

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 115**

21 Número de solicitud: 201730681

51 Int. Cl.:

**A61K 31/472** (2006.01)

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61P 21/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**10.05.2017**

30 Prioridad:

**10.05.2016 GB 16081911**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**08.03.2018**

71 Solicitantes:

**FARMHISPANIA S.A. (100.0%)**

**Balmes 85**

**08008 Barcelona ES**

72 Inventor/es:

**CID, Pablo y**

**RUIZ, Sergio**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

54 Título: **Composiciones de cisatracurio y derivados de  $\beta$ -ciclodextrina.**

57 Resumen:

Una disolución acuosa farmacéutica que comprende cisatracurio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un derivado de sulfoalquiléter- $\beta$ -ciclodextrina y una disolución tampón ácida.

ES 2 658 115 A1

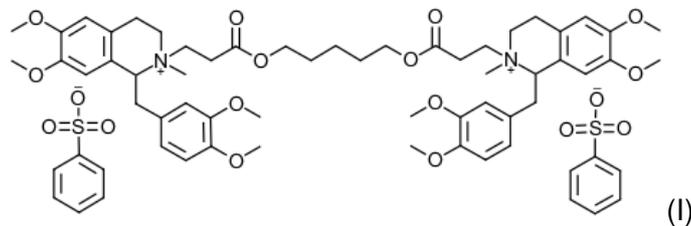
**DESCRIPCIÓN**

Composiciones de cisatracurio y derivados de β-ciclodextrina

La presente invención se refiere a composiciones sólidas farmacéuticas que comprenden cisatracurio, o una sal del mismo, y un derivado de β-ciclodextrina así como un kit que los comprende.

Cisatracurio, 5- [3 - [(1R, 2R) - 1 - [(3,4-dimetoxifenil) metil] -6,7-dimetoxi-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il] propanoiloxi ] Pentil 3 - [(1R, 2R) - 1 - [(3,4 - dimetoxifenil) metil] - 6,7 - dimetoxi - 2 - metil - 3,4 - dihidro - 1H - isoquinolin - 2 - il] propanoato de metilo, es un fármaco bloqueador neuromuscular o un relajante del músculo esquelético perteneciente a la categoría de fármacos bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, utilizados adjuntivamente en anestesia para facilitar la intubación endotraqueal y para proporcionar relajación del músculo esquelético durante cirugía o ventilación mecánica. El cisatracurio es uno de los diez isómeros de la molécula madre, atracurio.

Cisatracurio se comercializa como sal de besilato, compuesto de fórmula I, en una disolución acuosa para la inyección bajo la marca de NIMBEX®. NIMBEX ® es una disolución acuosa estéril y no pirogénica, suministrada en viales de 5 ml, 10 ml, y 20 mL.



De acuerdo a su Monografía, NIMBEX® pierde lentamente la potencia con el tiempo, a una velocidad de aproximadamente 5% por año en condiciones de refrigeración (5 ° C). Por lo tanto NIMBEX® se debe almacenar en condiciones de refrigeración (2 ° a 8 ° C) y protegido de la luz para conservar potencia. La tasa de pérdida en incrementos de potencia a aproximadamente 5% por mes a 25 ° C. Tras la eliminación de la refrigeración, a condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente (25 ° C), NIMBEX ® debe ser utilizado dentro de los 21 días, aunque se refrigere nuevamente. Por lo tanto, la estabilidad de cisatracurio es un problema para las farmacias hospitalarias que sólo se resuelve con una cadena de frío muy bien controlado, lo que supone un reto tanto económico como a nivel de logística.

Uno de los principales factores que colaboran a la inestabilidad de cisatracurio es que se degrada espontáneamente a pH fisiológico mediante el mecanismo de eliminación de

Hofmann (*Rapid Commun Mass Spectrom* 9 (14), 1457–1464). Debido a que una de las principales vías de degradación química del atracurio es la eliminación de Hofmann, uno de los principales metabolitos de este proceso es laudanosina, un aminoalcaloide terciario que se conoce como un modesto estimulante del SNC con actividad epileptogénica (*Rapid Commun Mass Spectrom* 9 (14), 1457–1464) y con efectos cardiovasculares tales como la hipotensión y la bradicardia (*Eur J Anaesthesiol* 19 (7), 466-473). Laudanosina disminuye el umbral de convulsiones, y por lo tanto puede inducir convulsiones si está presente en concentraciones suficientemente elevadas (*Eur J Anaesthesiol* 19 (7), 466-73). Teniendo esto en cuenta, es preferible obtener composiciones farmacéuticas de cisatracurio que sean estables frente a la degradación de Hofmann, con el fin de generar bajos niveles de laudanosina. De acuerdo con la Farmacopea Europea 8.7 para el besilato de cisatracurio, el límite de la impureza laudanosina en el compuesto activo es del 0,10 por ciento.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con la capacidad de formar complejos de inclusión no covalentes con una variedad de moléculas adaptadas al tamaño de su cavidad. Las tres ciclodextrinas comercialmente disponibles naturales, a saber  $\alpha$ -,  $\beta$ -, y  $\gamma$ -ciclodextrinas (con 6, 7 o 8 unidades de glucosa respectivamente), difieren en su tamaño del anillo y la solubilidad. Químicamente, derivados de ciclodextrina modificados han sido preparados con el fin de ampliar las propiedades fisicoquímicas así como la capacidad de inclusión de las ciclodextrinas originarias.  $\alpha$ -,  $\beta$ -, y  $\gamma$ -ciclodextrinas son generalmente reconocidas como seguras por la de la FDA (Food and Drug Administration).

Las  $\beta$ -ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que contienen siete  $\alpha$ - (1-4)- unidas con unidades de D-glucopiranosas. El término derivado de sulfoalquiléter- $\beta$ -ciclodextrina significa una  $\beta$ -ciclodextrina que ha sido derivatizada en uno o más de sus 2, 3 y 6- grupos funcionales hidroxilo para introducir un sustituyente aniónico (C<sub>2-6</sub> alquileo)-SO<sup>3-</sup>. Dichos derivados se describen en la patente US 5.134.127 (Universidad de Kansas). Los derivados de sulfoalquiléter- $\beta$ -ciclodextrina puede ser o bien un único bien definido derivado o puede ser una mezcla de los derivados, obtenidos por derivatización aleatoria de las funciones hidroxilo de la beta-ciclodextrina con un cierto exceso molecular de un reactivo de alquilación, tales como, por ejemplo, un (C<sub>2-6</sub> alquilo) sultona en presencia de una base, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en el documento US 6.153.746 (Pfizer Inc). Dichos derivados de sulfoalquiléter- $\beta$ -ciclodextrina derivatizados aleatoriamente se caracterizan por un grado de sustitución, es decir, por el número medio de grupos hidroxilo derivatizados por molécula. El grado de sustitución puede variar de aproximadamente 1 a 8 grupos sulfoalquiléter por  $\beta$ -ciclodextrina.

Ciclodextrinas y sus aplicaciones farmacéuticas han sido revisados por Stella y Rajewski (*Pharmaceutical Research*, 14, 556-567, 1997). En la técnica se han descrito los efectos sobre la solubilidad y estabilidad de la adición de ciclodextrinas o derivados de ciclodextrinas a disoluciones acuosas de hormonas esteroideas.

- 5 WO2001040316 describe el uso de derivados de  $\gamma$ -ciclodextrinas para la fabricación de un medicamento para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por fármacos. Sugammadex es una  $\gamma$ -ciclodextrina modificada, con un núcleo lipófilo y una periferia hidrófila. Sugammadex (BRIDION®) es un agente para revertir el bloqueo neuromuscular del agente rocuronio en anestesia general. La encapsulación enlazada de sugammadex con  
10 el rocuronio es una de las más fuertes entre las ciclodextrinas y sus moléculas huésped.

US2007 / 0087999 describe composiciones sólidas liofilizadas de taxoides, polímeros hidrófilos y ciclodextrinas para propósitos de administración parenteral, en el que la invención se centra en la mejora de la solubilidad de la composición para reducir el tiempo de reconstitución.

- 15 La solicitud de patente CN101084896 describe composiciones liofilizadas de atracurio. La composición adopta el atracurio, o sus sales farmacéuticamente aceptables o isómeros ópticos como ingrediente activo y comprendiendo también azúcares y ácidos orgánicos. Según su descripción, estas composiciones presentan una mejor solubilidad en agua y una mejor estabilidad durante el almacenamiento.

- 20 La solicitud de patente WO2013 / 189800 describe composiciones farmacéuticas sólidas, que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-beta-ciclodextrina, almacenable a temperatura ambiente (25 ° C).

- Es bien conocido que una gran cantidad de residuos se producen incluso después de una simple cirugía. Hay un gran coste medioambiental y financiero para este tipo de residuos, y  
25 es especialmente importante en estos tiempos el ser conscientes de este tipo de residuos. Una preocupación particular se refiere a los residuos de fármacos relacionados con la anestesia, que se producen cuando los medicamentos se preparan pero no son utilizados y acaban siendo desechados al final del día. Un estudio sobre anestesia (*Nava-Ocampo AA, et. al. Undocumented drug utilization and drug waste increase costs of pediatric anesthesia care. Fundam Clin Pharmacol. 2004;18:107-112*) encontró que el 80% de la epinefrina,  
30 naloxona, flunitrazepam, efedrina y cisatracurio resultaba desechado. Una de las razones más comunes para la generación de estos residuos de fármacos es la baja predisposición de los anestesiólogos al uso de soluciones farmacéuticas previamente abiertas o

reconstituidas. Esta reticencia es especialmente relevante cuando el medicamento a emplear es un fármaco bloqueante neuromuscular. Esto se debe a que el anestesista no sabe con certeza el tiempo que lleva la composición a temperatura ambiente (25 ° C) o cuando se ésta se preparó, lo que podría plantear dudas sobre su actividad farmacéutica  
5 correcta durante la cirugía o sobre su potencial degradación.

Teniendo en cuenta las rigurosas condiciones de almacenamiento requeridas por NIMBEX® y el problema de los residuos de drogas en los quirófanos, existe por lo tanto una gran necesidad en el estado de la técnica de composiciones farmacéuticas de cisatracurio almacenables a temperatura ambiente (25°C), manteniendo un vida media de conservación  
10 adecuada y una actividad adecuada del bloqueo neuromuscular después de su reconstitución sin aumentar su toxicidad.

Como se ha mencionado anteriormente, la solicitud de patente WO2013 / 189800 describe composiciones farmacéuticas sólidas, que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-β-ciclodextrina  
15 almacenables a temperatura ambiente (25 ° C). Sin embargo, esta solicitud no dice nada sobre la estabilidad de estas composiciones farmacéuticas en disolución, después de que el activo haya sido reconstituido. Una desventaja de las composiciones farmacéuticas ejemplificados en esta solicitud de patente es que las composiciones farmacéuticas sólidas son reconstituidas con agua para inyección. Se ha encontrado experimentalmente, de  
20 acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención, que cuando estas composiciones farmacéuticas se reconstituyen con agua para inyección, la degradación de Hofmann se ve favorecida, aumentando rápidamente los niveles de laudanosina, una impureza tóxica y no deseado.

Este problema se resuelve mediante las composiciones cisatracurio de acuerdo con la  
25 presente invención. Este objetivo se consigue proporcionando una composición sólida que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un derivado de sulfoalquiléter-β-ciclodextrina, con estabilidad mejorada en disolución después de su reconstitución con una disolución ácida tamponada.

Sorprendentemente, se ha encontrado que las composiciones de cisatracurio, de acuerdo  
30 con la presente invención, además de no necesitar almacenamiento refrigerado (T de 0 a 5°C), se pueden mantener a temperatura ambiente (25°C) durante al menos durante 12 horas después de la reconstitución con una disolución tampón de ácido, manteniendo una actividad bloqueo neuromuscular adecuada y sin aumentar la toxicidad.

## Resumen de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un bloqueante neuromuscular o una composición relajante del músculo esquelético que supere los inconvenientes del estado de la técnica. Específicamente, se proporciona una composición que muestra una estabilidad mejorada a temperatura ambiente (25°C) un manteniendo una competitiva actividad de bloqueo neuromuscular, especialmente después de su reconstitución.

Por lo tanto, visto desde un aspecto, la invención proporciona una disolución farmacéutica acuosa que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un derivado de sulfoalquiléter-beta-ciclodextrina y una disolución tampón ácida.

Visto desde otro aspecto, la invención proporciona un kit para proporcionar bloqueo neuromuscular que comprende (a) una composición sólida farmacéutica que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-beta-ciclodextrina y (b) una disolución tampón ácida como agente de reconstitución.

Visto desde otro aspecto, la invención proporciona un kit para proporcionar un bloqueo neuromuscular que comprende (a) una composición farmacéutica sólida que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado sulfoalquiléter-β-ciclodextrina, y (b) un tampón ácido como agente reconstituyente.

Visto desde otro aspecto, la invención proporciona un disolución farmacéutica acuosa que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-β-ciclodextrina, para su uso en proporcionar bloqueo neuromuscular a un paciente quirúrgico, caracterizado porque la disolución comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-β-ciclodextrina reconstituido con una disolución tampón ácida.

Visto desde otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento que comprende mezclar un composición farmacéutica sólida que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-β-ciclodextrina con una disolución tampón ácida.

## Descripción detallada de la invención

Las composiciones farmacéuticas que comprenden cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-β-ciclodextrina,

para su uso en proporcionar bloqueo neuromuscular a un paciente quirúrgico, son composiciones farmacéuticas que comprenden cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter- $\beta$ -ciclodextrina son composiciones farmacéuticas sólidas, que se reconstituyen con una disolución tampón ácida.

5 Sorprendentemente, los inventores consideran que el uso de una disolución tampón ácida como agente para la reconstitución incrementa la vida media de la composición farmacéutica tras su reconstitución y reduce la formación de niveles no deseados de laudanosina. Más preferiblemente, el derivado sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina es sulfobutiléter-7- $\beta$ -ciclodextrina y el cisatracurio o sal del mismo es besilato de cisatracurio.

10 En una realización más preferida, la composición farmacéutica sólida de acuerdo con la presente invención es un polvo liofilizado antes de la reconstitución.

Una realización preferida de acuerdo con composiciones de la presente invención incluyen composiciones farmacéuticas en las que la relación molar de cisatracurio a sulfoalquiléter-beta-ciclodextrina derivado es de 1:3 hasta 1:6. Un ratio molar de aproximadamente 1:4 es  
15 especialmente preferido.

La composición farmacéutica de la invención debe contener una cantidad efectiva de cisatracurio o sal del mismo. Las dosificaciones serán familiares para el trabajador cualificado y dependerán del paciente.

En una realización preferida según la presente invención, las composiciones farmacéuticas  
20 sólidas citadas anteriormente se reconstituyen con una disolución tampón ácida, siendo una disolución tampón ácida preferida una disolución acuosa de ácido bencenosulfónico con un pH: de 3,1 a 3,5, preferiblemente 3,3.

Las composiciones de la invención no necesitan ser refrigeradas durante el almacenamiento y se podría mantener una vez reconstituidas a temperatura ambiente (25 ° C), sin pérdida de  
25 actividad, durante las diferentes cirugías en el mismo día, por ejemplo al menos 12 horas.

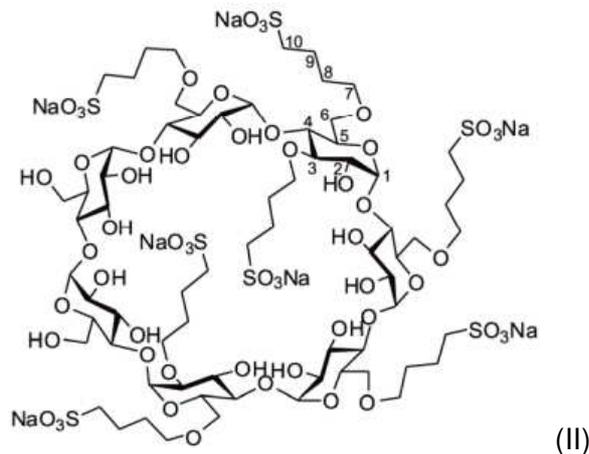
En una realización preferida, la disolución tampón de ácido utilizado en la presente invención se prepara mediante la disolución de ácido bencenosulfónico en agua para inyección.

En una realización preferida, el kit para proporcionar bloqueo neuromuscular que comprende  
30 (a) un sólido farmacéutica composición que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-beta-ciclodextrina y (b) una disolución tampón ácida como agente de reconstitución de acuerdo con la

presente invención, el derivado sulfobutiléter-β-ciclodextrina es sulfobutiléter-7-β-ciclodextrina y el cisatracurio o sal del mismo es besilato de cisatracurio.

En una realización más preferida de la presente invención, el kit para proporcionar bloqueo neuromuscular, la disolución tampón de ácido utilizado como agente de reconstitución es una disolución acuosa de ácido bencenosulfónico, preferiblemente una disolución acuosa de ácido bencenosulfónico con un pH: 3,3.

De acuerdo con la presente invención, los derivados de sulfoalquiléter-β-ciclodextrina para uso en la invención son los derivados de sulfobutilo-β-ciclodextrina (SBECD). En realizaciones específicas, las composiciones de la invención comprenden una sulfobutilo-β-ciclodextrina que tiene un promedio de aproximadamente 7 sustituyentes de sulfobutilo por molécula de ciclodextrina (anotada como: sulfobutiloéter 7-β-ciclodextrina, SBECD), por ejemplo con una Fórmula general (II) .



En el contexto de la presente invención, y si no está directamente definido en una forma diferente, temperatura ambiente (TA) se define generalmente como la temperatura ambiental del aire en un lugar dado y para un procedimiento dado. Más específicamente, se define como 20-25 ° C (68-77 ° F), ya que algunas temperaturas ambientales, por naturaleza, no caen dentro de este rango. Generalmente, los protocolos que requieren pasos a realizar a TA requieren que las temperaturas no bajen de 18 ° C (64 ° F) y no excedan los 27 ° C (80 ° F).

Según la presente invención, pH significa una medida de la concentración de iones hidrógeno y está representado por un número entre 0 y 14 que indica si un producto químico es un ácido o una base. El pH es una medida de la acidez o alcalinidad de una disolución.

En el contexto de la presente invención, agentes de bloqueo neuromusculares se refiere a un grupo de medicamentos que previenen que las terminaciones nerviosas motoras exciten el músculo esquelético.

5 En el contexto de la presente invención, el análisis por HPLC significa un análisis realizado empleando cromatografía líquida de alto rendimiento. Específicamente, el análisis HPLC en la presente invención, se llevar a cabo utilizando una columna C18 con un detector de UV, utilizando una fase móvil gradiente.

10 En el contexto de la presente invención, cadena de frío se refiere a la gestión de los productos sensibles a la temperatura a medida que avanzan a través de la cadena de suministro. Especialmente importante para la industria farmacéutica, este tema recibe ahora mucha atención. Si la calidad del fármaco se ve comprometida por la exposición a condiciones inadecuadas durante el transporte y almacenamiento, los consumidores de drogas pueden sufrir consecuencias adversas.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

## 15 **Ejemplos**

### **Ejemplo preparativo 1.**

El besilato de cisatracurio utilizado en los ejemplos y ejemplos comparativos se obtuvo según un procedimiento descrito en el documento EP-A-0539470.

### **Ejemplo preparativo 2.**

20 Cisatracurio /  $\beta$  ciclodextrina derivado polvo liofilizado, relación molar (1: 4)

El cisatracurio /  $\beta$  ciclodextrina derivado polvo liofilizado, relación molar (1: 4) utilizado en los ejemplos fue preparado de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1 de la solicitud de patente WO2013 / 189800 A1.

Ejemplo 1.

25 Perfil de degradación comparativo de composiciones reconstituidas con Cisatracurio /  $\beta$  ciclodextrina polvo liofilizado derivado, relación molar (1: 4).

30 Dos muestras obtenidas de acuerdo con el Ejemplo preparativo 2, se almacenaron a 25°C, se reconstituyeron respectivamente con 5 ml de agua para inyección y con 5 ml de una disolución de ácido bencenosulfónico en agua para inyección (pH 3,3). Las disoluciones obtenidas se analizaron por HPLC obteniéndose los datos, véase la Tabla 1, sobre su

degradación con el tiempo. Específicamente, se ha estudiado la formación de la impureza laudanosina.

	Tiempo (horas)			
Disolución de agua para inyección	0h	3h	6h	12h
Impureza laudanosina	0.08	0.18	0.32	0.45
	Tiempo (horas)			
Disolución ác. bencenosulfónico	0h	3h	6h	12h
Impureza laudanosina	0.05	0.05	0.05	0.06

5 Tabla 1

## REIVINDICACIONES

1. Una disolución farmacéutica acuosa que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un derivado de sulfoalquiléter- $\beta$ -ciclodextrina y una disolución tampón ácida.
- 5 2. Una disolución de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el derivado sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina es sulfobutiléter-7- $\beta$ -ciclodextrina y el cisatracurio o sal del mismo es besilato de cisatracurio.
3. Una disolución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la relación molar de cisatracurio respecto al derivado de sulfoalquiléter- $\beta$ -ciclodextrina es de 1: 3 a 1: 6, preferiblemente de 1: 4.
- 10 4. Una disolución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a 3, en la que disolución tampón ácida es una disolución acuosa ácida de ácido bencenosulfónico, preferiblemente una disolución acuosa de ácido bencenosulfónico con un pH: 3,3.
5. Un kit para proporcionar bloqueo neuromuscular que comprende (a) una composición farmacéutica sólida que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter- $\beta$ -ciclodextrina, y (b) una disolución tampón como agente de reconstitución.
- 15 6. Un kit de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la composición farmacéutica sólida es un polvo liofilizado.
- 20 7. El kit para proporcionar bloqueo neuromuscular según la reivindicación 5 o 6, donde el derivado sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina es sulfobutiléter-7- $\beta$ -ciclodextrina y el cisatracurio o sal del mismo es besilato de cisatracurio.
8. El kit para proporcionar bloqueo neuromuscular de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la disolución tampón ácida es una disolución acuosa de ácido bencenosulfónico, preferiblemente una disolución acuosa de ácido bencenosulfónico con un pH: 3,3.
- 25 9. Un kit para proporcionar bloqueo neuromuscular que comprende (a) una composición farmacéutica sólida que comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoaquileter-  $\beta$ -ciclodextrina, y (b) un tampón ácido como agente de reconstitución.
- 30

10. Una disolución acuosa farmacéutica que comprende una disolución de cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-  $\beta$ -ciclodextrina, para su uso en proporcionar bloqueo neuromuscular a un paciente quirúrgico, caracterizado en que la disolución farmacéutica comprende cisatracurio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-  $\beta$ -ciclodextrina reconstituido con una solución tampón ácida.

11. Un procedimiento que comprende mezclar una composición farmacéutica sólida que comprende cisatracurio o una sal aceptable aliado farmacéutica del mismo, y un derivado de sulfoalquiléter-  $\beta$ -ciclodextrina con una disolución tampón ácida.



- ②① N.º solicitud: 201730681  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.05.2017  
③② Fecha de prioridad: **10-05-2016**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2013189800 A1 (FARMHISPANIA) 27/12/2013, ejemplos, reivindicaciones	1-11
A	WO 2008065142 A1 (ORGANON NV et al.) 05/06/2008, páginas 3 y 4, ejemplo 1, tabla 1	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
09.02.2018

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/472** (2006.01)

**A61K47/40** (2006.01)

**A61P21/02** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP