

(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
5 de febrero de 2015 (05.02.2015)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2015/016698 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/57 (2006.01) A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2014/000117

(22) Fecha de presentación internacional:

24 de julio de 2014 (24.07.2014)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/a/2013/008992

2 de agosto de 2013 (02.08.2013)

MX

(71) Solicitante: **LABORATORIO RAAM DE SAHUAYO, S.A. DE C.V.** [MX/MX]; Boulevard Lázaro Cárdenas, No.794 Sur, Col. La Noria de Montes, C.P. 59000 Sahuayo, Michoacán (MX).

(72) Inventores: **AMEZCUA AMEZCUA, Federico**; Boulevard Lázaro Cárdenas, No.794 Sur, Col. La Noria de Montes, C.P. 59000 Sahuayo, Michoacán (MX). **COVARRUBIAS PINEDO, Amador**; Avenida Ecónomos No.6271 Int. 83, Col. Jardines del Parque, C.P. 45010 Zapopan, Jalisco (MX).

(74) Mandatarios: **LABASTIDA LÓPEZ, Carlos** et al.; Calle 45 No. 11, Col. Ignacio Zaragoza, C.P. 15000, Distrito Federal (MX).

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH ANTIINFLAMMATORY AGENTS AND PRODUCTION PROCESS

(54) Título : COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA CON AGENTES ANTIINFLAMATORIOS Y PROCESO DE PRODUCCIÓN

(57) Abstract: The present invention relates to pharmaceutical compositions characterized in that they comprise a triphasic release system, which may be delayed release and/or extended release and/or modified release and/or immediate release, of at least three layers for the formation of at least one dosage unit, wherein each layer comprises, as active pharmaceutical ingredients, at least one corticosteroid agent of the betamethasone type and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof, at least one non-steroidal antiinflammatory agent of the Aceclofenac type and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient. Also described is the novel production process. Said triphasic release system generates an enhanced treatment effect to combat inflammation and body pain.

(57) Resumen: La presente invención presenta composiciones farmacéuticas caracterizadas porque comprenden un sistema trifásico de liberación ya sea liberación retardada y/o liberación prolongada y/o liberación modificada y/o liberación inmediata, de al menos tres capas para la formación de al menos una unidad de dosificación, donde cada capa comprende como ingredientes farmacéuticos activos, al menos un agente corticosteroide del tipo betametasona y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo del tipo aceclofenaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Asimismo describe el novedoso proceso de producción. Dicho sistema trifásico de liberación ejerce un mejor efecto de tratamiento contra la desinflamación y el dolor corporal.



WO 2015/016698 A1

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA CON AGENTES ANTIINFLAMATORIOS
Y PROCESO DE PRODUCCIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas que comprenden un sistema trifásico de liberación de al menos tres capas para formar al menos una unidad de dosificación oral, que consta de al menos dos capas externas, con al menos un núcleo ubicado espacialmente, las capas pueden presentar un sistema de liberación retardada y/o un sistema de liberación prolongada y/o un sistema de liberación controlada y/o un sistema de liberación inmediata que contienen al menos un agente corticosteroide y al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, un novedoso proceso de producción y método de fabricación de las mismas, útiles para desinflamar y tratar el dolor corporal.

20

ANTECEDENTES

Las glándulas suprarrenales son órganos endocrinos multifuncionales que segregan diversos esteroides, que pueden dividirse en corticosteroides, basados en un núcleo

25

de 21 carbonos y en corticoides sexuales, principalmente andrógenos, basados en un núcleo de 19 carbonos. Los corticosteroides se dividen tradicionalmente en sus actividades metabólicas, en aquellos con acciones glucocorticoides, de los cuales el cortisol (hidrocortisona) es el ejemplo endógeno más importante, y aquellos de regulación de electrolitos que son primariamente mineralocorticoides, de los cuales la aldosterona es el más importante. Los glucocorticoides son los que más aplicación terapéutica poseen. (Sweetman, S. 2002)

Numerosas observaciones experimentales y clínicas han demostrado que las glándulas suprarrenales son imprescindibles para la vida. Sus secreciones desempeñan una amplia variedad de funciones fisiológicas, como regulación de la glucosa sanguínea, recambio proteico, metabolismo de la grasa, equilibrio de sodio, potasio y calcio, modulación de la respuesta tisular ante lesiones o infecciones y, sobre todo, supervivencia ante cualquier estrés. (Berne, L. 1998)

Los glucocorticoides son potentes supresores de la inflamación. Estos pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos incitantes, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciosos e inmunitarios. Aunque el uso de los glucocorticoides como

antiinflamatorios no ataca la causa fundamental de la enfermedad, la supresión de la inflamación posee enorme utilidad clínica, y ha hecho que esos compuestos figuren entre los que se prescriben con mayor frecuencia. De modo similar, los glucocorticoides son inmensamente útiles para tratar enfermedades que se originan de reacciones inmunitarias indeseables, incluyendo padecimientos que sobrevienen de modo predominante por inmunidad humoral, como urticaria. (Goodman y Gilman. 2003)

Los efectos de los corticosteroides incluyen: alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, y preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones y músculo estriado, así como los sistemas endocrino y nervioso. Además, los corticosteroides permiten al organismo resistir circunstancias que generan estrés, como estímulos nocivos y cambios ambientales. Los corticoides también tienen efecto a nivel de la absorción y excreción de calcio, produciendo una disminución de las reservas de calcio en el organismo. (Goodman y Gilman, Sweetman, S. 2003, 2002)

Los corticosteroides se agrupan según sus potencias relativas de retener sodio, acciones sobre el metabolismo de hidratos de carbono (es decir, deposición de glucógeno

en hígado y glucogénesis) y efectos antiinflamatorios como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Potencias relativas y dosis equivalentes de corticosteroides representativos.

Compuesto	Potencia antiinflamatoria	Potencia para retener Na ⁺	Duración de acción	Dosis equivalente ♦mg
Cortisol	1	1	B	20
Cortisona	0.8	0.8	B	25
Fludrocortisona	10	125	I	♦♦
Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
6α-metilprednisolona	5	0.5	I	4
Tiamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	P	0.75
Dexametasona	25	0	P	0.75

B, breve (vida media biológica de 8 a 12 h);

I, intermedia (vida media biológica de 12 a 36 h);

P, prolongada (vida media biológica de 36 a 72 h).

♦ Esas relaciones de dosis sólo se aplican al uso por vía oral o intravenosa, puesto que las potencias de los glucocorticoides pueden diferir mucho después de administración por vía intramuscular o intraarticular.

♦♦ Este compuesto no se utiliza para obtener efectos glucocorticoides.

Las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides los convierten en agentes terapéuticos invaluable en numerosas enfermedades, aunque éstos no ataquen la causa fundamental de la enfermedad.

Los glucocorticoides tienen influencia sobre el tráfico de leucocitos circulantes y las células inmunes accesorias. Estos suprimen la activación inmunológica de estas células, inhiben la producción de citoquinas y otros mediadores de la inflamación, y producen resistencia a las citoquinas. Disminuyen o previenen la respuesta de los tejidos a los procesos inflamatorios, por lo que reducen el desarrollo de los síntomas de inflamación sin afectar la

causa subyacente. Estos fármacos inhiben la acumulación de células inflamatorias, incluyendo macrófagos y leucocitos. También inhiben la fagocitosis, la liberación de enzima lisosomal, y la síntesis y/o liberación de los mediadores químicos de la inflamación.

La hidrocortisona y muchos congéneres, incluso los análogos sintéticos, son eficaces cuando se administran por vía oral. La mayoría de los corticosteroides usados sistémicamente son los compuestos hidroxil(alcoholes). Son relativamente insolubles en agua y la sal sódica del éster fosfato o succinato se usa generalmente para proveer formas hidrosolubles para soluciones. Estos ésteres se hidrolizan fácilmente en el organismo.

La betametasona tiene propiedad antiinflamatoria muy importante, interviene sobre la fosfolipasa A2 bloqueando la producción del ácido araquidónico, evitando la cascada de los mediadores químicos que intervienen en el proceso inflamatorio.

El uso concomitante de glucocorticoides junto con antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) puede proveer de un efecto aditivo terapéutico que permite la reducción de la dosis de glucocorticoides.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) son un grupo de fármacos que tienen acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética, los cuales actúan inhibiendo la

actividad de las enzimas ciclooxigenasa, las cuales convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y
5 tromboxanos, los cuales participan en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre (Feria, 1997).

El aceclofenaco es un medicamento del tipo antiinflamatorio no esteroideo (AINE), derivado arilo del
10 ácido acético, relacionado estructuralmente con el diclofenaco. Es un potente inhibidor de la enzima ciclooxigenasa, que interviene en la producción de prostaglandinas.

Las propiedades farmacocinéticas del aceclofenaco han
15 sido estudiadas después de la administración oral de dosis únicas o múltiples en voluntarios sanos jóvenes y de edad avanzada, así como en pacientes con osteoartritis.

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg a voluntarios jóvenes sanos, se alcanzó una
20 concentración plasmática máxima (C_{máx}) de aceclofenaco de 6.8 a 8.9 mg/L entre 1.4 a 2 horas (t_{máx}). La duración del tratamiento tuvo sólo un pequeño efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del aceclofenaco, los cuales fueron similares después de una sola dosis o dosis
25 múltiples administradas a voluntarios jóvenes o de edad

avanzada. La presencia de alimentos no modificó la farmacocinética del aceclofenaco, excepto el $t_{\text{máx}}$. de 2.0 a 3.5 horas.

La concentración promedio de aceclofenaco en líquido sinovial alcanzó la mitad que la del plasma después de un tratamiento con 225 mg de aceclofenaco al día/6 días.

Es metabolizado principalmente en 4-hidroxiaceclofenaco; los otros metabolitos, diclofenaco y 4-hidroxi-diclofenaco, representan sólo 5% de una dosis administrada.

Aproximadamente el 70% de la dosis es excretada en la orina, principalmente como glucorónido de aceclofenaco y diclofenaco y sus metabolitos hidroxilados; el resto se excreta por heces. Después de una dosis única de aceclofenaco de 100 mg, la vida media de eliminación es de 6.2 horas.

La administración concomitante de un glucocorticoide y un antiinflamatorio no esteroideo en única dosis de administración oral es indispensable para el tratamiento y/o control de la inflamación y/o dolor corporal y/o enfermedades relacionadas a estas.

Las principales aplicaciones son: Para el tratamiento del dolor agudo asociado a cefalea, procedimientos dentales, cirugías menores, con administración oral, absorción rápida y vida media corta. Así como dolor crónico, fiebre, osteoartritis, artritis reumatoide, gota,

dismenorrea primaria, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, tendinitis, mialgias, neuralgias, fiebre reumática aguda, enfermedades asociadas a agregabilidad plaquetaria (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, 5 isquemia cerebral transitoria, etc.), entre otras enfermedades.

En el estado de la técnica se encuentran descritas patentes que protegen un kit y método de administración en aerosol de ésteres de aceclofenaco y ésteres de 10 betametasona (US 7,078,019); un método de manufactura de una dispersión sólida que comprende disolver un fármaco insoluble en agua seleccionado de aceclofenaco y betametasona y un sustituto de ciclodextrina en un solvente orgánico y secando a presión reducida dichas dispersiones 15 para mejorar la velocidad de disolución de los fármacos y maximizar su biodisponibilidad (WO03043602); una composición terapéutica y métodos de tratamiento que contienen betametasona, aceclofenaco, un inmunosupresor y un componente IRM (WO2005055932); una composición 20 farmacéutica que contiene betametasona, aceclofenaco y otros compuestos para inhibir la COX y LOX, su proceso de preparación y método de uso contra la inflamación y/o dolor y/o desórdenes asociados (WO2007072503); una composición farmacéutica que contiene azelastina y/o betametasona y/o 25 aceclofenaco para administración transnasal u ocular

(WO2006058022); un dispositivo para administrar aceclofenaco y/o betametasona a sistema respiratorio.

El dolor corporal junto con la inflamación de las zonas afectadas es un problema de salud pública muy frecuente que al paso del tiempo pueden convertirse en un factor de riesgo que conlleve a una mala calidad de vida y una limitante para realizar actividades físicas en general. Para tales efectos puede haber una mejora mediante un tratamiento y/o control de dichos malestares logrando tener un impacto significativo a nivel poblacional.

OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas con un sistema trifásico de liberación, compuesta por al menos tres capas, con al menos un núcleo ubicado espacialmente, las cuales pueden presentar un sistema de liberación retardada y/o un sistema de liberación prolongada y/o un sistema de liberación controlada y/o un sistema de liberación inmediata donde cada capa puede contener al menos un agente corticosteroide y/o al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde dichos ingredientes farmacéuticos activos proporcionan efectos clínicos sinérgicos en el momento que son liberados

de la formulación con el objeto de lograr efectos terapéuticos optimizados. Asimismo se presenta el novedoso proceso de producción de dosificaciones sólidas orales para el tratamiento y/o control de dolor corporal y/o inflamaciones locales y/o generales del cuerpo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas sólidas obtenidas mediante un proceso de producción novedoso, que comprenden un sistema trifásico de liberación, capaces de reducir efectos secundarios y/o dependencia al tratamiento, entre algunas otros beneficios, cuando están en una misma composición y diferentes a los obtenidos por la administración de forma independiente de los agentes farmacéuticamente activos.

La administración de dichas composiciones farmacéuticas sólidas novedosas, las cuales cuentan con un sistema trifásico de liberación, permiten tener beneficios como: mayor eficacia del efecto terapéutico y/o agentes farmacéuticamente activos en menor concentración y/o menor dosis de administración y/o tiempos más prolongados de administración y/o menor riesgo de padecer algún daño hepático.

Dichas composiciones farmacéuticas sólidas están compuestas por al menos tres capas para formar una unidad de dosificación oral donde al menos cada capa contiene al menos un agente farmacéuticamente activo perteneciente al grupo a) corticosteroide y al menos un agente farmacéuticamente activo perteneciente al grupo de los b) antiinflamatorios no esteroideos, además de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los agentes farmacéuticamente activos al ser administrados por vía oral en una forma única de dosificación de manera concomitante provocan un mejor efecto terapéutico.

La presente invención se caracteriza porque comprende un novedoso sistema de distribución de agentes farmacéuticamente activos contenidos en una unidad de dosificación oral con un sistema trifásico de liberación. Dicho sistema trifásico de liberación se da porque la unidad de dosificación oral está conformada por al menos tres capas, donde, la primer capa formado es un núcleo ubicado en el centro de la unidad de dosificación oral; la segunda capa inferior que cubrirá por lo menos la mitad del núcleo central; la tercer capa superior que terminará de cubrir por completo el núcleo central y el que dará la forma final de la unidad de dosificación oral.

De acuerdo a lo anterior, el agente farmacéuticamente activo del grupo corticosteroide y/o sus sales

farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en la primera capa; el agente farmacéuticamente activo del grupo antiinflamatorio no esteroideo y/o sus sales

5 farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables están presentes en la segunda y tercer capa.

El sistema trifásico de liberación de la unidad de dosificación sólida se determinó a partir del

10 comportamiento y/o características farmacocinéticas de dichos agentes farmacéuticamente activos cuando son administrados en una dosificación oral, asimismo, se ajustan los tiempos de liberación para cada agente farmacéuticamente activo con el fin de reducir

15 principalmente los efectos secundarios que pueden causar y/o reacciones adversas asociadas con la administración de estos, con el fin de obtener una composición farmacéutica efectiva, eficiente y segura, respecto a lo reportado en el estado de la técnica.

20 Dichos comprimidos que forman la unidad de dosificación oral pueden presentar un sistema de liberación retardada y/o un sistema de liberación prolongada y/o un sistema de liberación modificada y/o un sistema de liberación inmediata.

El sistema trifásico de liberación de los agentes farmacéuticamente activos de la unidad de dosificación es útil para el tratamiento y/o control del dolor corporal y/o inflamación del mismo y/o enfermedades derivadas.

5 El sistema trifásico de liberación contiene la combinación sinérgica de dichos agentes farmacéuticamente activos contenidos en al menos una unidad de dosificación sólida de administración oral compuesta de al menos tres capas como sigue: la primer capa o núcleo que comprende al
10 menos un corticosteroide y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con un sistema de liberación retardada y/o un sistema de liberación prolongada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; una segunda capa inferior que comprende al menos un antiinflamatorio no
15 esteroideo y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo con un sistema de liberación modificada y/o un sistema de liberación inmediata y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; una tercer capa superior que comprende al menos un antiinflamatorio no esteroideo y/o
20 sales farmacéuticamente aceptables del mismo con un sistema de liberación prolongada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. De manera preferente para el objeto de la presente invención se utiliza al menos un núcleo que contiene un agente corticosteroide y/o sus sales
25 farmacéuticamente aceptables que tienen un sistema de

liberación retardada; al menos una capa inferior que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene un sistema de liberación inmediata y al menos una capa superior que
5 contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo y/o sus sales farmacéuticamente aceptables que tenga un sistema de liberación prolongada, con el objetivo de evitar la competencia antagónica por el citocromo P-450 en el hígado, permitiendo obtener el efecto sinérgico de ambos agentes
10 farmacéuticamente activos.

Las novedosas composiciones producto de esta invención se caracterizan porque el núcleo comprende a) al menos un agente farmacéuticamente activo corticosteroide y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, i) al menos un
15 diluyente y/o ii) al menos un aglutinante y/o iii) al menos un polímero de liberación y/o iv) al menos un lubricante y/o vii) al menos un disolvente; la capa inferior comprende b) al menos un agente farmacéuticamente activo antiinflamatorio no esteroideo y/o sus sales
20 farmacéuticamente aceptables y/o i) al menos un diluyente y/o ii) al menos un aglutinante y/o iii*) al menos un desintegrante y/o iv) al menos un lubricante y/o v) al menos un disolvente; la capa superior comprende c) al menos un agente farmacéuticamente activo antiinflamatorio no
25 esteroideo y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o

i) al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un polímero de liberación y/o al menos un lubricante y/o al menos un disolvente.

Además, las capas que forman la unidad de dosificación oral, pueden o no contener otros agentes excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de: modificadores de pH y/o alcalinizantes, entre otros.

El agente farmacéuticamente activo corticosteroide a) que está presente en el núcleo se encuentra presente en un rango de concentración que va de 0.10 a 10 mg y se selecciona del siguiente grupo: hidrocortisona, cortisona, corticosterona, prednisona, prednisolona, 6 α -metilprednisolona, tiamcinolona, betametasona, dexametasona así como sus sales farmacéuticamente aceptables y/o polimorfos y/o profármacos y/o metabolitos y/o amorfos y/o hemisolvatos de cada uno de ellos; y/o combinaciones de los mismos.

El agente farmacéuticamente activo del grupo perteneciente a los antiinflamatorios no esteroideos b) que está presente en la capa inferior se encuentra presente en un rango de concentración que va de 10 a 125 mg y se selecciona del siguiente grupo: aceclofenaco, ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, etodolaco, flurbiprofeno, piroxicam, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, naproxeno, diclofenaco, fenoprofeno así como sus sales

farmacéuticamente aceptables y/o polimorfos y/o profármacos y/o metabolitos y/o amorfos y/o hemisolvatos de cada uno de ellos; y/o combinaciones de los mismos.

El agente farmacéuticamente activo del grupo
5 perteneciente a los antiinflamatorios no esteroideos c) que está presente en la capa superior se encuentra presente en un rango de concentración que va de 10 a 125 mg y se selecciona del siguiente grupo: aceclofenaco, ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, etodolaco, flurbiprofeno,
10 piroxicam, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, naproxeno, diclofenaco, fenoprofeno así como sus sales farmacéuticamente aceptables y/o polimorfos y/o profármacos y/o metabolitos y/o amorfos y/o hemisolvatos de cada uno de ellos; y/o combinaciones de los mismos.

15 El agente diluyente i) para cada capa se selecciona de: almidón y/o almidón pregelatinizado y/o almidón de maíz y/o azúcar y/o azúcar compresible y/o isomaltitol y/o celulosa microcristalina y/o lactosa y/o sorbitol y/o sucrosa y/o tragacanto y/o talco y/o trehalosa y/o xilitol
20 y/o la combinación de por lo menos dos de los anteriores, entre otros.

El agente aglutinante ii) para cada capa se selecciona de: acacia y/o agar y/o ácido algínico y/o carbonato de calcio y/o lactato de calcio y/o carbomero y/o
25 carboximetilcelulosa cálcica y/o celulosa microcristalina

y/o celulosa y/o ceratonia y/o quitosán y/o copovidona y/o dextratos y/o dextrina y/o dextrosa y/o etilcelulosa y/o gelatina y/o behenato de glicerio y/o goma guar y/o hidroxietil celulosa y/o hidroximetil celulosa y/o

5 hidroxipropil celulosa de baja-sustitución y/o hidroxipropil de almidón y/o hipromelosa y/o inulina y/o lactosa monohidratada y/o silicato de aluminio y magnesio y/o maltodextrina y/o metilcelulosa y/o policarbofil y/o polidextrosa y/o oxido de polietileno y/o polimetacrilatos

10 y/o polivinilpirrolidona y/o povidona y/o alginato de sodio y/o almidón y/o almidón pregelatinizado y/o sucrosa y/o polietilenglicol succinato y/o zein y/o la combinación de por lo menos dos de los anteriores, entre otros.

El agente polímero de liberación iii) para el núcleo y

15 la capa superior se selecciona de: citrato de acetiltributil y/o citrato de acetiltriethyl y/o carbonato de calcio y/o carboximetilcelulosa cálcica y/o carboximetilcelulosa sódica y/o acetato de celulosa y/o acetato ftalato de celulosa y/o ceresina y/o alcohol

20 cetílico y/o quitosan y/o dietil ftalato y/o dimetil ftalato y/o etilcelulosa y/o gelatina y/o glucosa líquida y/o glicerina y/o behenato de glicerilo y/o palmitostearato de glicerilo y/o hidroxietil celulosa y/o hidroximetil celulosa y/o hidroxipropil celulosa y/o hipromelosa y/o

25 acetato succinato de hipromelosa y/o hipromelosa ftalato

y/o isomaltitol y/o maltitol y/o maltodextrina y/o metilcelulosa y/o parafina y/o poloxamero y/o polidextrosa y/o poli LD-ácido láctico y/o óxido de polietileno y/o polimetacrilatos y/o poli(metil vinil éter/anhídrido maleíco) y/o acetato ftalato polivinil y/o propilen glicol y/o goma laca y/o cloruro de sodio y/o ácido esteárico y/o sucrosa y/o talco y/o dióxido de titanio y/o triacetin y/o citrato de tributil y/o citrato de trietil y/o trioleina y/o cera de carnauba y/o cera microcristalina y/o cera blanca y/o cera amarilla y/o xilitol y/o zein y/o carbomeros y sus derivados y/o la combinación de por lo menos dos de los anteriores, entre otros.

El agente desintegrante iii*) para la inferior se selecciona del siguiente grupo: ácido algínico y/o crospovidona y/o resinas de intercambio iónico y/o silicato de aluminio y/o silicato de magnesio y/o celulosa microcristalina y/o almidón y/o almidón glicolato sódico y/o goma de celulosa modificada y/o PVP y/o dodecil sulfato de sodio y/o almidón de maíz y/o almidón de arroz y/o la N-vinil-2-pirrolidona entrecruzada y/o sodio croscarmelosa y/o formaldehído-caseína y/o la combinación de por lo menos dos de los anteriores, entre otros.

El agente lubricante iv) se selecciona de: estearato de calcio y/o behenato de glicerilo y/o monoestearato de glicerilo y/o palmitostearato de glicerilo y/o ácido

laurico y/o leucina y/o estearato de magnesio y/o maltodextrina y/o aceite mineral y/o aceite mineral ligero y/o ácido mirístico y/o ácido palmítico y/o polietilenglicol y/o alcohol polivinílico y/o benzoato de potasio y/o cloruro de sodio y/o hialuronato de sodio y/o lauril sulfato de sodio y/o estearil fumarato de sodio y/o ácido esteárico y/o talco y/o aceite vegetal hidrogenado y/o estearato de zinc y/o la combinación de por los menos dos de los anteriores, entre otros.

El agente disolvente v) para cada capa se selecciona de: acetona y/o metanol y/o etanol y/o etanol absoluto y/o etanol 80% y/o etanol 90% y/o cloroformo y/o bencil alcohol y/o benzil benzoato y/o butilen glicol y/o aceite de castor y/o aceite de maíz y/o aceite de semilla de algodón y/o dibutil ftalato y/o dietil ftalato y/o dimetil ftalato y/o dimetil sulfoxido y/o dimetilacetamida y/o acetato de etilo y/o lactato de etilo y/o oleato de etilo y/o glicerina y/o glicofurol y/o alcohol isopropílico y/o miristato de isopropil y/o palmitato de isopropil y/o triglicéridos de cadena media y/o aceite mineral y/o aceite mineral ligero y/o octildodecanol y/o aceite de cacahuate y/o polietilen glicol y/o carbonato de propileno y/o propilenglicol y/o pirrolidona y/o aceite de cártamo y/o aceite de ajonjolí y/o aceite de soja y/o aceite de girasol y/o triacetina y/o tricaprilina y/o citrato de trietilo y/o trioleina y/o agua

y/o la combinación de por lo menos dos de estos, entre otros.

El agente para la modificación del pH se selecciona de: ácido adípico y/o ácido bórico y/o carbonato de calcio
5 y/o lactato de calcio y/o meglumina y/o fosfato de calcio
y/o ácido cítrico monohidratado y/o glicina y/o ácido
maleico y/o metionina y/o glutamato monosódico y/o citrato
de potasio y/o acetato de sodio y/o borato de sodio y/o
carbonato de sodio y/o citrato de sodio dihidratado y/o
10 hidróxido de sodio y/o fosfato de sodio dibásico y/o
fosfato de sodio monobásico, y/o la combinación de por lo
menos dos de estos, entre otros.

El agente alcalinizante se selecciona del siguiente
grupo: citrato de potasio y/o citrato de sodio y/o
15 hidróxido de sodio y/o hidróxido de potasio y/o bicarbonato
de sodio y/o carbonato de sodio y/o bicarbonato de calcio
y/o carbonato de calcio y/o bicarbonato de potasio y/o
hidrogenofosfato de disodio y/o fosfato trisódico y/o
arginina y/o talco y/o l-leucina y/o la combinación de por
20 lo menos dos de estos, entre otros.

Asimismo se describen ejemplos novedosos de
composiciones farmacéuticas que contienen la combinación
concomitante de un agente farmacéuticamente activo
corticosteroide y un agente farmacéuticamente activo
25 antiinflamatorio no esteroideo así como los excipientes

adecuados; las cuales presentan un novedoso sistema trifásico de liberación. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos:

Ejemplo 1: Composición farmacéutica con sistema trifásico de liberación.

Núcleo (liberación retardada)	
Componente	Concentración (mg)
Betametasona	0.10-10
Celulosa microcristalina	2.5-40
Lactosa	2.5-40
Metilcelulosa	10-95
Polivinilpirrolidona	1-15
Estearato de magnesio	1-10
Etanol	0.5-4
Capa inferior (liberación inmediata)	
Componente	Concentración (mg)
Aceclofenaco	10-125
Celulosa microcristalina	10-100
Lactosa	10-100
Almidón de maíz	10-100
Polivinilpirrolidona	1-50
Crospovidona	1-50
Ácido estearico	1-15
Etanol	0.5-4
Capa superior (liberación prolongada)	
Componente	Concentración (mg)
Aceclofenaco	10-125
Celulosa microcristalina	10-100
Lactosa	10-100
Almidón de maíz	10-100
Polivinilpirrolidona	1-50
Metilcelulosa	10-95
Ácido estearico	1-15
Etanol	0.5-4

Ejemplo 2: Composición farmacéutica con sistema trifásico de liberación.

Núcleo (liberación prolongada)	
Componente	Concentración (mg)
Betametasona	0.10-10
Celulosa microcristalina	2.5-40
Lactosa	2.5-40
Almidón pregelatinizado	2.5-40
Hidroxipropilmetilcelulosa	10-95
Talco	1-15
Estearato de calcio	1-10
Etanol absoluto	0.5-4
Capa inferior (liberación inmediata)	
Componente	Concentración (mg)
Aceclofenaco	10-125
Celulosa microcristalina	10-100
Lactosa	10-100
Almidón pregelatinizado	10-100
Polivinilpirrolidona	1-50
Crospovidona	1-50
Estearato de calcio	1-15
Etanol absoluto	0.5-4
Capa superior (liberación retardada)	
Componente	Concentración (mg)
Aceclofenaco	10-125
Celulosa microcristalina	10-100
Lactosa	10-100
Almidón pregelatinizado	10-100
Talco	1-50
Hidroxipropilmetilcelulosa	10-95
Estearato de calcio	1-15
Etanol absoluto	0.5-4

Además, dichas composiciones farmacéuticas con sistema trifásico de liberación se caracterizan porque presentan una humedad en polvo de entre 2.5% y 5%; una dureza de entre 6 kg y 9 kg; y una friabilidad menor a 1.

Proceso de elaboración de la unidad de administración oral sólida con sistema trifásico de liberación:

Para el núcleo:

1. Mezclar el agente farmacéuticamente activo corticosteroide, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.

5 2. Granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla.

3. Agregar y mezclar uno o más agentes poliméricos de liberación.

4. Agregar y mezclar uno o más lubricantes.

10 5. Comprimir.

Para la capa inferior:

1. Mezclar el agente farmacéuticamente activo antiinflamatorio no esteroideo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.

15 2. Granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla.

3. Agregar y mezclar uno o más agentes desintegrantes.

4. Agregar y mezclar uno o más agentes lubricantes.

Para la capa superior:

20 1. Mezclar el agente farmacéuticamente activo antiinflamatorio no esteroideo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.

2. Granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla.

3. Agregar y mezclar uno o más agentes poliméricos de liberación.

4. Agregar y mezclar uno o más agentes lubricantes.

Tableteado:

5 1. Dosificar en cada una de las tolvas el núcleo, el polvo para la capa inferior y el polvo para la capa superior.

2. Comprimir los polvos y núcleo con el púnzon adecuado.

10 Es importante señalar que esta composición farmacéutica con un sistema trifásico de liberación ofrece de manera no limitativa ventajas, tales como: un efecto farmacológico concomitante efectivo, eficaz y seguro; las dosis de los agentes farmacéuticamente activos son bajas lo
15 que evita efectos secundarios y/o colaterales al cuerpo por la administración oral de ambos.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. Composiciones farmacéuticas caracterizadas porque presentan un sistema trifásico de liberación de por lo menos un agente corticosteroide y/o al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, útiles para el
10 tratamiento del dolor corporal y/o inflamaciones de zonas afectadas.
- 15 2. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque el agente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo
15 corticosteroide es hidrocortisona y/o cortisona y/o corticosterona y/o prednisona y/o prednisolona y/o 6 α -metilprednisolona y/o tiamcinolona y/o
20 betametasona y/o dexametasona y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o polimorfos y/o
20 profármacos y/o metabolitos y/o amorfos y/o hemisolvatos de cada uno de ellos; y/o combinaciones de los mismos.
- 25 3. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 1, caracterizadas porque el agente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo

antiinflamatorio no esteroideo es aceclofenaco y/o ácido acetilsalicílico y/o ketoprofeno y/o etodolaco y/o flurbiprofeno y/o piroxicam y/o indometacina y/o ibuprofeno y/o sulindaco y/o naproxeno y/o diclofenaco y/o fenoprofeno y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o polimorfos y/o profármacos y/o metabolitos y/o amorfos y/o hemisolvatos de cada uno de ellos, y/o combinaciones de los mismos.

4. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizadas porque el agente farmacéuticamente aceptable corticosteroide es betametasona así como sus sales farmacéuticamente aceptables y/o polimorfos y/o profármacos y/o metabolitos y/o amorfos y/o hemisolvatos.

5. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 y 3, caracterizadas porque el agente farmacéuticamente aceptable antiinflamatorio no esteroideo es aceclofenaco así como sus sales farmacéuticamente aceptables y/o polimorfos y/o profármacos y/o metabolitos y/o amorfos y/o hemisolvatos.

6. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 4 y 5, caracterizadas porque el agente farmacéuticamente activo a) betametasona

presenta una concentración de 0.1 a 10 mg, y el agente farmacéuticamente activo antiinflamatorio no esteroideo b) aceclofenaco presenta una concentración de 10 a 125 mg.

- 5 7. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque la unidad de dosificación se encuentra en forma de comprimido de tres fases, pomada y/o ungüento, parche, gel tópico, inyectable intramuscular, 10 solución tópica y/o spray.
8. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas porque están formuladas en al menos una unidad de dosificación oral.
- 15 9. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque la unidad de dosificación oral es una tableta.
10. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 a 9, caracterizadas porque la 20 tableta esta compuesta por tres capas y presenta un sistema trifásico de liberación.
11. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque la tableta en su conjunto presentan un sistema 25 trifásico de liberación.

12. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque el sistema trifásico de liberación esta compuesto por al menos un núcleo ubicado espacialmente, una
5 capa inferior y una capa superior.
13. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque el núcleo presenta un sistema de liberación retardada y/o un sistema de liberación prolongada;
10 la capa inferior presenta un sistema de liberación inmediata y/o un sistema de liberación modificada; la capa superior presenta un sistema de liberación prolongada y/o retardada.
14. Las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 a 13, caracterizadas porque
15 el núcleo presenta preferentemente un sistema de liberación retardada; la capa inferior presenta un sistema de liberación inmediata; la capa superior presenta un sistema de liberación prolongada.
- 20 15. Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el núcleo comprende uno o más excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables, seleccionados de al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o
25 al menos un polímero de liberación y/o al menos un

lubricante y/o al menos un disolvente y/o al menos un modificador de pH y/o al menos un alcalinizante.

16. Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada porque la capa inferior comprende uno o más excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables, seleccionados de al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un desintegrante y/o al menos un lubricante y/o al menos un disolvente y/o al menos un modificador de pH y/o al menos un alcalinizante.

17. Composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada porque la capa superior comprende uno o más excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables, seleccionados de al menos un diluyente y/o al menos un aglutinante y/o al menos un polímero de liberación y/o al menos un lubricante y/o al menos un disolvente y/o al menos un modificador de pH y/o al menos un alcalinizante.

18. Un procedimiento para la elaboración de las composiciones farmacéuticas de conformidad con las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende las etapas de producción siguientes:

a) Núcleo:

i) Mezclar el agente farmacéuticamente activo corticosteroide, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.

5 ii) Granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla.

iii) Agregar y mezclar uno o más agentes poliméricos de liberación.

iv) Agregar y mezclar uno o más lubricantes.

10 V) Comprimir el polvo en punzón adecuado.

b) Capa inferior

i) Mezclar el agente farmacéuticamente activo antiinflamatorio no esteroideo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.

15 ii) Granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla.

iii) Agregar y mezclar uno o más agentes desintegrantes.

20 iv) Agregar y mezclar uno o más agentes lubricantes.

c) Capa superior:

i) Mezclar el agente farmacéuticamente activo antiinflamatorio no esteroideo, uno o más diluyentes y uno o más aglutinantes.

25

ii) Granular la mezcla anterior con uno o más disolventes, tamizar, secar y tamizar por malla.

iii) Agregar y mezclar uno o más agentes poliméricos de liberación.

iv) Agregar y mezclar uno o más agentes lubricantes.

d) Tableteado del núcleo a y polvos b y c

i) Dosificar en cada una de las tolvas el núcleo, el polvo para la capa inferior y el polvo para la capa superior.

ii) Comprimir los polvos y núcleo en un punzón adecuado.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/MX2014/000117

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, MEDLINE, EMBASE, 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.
A	WO 0024388 A2 (FALK PHARMA GMBH) 04/05/2000, claims 1-8; examples 4-6.	1-18
A	US 6423697 B1 (FRIEDMAN MARK) 23/07/2002, claims; example 2.	1-18
A	US 2008187586 A1 (SKRTIC STANKO et al.) 07/08/2008, examples 4, 5.	1-18
A	EP 2583674 A2 (KOREA UNITED PHARM INC) 24/04/2013, examples.	1-18

☐ 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
21/11/2014

Date of mailing of the international search report
(25/11/2014)

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/MX2014/000117

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO0024388 A2	04.05.2000	DE19849737 A1	04.05.2000
-----	-----	-----	-----
US6423697 B1	23.07.2002	US6139861 A	31.10.2000
-----	-----	-----	-----
US2008187586 A1	07.08.2008	US2014242167 A1	28.08.2014
		IL178776 A	31.10.2013
		US2013129823 A1	23.05.2013
		SG188081 A1	28.03.2013
		CN103006592 A	03.04.2013
		JP2012236846 A	06.12.2012
		US8425937 B2	23.04.2013
		ZA200609680 A	27.08.2008
		MXPA06012011 A	16.04.2007
		NZ585340 A	27.04.2012
		JP2007533698 A	22.11.2007
		JP5149618B B2	20.02.2013
		WO2005102271 A2	03.11.2005
		WO2005102271 A3	03.08.2006
		EP1744730 A2	24.01.2007
		CN1942176 A	04.04.2007
		CN1942176B B	18.09.2013
		CA2564000 A1	03.11.2005
		CA2564000 C	02.07.2013
		BRPI0510044 A	16.10.2007
		AU2005235370 A1	03.11.2005
		AU2005235370B B2	09.06.2011
-----	-----	-----	-----
EP2583674 A2	24.04.2013	RU2012150409 A	20.07.2014
		WO2011152652 A2	08.12.2011
		WO2011152652 A3	08.03.2012
		CN102917696 A	06.02.2013
		KR20110132170 A	07.12.2011
		KR101234254B B1	18.02.2013
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2014/000117

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/57 (2006.01)
A61K31/196 (2006.01)
A61K9/22 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/MX2014/000117

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, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 0024388 A2 (FALK PHARMA GMBH) 04/05/2000, reivindicaciones 1-8; ejemplos 4-6.	1-18
A	US 6423697 B1 (FRIEDMAN MARK) 23/07/2002, reivindicaciones; ejemplo 2.	1-18
A	US 2008187586 A1 (SKRTIC STANKO et al.) 07/08/2008, ejemplos 4, 5.	1-18
A	EP 2583674 A2 (KOREA UNITED PHARM INC) 24/04/2013, ejemplos.	1-18

☐ 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.
21/11/2014

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
25 de noviembre de 2014 (25/11/2014)

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

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/MX2014/000117

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO0024388 A2	04.05.2000	DE19849737 A1	04.05.2000
-----	-----	-----	-----
US6423697 B1	23.07.2002	US6139861 A	31.10.2000
-----	-----	-----	-----
US2008187586 A1	07.08.2008	US2014242167 A1	28.08.2014
		IL178776 A	31.10.2013
		US2013129823 A1	23.05.2013
		SG188081 A1	28.03.2013
		CN103006592 A	03.04.2013
		JP2012236846 A	06.12.2012
		US8425937 B2	23.04.2013
		ZA200609680 A	27.08.2008
		MXPA06012011 A	16.04.2007
		NZ585340 A	27.04.2012
		JP2007533698 A	22.11.2007
		JP5149618B B2	20.02.2013
		WO2005102271 A2	03.11.2005
		WO2005102271 A3	03.08.2006
		EP1744730 A2	24.01.2007
		CN1942176 A	04.04.2007
		CN1942176B B	18.09.2013
		CA2564000 A1	03.11.2005
		CA2564000 C	02.07.2013
		BRPI0510044 A	16.10.2007
		AU2005235370 A1	03.11.2005
		AU2005235370B B2	09.06.2011
-----	-----	-----	-----
EP2583674 A2	24.04.2013	RU2012150409 A	20.07.2014
		WO2011152652 A2	08.12.2011
		WO2011152652 A3	08.03.2012
		CN102917696 A	06.02.2013
		KR20110132170 A	07.12.2011
		KR101234254B B1	18.02.2013
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/57 (2006.01)
A61K31/196 (2006.01)
A61K9/22 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)