

(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
14 de mayo de 2010 (14.05.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/053343 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/505 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2009/000081
- (22) Fecha de presentación internacional:
29 de julio de 2009 (29.07.2009)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2008/014321
10 de noviembre de 2008 (10.11.2008) MX
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **PSICOFARMA S.A. DE C.V.** [MX/MX]; Calzada de Tlalpan No. 4369, Col. Toriello Guerra, C.P. 14050, México, D.F. (MX).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **MAYA AYALA, Kenia Lizeth** [MX/MX]; Blvd. Pipila No. 1, Esq. Av. Del Conscripto, Col. Manuel Avila Camacho, C.P. 11610, México, D. F. (MX). **ESTRADA FLORES, Luis** [MX/MX]; Blvd. Pipila No. 1, Esq. Av. Del Conscripto, Col. Manuel Avila Camacho, C.P. 11610, México, D. F. (MX).
- (74) Mandatario: **PARVADELL JUÁREZ, María Angélica**; San Francisco No. 310, Col. Del Valle, C.P. 03100, México, D.F. (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:**
- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
 - con reivindicaciones modificadas (Art. 19(1))

(54) Title: PROCESS FOR OBTAINING A COMPOSITION OF ROSUVASTATIN CALCIUM AND PRODUCT OBTAINED

(54) Título : PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN DE ROSUVASTATINA CÁLCICA Y PRODUCTO OBTENIDO

(57) Abstract: The present invention describes a composition of rosuvastatin calcium not requiring tribasic phosphate salts for stability, which moreover presents adequate bioavailability, useful in achieving a reduction in levels of lipids and/or cholesterol in the body, together with the method of manufacture of this composition.

(57) Resumen: La presente invención describe una composición de rosuvastatina calcica que no requiere de sales de fosfato tribásico para ser estable y que también tiene una adecuada biodisponibilidad, es útil para lograr una disminución de los niveles de lípidos y/o colesterol en el cuerpo, así como el método de fabricación de esta composición.



WO 2010/053343 A1

**PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN DE
ROSUVASTATINA CÁLCICA Y PRODUCTO OBTENIDO**

CAMPO DE TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se relaciona con el campo de la química farmacéutica en los procesos para la obtención de composiciones de medicamentos, y particularmente se refiere la presente invención a la preparación de una composición de rosuvastatina cálcica
10 en forma de tabletas recubiertas nacaradas para su administración oral, y su aplicación en la disminución de los niveles de lípidos y/o colesterol en el cuerpo.

ANTECEDENTES

15 La Rosuvastatina es un miembro de la clase de drogas conocidas como estatinas, usadas para bajar el colesterol. La Rosuvastatina inhibe la enzima determinante de cambio que produce el mevalonato ubicada en el tejido fino hepático, una molécula pequeña usada en la síntesis del colesterol y otros
20 derivados del mevalonato. Esto reduce la cantidad de colesterol producida a la vez que disminuye alternativamente la cantidad total de colesterol de LDL.

Como con otras estatinas, la Rosuvastatina es un inhibidor competitivo de la reductasa de HMG-CoA, siendo un compuesto totalmente sintético. La reductasa de HMG-CoA cataliza la reducción de 3-hydroxy-3-
5 metilglutaril-coenzyma A (HMG-CoA) al mevalonato, que es el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis hepática del colesterol. La inhibición de la enzima disminuye la síntesis de colesterol *de novo*, aumentando la expresión de los receptores de la
10 lipoproteína de baja densidad (receptores de LDL) en hepatocitos. Esto aumenta el LDL en los hepatocitos, disminuyendo la cantidad de LDL-colesterol en la sangre. Como otras estatinas, la Rosuvastatina también reduce niveles sanguíneos de triglicéridos y aumenta
15 levemente los niveles del HDL-colesterol. También, la Rosuvastatina está indicada como complemento a la dieta para el tratamiento de dislipidemia, específicamente hipercolesterolemia.

Es sabido a través de la literatura farmacéutica y
20 de patentes que los inhibidores de reductasa HMG-CoA y específicamente las estatinas tienen severos problemas para ser formuladas en tabletas debido a que son sensibles al microambiente de la composición y

específicamente a factores tales como la luz, el calor y la humedad. Composiciones farmacéuticas que contienen Rosuvastatina, ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluorofenil)-6-(1-metiletil)-2-[metil(metilsulfonil) amino]-5-pirimidinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico, y sus sales farmacéuticamente aceptables han sido divulgadas en la patente mexicana 215601, correspondiente a la patente norteamericana US 6,316,460. Esta patente reivindica composiciones farmacéuticas en sus sales de calcio y sodio que comprende al ácido (E) - 7- [4-(4-fluorofenil) - 6 - isopropil - 2 - [metil(metilsulfonil) amino] pirimidin - 5 - il] - (3R,5S) - 3,5 - dihidroxihept - 6 enoico, que corresponde a la rosuvastatina como ingrediente activo y una sal de fosfato tribásica con catión multivalente en razones desde 1:80 hasta 50:1 de sal fosfato tribásica / ingrediente activo comprendiendo uno o mas rellenos. El ingrediente activo está presente en 1-80% del peso de la composición, la sal de fosfato 1 al 50% del peso de la composición, el relleno del 30 al 90% del peso, la sustancia aglutinante del 2 al 90%, el desintegrante del 2 al 10% y el lubricante de 0.5 al 3% del peso. Un ejemplo de la composición incluye al ácido

o una sal mas fosfato de calcio tribásico, celulosa microcristalina, lactosa, glicolato almidón de sodio, hidroxitolueno butilado y estearato de magnesio. Otro ejemplo de composición agrega povidona y manitol, y
5 otra composición es con lactosa. Además reivindica el uso de la sal de fosfato tribásico en la cual el catión es multivalente para estabilizar el compuesto del ácido. La sal de fosfato es fosfato de calcio tribásico, de magnesio tribásico y de aluminio
10 tribásico. Finalmente reivindica el método para la producción de dicha composición. Dicho método consiste en el mezclado en seco del activo, la sal de fosfato tribásico, el antioxidante y el resto de los excipientes para ser comprimidos en tabletas; este
15 método tiene como principal desventaja posibles problemas de flujo y de uniformidad de peso de las tabletas resultantes, además de que existe la posibilidad de que las sales de metales alcalinotérreos puedan llegar a irritar la mucosa intestinal. Esta
20 formulación debe ser acondicionada en un empaque que tenga una fuerte protección a la humedad como los blisters Alu-alu ya que de otra manera la formulación

no permanece estable para su presentación y manejo en el mercado por su escasa estabilidad.

La patente mexicana 227360 divulga una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de reductasa

5 CoA HMG (E) - 7- [4-(4-fluorofenil) - 6 - isopropil - 2 - [metil(metilsulfonil) amino] pirimidin - 5 - il] - (3R,5S) - 3,5 - dihidroxihept - 6 enoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que corresponde a la rosuvastatina como ingrediente activo y una sal

10 inorgánica en la cual el catión es multivalente. En este caso la sal es metasilicato de aluminio y magnesio en razones desde 1:80 hasta 50:1 en peso de sal inorgánica/ingrediente activo comprendiendo uno o mas rellenos, aglutinantes, desintegrantes o lubricantes.

15 El ingrediente activo está presente en 1-50% del peso de la composición, la sal inorgánica entre 1 al 50% del peso de la composición, el relleno del 30 al 90% del peso, la sustancia aglutinante del 2 al 90%, el desintegrante del 2 al 10% y el lubricante de 0.5 al 3%

20 del peso. Sin embargo, ninguno de los ejemplos de la composición incluida en esta patente contiene mezclas del ácido o una sal más metasilicato de aluminio y magnesio, sino que mencionan exclusivamente las mismas

composiciones de la patente no. 215601, es decir, mezclas con fosfato de calcio tribásico.

La patente WO 2008/035128 A1 solicitada por Gedeon Richter (Hungría) se relaciona a una composición
5 farmacéutica que comprende rosuvastatina cálcica como ingrediente activo e hidróxido de magnesio y/o acetato de calcio o gluconato de calcio o glicerofosfato de calcio o hidróxido de aluminio como excipientes estabilizantes y uno o más excipientes
10 farmacéuticamente aceptables tales como lactosa, celulosa microcristalina, PVP, crospovidona y estearato de magnesio. Esta patente además refiere que uno de los principales problemas que se han dado en el estado de la técnica es precisamente encontrar la mejor
15 composición de rosuvastatina cálcica que muestre mejores características de estabilidad, siendo precisamente su contribución en este sentido. Además refiere varias otras invenciones donde la composición de rosuvastatina cálcica tiene variantes en cuanto a
20 componentes y formas de preparación.

De todo lo analizado en el estado de la técnica se considera que en ningún caso se ha llegado a resolver el problema de la estabilidad de las composiciones de

rosuvastatina cálcica sobre todo tanto en la adición de componentes que le den esta característica de estabilidad como también en su manejo como presentación farmacéutica en presentaciones de fácil manejo y economía en su envasado.

La presente invención se relaciona con un proceso para obtener una novedosa composición de rosuvastatina cálcica (sal de calcio del ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-Fluorofenil)-6-(1-metiletil)-2-[metil(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico) en la cual por la forma en la que se lleva el proceso para su preparación no requiere de sales de fosfato tribásico para ser estable o cualquier otro agente similar que sea para este fin, y que además dicha composición también tiene una adecuada biodisponibilidad del ingrediente activo. El proceso para la obtención de la presente composición resulta ser novedoso y altamente efectivo con lo cual se logra un avance significativo en el estado de la técnica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La composición resultado del objeto de la presente invención permite proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de rosuvastatina, la cual es

útil para el tratamiento y/o la prevención de condiciones que se benefician por la disminución de los niveles de lípidos y/o colesterol en el cuerpo. La composición objeto de la presente invención puede ser
5 utilizada en formas sólidas de dosificación como lo son polvos, tabletas o cápsulas y por su grado de estabilidad que la caracteriza de las demás composiciones conocidas, puede ser acondicionada en distintos tipos de empaques, no solamente empaques con
10 una fuerte protección a la humedad como los blisters Alu-alu. Asimismo una ventaja para su administración al paciente es que por su carencia de sales de metales alcalinotérreos, esta composición es menos irritante al tracto gastrointestinal.

15 La composición objeto de la presente invención involucra diferentes tipos de excipientes que permiten lograr el objeto de hacer biodisponible la rosuvastatina y que suelen usarse en la fabricación de tabletas o comprimidos, entre otras formas
20 farmacéuticas. Los materiales conocidos como excipientes tienen que cumplir con una serie de propiedades fisicoquímicas y reológicas como:

porosidad, densidad de partículas, propiedad de flujo, compactación, y otros.

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte o diluyente se
5 agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño práctico para la compresión. Es fundamental, por consiguiente, que el diluyente presente adecuadas características de compresión, las cuales van a depender de numerosos
10 factores, tales como cristalinidad, agua de cristalización y estructura macro y microscópica. Muchos de los diluyentes clásicos para tabletas han sido modificados actualmente para proveer fluidez y compresibilidad, lo cual permite tener una
15 deformación plástica en muchos casos como el tamaño de gránulos formados durante la tradicional granulación húmeda. Entre ellos se encuentran la lactosa y la celulosa microcristalina.

La lactosa es utilizada como diluyente en las
20 formulaciones y existe en dos formas isoméricas: alfa lactosa y beta lactosa. Especialmente para compresión directa se han diseñado diferentes tipos de lactosa, entre ellos tenemos: Lactosa secada por aspersion,

lactosa monohidratada y lactosa anhidra. Generalmente la lactosa no es afectada por la humedad y es poco afectada por los lubricantes.

Otro excipiente polifuncional ampliamente
5 utilizado en la industria farmacéutica es la celulosa microcristalina obtenida por hidrólisis de fibras de celulosa que producen un material susceptible de deformación plástica y que por tanto es ampliamente compresible.

10 Los antioxidantes desempeñan un papel fundamental garantizando que fármacos tales como la rosuvastatina (susceptible a la oxidación y a hidrólisis con la formación de una lactona) mantengan su actividad, sabor y color, y puedan utilizarse durante más tiempo. Su uso
15 resulta especialmente útil para evitar la oxidación de los demás elementos y los productos que las contienen. Cuando los antioxidantes se añaden a las formulaciones farmacéuticas, se retrasa el comienzo de las últimas etapas de la autooxidación. Los antioxidantes más
20 comunes suelen pertenecer al grupo del ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, palmitato de ascorbilo, tocoferoles, galatos, butilhidroxilanol, butilhidroxitolueno, entre otros.

Los desintegrantes son sustancias o mezclas de ellas, que promueven en un comprimido su disgregación en medio acuoso, incrementando su superficie y permitiendo la rápida liberación de la sustancia activa. Los sustancias activas deben liberarse de la matriz del comprimido, tan efectivamente como sea posible, rompiéndose las uniones formadas durante la compresión como las fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies con recristalización. Dentro del mecanismo de acción de un desintegrante, existen las siguientes hipótesis: intercambio de calor producido durante el proceso de hidratación, hinchamiento, porosidad, deformación y rotura de uniones físico químicas.

Existen varias sustancias que cumplen con este propósito, entre las que se encuentra la croscarmelosa sódica, que es una goma de celulosa modificada que ayuda a la desintegración y disolución de comprimidos, el cual es eficaz en baja dosis de uso y con altos niveles de dureza. La naturaleza fibrosa de la croscarmelosa sódica le proporciona excelentes posibilidades de absorción de agua y su estructura

química reticulada crea un producto hidrofílico insoluble y altas propiedades de hinchamiento. La croscarmelosa sódica es efectiva cuando es utilizada en concentraciones de 0.5% a 5.0%, produciendo tabletas
5 con excelente propiedades de desintegración. La eficacia de la croscarmelosa sódica puede ser reducida si en la formulación de una tableta esta presente un excipiente higroscópico.

Uno más de los desintegrantes utilizados es el
10 almidón pregelatinizado, este almidón es soluble en frío espesando cuando se añade agua fría o templada, proporcionando una excelente textura.

Los lubricantes cumplen varias funciones, donde la principal es evitar el pegado de las tabletas en la
15 superficie de los punzones y reducir la fricción entre las partículas; el método de adición es muy importante para que un lubricante cumpla su función. Los problemas que se deben resolver para producir una lubricación óptima son: una adecuada selección del lubricante, la
20 optimización de la concentración, la aparición de posibles efectos colaterales de la lubricación y así también es importante el tiempo de mezcla, el tipo de mezclador y la velocidad empleada. El estearato de

magnesio es un polvo fino y blanco, de baja densidad, de olor y color característico; el polvo es grasoso y se adhiere a la piel. Es el más común y efectivo de los lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos. El estearato de magnesio es generalmente efectivo a niveles de 0.25% a 5.0%, esto es mezclado con el resto del producto por un lapso de tiempo pequeño (no más de 5 minutos) debido a los efectos adversos producidos en la compactación y los problemas que puede causar en la disolución. El estearato de magnesio es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro, se debe evitar la mezcla con materiales antioxidantes.

Adicionalmente, la adición de un agente deslizante puede mejorar el flujo de una granulación durante la operación unitaria de compresión, especialmente en las tolvas, los alimentadores y las matrices de una máquina tableteadora, con lo cual se asegura la uniformidad del peso de la tableta final. También minimizan la tendencia de una granulación a separarse o a segregar por causa de excesiva vibración que podría ocurrir durante la compresión. Los agentes deslizantes más conocidos son el talco, el almidón de maíz y el dióxido de silicio

coloidal y otros derivados de silicio y oxígeno, que normalmente se utilizan en proporciones de 0.5-3.0% del peso total de la tableta.

Durante el proceso de invención se determinó que si la forma farmacéutica final es una tableta, con objeto de proteger al principio activo de manera adicional es necesario que la tableta esté recubierta con una mezcla polimérica que genere una protección adicional contra la humedad y la oxidación. Una mezcla de recubrimiento requiere estar compuesta de un polímero formador de película derivado de celulosa o ácido metacrílico tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), Etilcelulosa (EC) o metilmetacrilato de sodio; de un agente opacificante tal como el dióxido de titanio que protege parcialmente al producto de la luz; y de un agente plastificante para reducir la temperatura de transición vítrea del polímero y asegurar su flexibilidad, como la triacetina, el ácido esteárico o diversos grados de polietilenglicol; todo esto suspendido en un solvente adecuado para formar una suspensión. La tendencia es que el solvente sea acuoso. Ingredientes adicionales tales como colorantes lacas, compuestos perlescentes o

modificadores de la velocidad de liberación permiten hacer cambios organolépticos y/o funcionales a la película de recubrimiento.

En el proceso de invención se descubrió que si el
5 recubrimiento incluye pigmentos perlados a base de silicato de aluminio y magnesio (Candurin®, Merck), la estabilidad de la fórmula completa mejora dado que estos pigmentos ocasionan que parte de la luz que
10 incide sobre la tableta sea refractada y posteriormente reflejada de la superficie (evitando su penetración al núcleo de la tableta), además de que reducen la velocidad de transmisión del agua y del oxígeno a través de la película; estas acciones mantienen la integridad de la rosuvastatina, por lo que el
15 recubrimiento del producto en forma de tableta se considera esencial en la formulación, ya que la estabilidad del producto recubierto fue superior a la del núcleo sin recubrir.

También se encontró durante el proceso de
20 invención que el método de fabricación del granulado es esencial para la integridad y la estabilidad del producto terminado. Si el proceso se realiza de una manera distinta a la descrita en esta patente el

resultado es una masa de consistencia chiclosa donde el principio activo se oxida fácilmente, sobre todo cuando el activo es humectado durante el proceso de fabricación, ya que esto provoca hidrólisis y oxidación. Se encontró que el adicionar la Rosuvastatina en seco y el contacto íntimo del activo con antioxidantes como los ya mencionados Butil Hidroxi Anisol y Butil Hidroxi Tolueno era suficiente para eliminar la formación de radicales libres precursores de todo proceso de oxidación, y así obtener una estabilidad del activo aceptable en el núcleo.

Finalmente se encontró que la composición objeto de la presente invención en su modalidad de núcleo con recubrimiento perlado es lo suficientemente estable para poder ser acondicionada en empaques menos herméticos que el blister de Aluminio-aluminio, lo cual se traduce en una significativa reducción de costos.

La composición objeto de la presente invención comprende rosuvastatina cálcica equivalente a aproximadamente del 5 al 10% en peso del principio activo; de 0.01 al 0.02% en peso de un agente antioxidante; del 60 al 75% en peso de un diluyente o mezcla de diluyentes; del 5 al 13% en peso de uno o más

desintegrantes, de 0.5 al 5% en peso de un agente deslizando y del 0.55 al 5% en peso de uno o varios lubricantes. Esta parte de la composición puede tener la forma de un granulado, o de una tableta sin recubrir.

El proceso que acompaña a la composición objeto de la presente invención y que es parte intrínseca de esta consiste en tamizar a través de una malla con apertura entre 590 y 840 micrómetros una parte de los diluyentes y los desintegrantes; mezclar con equipo adecuado para mezclado en seco durante 5-20 minutos; granular esta mezcla con una solución del antioxidante elegido en una mezcla de Etanol al 95% y agua en proporciones que van desde 1:1 hasta 2:1; secar el granulado a una temperatura entre 40 - 75°C hasta obtener una humedad entre 1-3%; tamizar el granulado resultante a través de una malla con apertura entre 1,000 y 1,410 micrómetros; mezclar el granulado resultante con el resto de los diluyentes, desintegrantes, el agente deslizando y el activo durante 5-20 minutos; tamizar los lubricantes a través de una malla con apertura entre 420 y 590 micrómetros; mezclar la granulación con los lubricantes durante 2-10 minutos; y finalmente comprimir el

granulado resultante o llenar en sobres o cápsulas al peso correspondiente a la dosis de rosuvastatina deseada que puede estar entre 10 y 80 mg.

Cuando el producto se formula como tableta la
5 composición incluye un recubrimiento perlado que consiste de un polvo o granulado que contiene en peso un 55-70% de un polímero formador de partícula; un 15-25% de uno o más plastificantes; de 3-5% de colorantes laca, de 0.5-1.5% de un agente tensoactivo, y de 0.5 -
10 1.5% de un agente perlescente. Este polvo se suspende en agua purificada a concentraciones que varían entre 15-25% peso/volumen y se adiciona por aspersion en un equipo convencional de recubrimiento de tabletas con bombo normal o perforado y pistolas de aspersion, hasta
15 obtener un aumento en el peso de la tableta terminada de un 2-5%.

Particularmente la composición objeto de la presente invención comprende rosuvastatina cálcica equivalente a aproximadamente del 5 al 10% peso de
20 Rosuvastatina; de 0.01 al 0.02% de butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno; del 20 al 40% de lactosa monohidratada; del 20 al 45% de celulosa microcristalina; del 5.5. al 7% de croscarmelosa

sódica; del 12 al 15% de almidón pregelatinizado; del 0.5 al 5% de un agente deslizante con base en silicio (Aerosil® 200, Cab-O-Sil® o Neusilin®); de un 3-5% de aceite vegetal hidrogenado y del 0.55 al 1% de 5 estearato de magnesio, en forma de tableta y recubierta con un material consistente de un 55-70% en peso de HPMC de baja viscosidad; un 5-10% de PEG 6000; un 15-20% de ácido esteárico; de 3-5% de colorantes laca, de 0.5-1.5% de un agente tensoactivo, y de 0.5 - 1.5% de 10 un agente perlescente.

El proceso de manufactura para esta formulación y que es parte intrínseca de la invención consiste particularmente en tamizar a través de una malla con apertura entre 590 y 840 micrómetros entre el 50 y el 15 60% de la cantidad total de los diluyentes lactosa monohidratada y celulosa microcristalina así como entre el 50 y el 60% de los desintegrantes almidón pregelatinizado y croscarmelosa sódica; mezclar con equipo adecuado para mezclado en seco durante 5-20 20 minutos; granular esta mezcla con una solución del antioxidante elegido (de butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno) en una mezcla de Etanol al 95% y agua en proporciones que van desde 1:1 hasta 2:1; secar

el granulado a una temperatura entre 40 - 75°C hasta obtener una humedad entre 1-3%; tamizar el granulado resultante a través de una malla con apertura entre 1,000 y 1,410 micrómetros; mezclar el granulado
5 resultante con el resto de los diluyentes, desintegrantes, el agente deslizante (Aerosil 200, Cab-O-Sil o Neusilin) y la rosuvastatina durante 5-20 minutos; tamizar los lubricantes aceite vegetal hidrogenado y estearato de magnesio a través de una
10 malla con apertura entre 420 y 590 micrómetros; mezclar la granulación con los lubricantes durante 2-10 minutos; y finalmente comprimir el granulado resultante o llenar en sobres o cápsulas al peso correspondiente a la dosis de rosuvastatina deseada que puede estar entre
15 10 y 80 mg. Las tabletas se recubren con el recubrimiento comercial Easy Pearlcoat® Naranja 401 (Nutrer, S.A. de C.V) que contiene un 55-70% en peso de HPMC de baja viscosidad; un 5-10% de PEG 6000; un 15-20% de ácido esteárico; de 1-2% de colorante laca
20 Amarillo No.6; de 1-2% de colorante laca Rojo No. 40, de 0.5-1.5% de lauril sulfato de sodio; de 2-5% de dióxido de titanio y de 0.5 - 1.5% de mica (Candurin®). Este polvo se suspende en agua purificada a

concentraciones que varían entre 10-25% peso/volumen y se adiciona por aspersion en un equipo convencional de recubrimiento de tabletas con bombo normal o perforado y pistolas de aspersion, hasta obtener un aumento en el peso de la tableta terminada de un 2-5%.

Ejemplo

La siguiente composición es un ejemplo no limitativo de las composiciones objeto de la presente invención: 41.6 mg en peso de Rosuvastatina cálcica (equivalente a 40 mg de Rosuvastatina); de 0.070 mg de butilhidroxianisol; 150 mg de lactosa monohidratada; 240 mg de celulosa microcristalina de un tamaño de partícula cercano a 50-90 μm ; 35 mg de croscarmelosa sódica; 75 mg de almidón pregelatinizado; 25 mg de Aerosil 200; 20 mg de aceite vegetal hidrogenado y 4.5 mg de estearato de magnesio. El proceso de manufactura consiste en tamizar a través de una malla con apertura entre 590 y 840 micrómetros el 50% de la cantidad total de los diluyentes lactosa monohidratada y celulosa microcristalina y el 60% de los desintegrantes almidón pregelatinizado y croscarmelosa sódica; mezclar con equipo adecuado para mezclado en seco durante 5-20 minutos; granular esta mezcla con una solución del

antioxidante en una mezcla de Etanol al 95% y agua en proporción 1:1; secar el granulado a una temperatura de 50°C hasta obtener una humedad entre 1-3%; tamizar el granulado resultante a través de una malla con apertura
5 entre 1,000 y 1,410 micrómetros; mezclar el granulado resultante con el resto de los diluyentes, desintegrantes, Aerosil 200 y la rosuvastatina durante 5-20 minutos; tamizar los lubricantes aceite vegetal hidrogenado y estearato de magnesio a través de una
10 malla con apertura entre 420 y 590 micrómetros; mezclar la granulación con los lubricantes durante 2-10 minutos; y finalmente comprimir el granulado resultante a un peso de 591mg \pm 5%. Las tabletas se recubren con el recubrimiento comercial Easy Pearlcoat Naranja 401
15 (Nutrer, S.A. de C.V) suspendido en agua al 15% y adicionado por aspersion en un equipo convencional de recubrimiento de tabletas con bombo normal y pistolas de aspersion, hasta obtener un aumento en el peso de la tableta terminada de un 4%.

20 Las tabletas resultantes de la composición de ejemplo han sido acondicionadas en envases de burbuja (blister pack) que consisten de una película de Cloruro de Polivinilo y Cloruro de Polivinildeno (PVC/PVDC) con

un espesor de entre 254 y 304 micrómetros, termoformada para generar pequeños receptáculos contenedores de la tableta, y cubierta con una hoja de aluminio de 25 micrómetros de espesor. El empaque obtenido por la adhesión de ambos componentes es conocido como "blister PVC/PVDC/Aluminio".

La misma formulación fue acondicionada también en envases similares compuestos de dos hojas de un multilaminado consistente de una película de poliamida orientada de 25 micras de espesor adherida por medio una laca a base de poliuretano a una película de aluminio de 45 micrómetros de espesor adherida a su vez con el mismo adhesivo a una lámina de PVC con un espesor de 60 micrómetros. Dos láminas iguales, una de las cuales se somete a un proceso en frío para generar pequeños receptáculos contenedores de la tableta, se adhieren entre sí por medio de calor para formar un empaque conocido como "blister Alu-alu" y que es el empaque utilizado por la formulación comercial de Rosuvastatina protegida por las patentes 215601 y 227360, caracterizado por su alta impermeabilidad al oxígeno y a la humedad.

Las tabletas de la formulación de ejemplo, acondicionada en ambos tipos de empaques fueron sometidas a condiciones drásticas de humedad y temperatura ($40^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, $75\% \pm 5\%$ de Humedad Relativa) siguiendo la NOM-073-SSA1-2005 de Estabilidad De Medicamentos durante un período de 3 meses. Los resultados de los ensayos del activo y de sus principales productos de degradación muestran que la formulación de ejemplo es estable tanto en el blister de PVC/PVDC/Aluminio como en el blister Alu-alu.

VALORACIÓN FORMULA 10 mg

TIEMPO (meses)	Alu/PVDC	Alu/Alu
0	94.2426	95.3352
30	92.6036	96.1167
60	93.4632	96.2289
90	94.3730	95.6576

% DISUELTO A 30 MINUTOS

TIEMPO (meses)	Alu/PVDC	Alu/Alu
0	99.6973	100.3981
30	98.4535	100.3076
60	97.2728	98.3234
90	96.0500	97.6017

En ambos casos la cantidad de sustancias relacionadas y productos de degradación (lactona y la sustancia oxidada) fue "no detectable" al ensayo de cuantificación por HPLC. La disolución se mantiene más
5 de un año a 40°C/75% H.R., lo que equivale a más de dos años a temperatura ambiente.

REIVINDICACIONES

1. Composición de rosuvastatina calcica, caracterizada porque comprende rosuvastatina cálcica equivalente a aproximadamente 5 a 10% en peso del principio activo; de 0.01 al 0.02% en peso de un agente 5 antioxidante; del 60 al 75% en peso de un diluyente o mezcla de diluyentes; del 5 al 13% en peso de uno o más desintegrantes, de 0.5 al 5% en peso de un agente deslizante y del 0.55 al 5% en peso de uno o varios 10 lubricantes.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antioxidante se selecciona del grupo que consiste del ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, palmitato de ascorbilo, tocoferoles, galatos, 15 butilhidroxilanol, butilhidroxitolueno, entre otros

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los agente diluyentes o inertes son seleccionados del grupo que 20 consiste de lactosa spray dried, lactosa monohidratada, lactosa anhidra y celulosa microcristalina.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los agentes

desintegrantes son seleccionados del grupo que consiste de almidón, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, glicolato de sodio y almidón.

5 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente deslizante es seleccionado del grupo que consiste de talco, el almidón de maíz y el dióxido de silicio coloidal y otros derivados de silicio y oxígeno.

10 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los agentes lubricantes son seleccionado del grupo que consiste de ácido esteárico, estearato de magnesio y aceite vegetal hidrogenado.

15 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende rosuvastatina cálcica equivalente a aproximadamente del 5 al 10% peso de Rosuvastatina; de 0.01 al 0.02% de butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno; del 20 al 40% de lactosa monohidratada; del 20 al 45% de celulosa microcristalina; del 5.5. al 7% de croscarmelosa
20 sódica; del 12 al 15% de almidón pregelatinizado; del 0.5 al 5% de un agente deslizante con base en silicio (Aerosil 200, Cab-O-Sil o Neusilin); de un 3-5% de

aceite vegetal hidrogenado y del 0.55 al 1% de estearato de magnesio.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque se fabrica de acuerdo con el siguiente procedimiento: tamizar a través de una malla con apertura entre 590 y 840 micrómetros una parte de los diluyentes y los desintegrantes; mezclar con equipo adecuado para mezclado en seco durante 5-20 minutos; granular esta mezcla con una solución del antioxidante elegido en una mezcla de Etanol al 95% y agua en proporciones que van desde 1:1 hasta 2:1; secar el granulado a una temperatura entre 40 - 75°C hasta obtener una humedad entre 1-3%; tamizar el granulado resultante a través de una malla con apertura entre 1,000 y 1,410 micrómetros; mezclar el granulado resultante con el resto de los diluyentes, desintegrantes, el agente deslizante y el activo durante 5-20 minutos; tamizar los lubricantes a través de una malla con apertura entre 420 y 590 micrómetros; mezclar la granulación con los lubricantes durante 2-10 minutos; y finalmente comprimir el granulado resultante o llenar en sobres o cápsulas al

peso correspondiente a la dosis de rosuvastatina deseada que puede estar entre 10 y 80 mg.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque se fabrica de acuerdo con el siguiente procedimiento: tamizar a través de una malla con apertura entre 590 y 840 micrómetros entre el 50 y el 60% de la cantidad total de los diluyentes lactosa monohidratada y celulosa microcristalina así como entre el 50 y el 60% de los desintegrantes almidón pregelatinizado y croscarmelosa sódica; mezclar con equipo adecuado para mezclado en seco durante 5-20 minutos; granular esta mezcla con una solución del antioxidante elegido (de butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno) en una mezcla de Etanol al 95% y agua en proporciones que van desde 1:1 hasta 2:1; secar el granulado a una temperatura entre 40 - 75°C hasta obtener una humedad entre 1-3%; tamizar el granulado resultante a través de una malla con apertura entre 1,000 y 1,410 micrómetros; mezclar el granulado resultante con el resto de los diluyentes, desintegrantes, el agente deslizante (Aerosil 200, Cab-O-Sil o Neusilin) y la rosuvastatina durante 5-20 minutos; tamizar los lubricantes aceite vegetal

hidrogenado y estearato de magnesio a través de una malla con apertura entre 420 y 590 micrómetros; mezclar la granulación con los lubricantes durante 2-10 minutos; y finalmente comprimir el granulado resultante
5 o llenar en sobres o cápsulas al peso correspondiente a la dosis de rosuvastatina deseada que puede estar entre 10 y 80 mg.

10 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque después de ser comprimida en tabletas estas se recubren con un recubrimiento perlado que consiste de un polvo o granulado que contiene en peso un 55-70% de un polímero formador de partícula; un 15-25% de uno o más plastificantes; de 3-5% de colorantes laca, de 0.5-1.5%
15 de un agente tensoactivo, y de 0.5 - 1.5% de un agente perlescente. Este polvo se suspende en agua purificada a concentraciones que varían entre 15-25% peso/volumen.

20 11. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 10, caracterizada porque el recubrimiento es Easy Pearlcoat® Naranja 401 (Nutrer, S.A. de C.V) que contiene un 55-70% en peso de HPMC de baja viscosidad; un 5-10% de PEG 6000; un 15-20% de ácido esteárico; de 1-2% de colorante laca Amarillo

No.6; de 1-2% de colorante laca Rojo No. 40, de 0.5-1.5% de lauril sulfato de sodio; de 2-5% de dióxido de titanio y de 0.5 - 1.5% de mica (Candurin®). Este polvo se suspende en agua purificada a concentraciones
5 que varían entre 10-25% peso/volumen y se adiciona por aspersión en un equipo convencional de recubrimiento de tabletas con bombo normal o perforado y pistolas de aspersión, hasta obtener un aumento en el peso de la tableta terminada de un 2-5%.

10 12. El uso de la composición de rosuvastatina calcica de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento y/o la prevención de condiciones que se benefician por la disminución de los niveles de lípidos y/o colesterol en el cuerpo.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS
[Recibidas por la Oficina Internacional el 15 de enero de 2010 (15.01.2010)]

REIVINDICACIONES

1. Composición de rosuvastatina cálcica, caracterizada porque comprende rosuvastatina cálcica
5 equivalente a 5 a 10% en peso del principio activo; de 0.01 al 0.02% en peso de un agente antioxidante; del 60 al 75% en peso de un diluyente o mezcla de diluyentes; del 5 al 13% en peso de uno o más desintegrantes, de 0.5 al 5% en peso de un agente deslizante y del 0.55 al
10 5% en peso de uno o varios lubricantes.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antioxidante se selecciona del grupo que consiste del ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de
15 calcio, palmitato de ascorbilo, tocoferoles, galatos, butilhidroxilanol, butilhidroxitolueno, entre otros

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los agente diluyentes o inertes son seleccionados del grupo que
20 consiste de lactosa spray dried, lactosa monohidratada, lactosa anhidra y celulosa microcristalina.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los agentes

desintegrantes son seleccionados del grupo que consiste de almidón, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, glicolato de sodio y almidón.

5 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente deslizante es seleccionado del grupo que consiste de talco, el almidón de maíz y el dióxido de silicio coloidal y otros derivados de silicio y oxígeno.

10 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los agentes lubricantes son seleccionado del grupo que consiste de ácido esteárico, estearato de magnesio y aceite vegetal hidrogenado.

15 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende rosuvastatina cálcica equivalente a 5 al 10% peso de Rosuvastatina; de 0.01 al 0.02% de butilhidroxianisol o butilhidroxitolueno; del 20 al 40% de lactosa monohidratada; del 20 al 45% de celulosa
20 microcristalina; del 5.5. al 7% de croscarmelosa sódica; del 12 al 15% de almidón pregelatinizado; del 0.5 al 5% de un agente deslizante con base en silicio (Aerosil 200, Cab-O-Sil o Neusilin); de un 3-5% de

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ MX 2009/000081

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

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)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/062476 A2 (GLEMAR PHARMACEUTICAL LIMITED) 29.05.2008. See page 1, lines 10 and 11; page 7, lines 8-16; page 8, lines 6-13; page 9, table 1.	1-12
X	US 6316460 B1 (CREEKMORE, J. R. & WIGGINS, N. A.) 13.11.2001. See column 1, lines 14-31; column 4, example 1, lines 35- 42; column 2, lines 38-50.	1-12
X	WO 2006/134604 A1 (HETERODRUGS LIMITED) 21.12.2006. See page 3, lines 17-20; page 14, lines 11-20; page 19, example 13.	1-12

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

06 November 2009 (06.11.2009)

Date of mailing of the international search report

(16/11/2009)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.
Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

N. Martín Laso

Telephone No. +34 91 349 32 78

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

2. Claims Nos.: **Claim 12**
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:
Claim 12 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.

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

Information on patent family members

International application No.

PCT/ MX 2009/000081

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 6455900 A	07.08.2001
		KR 20010077840 A	20.08.2001
		DE 10038110 AB	23.08.2001
		AU 738074 B	06.09.2001
		CZ 20002884 A	12.09.2001
		CZ 298411 B	26.09.2007
		BR 0003364 A	18.09.2001
		BR 0003365 A	18.09.2001
		NL 1015859 C	16.10.2001
		CN 1319396 A	31.10.2001
		CN 100528161 C	19.08.2009
		SK 11792000 A	03.12.2001
		SK 11782000 A	03.12.2001
		SK 283872 B	02.03.2004
		BE 1013414 A	04.12.2001
		BE 1013413 A	04.12.2001
		IS 6254 A	29.01.2002
		IS 1940 B	16.07.2004
		IT T	04.02.2002
		HU 0003111 A	28.02.2002
		TR 200200270 T	21.06.2002
		HR 20020097 A	30.06.2002
		IS 6480 A	23.07.2002
		EP 1223918 AB	24.07.2002
		BG 106393 A	31.07.2002
		BG 65234 B	28.09.2007
		HK 1036934 A	02.08.2002
		ES 2171123 AB	16.08.2002
		EP 1251831 A	30.10.2002
		TR 200201888 T	21.11.2002
		AT 232088 T	15.02.2003
		US 6548513 B	15.04.2003
		EE 200200052 A	15.04.2003
		EE 04990 B	15.04.2008
		DK 1223918 T	28.04.2003
		BG 106926 A	30.04.2003
		KR 20030036492 A	09.05.2003
		RU 2206324 C	20.06.2003
		SI 1223918 T	30.06.2003
		PT 1223918 E	30.06.2003
		TW 553749 B	21.09.2003
		IL 147870 A	31.10.2003
		EE 200200411 A	15.12.2003
		EE 05221 B	15.10.2009
		DE 60001371 T	22.01.2004
		AT 412062 B	27.09.2004
		AT 13602000 A	15.02.2004
		AT 412063 B	27.09.2004
		AT 13612000 A	15.02.2004
		RU 2002122752 A	10.03.2004
		RU 2264210 C	20.11.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ MX 2009/000081

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		SE 523471 C	20.04.2004
		SE 523481 C	20.04.2004
		NZ 519774 A	30.04.2004
		HR 20020632 A	31.12.2004
		TW 228050 B	21.02.2005
		AU 781269 B	12.05.2005
		AU 781269 C	30.11.2006
		AU 2005202392 A	30.06.2005
		AU 2005202392 B	20.11.2008
		HK 1036935 A	08.07.2005
		AP 1449 A	30.09.2005
		UA 77156 C	15.11.2006
		IS 8620 A	07.03.2007
		TR 200701171 T	24.04.2007
		NZ 531474 A	27.04.2007
		JP 2007182452 A	19.07.2007
		CN 101028268 A	05.09.2007
		CZ 299105 B	23.04.2008
		AR 060248 A	04.06.2008
		AP 1879 A	31.08.2008
		HR 20080525 A	31.12.2008
		EP 2018853 A	28.01.2009
-----	-----	-----	-----
WO 2006134604 A	21.12.2006	NONE	-----
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ MX 2009/000081

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/ MX 2009/000081

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

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)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 2008/062476 A2 (GLEMAR PHARMACEUTICAL LIMITED) 29.05.2008. Ver página 1, líneas 10 y 11; página 7, líneas 8-16; página 8, líneas 6-13; página 9, tabla 1.	1-12
X	US 6316460 B1 (CREEKMORE, J. R. & WIGGINS, N. A.) 13.11.2001. Ver columna 1, líneas 14-31; columna 4, ejemplo 1, líneas 35- 42; columna 2, líneas 38-50.	1-12
X	WO 2006/134604 A1 (HETERODRUGS LIMITED) 21.12.2006. Ver página 3, líneas 17-20; página 14, líneas 11-20; página 19, ejemplo 13.	1-12

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. 06 Noviembre 2009 (06.11.2009)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 16-NOVIEMBRE-2009 (16/11/2009)
---	--

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. N° de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado N. Martín Laso
--	---

N° de teléfono +34 91 349 32 78

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ MX 2009/000081

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: 12
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
La reivindicación 12 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

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/MX 2009/000081

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		AU 6455900 A	07.08.2001
		KR 20010077840 A	20.08.2001
		DE 10038110 AB	23.08.2001
		AU 738074 B	06.09.2001
		CZ 20002884 A	12.09.2001
		CZ 298411 B	26.09.2007
		BR 0003364 A	18.09.2001
		BR 0003365 A	18.09.2001
		NL 1015859 C	16.10.2001
		CN 1319396 A	31.10.2001
		CN 100528161 C	19.08.2009
		SK 11792000 A	03.12.2001
		SK 11782000 A	03.12.2001
		SK 283872 B	02.03.2004
		BE 1013414 A	04.12.2001
		BE 1013413 A	04.12.2001
		IS 6254 A	29.01.2002
		IS 1940 B	16.07.2004
		IT T	04.02.2002
		HU 0003111 A	28.02.2002
		TR 200200270 T	21.06.2002
		HR 20020097 A	30.06.2002
		IS 6480 A	23.07.2002
		EP 1223918 AB	24.07.2002
		BG 106393 A	31.07.2002
		BG 65234 B	28.09.2007
		HK 1036934 A	02.08.2002
		ES 2171123 AB	16.08.2002
		EP 1251831 A	30.10.2002
		TR 200201888 T	21.11.2002
		AT 232088 T	15.02.2003
		US 6548513 B	15.04.2003
		EE 200200052 A	15.04.2003
		EE 04990 B	15.04.2008
		DK 1223918 T	28.04.2003
		BG 106926 A	30.04.2003
		KR 20030036492 A	09.05.2003
		RU 2206324 C	20.06.2003
		SI 1223918 T	30.06.2003
		PT 1223918 E	30.06.2003
		TW 553749 B	21.09.2003
		IL 147870 A	31.10.2003
		EE 200200411 A	15.12.2003
		EE 05221 B	15.10.2009
		DE 60001371 T	22.01.2004
		AT 412062 B	27.09.2004
		AT 13602000 A	15.02.2004
		AT 412063 B	27.09.2004
		AT 13612000 A	15.02.2004
		RU 2002122752 A	10.03.2004
		RU 2264210 C	20.11.2005

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/MX 2009/000081

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		SE 523471 C	20.04.2004
		SE 523481 C	20.04.2004
		NZ 519774 A	30.04.2004
		HR 20020632 A	31.12.2004
		TW 228050 B	21.02.2005
		AU 781269 B	12.05.2005
		AU 781269 C	30.11.2006
		AU 2005202392 A	30.06.2005
		AU 2005202392 B	20.11.2008
		HK 1036935 A	08.07.2005
		AP 1449 A	30.09.2005
		UA 77156 C	15.11.2006
		IS 8620 A	07.03.2007
		TR 200701171 T	24.04.2007
		NZ 531474 A	27.04.2007
		JP 2007182452 A	19.07.2007
		CN 101028268 A	05.09.2007
		CZ 299105 B	23.04.2008
		AR 060248 A	04.06.2008
		AP 1879 A	31.08.2008
		HR 20080525 A	31.12.2008
		EP 2018853 A	28.01.2009
-----	-----	-----	-----
WO 2006134604 A	21.12.2006	NINGUNO	-----
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)