

(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 2015/016697 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/407 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2014/000116

(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/2013/008993
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, Sahuayo, Michoacán
59000 (MX).

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

(74) Mandatarios: LABASTIDA LÓPEZ, Carlos et al.; Calle
45, No. 11, Col. Ignacio Zaragoza, Mexico, D.F. 15000
(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))

(54) Title: THREE-PHASE SYSTEM FOR MODIFIED RELEASE OF A NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY

(54) Título : SISTEMA DE LIBERACIÓN MODIFICADA EN TRES FASES DE UN ANTI INFLAMATORIO NO ESTEROIDEO

(57) Abstract: The present invention relates to a novel pharmaceutical composition in solid form comprising a non-steroidal antiinflammatory and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof, which consists of a tablet comprising a three-phase system for modified release, which phases are: a) a delayed-release core characterized in that it is located at the centre of the composition; b) a lower, immediate-release layer, characterized in that it totally and/or partially covers the core; and c) an upper, extended-release layer, characterized in that it totally and/or partially covers the core. Said composition is administered orally and used in the treatment of slight to moderate pain caused by cephalalgia, myalgia, arthralgia, ocular pain, photophobia, a burning sensation secondary to ocular surgery, post-operative pain, neuropathic pain, inflammation, *inter alia*.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una novedosa composición farmacéutica en forma sólida de un antiinflamatorio no esteroideo y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, la cual consiste en una tableta que comprende un sistema de liberación modificada en tres fases las cuales son: a) un núcleo de liberación retardada que se caracteriza por localizarse en el centro de la composición; b) una capa inferior de liberación inmediata, la cual se caracteriza por cubrir total y/o parcialmente al núcleo; y c) una capa superior de liberación prolongada, la cual se caracteriza por cubrir total y/o parcialmente al núcleo. Dicha composición es de administración oral y se utiliza en el tratamiento del dolor leve a moderado ocasionado por cefalea, mialgia, altralgia, dolor ocular, fotofobia, sensación de quemazón secundaria a cirugía ocular, dolor post-operatorio, dolor neuropático, inflamación, entre otros.



WO 2015/016697 A1

SISTEMA DE LIBERACIÓN MODIFICADA EN TRES FASES DE UN
ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma sólida de administración oral la cual comprende un sistema de liberación modificada de un antiinflamatorio no esteroideo y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que consiste en tres fases: a) al menos un núcleo centríco de liberación retardada; b) una capa inferior de liberación inmediata; y c) una capa superior de liberación prolongada; dicha composición es útil para la prevención y/o tratamiento del dolor como la altralgia, mialgia, dolor ocular, fotofobia, sensación de quemazón secundarios a cirugía ocular, dolor post-operatorio, dolor neuropático, inflamación, cefalea, entre otros.

20

ANTECEDENTES

De acuerdo a la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, se define como una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial. La percepción del dolor consta de un

25

sistema neuronal sensitivo (nociceptores) y unas vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares; sin embargo, la nocicepción puede estar influida por otros factores, por ejemplo psicológicos (Puebla F, 5 2005).

Para el tratamiento farmacológico del dolor, se tienen en cuenta tres categorías de medicamentos: Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), Analgésicos opioides y Analgésicos adyuvantes.

10 Los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs): Son considerados en el tratamiento inicial y son adecuados para dolores leves y moderados. Los AINEs, cuando se usan para el tratamiento del dolor moderado y severo secundario a cirugía por tener propiedades para ahorrar la dosis de
15 opioides reducen los efectos relacionados con el uso de los mismos. Antes de usar los AINEs se debe considerar hacer pruebas hematológicas, gastrointestinales y renales. Dentro de los AINEs se encuentran: aspirina, sulindaco, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, ibuprofeno,
20 indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, ácido mefenámico, naproxeno, acetaminofén, los inhibidores de la COX 2, entre otros.

Los analgésicos opioides: se emplean para el tratamiento del dolor moderado a severo de diversas
25 etiologías. Si el dolor no se controla adecuadamente con

AINEs, o el dolor es moderado a severo, un opioide apropiado debe ser adicionado al tratamiento con AINEs. Se debe dosificar gradualmente con opioides de acción corta en principio, antes de pensar en preparaciones de liberación sostenida. Dentro de estos se encuentran la morfina, meperidina, ketamina, hidromorfina, oxicodona, metadona, levorfanol, fentanil, codeína, nalbufina, tramadol, entre otros.

Los analgésicos adyuvantes: se utilizan para complementar el tratamiento con AINEs y opioides, no se deben usar solos en el tratamiento del dolor agudo. Reducen los requerimientos de dosis de opioides y AINEs y agilizan la recuperación. Entre los analgésicos adyuvantes se pueden citar los siguientes: los antidepresivos tricíclicos, los antihistamínicos, las benzodiacepinas, la cafeína, la dextroanfetamina y la clonidina (Gutiérrez A, 2007).

El ketorolaco pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), dentro de la subclasificación de arilpropiónicos. El ketorolaco comparte las siguientes características estructurales con los fármacos de su tipo. 1) grupo de ácido carboxílico el cual se une al sitio de acción, 2) grupo fenilo y 3) estructura plana conformada por un nitrógeno que le confiere estabilidad en la unión a la ciclooxigenasa (COX), complejo enzimático sobre la que actúa, como el resto de los AINEs.

La ciclooxigenasa es una enzima que cuenta con dos isoformas diferentes (COX-1 y COX-2) y es responsable de sintetizar prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. Los tejidos en los que cada isoforma se expresa son diferentes: la COX-1 forma parte constitutiva de la mayoría de las células en el organismo, entre las que se destacan las células parietales, cardíacas, renales y epiteliales y tiene como finalidad sintetizar PG protectoras de la mucosa gástrica, de la homeostasis electrolítica en casos de hipovolemia, PG involucradas en la vasodilatación y las facilitadoras de agregación plaquetaria. Por otro lado COX-2 además de ser constitutiva en menor cantidad, también es inducida por los procesos inflamatorios, ya que además de la síntesis de prostaglandinas, es catalizadora de la producción de prostaciclina y tromboxanos responsables de la regulación vasoconstricción/vasodilatación, fibrinólisis, sensibilización de receptores nociceptivos periféricos y otros eventos que ocurren durante la inflamación. El ketorolaco, al no ser selectivo para alguna de las isoformas, inhibe tanto la formación de PGs pro-inflamatorias y PGs en nociceptores periféricos (antiinflamación y analgesia: efectos farmacológicos deseados) como la producción de PG "protectoras" provenientes de COX-1. Este fenómeno explica muchos de los

efectos adversos secundarios a la administración del ketorolaco (Zavaleta M. 2007).

El ketorolaco trometamina se absorbe rápidamente y completamente por vía oral y parenteral. Su efecto analgésico aparece en la primera media hora de su administración intramuscular, alcanza su grado máximo a las 1-2 horas y se mantiene durante 4-6 horas. La máxima concentración plasmática es de 2.2 $\mu\text{g/mL}$, tras su administración intramuscular, aparece a los 50 minutos después de una dosificación única de 30 mg y a los 5.4 minutos de su administración intravenosa y 3 horas después de la administración oral, ya sea en tabletas o cápsulas (Ficha técnica, Barcelona 2008).

En cuanto a su distribución, ketorolaco se une a proteínas plasmáticas en un 99%, sin embargo esta unión es débil, por lo que el uso concomitante de cualquier otro AINE puede desplazar al ketorolaco, incrementando la concentración plasmática de fármaco libre y potenciando los efectos adversos gastrointestinales. Una vez que el ketorolaco ha alcanzado el torrente sanguíneo, el fármaco se metaboliza vía hepática derivando en metabolitos inactivos, por conjugación en su mayoría (21%).

La eliminación de ketorolaco es renal, y es excretado ya sea como el fármaco sin cambio (60.2%), como un

metabolito conjugado (21.9%) o bien hidroxilado (11.5%) (Zavaleta M. 2007).

En el estado de la técnica se encontraron patentes que tratan sobre composiciones de uso sublingual con una
5 concentración de 10% a 15% de la composición (US7879901); un núcleo, una capa de principio activo, una capa protectora y una cubierta entérica (JP2004035535); formas de administración sublingual con una cantidad de principio activo de 30% a 50% en peso (MX9606354); composiciones en
10 forma de cuerpo fluido, una matriz de disolución rápida y micropartículas bioadheridas de liberación gradual (EP0251680); microesferas inertes recubiertas de ketorolaco, que puede ser recubierta con una o varias capas para mejorar su estética, desempeño, estabilidad o sabor
15 (MX296317); tableta cronoterapéutica con forma rectangular donde el núcleo esta comprimido por al menos dos capas superpuestas y una capa de retardo (US20040137062); entre otras.

20

OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica de al menos un antiinflamatorio no esteroideo y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, la
25 cual comprende un sistema de liberación triple que se

caracteriza por tener tres fases las cuales son: a) un núcleo céntrico de liberación retardada; b) una capa inferior de liberación inmediata; y c) una capa superior de liberación prolongada; donde dicha composición es útil en el tratamiento del dolor, altralgia, mialgia, dolor ocular, 5 fotofobia, sensación de quemazón secundaria a cirugía ocular, dolor post-operatorio, dolor neuropático, inflamación, cefalea, entre otros.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una novedosa composición farmacéutica en forma sólida la cual contiene un antiinflamatorio no esteroideo el cual es ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables; y se caracteriza por 15 poseer un sistema de liberación triple el cual consiste de tres fases las cuales son: a) al menos un núcleo céntrico de liberación retardada el cual contiene ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizado por ser de 20 liberación retardada además de tener la cualidad de localizarse en el centro de la composición; b) una capa inferior con ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente 25 aceptables, caracterizado por ser de liberación inmediata;

y c) al menos una capa superior con ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que se caracteriza por ser de liberación prolongada. La presente composición es útil en el tratamiento del dolor, altralgia, mialgia, dolor 5 ocular, fotofobia, sensación de quemazón secundaria a cirugía ocular, dolor post-operatorio, dolor neuropático, inflamación, cefalea, entre otros trastornos relacionados.

En la composición descrita en la presente invención se utiliza de manera preferente al antiinflamatorio no 10 esteroideo ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en un rango de 2 mg a 100 mg, y más preferentemente en un rango de 10 mg a 50 mg.

El núcleo céntrico de liberación retardada comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables 15 seleccionados de diluyentes y/o modificadores de la liberación y/o aglutinantes y/o lubricantes y/o solventes, entre otros.

El diluyente contenido en el núcleo céntrico de liberación retardada se selecciona del siguiente grupo: 20 lactato de calcio y/o lactosa y/o celulosa microcristalina y/o carboximetilcelulosa de sodio y/o polidextrosa y/o sorbitol y/o almidón de maíz y sus derivados y/o sucrosa y/o talco y/o trehalosa y/o povidona y/o combinaciones de los mismos.

Los modificadores de la liberación contenidos en el núcleo céntrico de liberación retardada se seleccionan del siguiente grupo: pueden ser goma arábica y/o acetiltributil citrato y/o agar y/o manitol y/o metilcelulosa y/o metilcelulosa metolosa y/o pectina y/o policarbofil y/o derivados de metacrilatos y/o combinaciones de los mismos.

Los aglutinantes utilizados en el núcleo céntrico de liberación retardada se selecciona del siguiente grupo: ácido algínico y/o carbonato de calcio y/o lactato de calcio y/o carbopol y/o carboximetilcelulosa de calcio y/o ceratonia y/o chitosan y/o copovidona y/o dextrosa y/o etilcelulosa y/o goma guar y/o hidroxietilmetilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa y/o hipromelosa y/o lactosa anhidra y/o alginato de sodio y/o polivinilpirrolidona y/o almidón y/o sucrosa y/o combinaciones de los mismos.

Los lubricantes utilizados en el núcleo céntrico de liberación retardada se selecciona del siguiente grupo: fosfato de calcio y/o estearato de calcio y/o aceite de castor hidrogenado y/o behenato de glicerilo y/o monoestearato de glicerilo y/o ácido laurico y/o leucina y/o estearato de magnesio y/o ácido mirístico y/o polietilenglicol y/o alcohol polivinílico y/o hialuronato de sodio y/o laurilsulfato de sodio y/o estearilfumarato de sodio y/o ácido esteárico y/o talco y/o aceite vegetal hidrogenado y/o combinaciones de los mismos.

Los solventes pueden ser polares y/o no polares utilizados para la fabricación del núcleo céntrico de liberación retardada se seleccionan del siguiente grupo: acetona y/o etanol y/o agua y/o alcohol bencílico y/o
5 combinaciones de los mismos.

El núcleo céntrico de liberación retardada se caracteriza porque puede contener de manera opcional al menos un recubrimiento de una capa sensorial que comprende al menos un edulcorante; y/o saborizante (picante,
10 salado, dulce, amargo); y/o colorante; y/o agentes efervescentes; y/o un polímero de recubrimiento como pueden ser derivados de celulosa y/o derivados del ácido metacrílico; y/o al menos un plastificante como pueden ser:
15 y/o al menos un solvente (agua y/o alcohol) y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La capa inferior de liberación inmediata comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de diluyentes y/o desintegrantes y/o
20 aglutinantes y/o lubricantes y/o solventes, entre otros.

El diluyente contenido en la capa inferior de liberación inmediata se selecciona del siguiente grupo: lactato de calcio y/o lactosa y/o celulosa microcristalina y/o carboximetilcelulosa de sodio y/o polidextrosa y/o

sorbitol y/o almidón de maíz y/o sucrosa y/o talco y/o trehalosa y/o povidona y/o combinaciones de los mismos.

El desintegrante contenido en la capa inferior de liberación inmediata se selecciona del siguiente grupo:

5 ácido alginico y/o alginato de calcio y/o carboximetilcelulosa y/o celulosa microcristalina y/o silica y/o almidón de maíz y/o croscarmelosa y/o crospovidona y/o hidroxipropilcelulosa y/o povidona y/o combinaciones de los mismos.

10 Los aglutinantes contenidos en la capa inferior de liberación inmediata se seleccionan del siguiente grupo:

ácido alginico y/o carbonato de calcio y/o lactato de calcio y/o carbopol y/o carboximetilcelulosa de calcio y/o ceratonia y/o chitosan y/o copovidona y/o dextrosa y/o 15 etilcelulosa y/o goma guar y/o hidroxietilmetilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa y/o hipromelosa y/o lactosa anhidra y/o alginato de sodio y/o polivinilpirrolidona y/o almidón y/o sucrosa y/o combinaciones de los mismos.

Los lubricantes contenidos en la capa inferior de liberación inmediata se seleccionan del siguiente grupo:

20 fosfato de calcio y/o estearato de calcio y/o aceite de castor hidrogenado y/o behenato de glicerilo y/o monoestearato de glicerilo y/o ácido laurico y/o leucina y/o estearato de magnesio y/o ácido mirístico y/o 25 polietilenglicol y/o alcohol polivinílico y/o hialuronato

de sodio y/o laurilsulfato de sodio y/o estearilfumarato de sodio y/o ácido esteárico y/o talco y/o aceite vegetal hidrogenado y/o combinaciones de los mismos.

Los solventes pueden ser polares y/o no polares
5 utilizados para la fabricación de la capa inferior de liberación inmediata se seleccionan del siguiente grupo: acetona y/o etanol y/o agua y/o alcohol bencílico y/o combinaciones de los mismos.

La capa superior de liberación prolongada comprende
10 uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de diluyentes y/o agente modificador de la liberación y/o aglutinantes y/o lubricantes y/o solventes, entre otros.

El diluyente utilizado en la capa superior de
15 liberación prolongada se selecciona del siguiente grupo: lactato de calcio y/o lactosa y/o celulosa microcristalina y/o carboximetilcelulosa de sodio y/o polidextrosa y/o sorbitol y/o almidón de maíz y/o sucrosa y/o talco y/o trehalosa y/o povidona y/o combinaciones de los mismos.

20 Los agentes modificadores de la liberación utilizado en la capa superior de liberación prolongada se seleccionan del siguiente grupo: goma arábiga y/o acetiltributil citrato y/o agar y/o manitol y/o metilcelulosa y/o metilcelulosa metolosa y/o pectina y/o policarbofil y/o
25 combinaciones de los mismos.

Los aglutinantes utilizados en la capa superior de liberación prolongada se seleccionan del siguiente grupo: ácido alginico y/o carbonato de calcio y/o lactato de calcio y/o carbopol y/o carboximetilcelulosa de calcio y/o
5 ceratonia y/o chitosan y/o copovidona y/o dextrosa y/o etilcelulosa y/o goma guar y/o hidroxietilmetilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa y/o hipromelosa y/o lactosa anhidra y/o alginato de sodio y/o polivinilpirrolidona y/o almidón y/o sucrosa y/o combinaciones de los mismos.

10 Los lubricantes utilizados en la capa superior de liberación prolongada se seleccionan del siguiente grupo: fosfato de calcio y/o estearato de calcio y/o aceite de castor hidrogenado y/o behenato de glicerilo y/o monoestearato de glicerilo y/o ácido laurico y/o leucina
15 y/o estearato de magnesio y/o ácido mirístico y/o polietilenglicol y/o alcohol polivinílico y/o hialuronato de sodio y/o laurilsulfato de sodio y/o estearilfumarato de sodio y/o ácido esteárico y/o talco y/o aceite vegetal hidrogenado y/o combinaciones de los mismos:

20 Los solventes utilizados en la capa superior de liberación prolongada se seleccionan de acetona y/o etanol y/o agua y/o alcohol benzílico y/o mezclas de los mismos.

Con el sistema de liberación de la composición descrita en esta invención se disminuyen el número de
25 administraciones del ketorolaco y/o sus sales

farmacéuticamente aceptables, y se aumenta la duración del efecto analgésico y antiinflamatorio en los pacientes, reduciendo así el olvido de la toma oportuna del medicamento.

5 El método de preparación de la composición de manera general tiene los siguientes pasos de acuerdo a cada fase.

Fase 1:

a) Mezclar el principio activo, el o los diluyentes y el o los aglutinantes.

10 b) La mezcla obtenida en el paso a) se granula con el solvente, se procede a tamizar, y sigue un proceso de secado para después volver a tamizarse.

c) Al granulado obtenido en el paso b) se le adiciona el agente modificador de la liberación y se mezcla.

15 d) A la mezcla obtenida en el paso c) se le adiciona el lubricante y se mezcla.

e) Se procede a comprimir la mezcla obtenida en el paso d) para obtener lo que será la primera fase.

f) De manera opcional, se aplica un recubrimiento.

20 Fase 2:

a) Mezclar el principio activo, el o los diluyentes y el o los aglutinantes.

b) A la mezcla anterior adicionar etanol y granular, después de obtenido el gránulo, secar y tamizar.

c) Adicionar al granulado obtenido en b) el agente desintegrante y mezclar.

d) Agregar el agente lubricante a la mezcla obtenida en c) y mezclar.

5 Fase 3:

a) Mezclar el principio activo, el o los diluyentes y el o los aglutinates.

b) A la mezcla obtenida adicionar alcohol y granular, proceder a secar y tamizar.

10 c) Adicionar el agente modificador de la liberación y mezclar.

d) Agregar el lubricante y mezclar.

15 Para obtener la composición farmacéutica se adiciona a la tableteadora el núcleo obtenido en la fase 1 y se procede a comprimir junto con la fase 2 y la fase 3.

De manera ejemplificativa más no limitativa se mencionan las siguientes formulaciones:

Ejemplo 1.

Núcleo de liberación retardada	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	2-30 mg
Celulosa microcristalina	10-20 mg
Lactosa	10-20 mg
Metolose	20-60 mg
Polivinilpirrolidona	1-20 mg
Estearato de magnesio	0.1-10 mg
Etanol	0.1-10 mg

Capa inferior de liberación inmediata	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	2-30 mg
Celulosa microcristalina	15-40 mg
Lactosa	12-35 mg
Almidón	5-30 mg
Polivinilpirrolidona	1-15 mg
Crospovidona	2-19 mg
Ácido esteárico	0.1-8 mg
Etanol	0.1-6.5 mg
Capa superior de liberación prolongada	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	5-30 mg
Celulosa microcristalina	3-17 mg
Lactosa	3-18 mg
Almidón	6-18 mg
Polivnilpirrolidona	5-15 mg
Metolose	15-40 mg
Ácido esteárico	0.1-10 mg
Etanol	0.1-10 mg

Ejemplo 2.

Núcleo de liberación retardada	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	2-30 mg
Carboximetilcelulosa	10-20 mg
sorbitol	10-20 mg
Goma arábica	20-60 mg
Carbopol	1-20 mg
Estearato de magnesio	0.1-10 mg
Etanol-acetona	0.1-10 mg
Capa inferior de liberación inmediata	
Componente	Cantidad
Principio activo	2-30 mg
Carboximetilcelulosa	15-40 mg
Almidón de maíz	12-44 mg
Povidona	5-30 mg
Hipromelosa	1-15 mg
Croscarmelosa	2-19 mg
Fosfato de calcio	0.1-8 mg
Etanol-acetona	0.1-6.5 mg
Capa superior de liberación prolongada	
Componente	Cantidad
Principio activo	5-30 mg
Carboximetilcelulosa	3-17 mg

Almidón de maíz	3-18 mg
Povidona	6-18 mg
Hipromelosa	5-15 mg
Croscarmelosa	15-40 mg
Fosfato de calcio	0.1-10 mg
Etanol-acetona	0.1-10 mg

Ejemplo 3.

Núcleo de liberación retardada	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	2-30 mg
Celulosa microcristalina	10-20 mg
Lactosa	10-20 mg
Metolose	20-60 mg
Polivinilpirrolidona	1-20 mg
Estearato de magnesio	0.1-10 mg
Etanol	0.1-10 mg
Capa sensorial	
Componente	Cantidad
Hidroxipropilmetilcelulosa	2-30 mg
Trietilcitrate	1-10 mg
Saborizante	1-15 mg
Agua	5-20 mg
Etanol	5-20 mg
Capa inferior de liberación inmediata	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	2-30 mg
Celulosa microcristalina	15-40 mg
Lactosa	12-35 mg
Almidón	5-30 mg
Polivinilpirrolidona	1-15 mg
Crospovidona	2-19 mg
Ácido esteárico	0.1-8 mg
Etanol	0.1-6.5 mg
Capa superior de liberación prolongada	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	5-30 mg
Celulosa microcristalina	3-17 mg
Lactosa	3-18 mg
Almidón	6-18 mg
Polivinilpirrolidona	5-15 mg
Metolose	15-40 mg
Ácido esteárico	0.1-10 mg
Etanol	0.1-10 mg

Ejemplo 4.

Núcleo de liberación retardada	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	2-30 mg
Celulosa microcristalina	10-20 mg
Lactosa	10-20 mg
Metolose	20-60 mg
Polivinilpirrolidona	1-20 mg
Estearato de magnesio	0.1-10 mg
Etanol	0.1-10 mg
Capa sensorial	
Componente	Cantidad
Hidroxipropilmetilcelulosa	2-30 mg
Polietilenglicol	1-10 mg
Saborizante	1-15 mg
Agua	5-20 mg
Etanol	5-20 mg
Capa inferior de liberación inmediata	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	2-30 mg
Celulosa microcristalina	15-40 mg
Lactosa	12-35 mg
Almidón	5-30 mg
Polivinilpirrolidona	1-15 mg
Crospovidona	2-19 mg
Ácido esteárico	0.1-8 mg
Etanol	0.1-6.5 mg
Capa superior de liberación prolongada	
Componente	Cantidad
Ketorolaco trometamina	5-30 mg
Celulosa microcristalina	3-17 mg
Lactosa	3-18 mg
Almidón	6-18 mg
Polivnilpirrolidona	5-15 mg
Metolose	15-40 mg
Ácido esteárico	0.1-10 mg
Etanol	0.1-10 mg

REIVINDICACIONES

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

- 5 1. Una composición farmacéutica sólida que contiene como principio activo un antiinflamatorio no esteroideo el cual es ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables; caracterizado por poseer un sistema de liberación triple el cual consiste de tres fases las
- 10 cuales son: a) al menos un núcleo céntrico de liberación retardada el cual contiene ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; b) una capa inferior de liberación inmediata con ketorolaco y/o
- 15 sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y c) al menos una capa superior de liberación prolongada con ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada una de las fases que componen a la composición contienen ketorolaco trometamina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque el antiinflamatorio no esteroideo se encuentra en una concentración de 2 mg a 100 mg y más preferentemente de 10 mg a 50 mg.
5
4. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende un sistema de liberación modificado el cual consiste en una primera fase de liberación retardada, una segunda fase de liberación inmediata y una tercera fase de liberación prolongada.
10
5. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, donde la fase a) comprende un núcleo céntrico de ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable el cual se caracteriza por ser de liberación retardada.
15
6. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 y 5, donde el núcleo se localiza en el centro de la composición.
20
7. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la fase b) de la composición comprende una capa inferior es de liberación inmediata la cual contiene ketorolaco y/o

sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque la capa inferior puede cubrir totalmente al núcleo y/o parcialmente y/o no contener al núcleo.

9. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, donde la fase c) consiste de una capa superior de liberación prolongada que contiene ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 y 9, donde la capa superior puede cubrir totalmente al núcleo y/o parcialmente y/o no contener al núcleo.

11. Una composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 10, donde los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser seleccionados de: aglutinantes y/o desintegrantes y/o diluyentes y/o lubricantes y/o agentes modificadores de la liberación y/o agentes estabilizadores y/o solventes y/o agentes de superficie y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Una composición farmacéutica sólida que contiene como principio activo un antiinflamatorio no esteroideo el

cual es ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables; caracterizado por poseer un sistema de liberación triple el cual consiste de tres fases las cuales son: a) al menos un núcleo céntrico de liberación retardada el cual comprende ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o al menos una capa sensorial; b) una capa inferior de liberación inmediata con ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y c) al menos una capa superior de liberación prolongada con ketorolaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la capa sensorial comprende al menos un edulcorante y/o saborizante y/o colorante y/o agente efervescente y/o un polímero de recubrimiento y/o plastificante y/o solvente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque la capa sensorial tal que permita la interacción del paciente con el sistema para la ingestión de la composición.

15. Uso de la composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 1 a 15, para el tratamiento del dolor leve a moderado el cual puede ser altralgia, mialgia, dolor ocular, fotofobia, sensación de quemazón secundaria a cirugía ocular, dolor post-operatorio, dolor neuropático, inflamación y/o cefalea.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2014/000116

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101756938 A (SHANDONG XINSHIDAI PHARMACEUTI SHANDONG NEW AGE PHARMACEUTICAL CO LTD) 30/06/2010, (abstract). [on line][retrieved the 05.11.2014]. Retrieved from: EPOQUE WPI Database; DW201059; n° acceso 2010-J98670.	1-15
A	TW I232760B B (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 21/05/2005, (abstract). [on line][retrieved the 05.11.2014]. Retrieved from: EPOQUE WPI Database; DW200647; n° acceso 2006-460672.	1-15
A	US 2006127478 A1 (ZERBE HORST G et al.) 15/06/2006, figure 1; claims.	1-15
A	US 2006240107 A1 (LENAERTS VINCENT et al.) 26/10/2006, paragraphs [0009], [0029]; claims.	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
13/11/2014

Date of mailing of the international search report
(14/11/2014)

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/MX2014/000116

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 2008026054 A1 (SESHA RAMESH) 31/01/2008, claims.	1-15
A	WO 2010138441 A1 (APTAPHARMA INC et al.) 02/12/2010, examples 7, 8, 10; claims.	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2014/000116

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy.
The search was carried out on the basis of the possible effects of the composition.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/MX2014/000116

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN101756938 A	30.06.2010	CN101756938B B	18.05.2011
-----	-----	-----	-----
TWI232760B B	21.05.2005	NONE	
-----	-----	-----	-----
US2006127478 A1	15.06.2006	WO2004064815 A1	05.08.2004
		WO2004064815 A8	30.09.2004
		CA2554012 A1	05.08.2004
-----	-----	-----	-----
US2006240107 A1	26.10.2006	UA86929 C2	10.06.2009
		IL168113 A	30.04.2013
		JP2011153154 A	11.08.2011
		JP4897930B B2	14.03.2012
		HK1101355 A1	16.09.2011
		HK1086475 A1	28.11.2008
		NO20052515 A	25.05.2005
		ZA200504216 A	30.08.2006
		MXPA05004412 A	23.11.2005
		MXPA05004410 A	23.11.2005
		ECSP055748 A	11.08.2005
		US2007003618 A1	04.01.2007
		US2009047345 A9	19.02.2009
		US2010151022 A9	17.06.2010
		ZA200504215 A	27.09.2006
		SI1558935T T1	31.12.2008
		SI1594460T T1	31.08.2008
		RU2333745 C2	27.01.2006
		RU2005115883 A	27.01.2006
		PT1558935E E	16.10.2008
		NZ539870 A	30.11.2007
		NZ539869 A	28.09.2007
		KR20050088281 A	05.09.2005
		KR101120729B B1	23.04.2012
		JP2006507276 A	02.03.2006
		ES2305567T T3	01.11.2008
		ES2310686T T3	16.01.2009
		EP1594460 A2	16.11.2005
		EP1594460 B1	26.03.2008
		EP1558935 A2	03.08.2005
		EP1558935 B1	09.07.2008
		DK1594460T T3	28.07.2008
		DK1558935T T3	17.11.2008
		DE60320039T T2	14.05.2009
		CN1942175 A	04.04.2007
		CN1942175B B	26.05.2010
		CN1708288 A	14.12.2005
		CN100389752C C	28.05.2008
		WO2004038428 A2	06.05.2004
		WO2004038428 A3	09.06.2005
		CA2503361 A1	06.05.2004
		CA2503361 C	28.02.2012
		BR0315659 A	20.09.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/MX2014/000116

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		BR0315657 A	13.09.2005
		AU2003275854 A1	13.05.2004
		AU2003275854B B2	11.09.2008
		AT390128T T	15.04.2008
		AT400819T T	15.07.2008
		AR045973 A1	23.11.2005
		MY142195 A	15.10.2010
		TWI319713B B	21.01.2010
		TWI332848B B	11.11.2010
----- US2008026054 A1 -----	----- 31.01.2008 -----	----- US2008031950 A1 -----	----- 07.02.2008 -----
----- WO2010138441 A1 -----	----- 02.12.2010 -----	----- US2012064159 A1 -----	----- 15.03.2012 -----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2014/000116

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/407 (2006.01)

A61K9/24 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/MX2014/000116

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	CN 101756938 A (SHANDONG XINSHIDAI PHARMACEUTI SHANDONG NEW AGE PHARMACEUTICAL CO LTD) 30/06/2010, (resumen). [en línea][recuperado el 05.11.2014]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW201059; nº acceso 2010-J98670.	1-15
A	TW I232760B B (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 21/05/2005, (resumen). [en línea][recuperado el 05.11.2014]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW200647; nº acceso 2006-460672.	1-15
A	US 2006127478 A1 (ZERBE HORST G et al.) 15/06/2006, Figura 1; reivindicaciones.	1-15
A	US 2006240107 A1 (LENAERTS VINCENT et al.) 26/10/2006, párrafos [0009], [0029]; reivindicaciones.	1-15

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"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).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"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.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"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.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
13/11/2014

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
14 de noviembre de 2014 (14/11/2014)

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

Solicitud internacional n°

PCT/MX2014/000116

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	US 2008026054 A1 (SESHA RAMESH) 31/01/2008, reivindicaciones.	1-15
A	WO 2010138441 A1 (APTAPHARMA INC et al.) 02/12/2010, ejemplos 7, 8, 10; reivindicaciones.	1-15

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

1. Las reivindicaciones n°s: **15** se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

La reivindicación 15 se refiere a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. La búsqueda se ha realizado en base a los posibles efectos de la composición.

2. Las reivindicaciones n°s: se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. Las reivindicaciones n°s: son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la protesta

- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/MX2014/000116

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
CN101756938 A	30.06.2010	CN101756938B B	18.05.2011
----- TWI232760B B	----- 21.05.2005	----- NINGUNO	-----
----- US2006127478 A1	----- 15.06.2006	----- WO2004064815 A1 WO2004064815 A8 CA2554012 A1	----- 05.08.2004 30.09.2004 05.08.2004
----- US2006240107 A1	----- 26.10.2006	----- UA86929 C2 IL168113 A JP2011153154 A JP4897930B B2 HK1101355 A1 HK1086475 A1 NO20052515 A ZA200504216 A MXPA05004412 A MXPA05004410 A ECSP055748 A US2007003618 A1 US2009047345 A9 US2010151022 A9 ZA200504215 A SI1558935T T1 SI1594460T T1 RU2333745 C2 RU2005115883 A PT1558935E E NZ539870 A NZ539869 A KR20050088281 A KR101120729B B1 JP2006507276 A ES2305567T T3 ES2310686T T3 EP1594460 A2 EP1594460 B1 EP1558935 A2 EP1558935 B1 DK1594460T T3 DK1558935T T3 DE60320039T T2 CN1942175 A CN1942175B B CN1708288 A CN100389752C C WO2004038428 A2 WO2004038428 A3 CA2503361 A1 CA2503361 C BR0315659 A	----- 10.06.2009 30.04.2013 11.08.2011 14.03.2012 16.09.2011 28.11.2008 25.05.2005 30.08.2006 23.11.2005 23.11.2005 11.08.2005 04.01.2007 19.02.2009 17.06.2010 27.09.2006 31.12.2008 31.08.2008 27.01.2006 27.01.2006 16.10.2008 30.11.2007 28.09.2007 05.09.2005 23.04.2012 02.03.2006 01.11.2008 16.01.2009 16.11.2005 26.03.2008 03.08.2005 09.07.2008 28.07.2008 17.11.2008 14.05.2009 04.04.2007 26.05.2010 14.12.2005 28.05.2008 06.05.2004 09.06.2005 06.05.2004 28.02.2012 20.09.2005

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/MX2014/000116

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		BR0315657 A	13.09.2005
		AU2003275854 A1	13.05.2004
		AU2003275854B B2	11.09.2008
		AT390128T T	15.04.2008
		AT400819T T	15.07.2008
		AR045973 A1	23.11.2005
		MY142195 A	15.10.2010
		TWI319713B B	21.01.2010
		TWI332848B B	11.11.2010
----- US2008026054 A1 -----	----- 31.01.2008 -----	----- US2008031950 A1 -----	----- 07.02.2008 -----
----- WO2010138441 A1 -----	----- 02.12.2010 -----	----- US2012064159 A1 -----	----- 15.03.2012 -----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/407 (2006.01)

A61K9/24 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)