

(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
4 de junio de 2015 (04.06.2015)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2015/079074 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 8/14 (2006.01) *A61K 8/66* (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2013/070818
- (22) Fecha de presentación internacional:
26 de noviembre de 2013 (26.11.2013)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (71) Solicitante: **DERMOPARTNERS, S.L.** [ES/ES]; c/
Massamagrell, 3. Pol. Ind. Rafelbunyol, E-46138
Rafelbunyol - Valencia (ES).
- (72) Inventores: **SERRANO SANMIGUEL, Gabriel**; c/
Massamagrell, 3. Pol. Ind. Rafelbunyol, E-46138
Rafelbunyol - Valencia (ES). **SERRANO NUÑEZ, Juan
Manuel**; c/ Massamagrell, 3. Pol. Ind. Rafelbunyol, E-
46138 Rafelbunyol - Valencia (ES). **TORRENS TOMAS,
Ana**; c/ Massamagrell, 3. Pol. Ind. Rafelbunyol, E-46138
Rafelbunyol - Valencia (ES).
- (74) Mandatario: **DIÉGUEZ GARBAYO, Pedro**; C/ Orense
n°10-1°, E-28020 Madrid (ES).
- (81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible*): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE,
KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO,
RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,
SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible*):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:
— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Title: COSMETIC PRODUCT HAVING DNA REPAIR PROPERTIES

(54) Título : PRODUCTO COSMÉTICO CON PROPIEDADES REPARADORAS DEL ADN

(57) Abstract: The invention relates to a cosmetic product with demonstrated DNA repair properties, comprising a mixture of liposomes including, as active principles, different DNA repair enzymes and a combination of amino acids and zinc salt, in addition to other components for cosmetic use.

(57) Resumen: Producto cosmético con propiedades reparadoras del ADN demostradas que cuenta con una mezcla de liposomas que incorporan como principios activos diferentes enzimas reparadoras del ADN y una combinación de aminoácidos y sal de zinc además de otros componentes de uso cosmético.



WO 2015/079074 A1

PRODUCTO COSMÉTICO CON PROPIEDADES REPARADORAS DEL ADN

OBJETO DE LA INVENCION

La invención que se propone se refiere a un nuevo producto cosmético con propiedades reparadoras del ADN que ha sufrido daños después de la exposición de la piel a la radiación UV y que tiene su aplicación en el sector de los centros de belleza, cosmética y dermatología.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conocen hasta la fecha diferentes preparaciones para reparar el ADN que incluyen principios activos de varios tipos, pero no se conocen preparaciones que incluyan liposomas unilamelares de naturaleza fosfolipídica con ingredientes activos como: aminoácidos, sales de Zinc y enzimas reparadoras del ADN.

Lo mas próximo conocido dentro del estado de la técnica es la patente EP0707844, en la que se describe un producto para la reparación del ADN celular después de la exposición a radiación UV, donde los principios activos son complejos de vitaminas y polipéptidos, tirosina o sus derivados, glicoproteínas con iones metálicos de cobre, zinc o magnesio y enzimas reparadoras del ADN.

El producto descrito en esta patente utiliza derivados de la tirosina, vitaminas en un complejo proteico y forskolin, a diferencia del producto descrito en la presente memoria, además de incorporar una fotoliasa.

Además encapsulan en un mismo liposoma varios principios activos a diferencia de la invención aquí descrita, en la que se encapsulan en los liposomas cada principio activo por separado, lo que proporciona mayor estabilidad a cada uno de los liposomas y por ello al producto final

No se conoce ningún producto para la reparación del ADN celular después de la exposición a radiación UV con las características de la presente invención.

La fosfatidilcolina empleada en la formulación del liposoma es una lecitina de pureza > 94%, mientras que la de la patente citada la pureza es del > 25%.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

El producto que la invención propone consiste en una preparación liposomada en

la que los liposomas incorporan, como principios activos, una mezcla de los aminoácidos arginina, glicina, prolina, fenilalanina, cisteína, serina, tirosina, glutamina, metionina, junto con sales de Zinc (cloruro, gluconato, clorhidrato, etc), además de otras enzimas reparadoras como arabidopsis thaliana, extracto de plancton, fermento lisado de bifida, lisado de micrococcus, etc.

Debido a sus rutas metabólicas podemos justificar la incorporación de los siguientes aminoácidos a la invención, pese a no estar en la fórmula:

Serina: es precursor de cisteína y glicina.

Tirosina: su precursor es fenilalanina. Se obtiene por hidroxilación de fenilalanina.

10 Metionina: producto intermedio de la síntesis de cisteína. Cisteína obtiene el átomo de azufre de metionina.

Glutamina: se sintetiza a través de la reacción química entre glutamato y el ion amonio y la glutamina puede convertirse en glutamato y la prolina se forma a partir de la cadena pentacarbonada del ácido glutámico.

15 La exposición de la piel a las radiaciones UV del sol da lugar a unos daños en el ADN de las células de la piel. Este daño puede ser medido, entre otras formas por los dímeros de timina o citosina que se producen en la cadena del ADN celular.

REALIZACION PREFERENTE DE LA INVENCION

20 Como realización preferente se propone un producto cosmético liposomado, que presenta distintas formas cosméticas como solución, serum, emulsión, suspensión etc. en el que los diferentes componentes se pueden encontrar en uno de los casos en las siguientes proporciones de ingrediente activo y de liposomas:

COMPONENTE INCI	% Total	% de Liposomas
AGUA	70-80	
GLICERINA	4-5	
LECITINA	4-5	
ALCOHOL	3-4	
ACEITE DE CASTOR HIDROGENADO PEG-40	2-3	
CICLOPENTASILOXANO	2-3	
POLISORBATO 20	1	
FENOXIETANOL	<1	
COLATO DE SODIO	<0,5	
CITRONELILO METILCROTONATO	<0,5	

PERFUME	<0,5	
ACETATO DE TOCOFEROL	<0,5	
ARGININA	<0,5	ARGININA 6-7%
DIMETICONA	<0,5	
ETHYLHEXYLGLYCERIN	<0,5	
POLISILICONA-11	<0,5	
GLICINA	<0,5	GLICINA 5-7%
PROLINA	<0,5	PROLINA 5-7%
BUTILENGLICOL	<0,5	
ACIDO LACTICO	<0,5	
EDTA DISODICO	0,1	
CLORURO DE SODIO	<0,1	
FERMENTO LISADO DE BIFIDA	<0,1	ENZIMAS BIFIDA 7-8%
CAPRILICO/CAPRICO TRIGLICERIDO	<0,1	
FENILALANINA	<0,1	FENILALANINA 5-7%
CISTEINA	<0,1	CISTEINA 5-7%
EXTRACTO DE ARABIDOPSIS THALIANA	<0,1	ARABIDOPSIS 10-12%
LISADO DE MICROCOCCUS	<0,1	MICROCOCCUS 10-12%
HIDROXIDO SODICO	<0,1	
EXTRACTO DE PLANCTON	<0,1	PLANCTON 6-7%
DECILGLUCOSIDO	<0,1	
CLORURO DE ZINC	<0,1	ZINC 10-12%
TEPRENONA	<0,1	TREPRENONA 7-8%
ACIDO CLORHÍDRICO	<0,1	
CAPRILILGLICOL	<0,1	
HEXILENGLICOL	<0,1	
	100,0000	

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que se está realizando, y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características del invento, se acompaña a la presente memoria descriptiva, como parte integrante de la misma, una serie de figuras.

Una parte de las figuras incluidas en esta memoria se corresponden con los ensayos realizados sobre embriones de peces de la especie Medaka, con este tipo de productos y que nos demuestran su capacidad reparadora del ADN.

Del mismo modo, veremos como el mecanismo de acción para dicha reparación del ADN, es la activación de la expresión de las proteínas P53 y P21, que mediremos por PCR cuantitativa (qPCR).

En estas figuras, con carácter ilustrativo se ha representado lo siguiente:

Figura 1.- Muestra un esquema del efecto de la radiación UV sobre las cadenas de ADN y la formación de dímeros de timina, entre dos bases de una misma hélice de ADN.

5
Figura 2.- Presenta un esquema de los daños producidos en el ADN con respecto al control a tiempo 0 y a los 15 minutos. Este ensayo se realiza con muestras NO tratadas, donde aumenta el daño al ADN (tiempo= 0), pero la célula utiliza sus propios mecanismos endógenos para reparar este daño y a los 15' los niveles de DT son similares al control.

10
Figura 3.- Muestra la variación de la expresión de la Histona H2Ax y de los niveles de dímeros de timina con respecto al control a tiempo 0 y a los 15 minutos. Aunque sabemos que la H2Ax fosforilada actúa como reclamo de los compuestos enzimáticos de reparación del ADN. Los resultados a $t = 0$ y $t = 15'$, no son estadísticamente significativos.

15
Figura 4.- Representa la variación de las células en las fases del ciclo celular G0-G1, G2-M y S a tiempo 0 y a los 15 minutos. Los tratamientos No inducen cambios estadísticamente significativos en la distribución de células en las fases del ciclo celular que puedan afectar los resultados.

20
Figura 5.- Muestra los niveles de DT , en el caso control, incluye la crema base sin los ingredientes activos, la E: incluye crema base con enzimas reparadoras, Z: crema base con aminoácidos y sal de Zn y E+Z: crema base con enzimas reparadoras + aminoácidos+ sal de Zn. La combinación E+Z reduce la presencia de DT en un 36%
25 respecto al control.

ESTUDIOS CLÍNICOS

30
Para determinar la eficacia del producto que la invención propone se realizan unos ensayos en los que utilizan tres preparaciones cosméticas E, Z y E+Z. El ensayo se realiza in vitro sobre embriones de peces Eleutheroembryos de 4 días de edad.

35
De los tres productos usados en el estudio, el producto E contiene una mezcla de liposomas con enzimas reparadoras (arabidopsis thaliana, extracto de plancton, fermento lisado de bifida, lisado de micrococcus), el producto Z contiene una mezcla de liposomas con aminoácidos (arginina, glicina, prolina, fenilalanina, cisteína) y cloruro de

zinc y el producto E+Z la mezcla de liposomas con todas las enzimas reparadoras citadas en el producto E, más los AA y Zn del producto Z.

En primer lugar se analiza la posible toxicidad de las muestras y el tiempo de tratamiento a utilizar en los ensayos.

5 Se preparan muestras control sin irradiar, irradiadas sin tratar e irradiadas tratadas después de la irradiación. Los productos se aplicarán a los embriones antes y después de la irradiación para detectar la posible reparación del ADN tras la inducción del daño.

10 Para ello se hace un análisis de la presencia de dímeros de timina ya que la radiación UV induce la formación de dímeros de pirimidina en el ADN que pueden ser detectados por anticuerpos específicos para estos dímeros (bien de timina, bien de citosina). Utilizando un anticuerpo específico cuantificaremos la cantidad de dímeros de timina inducidos por la radiación UV. (ver Fig. 1)

15 Las muestras se fijan y procesan para su análisis por Citometría de flujo que se realiza de la siguiente forma:

20 Los embriones se disgregan con un tratamiento enzimático con tripsina para separar las células sin dañarlas. Se fijan con paraformaldehído y se tiñen con el anticuerpo para dímeros de timina DT y para el compuesto para teñir ADN (Hoescht) y calcular su cantidad. A partir de la cantidad de ADN se determinan las fases del ciclo celular en las que se encuentran las células.

Tras tratar las muestras con las cremas se exponen a la radiación UV y se analiza el daño celular basándonos en la presencia de dímeros de timina inducidos por UV, la activación de la histona H2AX y alteraciones en el ciclo celular.

25 Tras la exposición a la radiación UV aumenta el daño al ADN (tiempo = 0) respecto a las muestras no tratadas (C). La célula utiliza sus propios mecanismos para reparar este daño (34 %) y a los 15 min. (t=15) los niveles de DT son similares al control. (Ver Fig. 2)

30 Tras la exposición a la radiación UV aumenta la expresión de H2AX (tiempo = 0) y a t=15 se observa que los niveles de H2AX disminuyen de manera similar a como lo hacen los niveles de DT a t=15, indicando una correlación entre la expresión de H2AX y la presencia de DT. Sin embargo, debido a la alta variabilidad detectada en el control, la

disminución no es estadísticamente significativa. (Ver Fig. 3)

La fase G0-G1 es la etapa de reposo de la célula o preparación para entrar en división. La fase G2-M es la de separación de cromátidas y división celular (mitosis). La fase S es la de síntesis de ADN. E+Z parece aumentar ligeramente la fase G2-M, pero la diferencia no es significativa. (ver Fig. 4)

La combinación de E+Z reduce la presencia de dímeros de timina en un 36 ± 14 % (22-50 %) respecto al control.

La crema control ("vacía") es la misma que para E, Z y E+Z pero sin estos componentes. Las muestras se tratan con las cremas, se irradian y se analizan, tomando como referencia (C) la cantidad de DT detectados en la muestra tratada con la crema "vacía". (ver Fig. 5)

Por último cabe destacar, el ensayo realizado para comprobar la activación de los mecanismos de acción que provoca dicha reparación. Elegimos 2 proteínas, la P53 y P21, ambas intervienen en este mecanismo de acción y se activan por la radiación UV.

El experimento se realiza por duplicado, utilizando 10 embriones, con un grupo control, sin tratar con crema, de los cuales la mitad se tratan con radiación UV 15' y la otra mitad no. Y el grupo tratado donde se aplica la crema durante 1H.

Tras el análisis por qPCR los resultados son: Tras la irradiación con luz UV, los embriones tratados con E+Z aumentan la expresión génica de p53 en un 46%. Del mismo modo, el tratamiento con E+Z aumenta la expresión de p21 a los 15' de la irradiación en un 130%.

Una vez descrita suficientemente la naturaleza de la presente invención, solamente queda por añadir que dicha invención puede sufrir ciertas variaciones en los componentes y porcentajes, siempre y cuando dichas alteraciones no varíen sustancialmente las características que se reivindican a continuación:

REINVINDICACIONES

- 1.- Producto cosmético con propiedades reparadoras del ADN que comprende:
- un principio activo que consiste en una mezcla de liposomas que tienen en su interior enzimas reparadoras tales como arabidopsis thaliana, extracto de plancton, fermento lisado de bifida o lisado de micrococcus.
 - un segundo principio activo que consiste en una mezcla de liposomas que incorporan en su interior unos aminoácidos tales como arginina, glicina, prolina, fenilalanina, cisteína, serina, tirosina, glutamina o metionina.
 - un tercer principio activo es una sal de zinc (cloruro, gluconato, clorhidrato, etc.) que también se encuentra encapsulada en liposomas.
- 2.- Producto cosmético con propiedades reparadoras del ADN de acuerdo la reivindicación primera caracterizado por que los liposomas encapsulan cada uno de los aminoácidos, las enzimas reparadoras o la sal de zinc por separado.
- 3.- Producto cosmético con propiedades reparadoras del ADN de acuerdo la reivindicación primera caracterizado por que la fosfatidilcolina empleada en la formulación de los liposomas es una lecitina de pureza mayor del 94%.
- 4.- Producto cosmético con propiedades reparadoras del ADN de acuerdo la reivindicación primera caracterizado por que los porcentajes de liposomas con enzimas reparadoras:
- Liposomas de extracto de plancton 5-10%
 - Liposomas de lisado de micrococcus 10-20%
 - Liposomas de arabidopsis thaliana 10-20%
 - Liposomas de lisado de bifida 5-10%
- 5.- Producto cosmético con propiedades reparadoras del ADN de acuerdo la reivindicación primera caracterizado por los porcentajes liposomas con aminoácidos en el interior es del 5 al 10%
- 6.- Producto cosmético con propiedades reparadoras del ADN de acuerdo la

reivindicación primera caracterizado por que el porcentaje de sal de zinc es del 10 - 15%.

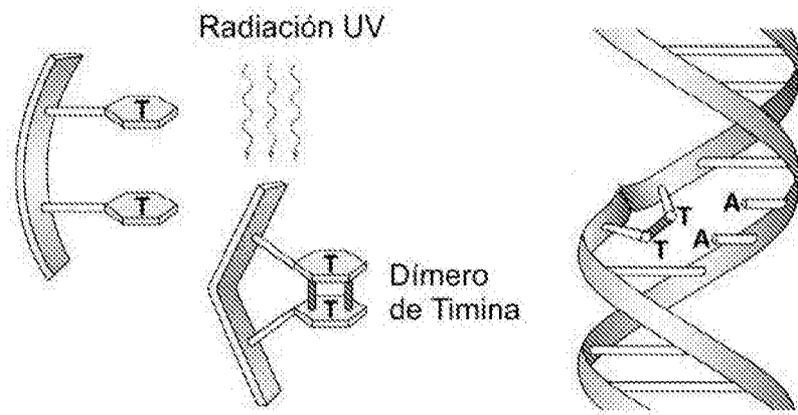


Fig. 1

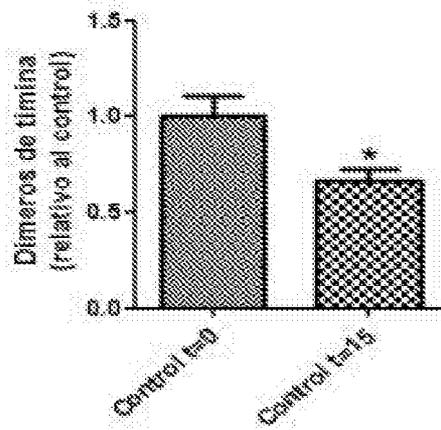


Fig.2

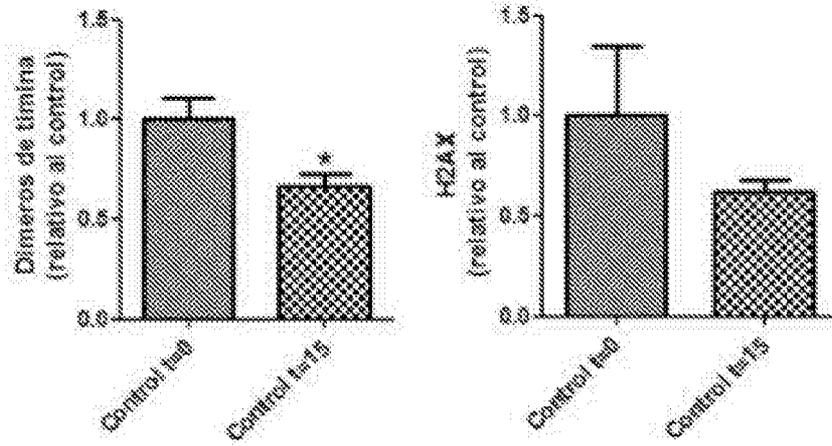


Fig. 3

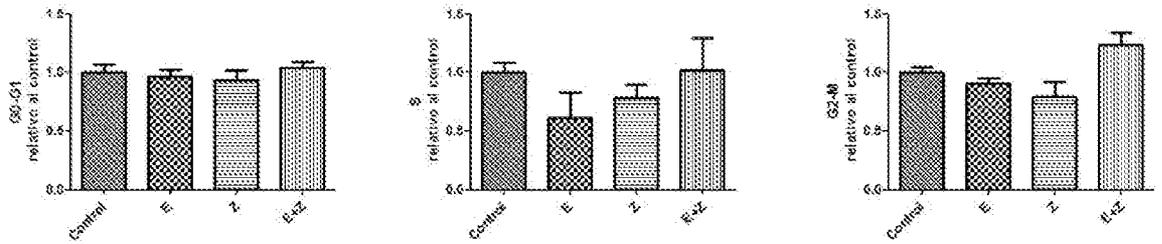


Fig. 4

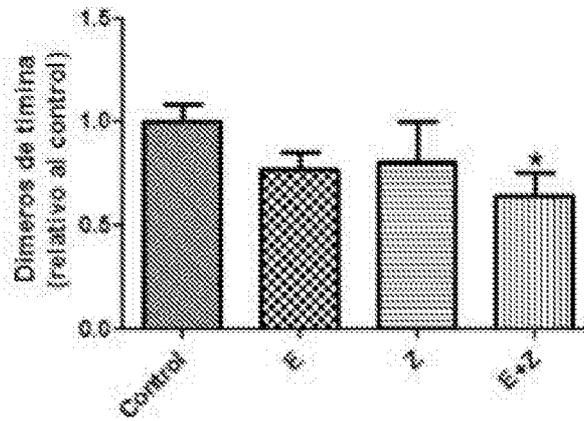


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2013/070818

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, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0707844 A2 (CALIFORNIA SUNCARE INC.) 24.04.1996, page 3, line 18 – page 4, line 11; claims 1, 15, 18 and 19.	1-6
A	ES 2335713 T3 (COTY PRESTIGE LANCASTER GROUP GMBH) 31.03.2010, page 2, line 33 – page 4, line 39; claim 1.	1-6
A	ES 2269335 T3 (STADA ARZNEIMITTEL AG.) 01.04.2007, page 2, line 33 – page 4, line 39; claim 1.	1-6
A	ES 2128710 T3 (DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH & CO.) 16.05.1999, page 3, line 57 – page 4, line 3; page 4, line 57 – page 5, line 16.	1-6

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 document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"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 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
12/03/2014

Date of mailing of the international search report
(14/03/2014)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
M. García Grávalos

Telephone No. 91 3493404

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2013/070818

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP0707844 A2	24.04.1996	CA2148202 A1	21.04.1996
-----	-----	-----	-----
ES2335713T T3	31.03.2010	KR20090033462 A US2009196895 A1 US7968129 B2 JP2009541450 A JP5222288B B2 WO2008003638 A1 EP2040664 A1 EP2040664 B1 CN101484122 A CN101484122B B AT446736T T DE102006031762A1	03.04.2009 06.08.2009 28.06.2011 26.11.2009 26.06.2013 10.01.2008 01.04.2009 28.10.2009 15.07.2009 22.06.2011 15.11.2009 10.01.2008
-----	-----	-----	-----
ES2269335T T3	01.04.2007	PT1153600E E EP1642560 A1 EP1153600 A2 EP1153600 A3 AT333262T T	29.12.2006 05.04.2006 14.11.2001 07.05.2003 15.08.2006
-----	-----	-----	-----
ES2128710T T3	16.05.1999	GR3029581T T3 JPH10502328 A WO9520379 A1 EP0740547 A1 EP0740547 B1 DK0740547T T3 AT176865T T DE4402867 C1	30.06.1999 03.03.1998 03.08.1995 06.11.1996 24.02.1999 27.09.1999 15.03.1999 14.06.1995
-----	-----	-----	-----

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/14 (2006.01)

A61K8/27 (2006.01)

A61K8/66 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2013/070818

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, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	EP 0707844 A2 (CALIFORNIA SUNCARE INC.) 24.04.1996, página 3, línea 18 – página 4, línea 11; reivindicaciones 1, 15, 18 y 19.	1-6
A	ES 2335713 T3 (COTY PRESTIGE LANCASTER GROUP GMBH) 31.03.2010, página 2, línea 33 – página 4, línea 39; reivindicación 1.	1-6
A	ES 2269335 T3 (STADA ARZNEIMITTEL AG.) 01.04.2007, página 2, línea 33 – página 4, línea 39; reivindicación 1.	1-6
A	ES 2128710 T3 (DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GMBH & CO.) 16.05.1999, página 3, línea 57– página 4, línea 3; página 4, línea 57 – página 5, línea 16.	1-6

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
12/03/2014

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
14 de marzo de 2014 (14/03/2014)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
M. García Grávalos
Nº de teléfono 91 3493404

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2013/070818

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
EP0707844 A2	24.04.1996	CA2148202 A1	21.04.1996
-----	-----	-----	-----
ES2335713T T3	31.03.2010	KR20090033462 A US2009196895 A1 US7968129 B2 JP2009541450 A JP5222288B B2 WO2008003638 A1 EP2040664 A1 EP2040664 B1 CN101484122 A CN101484122B B AT446736T T DE102006031762A1	03.04.2009 06.08.2009 28.06.2011 26.11.2009 26.06.2013 10.01.2008 01.04.2009 28.10.2009 15.07.2009 22.06.2011 15.11.2009 10.01.2008
-----	-----	-----	-----
ES2269335T T3	01.04.2007	PT1153600E E EP1642560 A1 EP1153600 A2 EP1153600 A3 AT333262T T	29.12.2006 05.04.2006 14.11.2001 07.05.2003 15.08.2006
-----	-----	-----	-----
ES2128710T T3	16.05.1999	GR3029581T T3 JPH10502328 A WO9520379 A1 EP0740547 A1 EP0740547 B1 DK0740547T T3 AT176865T T DE4402867 C1	30.06.1999 03.03.1998 03.08.1995 06.11.1996 24.02.1999 27.09.1999 15.03.1999 14.06.1995
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K8/14 (2006.01)

A61K8/27 (2006.01)

A61K8/66 (2006.01)