siendo esta etapa de secado muy importante para lograr fijar la Simeticona en los microgránulos manteniendo una alta concentración de
15 Simeticona.

Se dejan rodar los microgránulos obtenidos hasta que estén completamente secos y opcionalmente se recubren con una membrana protectora. La membrana protectora está formada por
20 un polímero soluble, preferentemente Polivinilpirrolidona.

A continuación, en los siguientes ejemplos de realización se describen los procesos de la presente invención a detalle.

25

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

EJEMPLO 1. Cápsulas de Simeticona 120 mg + Lansoprazol 15 mg

30

Se describe el proceso para preparar una formulación farmacéutica de administración oral, que comprende la

combinación a dosis fija de microgránulos de alta concentración de 120 mg de Simeticona y microgránulos de liberación entérica de 15 mg de Lansoprazol, estando ambos contenidos en una cápsula dura.

5

Fórmula unitaria y por lote:

Microgránulos de Simeticona de liberación inmediata	mg por cápsula oral	Kg por lote de 100,000 cápsulas
Simeticona	120.00	12.00
Esferas de Azúcar (diámetro 300-500 micrones)	30.00	3.00
Dióxido de silicio coloidal	30.00	3.00
Carbonato de magnesio	20.00	2.00

Contenido teórico de Simeticona en los microgránulos:
600 mg/g de microgránulos.

Microgránulos entéricos de Lansoprazol	mg por cápsula oral	Kg por lote de 100,000 cápsulas
Lansoprazol	15.00	1.50
Esferas de Azúcar	31.80	3.18
Manitol	9.75	0.975
Carboximetilcelulosa cálcica	8.25	0.825
Carbonato de magnesio	9.00	0.90
Fosfato disódico hidrogenado	9.00	0.90

Azúcar	36.00	3.60
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	18.00	1.80
Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato	28.50	2.85
Dióxido de titanio	1.50	0.15
<i>Solventes que se evaporan durante el proceso de elaboración:</i>		
Agua purificada		12.60
Cloruro de metileno		18.80
Alcohol etílico		18.80

Contenido teórico de Lansoprazol en los microgránulos:
89.9 mg/g de microgránulos.

MÉTODO DE ELABORACIÓN

5

Microgránulos de alta concentración de Simeticona (600 mg/g elaborados en paila de pared sólida)

1) Mezclar el Dióxido de Silicio Coloidal y el Carbonato de Magnesio. Dividir la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio en 6 fracciones de igual peso.

2) Fraccionar la Simeticona en 6 fracciones de igual peso.

3) Colocar las esferas de azúcar en una paila de recubrimiento convencional de pared sólida (no perforada) y fijar la velocidad de rotación del tambor entre 10 y 15 rpm y

el aire de entrada a 35° C con caudal de aire de 25 pies cubico por minuto.

4) Rociar con spray la primera fracción de Simeticona sobre las esferas de azúcar utilizando las siguientes
5 condiciones operativas: Bomba peristáltica Marca LongerPump modelo BT100 o similar con caudal de aplicación de entre 25 - 50 ml/min, usando una pistola de spray de 3 vías marca Spraying System o similiar con pico 2050 y boquilla 67228-45°-SS de la marca Spraying System o similar. Presión de
10 atomización: 1.5 - 2.0 bar y aire de cilindro: 0.5 bar.

5) Secar las esferas humectadas utilizando una fracción de la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio.

6) Repetir las etapas 4 y 5 hasta haber aplicado la
15 totalidad de las fracciones de Simeticona y de la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio.

7) Dejar rodar el producto en la paila durante 5 minutos.

8) Tamizar por mallas de 2.0 mm de poro. Los
20 microgránulos obtenidos tendrán entre 0.7 y 1.5 mm de diámetro.

Microgránulos de Lansoprazol de liberación entérica

25 1) Preparar un jarabe disolviendo el azúcar en 3.6 kg de agua purificada, calentando a 40° - 45° C con agitación hasta homogeneizar.

2) Tamizar por malla 100: Lansoprazol, Carbonato de magnesio, Manitol, Carboximetilcelulosa cálcica y Fosfato
30 disódico hidrogenado y mezclar en un mezclador de volteo a velocidad media durante 15 minutos.

3) Espolvorear la mezcla obtenida en el paso 2) sobre las esferas de azúcar en una paila de acero inoxidable a 36 rpm, empleando el jarabe de azúcar obtenido en el paso 1) como adhesivo, hasta alcanzar microgránulos de tamaño entre
5 0.4 y 0.9 mm de diámetro.

4) Secar los microgránulos obtenidos en el paso c) a 45°C durante 8 horas o hasta obtener no más de 1 % de humedad.

5) Tamizar los microgránulos secos por malla de 1.0 mm
10 de tamaño de poro.

6) Disolver hidroxipropilmetilcelulosa E5 en 9 kg de agua purificada, agitando hasta lograr una solución coloidal.

7) Colocar los microgránulos en el lecho fluido y rociarlos con la solución coloidal obtenida en el punto 6,
15 bajo corriente de aire caliente para secar la cubierta. Continuar colocando el recubrimiento hasta utilizar la totalidad de la solución coloidal.

8) En un recipiente adecuado agregar hidroxipropilmetilcelulosa ftalato y dióxido de titanio en la
20 mezcla de cloruro de metileno y alcohol etílico. Agitar hasta homogenizar la preparación. Pasar la preparación por un molino coloidal durante 10 minutos por el paso más fino.

9) Colocar los microgránulos obtenidos en el punto 7, en el lecho fluido y rociarlos con la solución obtenida en el
25 punto 8, bajo corriente de aire caliente para secar la cubierta. Colocar la totalidad de la solución de recubrimiento.

11) Tamizar por 1.4 mm de poro los microgránulos con recubrimiento entérico. Los microgránulos obtenidos tendrán
30 entre 0.5 y 1.2 mm de diámetro.

Encapsulado:

Encapsular en cápsulas número 1 ambos microgránulos obtenidos utilizando una encapsuladora de doble estación colocando:

Dosificador 1, Microgránulos de Lansoprazol: $166.80 \text{ mg} \pm 5\%$ ($158.46 \text{ mg} - 175.14 \text{ mg}$).

Dosificador 2, Microgránulos de Simeticona: $200.00 \text{ mg} \pm 5\%$ ($190.00 \text{ mg} - 210.00 \text{ mg}$).

Contenido neto por cápsula: $366.80 \text{ mg} \pm 10\%$ ($330 \text{ mg} - 403 \text{ mg}$)

EJEMPLO 2. Cápsulas de Simeticona 120 mg + Lansoprazol 30 mg

Utilizando los microgránulos elaborados en el Ejemplo 1 se preparan cápsulas conteniendo 120 mg de Simeticona y 30 mg de Lansoprazol.

Se llena en cápsulas de gelatina número 0 elongada ambos microgránulos utilizando una encapsuladora de doble estación colocando:

Dosificador 1, Microgránulos de Lansoprazol: $333.60 \text{ mg} \pm 5\%$ ($316.92 \text{ mg} - 350.28 \text{ mg}$)

Dosificador 2, Microgránulos de Simeticona: $200.00 \text{ mg} \pm 5\%$ ($190.00 \text{ mg} - 210.00 \text{ mg}$)

Contenido neto por cápsula: $533.60 \text{ mg} \pm 10\%$ ($480 \text{ mg} - 587 \text{ mg}$)

EJEMPLO 3. Sobres para suspensión oral de Simeticona 120 mg + Lansoprazol 15 mg

Utilizando los microgránulos elaborados en el Ejemplo 1
5 se preparan sobres conteniendo 120 mg de Simeticona y 15 mg de Lansoprazol.

Ingrediente	mg por sobre
Microgránulos de Simeticona (conteniendo 120 mg de Simeticona)	200.0
Microgránulos de Lansoprazol (conteniendo 15 mg de Lansoprazol)	166.8
Almidón de maíz	100.0
Sucralosa polvo	10.0
Goma Xantana RD Ionizada	200.0
Ácido cítrico anhidro	20.0
Óxido de Hierro rojo	5.0
Esencia de banana polvo	30.0
Esencia de frutilla polvo	40.0
Azúcar	190.0
Manitol granular	3038.2

MÉTODO DE ELABORACIÓN

El método de elaboración de Los microgránulos de Simeticona y los microgránulos de Lansoprazol es el método descrito en el Ejemplo 1.

5 **Los excipientes para la suspensión se preparan de la siguiente manera:**

a) Mezclar Almidón de maíz, Óxido de hierro rojo, Sucralosa polvo, Ácido cítrico anhidro, Esencia de banana
10 polvo, Esencia de frutilla polvo y Azúcar y Manitol, durante 10 minutos a 12 rpm

b) Moler la mezcla obtenida en el punto a) por molino Fitzpatrick, a 4800 rpm. con malla 40, martillos adelante.

c) Mezclar la molienda obtenida en el paso b) con el
15 Manitol granular y Goma Xantana RD Ionizada y previamente molida por molino Fitzpatrick con malla 1.7 mm a 400 rpm, martillos adelante durante 20 minutos a 12 rpm.

Ensobrado

20

Ensobrar los microgránulos y la mezcla de excipientes utilizando una ensobradora equipada con tres dosificadores con las siguientes cantidades:

25 Dosificador 1, Microgránulos de Lansoprazol: 166.80 mg $\pm$ 5% (158.46 mg - 175.14 mg)

 Dosificador 2, Microgránulos de Simeticona: 200,00 mg $\pm$ 5% (190.00 mg - 210.00 mg)

 Dosificador 3, Mezcla de excipientes: 3633.2 mg $\pm$ 5%
30 (3451.54 mg - 3814.86)

Contenido neto por sobre: 4000.0 mg $\pm$ 5 % (3800.0 mg - 4200.0 mg)

EJEMPLO 4. Cápsulas de Simeticona 200 mg + Dexlansoprazol

5 **60 mg**

Se describe el proceso para preparar una formulación farmacéutica de administración oral, que comprende la combinación a dosis fija de microgránulos de alta
10 concentración de 200 mg de Simeticona y microgránulos de liberación entérica de 60 mg de Dexlansoprazol, estando ambos contenidos en una cápsula dura.

Microgránulos de Simeticona de liberación inmediata	mg por cápsula oral	Kg por lote de 100,000 cápsulas
Simeticona	200.00	20.00
Esferas de Azúcar (diámetro 300-500 micrones)	70.00	7.00
Dióxido de silicio coloidal	70.00	7.00
Carbonato de magnesio	60.00	6.00

15 **Contenido teórico de Simeticona en los microgránulos:**
500 mg/g de microgránulos.

Microgránulos entéricos de Dexlansoprazol	mg por cápsula oral	Kg por lote de 100,000 cápsulas
Dexlansoprazol sesquihidrato	64.60	6.46

micronizado (Equivalente a 60 mg de Dexlansoprazol)		
Esferas de Azúcar	96.00	9.60
Hidroxipropilmetilcelulosa E5	20.00	2.00
Carbonato de magnesio	28.00	2.80
Hidroxipropilcelulosa LF	16.00	1.60
Lauril sulfato de sodio	2.00	0.20
Eudragit L100	16.00	1.60
Eudragit S100	48.00	4.80
Trietilcitrate	6.40	0.64
Talco	3.00	0.30
Agua purificada		120.00
Alcohol Etílico		80.00

Contenido teórico de Dexlansoprazol en los microgránulos: 200.0 mg/g de microgránulos.

MÉTODO DE ELABORACIÓN

5 Microgránulos de alta concentración de Simeticona (500 mg/g elaborados en lecho fluido con rotor tangencial)

1) Mezclar el Dióxido de Silicio Coloidal y el Carbonato de Magnesio. Dividir la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio en 8 fracciones de igual peso.

2) Fraccionar la Simeticona en 8 fracciones de igual peso.

3) Colocar las esferas de azúcar en Lecho fluido equipado con rotor tangencial marca Vector o similar y fijar el aire de entrada a 35° C con caudal de entre 80 y 120 pies cúbicos por minuto y la velocidad de rotación del rotor a 50-100 rpm.

4) Rociar con spray la primera fracción de Simeticona sobre las esferas de azúcar utilizando las siguientes condiciones operativas: Bomba peristáltica con caudal de aplicación de entre 30 - 60 ml/min. Presión de atomización: 2.0 - 3.0 bar y aire de cilindro: 1.0 bar. Pico de 1.2 mm

5) Utilizando un dosificador de polvos, aplicar la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio sobre esferas humectadas utilizando una velocidad de dosificación de entre 40 y 50 gramos por minuto.

6) Repetir las etapas 4 y 5 hasta haber aplicado la totalidad de las fracciones de Simeticona y de la mezcla de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio.

7) Dejar rodar el producto en rotor durante 5 minutos a 20 rpm.

8) Tamizar por mallas de 2.0 mm de poro. Los microgránulos obtenidos tendrán entre 0.7 y 1.5 mm de diámetro.

Microgránulos de Dexlansoprazol de liberación entérica

1) Preparación de la suspensión de aplicación de principio activo: Disolver la Hidroxipropilmetilcelulosa E5 en 70 kg de agua purificada. Agregar a la solución el Lauril sulfato de sodio y el carbonato de magnesio. Agregar a la suspensión el Dexlansoprazol previamente tamizado por malla

100 para romper eventuales grumos. Mantener la suspensión en agitación.

2) Aplicación de principio activo: Colocar las esferas de azúcar en un equipo de lecho fluido y rociar con spray la
5 suspensión del paso anterior.

3) Aplicación de la capa aislante: Disolver la hidroxipropilcelulosa LF en 50 kg de agua purificada y aplicar esta solución sobre los microgránulos obtenidos en el paso anterior.

10 4) Secado intermedio: secar los microgránulos en lecho fluido. Verificar contenido de agua residual es menor a 4%.

5) Recubrimiento gastrorresistente: Disolver el Eudragit L100-55, el Eudragit S100 y el trietilcitrato en el alcohol etílico. Dispersar el talco en la solución. Aplicar la
15 solución de recubrimiento sobre los microgránulos secos obtenidos en el paso d).

6) Tamizado: Pasar los microgránulos secos por malla de 1.4 mm de tamaño de poro.

20 Encapsulado:

Encapsular en cápsulas número 00 ambos microgránulos obtenidos utilizando una encapsuladora de doble estación colocando:

25 Dosificador 1, Microgránulos de Dexlansoprazol: 300.00 mg $\pm$ 5% (285.00 mg - 315.00 mg)

Dosificador 2, Microgránulos de Simeticona: 400.00 mg $\pm$ 5% (380.00 mg - 420.00 mg)

Contenido neto por cápsula: 700.0 mg $\pm$ 10 % (630.00 mg - 770.00 mg)

Ejemplo 5. Pruebas de encapsulado

5

Utilizando los microgránulos del Ejemplo 4, se verificó manualmente la entrada en capsula de distintas dosis.

	Peso microgránulos de Simeticona	Peso microgránulos de Dexlansoprazol	Peso total contenido	Verificación de entrada en Cápsula
Simeticona 120 mg + Dexlansoprazol 15 mg	240.00 mg	75.00 mg	315.00 mg	Nr. 1
Simeticona 120 mg + Dexlansoprazol 30 mg	240.00 mg	150.00 mg	390.00 mg	Nr. 0
Simeticona 120 mg + Dexlansoprazol 60 mg	240.00 mg	300.00 mg	540.00 mg	Nr. 0 Elongada
Simeticona 200 mg + Dexlansoprazol 30 mg	400.00 mg	150.00 mg	550.00 mg	Nr. 0 Elongada
Simeticona 200 mg + Dexlansoprazol 90 mg	400.00 mg	450.00 mg	820.00 mg	No entra en capsula Nr. 00

10

EJEMPLO 6. DETERMINACIONES FARMACOTECNICAS Y PRUEBAS IN

VITRO

Se realizaron determinaciones farmacotécnicas y pruebas *in vitro* para evaluar las características físicas de los microgránulos de los ejemplos 1 y 4, y la disolución de las formulaciones de los ejemplos 1, 2, 3 y 4.

15

Determinaciones farmacotécnicas: metodología y equipos.

Densidad: se utiliza el equipo VANDERKAMP o equivalente para obtener la densidad. En una probeta graduada de 50 ml con tapa, se pesan con exactitud alrededor de 30 g de muestra, se ajusta sobre la base del equipo y se aplican 15 segundos de movimiento. Se empareja la superficie y se lee el volumen final.

La Densidad compactada obtenida debe estar entre: 0.6 - 1.0 g/ml.

	Microgránulos de Lansoprazol o enantiómero	Microgránulos de Simeticona
Ejemplo 1	0.81 g/ml	0.77 g/ml
Ejemplo 4	0.79 g/ml	0.74 g/ml

Diámetro promedio de los microgránulos: se mide por medio de una Analizador de tamaño de partículas Malvern modelo Mastersizer 2000, Equipado con un transmisor Laser y un detector.

	Microgránulos de Lansoprazol o enantiómero	Microgránulos de Simeticona
Ejemplo 1	0.980 mm	1.100 mm
Ejemplo 4	1.040 mm	1.145 mm

Valoración de Lansoprazol y enantiómero: por HPLC (Cromatografía líquida de alta performance) según la monografía de Lansoprazol Cápsulas de la Farmacopea de los Estados Unidos 32 (USP, por sus siglas en inglés).

Valoración Simeticona: por Espectrofotometría Infrarroja.

Ensayo de Gastrorresistencia: según la USP 32 (Farmacopea de los Estados Unidos 32), Pruebas Generales y Ensayos <711>.

Actividad antiespuma: según la USP 32 (Farmacopea de los Estados Unidos 32). Ensayo realizado sobre microgránulos a granel.

Ensayo de disolución Lansoprazol o enantiómero: según USP 32 (Farmacopea de los Estados Unidos 32) Pruebas Generales y Ensayos <711>. Se utilizó el equipo SOTAX Type AT7 o su equivalente.

Parámetro	<u>EJEMPLO 1</u>	<u>EJEMPLO 2</u>	<u>EJEMPLO 3</u>	<u>EJEMPLO 4</u>
Valoración de Lansoprazol o enantiómero (expresado como mg por unidad y como % del teórico)	14.9 mg/capsula (99.3%)	29.5 mg/capsula (98.3%)	14.3 mg/sobre (95.3%)	57.3 mg/capsula (95.5%)
Valoración Simeticona	112 mg/capsula (93.3%)	111 mg/capsula (92.5%)	115 mg/sobre (95.8%)	197 mg/capsula (98.5%)
Simeticona, Actividad antiespuma: El tiempo requerido para el colapso de la espuma no debe	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

ser superior a 45 segundos.				
Ensayo de gastrorresistencia (porcentaje de principio activo no disuelto con respecto al contenido teórico por dosis)	Promedio: 98.3%	Promedio: 99.7%	Promedio: 95.2%	Promedio: 100.5%
Disolución Promedio	Promedio: 90.5%	Promedio: 93.0%	Promedio: 88.1%	Promedio: 81.3%

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de administración oral que comprende entre 120 mg y 200 mg de Simeticona y entre 15
5 mg y 60 mg de Lansoprazol o Dexlansoprazol, caracterizada porque la Simeticona se encuentra bajo la forma de microgránulos de elevada concentración, siendo dicha concentración mayor o igual a 500 mg/g, en donde los microgránulos están formados por esferas de azúcar, dióxido
10 de silicio coloidal, carbonato de magnesio y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos.

2. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración de
15 Simeticona en los microgránulos es de 600 mg/g.

3. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque está formada por una cápsula dura que contiene 120 mg de Simeticona bajo la forma
20 de microgránulos de alta concentración y entre 15 mg y 30 mg de Lansoprazol en microgránulos de liberación entérica.

4. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque está formada por una
25 cápsula dura que contiene 200 mg de Simeticona en microgránulos de elevada concentración y entre 30 mg y 60 mg de Dexlansoprazol en microgránulos de liberación entérica.

5. Una composición farmacéutica de conformidad con la
30 reivindicación 2, caracterizada porque está formada por un sobre que contienen 120 mg de Simeticona en microgránulos de

elevada concentración y entre 15 mg y 30 mg de Lansoprazol en microgránulos de liberación entérica.

5 6. Un proceso para preparar microgránulos con una concentración mayor o igual a 500 mg/g de Simeticona, caracterizado porque consiste en colocar, en una paila de recubrimiento de pared sólida o en un equipo de lecho fluido tipo rotor tangencial, esferas de azúcar y mientras se encuentran en rodamiento humectarlas a intervalos regulares
10 con Simeticona y secarlas con una mezcla definida de Dióxido de Silicio Coloidal y Carbonato de Magnesio.

7. Un proceso de conformidad con la reivindicación 6, en donde el caudal de aplicación de la Simeticona es de 25 a
15 50 ml/minuto utilizando una bomba peristáltica.

8. Un proceso de conformidad con la reivindicación 6, en donde el diámetro promedio de los microgránulos de elevada concentración de Simeticona se encuentra dentro del rango que
20 va desde 0.7 mm a 1.5 mm.

9. Un proceso de acuerdo a la reivindicación 6, en donde el caudal de aplicación de la Simeticona es de 25 a 50 ml/minuto utilizando una bomba peristáltica.

25

10. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicha composición es utilizada para tratar desordenes gastrointestinales funcionales, en particular la dispepsia.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

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, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, PATENW

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6103260 A (LUBER JOSEPH R <i>et al.</i>) 15/08/2000, column 2, lines 13-30; column 3, lines 18-65; column 5, lines 19-20; example 6.	1-10
A	WO 2008056200 A1 (RANBAXY LAB LTD <i>et al.</i>) 15/05/2008, page 3, line 10-page 4, line 6.	1-10
A	EP 1297825 A1 (MCNEIL PPC INC) 02/04/2003, paragraphs [0011], [0012], [0016], [0029], [0037].	1-10
A	US 2015119422 A1 (VELADA JOSE LUIS <i>et al.</i>) 30/04/2015, paragraphs [0012], [0017], [0032]; examples.	1-10

☒ 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

06/03/2018

Date of mailing of the international search report

(06/03/2018)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer

N. Vera Gutierrez

Telephone No. 91 3495544

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

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 5073384 A (VALENTINE WILLIAM <i>et al.</i>) 17/12/1991, column 4, line 51-column 5, line 10.	1-10
A	US 2005181052 A1 (PATEL SATISHKUMAR A <i>et al.</i>) 18/08/2005, paragraphs [0012]-[0021]; example 1.	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/80 (2006.01)
A61K31/695 (2006.01)
A61K31/4439 (2006.01)
A61K9/16 (2006.01)
A61P1/04 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US6103260 A	15.08.2000	AR013227 A1 ZA9806338 B RU2216317 C2 PT891776E E PL327491 A1 PL189988B B1 NZ330915 A JPH1192387 A HU9801615 A2 HU9801615 A3 ES2216244T T3 EP0891776 A1 EP0891776 B1 DK0891776T T3 DE69821553T T2 CZ9802221 A3 CZ294084 B6 CN1207898 A CN1267106C C BR9802487 A BR9802487 B1 AU7508898 A AU727271B B2 AT259236T T	13.12.2000 17.01.2000 20.11.2003 31.05.2004 18.01.1999 31.10.2005 29.06.1999 06.04.1999 28.07.1999 28.06.2000 16.10.2004 20.01.1999 11.02.2004 10.05.2004 23.12.2004 17.02.1999 13.10.2004 17.02.1999 02.08.2006 08.09.1999 18.05.2010 28.01.1999 07.12.2000 15.02.2004
----- WO2008056200 A1 -----	----- 15.05.2008 -----	----- NONE -----	----- ----- -----
EP1297825 A1	02.04.2003	AR036700 A1 US2010135982 A1 CO5390073 A1 AU2002301259B B2 AU2002301259C C1 ZA200207755 B US2003091624 A1 US7101573 B2 US2007196468 A1 US7691409 B2 RU2002125821 A RU2362569 C2 PT1297825E E PL356358 A1 PL204141B B1 NZ521657 A MXPA02009570 A HU0203176 A2 ES2243664T T3 DK1297825T T3 DE60204403T T2 CA2405190 A1 CA2405190 C BR0204001 A	29.09.2004 03.06.2010 30.04.2004 22.01.2009 23.07.2009 26.03.2004 15.05.2003 05.09.2006 23.08.2007 06.04.2010 27.03.2004 27.07.2009 31.08.2005 07.04.2003 31.12.2009 28.05.2004 30.07.2004 28.07.2004 01.12.2005 26.09.2005 04.05.2006 28.03.2003 09.11.2010 16.09.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2017/057904

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
----- US2015119422 A1 -----	30.04.2015	AT296619T T RU2014128604 A RU2602745 C2 IN1382MUMNP2014 A CA2858821 A1 AU2012327176 A1 AU2012327176B B2 EP2790676 A1 EP2790676 B1 WO2013095111 A1 -----	15.06.2005 10.02.2016 20.11.2016 17.04.2015 27.06.2013 04.07.2013 13.08.2015 22.10.2014 10.01.2018 27.06.2013 -----
----- US5073384 A -----	17.12.1991	US5275822 A USRE35893E E JPH03151005 A JPH0815521B B2 EP0425450 A2 EP0425450 A3 DE69021007T T2 CA2026030 A1 CA2026030 C AT125170T T -----	04.01.1994 08.09.1998 27.06.1991 21.02.1996 02.05.1991 10.07.1991 21.03.1996 20.04.1991 01.04.1997 15.08.1995 -----
----- US2005181052 A1 -----	18.08.2005	----- WO2005077342 A1 -----	25.08.2005 -----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/IB2017/057904

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, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, PATENW

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	US 6103260 A (LUBER JOSEPH R <i>et al.</i>) 15/08/2000, columna 2, líneas 13-30; columna 3, líneas 18-65; columna 5, líneas 19-20; ejemplo 6.	1-10
A	WO 2008056200 A1 (RANBAXY LAB LTD <i>et al.</i>) 15/05/2008, página 3, línea 10-página 4, línea 6.	1-10
A	EP 1297825 A1 (MCNEIL PPC INC) 02/04/2003, párrafos [0011], [0012], [0016], [0029], [0037].	1-10
A	US 2015119422 A1 (VELADA JOSE LUIS <i>et al.</i>) 30/04/2015, párrafos [0012], [0017], [0032]; ejemplos.	1-10

☒ 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:

"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.

"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).

"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.

"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.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"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.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
06/03/2018

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
06 de marzo de 2018 (06/03/2018)

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

Funcionario autorizado
N. Vera Gutierrez
Nº de teléfono 91 3495544

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/IB2017/057904

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 5073384 A (VALENTINE WILLIAM <i>et al.</i>) 17/12/1991, columna 4, línea 51-columna 5, línea 10.	1-10
A	US 2005181052 A1 (PATEL SATISHKUMAR A <i>et al.</i>) 18/08/2005, párrafos [0012]-[0021]; ejemplo 1.	1-10

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/IB2017/057904

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/80 (2006.01)
A61K31/695 (2006.01)
A61K31/4439 (2006.01)
A61K9/16 (2006.01)
A61P1/04 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/IB2017/057904

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US6103260 A	15.08.2000	AR013227 A1 ZA9806338 B RU2216317 C2 PT891776E E PL327491 A1 PL189988B B1 NZ330915 A JPH1192387 A HU9801615 A2 HU9801615 A3 ES2216244T T3 EP0891776 A1 EP0891776 B1 DK0891776T T3 DE69821553T T2 CZ9802221 A3 CZ294084 B6 CN1207898 A CN1267106C C BR9802487 A BR9802487 B1 AU7508898 A AU727271B B2 AT259236T T	13.12.2000 17.01.2000 20.11.2003 31.05.2004 18.01.1999 31.10.2005 29.06.1999 06.04.1999 28.07.1999 28.06.2000 16.10.2004 20.01.1999 11.02.2004 10.05.2004 23.12.2004 17.02.1999 13.10.2004 17.02.1999 02.08.2006 08.09.1999 18.05.2010 28.01.1999 07.12.2000 15.02.2004
----- WO2008056200 A1 -----	----- 15.05.2008 -----	----- NINGUNO -----	----- ----- -----
EP1297825 A1	02.04.2003	AR036700 A1 US2010135982 A1 CO5390073 A1 AU2002301259B B2 AU2002301259C C1 ZA200207755 B US2003091624 A1 US7101573 B2 US2007196468 A1 US7691409 B2 RU2002125821 A RU2362569 C2 PT1297825E E PL356358 A1 PL204141B B1 NZ521657 A MXPA02009570 A HU0203176 A2 ES2243664T T3 DK1297825T T3 DE60204403T T2 CA2405190 A1 CA2405190 C BR0204001 A	29.09.2004 03.06.2010 30.04.2004 22.01.2009 23.07.2009 26.03.2004 15.05.2003 05.09.2006 23.08.2007 06.04.2010 27.03.2004 27.07.2009 31.08.2005 07.04.2003 31.12.2009 28.05.2004 30.07.2004 28.07.2004 01.12.2005 26.09.2005 04.05.2006 28.03.2003 09.11.2010 16.09.2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/IB2017/057904

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
-----	-----	AT296619T T	15.06.2005
US2015119422 A1	30.04.2015	RU2014128604 A	10.02.2016
		RU2602745 C2	20.11.2016
		IN1382MUMNP2014	17.04.2015
		A	27.06.2013
		CA2858821 A1	04.07.2013
		AU2012327176 A1	13.08.2015
		AU2012327176B B2	22.10.2014
		EP2790676 A1	10.01.2018
		EP2790676 B1	27.06.2013
-----	-----	WO2013095111 A1	-----
US5073384 A	17.12.1991	-----	04.01.1994
		US5275822 A	08.09.1998
		USRE35893E E	27.06.1991
		JPH03151005 A	21.02.1996
		JPH0815521B B2	02.05.1991
		EP0425450 A2	10.07.1991
		EP0425450 A3	21.03.1996
		DE69021007T T2	20.04.1991
		CA2026030 A1	01.04.1997
		CA2026030 C	15.08.1995
-----	-----	AT125170T T	-----
US2005181052 A1	18.08.2005	-----	25.08.2005
-----	-----	WO2005077342 A1	-----
