

(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES
(PCT)

(19) Organização Mundial da
Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional



(43) Data de Publicação Internacional
24 de Março de 2016 (24.03.2016)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2016/041036 A1

(51) Classificação Internacional de Patentes :

A61K 31/407 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) A61K 9/54 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01) A61P 1/06 (2006.01)
A61K 31/24 (2006.01) A61P 13/06 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional :

PCT/BR2015/000146

(22) Data do Depósito Internacional :

17 de Setembro de 2015 (17.09.2015)

(25) Língua de Depósito Internacional :

Português

(26) Língua de Publicação :

Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :

BR1020140233199

19 de Setembro de 2014 (19.09.2014)

BR

(71) Requerente : **DIFFUCAP CHEMOBRAS QUÍMICA E FARMACÊUTICAL LTDA** [BR/BR]; Rua Goiás, 1232, CEP:21380-010 - Rio de Janeiro - RJ (BR).

(72) Inventores; e

(71) **Requerentes (para US unicamente) : ABRAMOWICZ, Jaime** [BR/BR]; Av. Prof. Manuel de Abreu, 559 - Apto.1404, 20550-170 - Rio de Janeiro - RJ (BR). **SOUZA, Fernando Rafael de** [BR/BR]; Rua João Pinto, 6, 20973-070 - Rio de Janeiro - RJ (BR). **MARTINS,**

Carlos Antonio [BR/BR]; Rua Guarapuava, 183, 20765-280 - Rio de Janeiro - RJ (BR).

(74) **Mandatário : TINOCO SOARES Jr., José Carlos;** Tinoco Soares Sociedade de Advogados, Av. Indianópolis, 995, CEP: 04063-001 - São Paulo - SP (BR).

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

(84) **Estados Designados** (sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europeu (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).

Publicado:

— com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))

(54) **Title** : PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING AN ANALGESIC AGENT AND AN ANTISPASMODIC AGENT

(54) **Título** : COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO

(57) **Abstract** : A pharmaceutical composition containing an analgesic agent and an antispasmodic agent is disclosed, with ketorolac tromethamine as the analgesic agent, which is physically isolated from the antispasmodic agent, the antispasmodic agent which is combined with the analgesic agent, ketorolac tromethamine, being hyoscine, pargerverine, tolterodine, mebeverine or papaverine. Both the analgesic agent, ketorolac tromethamine, and the antispasmodic agent are combined in a separate, immediate release form. The analgesic agent, ketorolac tromethamine, can also be found in the present combination in a separate, immediate release form, while the antispasmodic agent in the combination is likewise in a separate form, but having a programmed release. The proportion by weight of the active ingredient, ketorolac tromethamine, ranges from 2.5% to 20%, and the proportion by weight of the active antispasmodic ingredient ranges from 2.5% to 20%.

(57) **Resumo** : Combinação farmacêutica contendo um agente analgésico e um agente antiespasmódico, cujo agente analgésico é o Ceterolaco de Trometamina que se encontra fisicamente isolado do agente antiespasmódico e cujo princípio ativo antiespasmódico em combinação com o agente analgésico Ceterolaco de Trometamina é Hioscina, Pargeverina, Tolterodina, Mebeverina ou Papaverina. Tanto o agente analgésico Ceterolaco de Trometamina quanto o agente antiespasmódico se encontram combinados em forma separada e de liberação imediata. O agente analgésico Ceterolaco de Trometamina pode também ser encontrar na presente combinação em forma separada e de liberação imediata, enquanto o agente antiespasmódico combinado se apresenta em forma igualmente separada, mas de liberação programada. O princípio ativo Ceterolaco de Trometamina se encontra em uma proporção de entre 2,5% e 20% em peso e o princípio ativo antiespasmódico se encontra em uma proporção de entre 2,5% e 20% em peso.



WO 2016/041036 A1

"COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM
AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO"
CAMPO DE APLICAÇÃO

O presente pedido de patente de invenção refere-se a uma nova combinação farmacêutica composta por um analgésico, o Cetorolaco de Trometamina (ácido carboxílico-5-
5 Benzoíl-2,3-diidro-1H-pirrolizina-1, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) e um antiespasmódico do tipo Hioscina, ou outras como a Pargeverina, Tolterodina, Mebeverina e a Papaverina.

10 Este pedido de patente de invenção tem como característica, apresentada em um tipo preferido de realização, grânulos de cada princípio ativo separado a fim de evitar a incompatibilidade por contato entre o agente analgésico e os agentes espasmódicos que formam o presente
15 pedido de patente de invenção inovadora, cuja combinação está descrita e reivindicada na presente patente.

O Cetorolaco de Trometamina é um anti-inflamatório não esteroide, com ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética, cujo mecanismo de ação está
20 relacionado com sua capacidade de inibir a síntese de prostaglandinas e um efeito analgésico periférico.

A título de exemplo, a Hioscina é um alcaloide sintetizado por determinadas plantas, que produz um efeito anticolinérgico, exercendo uma ação antiespasmódica
25 sobre o músculo liso do trato gastrointestinal, biliar e geniturinário.

Enquanto a Pargeverina e a Tolterodina são

agentes antiespasmódicos que inibem, competitivamente, a atividade dos receptores muscarínicos localizados, principalmente, no músculo liso de alguns órgãos e glândulas.

Com respeito à Mebeverina e à Papaverina, 5 possuem ação direta sobre a musculatura lisa do trato gastrointestinal e atuam aliviando o espasmo com o efeito consequente de relaxamento do músculo liso.

HISTÓRICO

O Cetorolaco é conhecido desde o ano de 1978, a partir das patentes:

10 Belga N° 856.681 e Norte-Americana N° 4.089.969, que são mencionadas como técnica anterior da presente atividade inventiva no âmbito da farmacologia.

15 Ambas as patentes pertencem à Syntex e definem o Cetorolaco em sua preparação e sua ação anti-inflamatória e analgésica. O Cetorolaco é um inibidor da síntese de prostaglandinas com efeito analgésico periférico, do qual não foi demonstrado nenhum efeito sobre os receptores opioides.

20 É absorvido com rapidez assim que acontece a administração oral e intramuscular, com um pico de concentração plasmática entre 1 e 2 horas e sua vida média varia entre 4 e 8 horas. 99% do Cetorolaco se une às proteínas plasmáticas e é administrado a cada 6 horas, o patamar da concentração plasmática é alcançado às 24 horas, o que pode 25 requerer uma dosagem de carga de modo a encurtar o período para alcançar um importante efeito analgésico. A principal via de eliminação do Cetorolaco e seus metabólitos (para-

hidroxilados e conjugados) é a urinária (92%), excretando-se o restante pelas fezes. A dosagem usual diária varia de 40 mg a 80 mg, administrando-se em várias ingestões diárias e sendo a dosagem máxima de 90 mg/dia.

5 A fórmula química da Hioscina ($C_{17}H_{21}NO_4$) difere da atropina somente porque possui uma ligação de oxigênio entre os átomos de carbono 6 e 7, o qual lhe confere a possibilidade de penetrar a barreira hematoencefálica, mesmo que o N-Butilbromuro derivado, utilizado neste pedido de
10 patente de invenção, não a atravesse.

São conhecidas no mercado combinações de antiespasmódicos com analgésicos, para o tratamento de dores espasmódicas gastrointestinais, das vias biliares e do trato geniturinário. Estas preparações combinam a ação de um
15 antiespasmódico com diversos analgésicos como Paracetamol, Dipirona e Ibuprofeno, não havendo nenhum antecedente com respeito a uma combinação de um antiespasmódico com Cetorolaco de Trometamina como agente analgésico.

Foi comprovado que existe uma importante
20 interação entre os analgésicos e os antiespasmódicos nas referidas preparações, que provoca um alto grau de neutralização dos efeitos dos princípios ativos entre si, que vão de 40% a 90%, provocando a consequente diminuição de suas concentrações plasmáticas.

25 Com base na bibliografia existente, a interação mais importante entre o Cetorolaco de Trometamina e um antiespasmódico, é verificada na combinação com a Hioscina, razão pela qual o presente pedido de patente de invenção foi

projetado na forma preferida de realização, em diferentes grânulos para cada princípio ativo separado, evitando o contato e a interação dos mesmos na preparação.

OBJETO PRINCIPAL

5 Para as finalidades especificadas, o presente pedido de patente de invenção refere-se a uma nova combinação farmacêutica que compreende em sua formação grânulos de liberação programada contendo o analgésico Cetorolaco de Trometamina (ácido carboxílico-5-
10 Benzoíl-2,3-diidro-1H-pirrolizina-1, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) e um agente antiespasmódico tal como a Hioscina, a Pargeverina, a Tolterodina, a Mebeverina e a Papaverina.

 A composição desta nova combinação
15 farmacêutica foi projetada com a finalidade de evitar a interação dos princípios ativos na preparação, assim como in vivo, uma vez ingerida a preparação.

 Isto é conseguido em virtude do tipo de microgrânulos para conter cada princípio ativo. Assim, os
20 microgrânulos contendo o agente analgésico Cetorolaco de Trometamina são elaborados para que se comportem como de ação imediata, de modo a alcançar rapidamente altas concentrações plasmáticas do analgésico, enquanto que os microgrânulos contendo o agente antiespasmódico (Hioscina,
25 Pargeverina, Tolterodina, Mebeverina, Papaverina, entre outros) são elaborados para que se comportem como de ação programada, conseguindo a sua liberação gradual no organismo, em tempos e âmbitos distintos do analgésico.

DESCRIÇÃO

A seguir, será demonstrado, a título ilustrativo não limitante, como o presente pedido de patente de invenção pode ser colocada em prática.

5 Os grânulos que contêm o princípio ativo Cetorolaco de Trometamina, são projetados para que sejam de liberação imediata, elaborando-se com núcleos compostos de açúcar e amido, os quais são incorporados ao princípio ativo micronizado, através de polímeros ligantes.

10 Os grânulos que contêm o princípio ativo antiespasmódico (Hioscina, Pargeverina, Tolterodina, Mebeverina, Papaverina, entre outros), são projetados para que tenham liberação programada, para o qual se agrega aos microgrânulos, polímeros de revestimento de maneira tal, para
15 conseguir o perfil de liberação adequado.

Os referidos grânulos apresentam diâmetros de entre 0,2 mm e 1,8 mm, preferencialmente, entre 0,4 mm e 1,5 mm e agregam a estes corantes para diferenciar os que contêm em cada princípio ativo.

20 Os solventes utilizados para a preparação dos grânulos substancialmente esféricos podem ser acetona, álcool isopropílico, álcool etílico, clorofórmio, cloreto de metileno, água ou uma mistura respectiva.

Como polímeros ligantes, são utilizados
25 preferencialmente polivinilpirrolidonas, polietilenoglicóis, metilcelulose, sacarose, gelatina, amido e as misturas dos mesmos. Como polímeros de revestimento ou formadores de película, podem ser utilizados diferentes tipos de

metilceluloses, hidroxipropilmetilceluloses, ftalatos de hidroxipropilmetilceluloses, polímeros acrílicos (Eudragit L, S, RL, RS ou suas combinações), gomas laca e etilceluloses, combinados em diferentes proporções em soluções acetônicas, alcoólicas, aquosas ou suas misturas. Estas soluções podem ter plastificantes incorporados do tipo dietilftalato, dibutilftalato, polietilenoglicol, trietilcitrate, triacetina, triglicerídeos de ácidos graxos ou outros. Como lubrificante utiliza-se talco.

10 Fórmula dos grânulos de Cetorolaco de Trometamina.

PRODUTO	FÓRMULA	
CETOROLACO DE TROMETAMINA	5 - 30	%
POVIDONA (PVP K 30)	1 - 5	%
TALCO BRANCO	5 - 30	%
CORANTE Amarelo Tartrazina	0,03 - 0,06	%
NÚCLEOS N° 1	88,97 - 34,94	%
	100,00	%

Fórmula dos grânulos do antiespasmódico.

PRODUTO	FÓRMULA	
ANTIESPASMÓDICO	5 - 30	%
POVIDONA (PVP K 30)	1 - 5	%
TALCO BRANCO	5 - 30	%
CORANTE Verde	0,03 - 0,06	%
NÚCLEOS N° 1	88,97 - 34,94	%
	100,00	%

Composição como modo preferido de realização do conteúdo de cada cápsula com microgrânulos separados, de acordo com o princípio ativo de liberação imediata tanto do analgésico quanto do antiespasmódico.

15

PRODUTO FINAL CÁPSULA	FÓRMULA	
CETOROLACO DE TROMETAMINA	2,5 - 20	%
ANTIESPASMÓDICO	2,5 - 20	%
POVIDONA (PVP K 30)	1 - 5	%
TALCO BRANCO	5 - 30	%
CORANTES (A+V)	0,03 - 0,06	%
NÚCLEOS	88,97 - 34,94	%
	100,00	%

Composição como modo preferido de realização do conteúdo de cada capsula com microgrânulos separados, de acordo com o princípio ativo de liberação programada para o caso do antiespasmódico.

PRODUTO FINAL CÁPSULA	FÓRMULA	
CETOROLACO DE TROMETAMINA	2,5 - 20	%
ANTIESPASMÓDICO	2,5 - 20	%
POVIDONA (PVP K 30)	1 - 5	%
TALCO BRANCO	5 - 30	%
CORANTES (A+V)	0,03 - 0,06	%
NÚCLEOS	87,97 - 29,94	%
POLÍMEROS DE REVESTIMENTO	1 - 5	%
	100,00	%

5 Não há dúvida de que quando o presente pedido de patente de invenção for colocado em prática, modificações poderão ser introduzidas referentes a determinados detalhes de construção e forma sem que isso implique em afastamento dos princípios fundamentais que
10 claramente se compravam nas reivindicações apresentadas a seguir:

REIVINDICAÇÕES

1. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", caracterizada por o agente analgésico conter Cetorolaco de Trometamina e
5 estar presente na referida composição em uma proporção de entre 5% e 20% em peso e o princípio ativo antiespasmódico encontrar-se em uma proporção de entre 5% e 20% em peso da referida composição.

2. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM
10 AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o agente analgésico Cetorolaco de Trometamina encontrar-se fisicamente isolado do agente antiespasmódico.

3. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM
15 AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o princípio ativo antiespasmódico em combinação com o agente analgésico Cetorolaco de Trometamina ser Hioscina.

4. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM
20 AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o princípio ativo antiespasmódico em combinação com o agente analgésico Cetorolaco de Trometamina ser Pargeverina.

5. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM
25 AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o princípio ativo antiespasmódico em combinação com o agente analgésico Cetorolaco de Trometamina ser Tolterodina.

6. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o princípio ativo antiespasmódico em combinação com o agente analgésico Cetorolaco de Trometamina ser Mebeverina.

7. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o princípio ativo antiespasmódico em combinação com o agente analgésico Cetorolaco de Trometamina ser Papaverina.

8. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por tanto o agente analgésico Cetorolaco de Trometamina quanto o agente antiespasmódico se encontrarem combinados em forma separada e de liberação imediata.

9. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o agente analgésico Cetorolaco de Trometamina encontrar-se na presente combinação em forma separada e de liberação imediata, enquanto o agente antiespasmódico combinado apresenta-se em forma igualmente separada, mas de liberação programada.

10. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por, para apresentação em forma de grânulos que contêm os princípios ativos, estes terem diâmetros de entre 0,2 mm e 1,8 mm, preferencialmente entre

0,4 mm e 1,5 mm.

11. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o polímero ligante
5 utilizado ser polivinilpirrolidonas (PVP K30).

12. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o polímero ligante utilizado ser polietilenoglicol.

10 13. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o polímero ligante utilizado ser metilcelulose.

14. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM
15 AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o polímero ligante utilizado ser amido e suas misturas.

15. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com
20 a reivindicação 1, caracterizada por o polímero de revestimento para a liberação programada do antiespasmódico ser etilcelulose em distintas proporções em soluções acetônicas, alcoólicas, aquosas ou suas misturas.

16. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM
25 AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o polímero de revestimento para a liberação programada do antiespasmódico ser hidroxipropilmetilcelulose em distintas proporções em

soluções acetônicas, alcoólicas, aquosas ou suas misturas.

17. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por os polímeros de revestimento para a liberação programada do antiespasmódico serem polímeros acrílicos (Eudragit L, S, RL, RS ou suas combinações) em distintas proporções em soluções acetônicas, alcoólicas, aquosas ou suas misturas.

18. "COMBINAÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO UM AGENTE ANALGÉSICO E UM AGENTE ANTIESPASMÓDICO", de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a presente combinação ter incorporado plastificantes do tipo dos dietilftalatos, dibutilftalatos, polietilenoglicóis, trietilcitratos, triacetina e triglicerídeos de ácidos graxos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2015/000146

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/407 (2006.01), A61K31/46 (2006.01), A61K31/435 (2006.01), A61K31/137 (2006.01), A61K31/472 (2006.01), A61K31/235 (2006.01), A61K31/24 (2006.01), A61K31/133 (2006.01), A61K31/192 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/16 (2006.01), A61K9/54 (2006.01), A61P29/00 (2006.01), A61P1/06 (2006.01), A61P13/06 (2006.01)

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)

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

SINPI- Banco de dados INPI-BR; Periódicos Capes

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

EPODOC; Google; MEDLINE; Scopus

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014075155 A1 (MARTINS CARLOS ANTONIO [BR]) 22 May 2014 (2014-05-22) see all descriptive report and four set of claims	1-18
P,X	WO 2015027303 A1 (MARTINS CARLOS ANTONIO [BR]) 05 March 2015 (2015-03-05) see all descriptive report	1-18
Y	WO 2013103389 A1 (DILL DAVID A [US]) 11 July 2013 (2013-07-11) see abstract and paragraphs [0009], [0021], [0022], [0024], [0044], [0045], [0047] a [0058], [0067], [0071], [0078] c [0083] the descriptive report	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent 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)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“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

“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

“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 such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14/11/2015

Date of mailing of the international search report

02/12/2015

Name and mailing address of the ISA/BR

INPI INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
Facsimile No. cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ
+55 21 3037-3663

Authorized officer

Rodinelli Borges de Oliveira

Telephone No.

+55 21 3037-3493/3742

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2015/000146

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	del Valle-Laisequilla, C.F. <i>et al.</i> Ketorolac Tromethamine Improves the Analgesic Effect of Hyoscine Butylbromide in Patients with Intense Cramping Pain from Gastrointestinal or Genitourinary Origin. <i>Arzneimittelforschung</i> , 2012, vol. 62, p. 603-608. see the whole document	1-18
Y	Thrush D.N; Steighner M.L. Ketorolac as a premedicant for coronary artery bypass surgery patients with normal ventricles. <i>Nurse Anesth.</i> , 1993, vol. 4, N° 4, p. 155-159. see the whole document	1-18
Y	Destro, M. <i>et al.</i> Physical compatibility of binary and ternary mixtures of morphine and methadone with other drugs for parenteral administration in palliative care. <i>Support Care Cancer</i> , 2012, vol. 20, p. 2501 – 2509. see the whole document	1-18
Y	Pezzini, B.R. <i>et al.</i> Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. <i>Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas</i> , 2007, vol. 43, N° 4, p. 491 – 502. see the whole document	1-18
Y	Etman, M. <i>et al.</i> Formulation of sustained-release ketorolac tromethamine pellets. <i>Pharmaceutical Technology</i> , 2008, vol. 32, N° 12, p. 58 – 61. see the whole document	1-18
Y	Umang Pharmaceuticals. Hyoscine butylbromide pellets [online]. Publicado na internet em 27 de maio de 2009 <URL: http://www.umangpharmaceuticals.com/pharmaceutical-pellets/hyoscine-butylbromide-pellets.php > accessed in 20 October 2015 see the whole document	1-18
Y	LÜ W.L. <i>et al.</i> Preparation of scopolamine hydrobromide nanoparticles-in-microsphere system. <i>YAO XUE XUE BAO</i> , 2010, vol. 45, N° 7, p. 914-919. see the whole document	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/BR2015/000146

WO 2014075155 A1

2014-05-22

NONE

WO 2015027303 A1

2015-03-05

NONE

WO 2013103389 A1

2013-07-11

NONE

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº

PCT/BR2015/000146

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

A61K31/407 (2006.01), A61K31/46 (2006.01), A61K31/435 (2006.01), A61K31/137 (2006.01), A61K31/472 (2006.01), A61K31/235 (2006.01), A61K31/24 (2006.01), A61K31/133 (2006.01), A61K31/192 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/16 (2006.01), A61K9/54 (2006.01), A61P29/00 (2006.01), A61P1/06 (2006.01), A61P13/06 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

SINPI- Banco de dados INPI-BR; Periódicos Capes

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

EPODOC; Google; MEDLINE; Scopus

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
X	WO 2014075155 A1 (MARTINS CARLOS ANTONIO [BR]) 22 maio 2014 (2014-05-22) ver todo Relatório Descritivo e Quadro Reivindicatório	1-18
P,X	WO 2015027303 A1 (MARTINS CARLOS ANTONIO [BR]) 05 março 2015 (2015-03-05) ver todo Relatório Descritivo	1-18
Y	WO 2013103389 A1 (DILL DAVID A [US]) 11 julho 2013 (2013-07-11) ver Resumo e parágrafos [0009], [0021], [0022], [0024], [0044], [0045], [0047] a [0058], [0067], [0071], [0078] e [0083] do Relatório Descritivo	1-18

☒ Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C☒ Ver o anexo de famílias das patentes

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita com o depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional

04 novembro 2015

Data do envio do relatório de pesquisa internacional:

02/12/2015

Nome e endereço postal da ISA/BR



INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua São Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ
+55 21 3037-3663

Nº de fax:

Funcionário autorizado

Rodinelli Borges de Oliveira

Nº de telefone:

+55 21 3037-3493/3742

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
Y	del Valle-Laisequilla, C.F. <i>et al.</i> Ketorolac Tromethamine Improves the Analgesic Effect of Hyoscine Butylbromide in Patients with Intense Cramping Pain from Gastrointestinal or Genitourinary Origin. <i>Arzneimittelforschung</i> , 2012, vol. 62, p. 603-608. ver todo documento	1-18
Y	Thrush D.N; Steighner M.L. Ketorolac as a premedicant for coronary artery bypass surgery patients with normal ventricles. <i>Nurse Anesth.</i> , 1993, vol. 4, Nº 4, p. 155-159. ver todo documento	1-18
Y	Destro, M. <i>et al.</i> Physical compatibility of binary and ternary mixtures of morphine and methadone with other drugs for parenteral administration in palliative care. <i>Support Care Cancer</i> , 2012, vol. 20, p. 2501 – 2509. ver todo documento	1-18
Y	Pezzini, B.R. <i>et al.</i> Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. <i>Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas</i> , 2007, vol. 43, Nº 4, p. 491 – 502. ver todo documento	1-18
Y	Etman, M. <i>et al.</i> Formulation of sustained-release ketorolac tromethamine pellets. <i>Pharmaceutical Technology</i> , 2008, vol. 32, Nº 12, p. 58 – 61. ver todo documento	1-18
Y	Umang Pharmaceuticals. Hyoscine butylbromide pellets [online]. Publicado na internet em 27 de maio de 2009 <URL: http://www.umangpharmaceuticals.com/pharmaceutical-pellets/hyoscine-butylbromide-pellets.php > Acessado em 20 de outubro de 2015 ver todo documento	1-18
Y	LÜ W.L. <i>et al.</i> Preparation of scopolamine hydrobromide nanoparticles-in-microsphere system. <i>YAO XUE XUE BAO</i> , 2010, vol. 45, Nº 7, p. 914-919. ver todo documento	1-18

Informação relativa a membros da família da patentes

PCT/BR2015/000146

Formulário PCT/ISA/210 (anexo da família de patentes) (Julho 2009)