

C.T.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PC-7
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-38162

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

Formulaciones de Jambé de ribavirina

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/7052

71. SOLICITANTE

SCHERING CORPORATION.

DOMICILIO

2000 Gallipoint Hill Road, Kenilworth,
NY 07033-0530, Estados Unidos de América.

74. APODERADO

CARLOS R. OLARTE.

22. BOGOTA, D.C.,

ABRIL 27, 2024.

04/35
✓

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 04020362 00000000 Folios: 36
Fecha (HDD): 2004-04-27 11:21:50 adicación
Trámite : 011 PCT-PARENT 3/9 FASE NACI 411 PRESENIW
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Kenilworth
Teléfono: Fax:
E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A Calle 100 No. 8A - 37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-Mail: filings@olarternisbeck.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ X NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79.782.747 Bú TP 74.295

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SUSAN K. HEIMBECHER; JOEL SEQUEIRA
Dirección: 5 Walsh Way, Morris Plains, New Jersey, 07950, U.S.A.; 6 Mary Ellen Drive, Edison, New Jersey, 08820, USA
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/34898
Publicación Internacional No. WO 03/037312

Fecha Octubre 31, 2002
Fecha Mayo 8, 2003

6 Título (54) FORMULACIONES DE JARABE DE RIBAVIRINA

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/7052

8 Prioridad

SI ☒ X NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 31, 2001

(31) Número de Solicitud

60/334,751

9 Comprobante de pago No. 29,068

Fecha 13-04-2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

SUB-INDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 04040162 00000000
Fecha (GUB): 2004-04-27 11:21:58
Tramite : 011 DCI-PATENT 279 FASE INCI 111 PATENTIN
Dependencia: 1220 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 29,068
FECHA : ABRIL 13 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8896215	12/04/2004	3,332,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

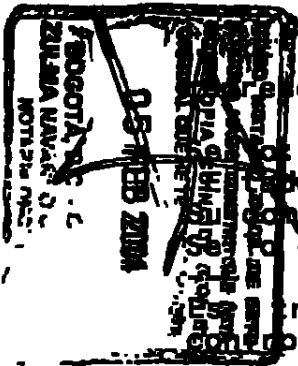
Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Certificaciones anteriores se basan en el Poder de Representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
En alto relieve del Notario Público

Traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
Marlene Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987



5

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



05 FEB 2004

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
FAX: +57-1 838-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

New Jersey 07033-0532, U.S.A.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

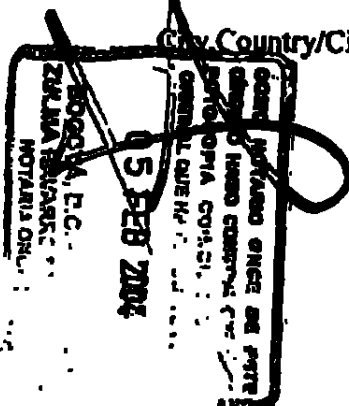
Signature/Firma:


Edward H. Haxer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad/Pais: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**



OLARTE RAISBECK

OLARTE-RAISBECK & FRIERI, LTDA
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALL 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-8200
Fax +57-1 838-8201

www.clearallcheck.com

Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.
signed the foregoing document. suscribió el documento que

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION

3. That **SCHERING CORPORATION** having its principal place of business located in **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth,** is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

**Power of Attorney, dated
November 4, 2002.**

Certificación Notarial

En esta fecha.

el Notario Público suscrito certifica:

1. Cms

maior de idade - cãmbiado

Jersey 07041, U.S.A.
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

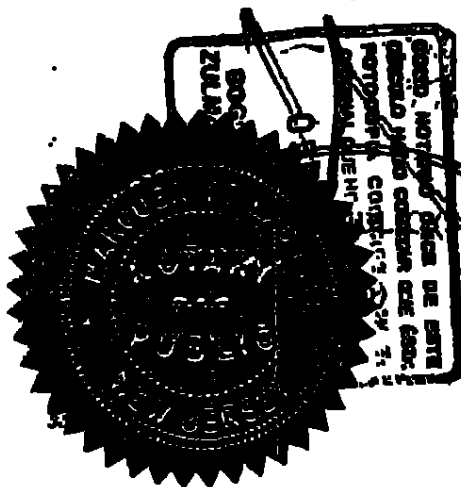
4: Que
con sede principal ubicada en
New Jersey 07033-0530, U.S.A. -
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentran dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (de) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Signature):

Marguerite LaCorte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 May 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/037312 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00

(21) International Application Number: PCT/US02/34898

(22) International Filing Date: 31 October 2002 (31.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(36) Priority Data:
60/334,751 31 October 2001 (31.10.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HEIMBECHER, Susan, K. [US/US]; 5 Walsh Way, Morris Plains, NJ 07950 (US). SEQUEIRA, Joel, A. [US/US]; 6 Mary Ellen Drive, Edison, NJ 08820 (US).

(74) Agent: LIPKA, Robert, J.; Schering-Plough Corporation, Patent Department-K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CR~~, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: RIBAVIRIN SYRUP FORMULATIONS

(57) Abstract: A liquid formulation comprising ribavirin having a longer shelf life and improved taste is disclosed.

WO 03/037312 A2

RIBAVIRIN SYRUP FORMULATIONS

The present invention pertains to the field of liquid pharmaceutical formulations, and more particularly to syrup formulations containing ribavirin that have improved taste and stability.

Ribavirin is known to be useful in the treatment of hepatitis C as well as
5 various other disease states. Ribavirin, 1 β -D ribofuranosyl-1H-1, 2,4 triazole 3-carboxamide, also known as Rebetol® in capsule form, or Virazole® in inhalable form, available from Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey and ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California, respectively, is described in the Merck Index, compound No. 8199, Eleventh Edition. See also U.S. Patent No.
10 4,211,771.

Certain patient populations exist that have difficulty in swallowing tablets or capsules. One common example of such a population is children. One solution to overcome the difficulty of administering certain medicaments is to provide the medicaments in a liquid formulation, e.g., in solution, emulsion, suspension or
15 extract form. These liquid formulations are advantageous because they are easy to administer, and typically have organoleptic properties that make the formulation more palatable to the patient.

Syrup formulations are commonly used for delivery of pharmacological agents. Traditional syrups are concentrated solutions of sugar (generally sucrose)
20 in purified water, such as Syrup, NF prepared with 850 grams sucrose and sufficient water to make 1000 mL according to the procedure given in the official

monograph at page 1990 of NF XVII The National Formulary, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md. U.S.A., 1990. As is well appreciated in the art, syrups frequently are flavored, such as with fruit or mint flavors, usually for purposes of masking an unpleasant taste caused by the presence of a dissolved or suspended pharmacologically active substance. A pleasant taste is particularly important when the formulation is intended for ingestion by children.

Due to the typically high sugar content in syrups, syrups are susceptible to microbial infestation. Syrups frequently must contain antimicrobial components to ensure safe storage without the proliferation of pathogenic molds, yeasts, bacteria and the like; a typical antimicrobial deemed suitable for use in foods and other ingestible substances is sodium benzoate.

A prime concern with any liquid formulation is the stability of the active ingredient, both short term and over time. In general, drug substances are less stable in aqueous media than in the solid dosage form. Thus, it is important to properly stabilize and preserve those formulations, especially if the formulation contains water. Chemical reactions can take place in these products that may involve ingredient-ingredient interaction. Another potential reaction is a container-product interaction that may alter pH, and thus, if the active ingredient is pH sensitive, instability in the form of precipitates or degradation products could result. Ribavirin is one such active ingredient that is pH sensitive, and it is readily degraded by hydrolysis when in a liquid formulation.

Prior art syrup formulations have been marketed by ICN that contain ribavirin as an active ingredient. These formulations, however, have certain disadvantages

with regards to long term stability as compared to the syrups of the present invention. Ribavirin is readily degraded by hydrolysis in these formulations. Moreover, a solution pH that promotes hydrolysis will, in turn, affect ribavirin degradation directly by increasing the amount of ribavirin hydrolysis. Additionally, 5 ribavirin stability is compromised when there is an increase in the formation of reducing agents in the formulation, i.e., the sugar sucrose can be hydrolyzed to the reducing sugars fructose and glucose. These sugars can in turn increase the hydrolysis of ribavirin. Accordingly, it is desired to provide a storage-stable liquid formulation of ribavirin that has an improved stability over time and is safe for 10 ingestion by patients.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a liquid formulation comprising ribavirin, a buffering system, wherein the pH of the liquid formulation is in the range of about 4.8 to about 5.3, at least one pharmaceutically acceptable sweetening agent, and 15 at least one pharmaceutically acceptable viscosity increasing agent.

The present invention also provides a pharmaceutically acceptable syrup formulation comprising ribavirin, a buffering system, wherein the pH of the pharmaceutically acceptable syrup formulation is in the range of about 4.8 to about 5.3, at least one pharmaceutically acceptable sweetening agent, and at least 20 pharmaceutically acceptable one viscosity increasing agent.

The present invention also provides a pharmaceutically acceptable syrup formulation comprising ribavirin, a buffering system, said buffering system comprising sodium citrate dihydrate and citric acid anhydrous, wherein the pH of the pharmaceutically acceptable syrup formulation is in the range of about 4.8 to

about 5.3, at least one pharmaceutically acceptable sweetening agent, and at least pharmaceutically acceptable one viscosity increasing agent.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein, the term concentration means the amount of an ingredient in
5 grams per liter of the syrup, unless it is otherwise indicated.

As indicated above, the active ingredient of the present invention is ribavirin, available from Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey. Ribavirin may be present in the formulation of this invention at a concentration of about 10 to about 60 grams/liter, more preferably, about 30 to about 50 grams/liter, and most
10 preferably about 40 grams/liter.

As will be appreciated by one of ordinary skill in the art, the liquid formulations of the present invention may be a water based syrup formulations having a high sugar content that increases the palatability of the formulation to the patient. Typically, as with most syrups, the formulation contains purified water in
15 combination with sucrose. However, other sugars or sweeteners may be also used such as dextrose, sorbitol and glycerin, etc, for either taste masking or viscosity purposes. Pharmaceutically acceptable nonglycogenetic substances such as methylcellulose or hydroxyethylcellulose may be added to the formulation of the present invention to increase the viscosity, as well as artificial sweeteners for use in
20 diabetic patients in need of treatment.

When sucrose is present, the concentration of sucrose is about 200 to about 500 grams/liter, preferably about 250 to about 350 grams/liter, most preferably about 300 grams/liter. A potential problem with sucrose, however, is the ready formation of dental caries. Accordingly, sugar substitutes may also be used. When

18

sugar is used, it may be irradiated prior to formulating to prevent microbial growth. When sorbitol is present, the concentration of sorbitol can be about 50 to about 300 grams/liter, preferably about 100 to about 200 grams/liter, most preferably about 100 to about 140 grams/liter. When glycerol anhydrous USP is present, the
5 concentration of glycerol anhydrous can be about 50 to about 300 grams/liter, preferably about 100 to about 200 grams/liter, and most preferably about 150 grams/liter.

Suitable buffer systems of use in the present invention include, by way of example only, tartaric, fumaric, maleic, phosphoric, and acetic acids and salts.
10 Preferred buffering systems include citric acid and phosphoric acid buffer systems. The citric acid buffer system preferably contains sodium citrate dihydrate USP in combination with citric acid anhydrous USP, available from Haarmann & Reimer. Preferably there is about 5.1 to about 5.4 grams/liter of sodium citrate dihydrate, most preferably 5.27 grams/liter of sodium citrate dihydrate, and about 2.05 to
15 about 2.25 grams/liter of citric acid anhydrous, preferably about 2.15 grams/liter of citric acid anhydrous.

While the syrup of the present invention is a water based formulation, it is preferable to increase the non-aqueous proportion of the formulation because it is believed that a decrease in the non-aqueous portion of the formulation will increase
20 the non-polar character of the formulation, thus decreasing ribavirin susceptibility to hydrolysis. Accordingly, in one aspect of the invention there can be present about 0 to about 200 grams/liter of propylene glycol, or preferably about 100 grams/liter.

The aqueous sugar medium is an efficient nutrient medium for growth of microorganisms. Hence, in certain formulations it is desirable to employ

antimicrobial preservatives. The amount of a pharmaceutically acceptable preservative required to protect a syrup against microbial growth varies with the proportion of water available for growth, the nature and inherent preservative activity of some formulative materials (as many flavoring oils that are inherently sterile and possess antimicrobial activity), and the capability of the preservative itself. Among the preservatives commonly used in the preservation of syrups with the usually effective concentrations are benzoic acid (0.1 to 0.2%), sodium benzoate (0.1 to 0.2%), and various combinations of methyl-, propyl-, and butylparabens (totaling about 0.1%). Most preferred is sodium benzoate at a concentration of about 1 gram/liter.

Most syrups are flavored with synthetic flavorants or with naturally occurring materials such as volatile oils (e.g. orange oil), vanillin, and others, to render the syrup pleasant tasting. Because syrups are aqueous preparations, these flavorants must possess sufficient water-solubility. Typical flavoring agents which are commonly used in sweetened pharmaceuticals, foods, candies, beverages are also useful in the present invention; these materials may impart flavors such as grape, cherry, citrus, peach, strawberry, bubble gum, peppermint and many others are within the scope of the present invention. A preferred flavoring agent is Bubblegum Nat. and Art. #15864, available from Virginia Dare.

To enhance the appeal of the syrup, a pharmaceutically acceptable coloring agent is generally used which correlates with the flavorant employed (i.e. green with mint, brown with chocolate, etc.). The colorant used is generally water soluble, nonreactive with the other syrup components, and color-stable at the pH range and under the intensity of light that the syrup is likely to encounter during its shelf-life.

82

7

The selection of an appropriate coloring agent is well within the skill of the art and is not added for safety purposes.

The syrup formulations of the present invention will be further illustrated by the following examples.

5

EXAMPLE 1

Ingredients	Concentration g/L
Ribavirin	40.0
Sodium Citrate Dihydrate USP/EP	5.27
Citric Acid Anhydrous USP/EP	2.15
Sodium Benzoate NF/EP	1.0
Glycerol Anhydrous USP	150.0
Sucrose Extra Fine Granulated USP	300.0
Sorbitol Solution USP/EP	142.0
Propylene Glycol USP/EP	100.0
Flavoring Agent	1.0
Purified Water USP/EP	qs 1L

To prepare the formulation, 35% of the final batch volume of the purified water was charged and heated to or at 60-80°C. The sugar, sodium benzoate, sodium citrate and citric acid were added and mixed until they dissolved. The solution was cooled to 25-30°C. The sorbitol and glycerin were added, followed by a pre-mix that contains propylene glycol and a flavorant mixed together. Finally, the ribavirin was added and dissolved. The batch was brought to final volume by weight, and subsequently passed through a 1.2 micron filter. Thereafter, the pH and specific gravity were measured.

The stability of a syrup formulation of the present invention was compared to conventional liquid formulations that contain ribavirin that are marketed by ICN. Degradation of syrup formulations containing ribavirin is observed during storage stability testing, as is evidenced by declining concentrations of the active ingredient and a concomitant formation of degradates. The most frequent degradation product that has been identified is the carboxylic acid product of ribavirin. Based upon these tests, it is believed that the syrup formulations of the present invention have a shelf life of greater than two years.

A comparative study was performed in which one sample of the ICN formulation and one sample of the formulation of the present invention of Example 1 were heated at 50 °C for a period of one month. The samples were then assayed to measure both ribavirin and its primary degradation product, ribavirin triazole carboxylic acid. As shown in the table below, the rate of ribavirin carboxylic acid formulation was more than five times faster in the ICN product than in the syrup formulation of the present invention.

Table 1

	Initial Carboxylic Acid Content	1 Month After Continuous 50 °C Temperature Carboxylic Acid Content
ICN	0.11%	1.27%
Schering	0.08%	0.17%

This analysis was performed via HPLC methods that are known to one of skill in the art. Stability data was also performed on the formulation of the present invention at 18 months after formulation, and measured by HPLC techniques as known by one of skill in the art as set forth in Table 2 below.

Only results that exceed the limit of quantitation (LOQ) were included in the attached tables. The LOQ of each degradation product is 0.05%. Synthesis-related impurities of ribavirin, the α -anomer and 5'-acetyiribavirin, were not degradation products and are not monitored in the drug product. Each degradation product result was rounded to one significant figure according to the rounding convention described in the USP. The results for total degradation products that were derived from the sum of individual degradation products that contain one more significant figure than those shown in the data tables and then rounded to one decimal place.

10 Ribavirin did not degrade significantly after storage at 25°C/60% Relative Humidity ("RH") or 30°C/60% RH for up to 12 months or even at the ICH accelerated condition of 40°C/75% RH for up to 6 months.

The major degradation product of ribavirin in the syrup of the present invention at the intermediate and accelerated conditions is ribose triazole carboxylic acid (RTCOOH). The formation of this degradation product was most significant in the samples stored at 40°C/75% RH for about 6 months. RTCOOH levels rose from 0.08% to 0.3% under this ICH accelerated condition. Total degradation increased from 0.08% to 0.3% due to RTCOOH, after storage at 25°C/60% RH for up to about 12 months. Total degradation levels remained unchanged after storage at about 4 °C for up to about 12 months. RTCOOH and total degradation levels increased from approximately 0.08% to a range of about 0.1% to 0.2% after storage for about 12 months at 30°C/60% RH.

Table 2

Batch	Assay %	RTCOOH	Assay	RTCOOH
Sample 1	99.8	0.06	100.0	0.11
Sample 2	99.8	0.06	100.3	0.11
Sample 3	99.3	0.06	99.2	0.11
Sample 4	99.5	0.06	99.4	0.11

5 This data was assayed at about 18 months at 25 °C and 60% Relative Humidity.

The acceptance limits were set forth as such:

Triazole Carboxamide (TCONH ₂)	≤ 0.1%
Triazole Carboxylic Acid (TCOOH)	≤ 0.1%
Ribose Triazole Carboxylic Acid (RTCOOH)	≤ 0.3%
Each Unspecified Degradation Product	≤ 0.1%
Total Unspecified Degradation Products	≤ 0.2%
Total Degradation Products	≤ 0.6%

10 The data presented in Table 2 demonstrate that the formulations prepared in accordance with Example 1 of the present invention show an improved stability profile over time as is evidenced by the minimal increase in degradation products after extended storage at the ICH conditions.

Accordingly, the invention has been set forth, and it is not limited in any fashion solely by the examples as set forth herein.

12

We Claim:

1. A liquid formulation comprising ribavirin, a buffering system, wherein the pH of the liquid formulation is in the range of about 4.8 to about 5.3, at least one pharmaceutically acceptable sweetening agent, and at least one pharmaceutically acceptable viscosity increasing agent.
2. The liquid formulation according to claim 1, wherein formulation is pharmaceutically acceptable syrup formulation.
3. The liquid formulation according to any preceding claim, wherein the buffering system comprises sodium citrate dihydrate and citric acid anhydrous.
4. The liquid formulation according to any preceding claim, wherein the sodium citrate dihydrate is present in a concentration of about 5 grams/liter and the citric acid anhydrous is present in a concentration of about 2 grams/liter.
5. The liquid formulation according to any preceding claim, wherein the ribavirin is present in a concentration of about 20 to about 65 grams/liter.
6. The liquid formulation according to any preceding claim, wherein the ribavirin is present in a concentration of about 40 grams/liter.
7. The liquid formulation according to any preceding claim, wherein there is at least two pharmaceutically acceptable sweetening agents.

8. The liquid formulation according to any preceding claim, wherein the at least two pharmaceutically acceptable sweetening agents that are present are granulated sucrose and sorbitol solution.

5

9. The liquid formulation according to any preceding claim, wherein the granulated sucrose is present in a concentration of about 300 grams/liter and the sorbitol solution is present in a concentration of about 100 grams/liter to about 150 grams/liter.

10

10. The liquid formulation according to any preceding claim, further comprising at least one additional pharmaceutically acceptable sweetening agent.

11. The liquid formulation according to any preceding claim, wherein the at least one pharmaceutically acceptable viscosity increasing agent is propylene glycol USP, and wherein the propylene glycol USP is present in a concentration of about 100 grams/liter.

12. The liquid formulation according to any preceding claim, wherein the liquid formulation is storage stable for at least 18 months.

20

15

Memoria Descriptiva

de la

Patente de Invención

Sobre
"FORMULACIONES DE JARABE DE RIBAVIRINA"

Solicitada por:

SCHERING CORPORATION, residente en 2000
Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey
07033-0530, E. U. DE NORTEAMERICA.

208874
CRF

Formulaciones de jarabe de ribavirina

La presente invención pertenece al campo de las formulaciones farmacéuticas líquidas, y más particularmente al de las formulaciones de jarabe que contienen ribavirina que tienen sabor y estabilidad mejoradas.

Se sabe que la ribavirina es útil en el tratamiento de la hepatitis C así como de varios otros estados de enfermedad. La ribavirina, 1 β -D ribofuranosil-1H-1,2,4 triazol 3-carboxamida, también conocida como Rebetol[®] en forma de cápsulas o Virazole[®] en forma inhalable, obtenibles de Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey e ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, California, respectivamente, se describe en el Índice Merck, compuesto N^o 8199, undécima edición. Véase también la patente de Estados Unidos de Norteamérica N^o 4,211,771.

Existen ciertas poblaciones de pacientes que tienen dificultad en tragar tabletas o cápsulas. Un ejemplo común de tal población son los niños. Una solución para superar la dificultad de administrar ciertos medicamentos es proporcionar los medicamentos en una formulación líquida, por ejemplo, en forma de solución, emulsión, suspensión o extracto. Estas formulaciones líquidas son ventajosas debido a que son fáciles de administrar, y poseen típicamente propiedades organolépticas que hacen que la formulación sea aceptable para el paladar del paciente.

Las formulaciones de jarabe se emplean comúnmente para la administración de agentes farmacológicos. Los jarabes tradicionales son soluciones concentradas de azúcar (generalmente sacarosa) en agua purificada, tal como Jarabe NF preparado con 850 g de sacarosa y suficiente agua para hacer 1000 mL de acuerdo con el procedimiento indicado en la monografía oficial en la página 1990 de NF XVII The National Formulary, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md, Estados Unidos de Norteamérica, 1990. Como es bien apreciado en la especialidad, los jarabes son frecuentemente

saborizados, tal como con sabores frutales o de menta, usualmente con el fin de enmascarar el sabor desagradable causado por la presencia de una sustancia farmacológicamente activa disuelta o suspendida. Un sabor agradable es particularmente importante cuando la formulación está destinada a ser ingerida por niños.

Debido al contenido típicamente elevado de azúcar en los jarabes, los jarabes son susceptibles de infestación microbiana. Los jarabes deben contener con frecuencia componentes antimicrobianos para asegurar un almacenamiento seguro sin que proliferen mohos, levaduras, bacterias patógenas y similares; un agente antimicrobiano típico considerado adecuado para utilización en alimentos y otras sustancias ingeribles es el benzoato de sodio.

Una preocupación primaria con cualquier formulación líquida es la estabilidad del ingrediente activo, tanto a corto plazo como a través del tiempo. En general, las sustancias medicamentosas son menos estables en medios acuosos que la forma de dosificación sólida. En consecuencia, es importante estabilizar y preservar adecuadamente estas formulaciones, especialmente en la formulación que contiene agua. Pueden tener lugar reacciones químicas en estos productos que pueden implicar interacción ingrediente - ingrediente. Otra reacción potencial es una interacción recipiente - producto que puede alterar el pH, y de este modo, si el ingrediente activo es sensible al pH, la inestabilidad podría dar como resultado la formación de precipitados o productos de degradación. La ribavirina es uno de tales ingredientes activos que es sensible al pH, y es fácilmente degradado por hidrólisis cuando se encuentra en una formulación líquida.

Han sido comercializadas por ICN formulaciones de jarabe de la técnica anterior que contienen ribavirina como un ingrediente activo. Estas formulaciones, sin embargo, poseen ciertas desventajas con respecto a la estabilidad a largo

plazo si se las compara con los jarabes de la presente invención. La ribavirina es rápidamente degradada por hidrólisis en estas formulaciones. Además, un pH de solución que promueve la hidrólisis, afectará a su vez la degradación de la ribavirina directamente al incrementar la cantidad de hidrólisis de ribavirina. Adicionalmente, la estabilidad de la ribavirina se ve comprometida cuando existe un incremento en la formación de agentes reductores en la formulación, es decir, el azúcar sacarosa puede ser hidrolizado para formar los azúcares reductores fructuosa y glucosa. Estos azúcares pueden, a su vez, aumentar la hidrólisis de ribavirina. De acuerdo con ello, es deseable proporcionar una formulación de ribavirina líquida estable al almacenamiento que tenga una estabilidad mejorada a través del tiempo y que sea segura para que sea ingerida por los pacientes

Resumen de la Invención

La presente invención proporciona una formulación líquida que comprende ribavirina; un sistema de tamponamiento, estando el pH de la formulación líquida en el orden de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,3; por lo menos un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable; y por lo menos un agente que incrementa la viscosidad farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable que comprende ribavirina; un sistema de tamponamiento, estando el pH de la formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable en el orden de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,3; por lo menos un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable; y por lo menos un agente que incrementa la viscosidad farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable que comprende ribavirina; un sistema de tamponamiento, comprendiendo dicho sistema de tamponamiento citrato de sodio dihidrato y ácido cítrico anhidro, estando el pH de la formulación de jarabe

farmacéuticamente aceptable en el orden de aproximadamente 4,8 a alrededor de 5,3; por lo menos un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable; y por lo menos un agente que incrementa la viscosidad farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Tal como se lo emplea en la presente, el término concentración significa la cantidad de un ingrediente en gramos por litro del jarabe, a menos que se indique lo contrario.

Como se ha indicado anteriormente, el ingrediente activo de la presente invención es ribavirina, obtenible de Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey. La ribavirina puede estar presente en la formulación de esta invención en una concentración de desde aproximadamente 10 a alrededor de 60 gramos/ litro, de modo preferido de desde aproximadamente 30 a aproximadamente 50 gramos/ litro, y del modo más preferido de aproximadamente 40 gramos/litro.

Como podrá ser apreciado por alguien con conocimiento ordinario en la especialidad, las formulaciones líquidas de la presente invención pueden ser formulaciones de jarabe a base de agua que tienen un elevado contenido de azúcar que incrementa la aceptabilidad al paladar de la formulación para el paciente. Típicamente, como sucede con la mayoría de los jarabes, las formulaciones contienen agua purificada en combinación con sacarosa. Sin embargo, otros azúcares o edulcorantes pueden también ser empleados, tales como dextrosa, sorbitol y glicerina, etc., tanto a los fines de enmascarar el sabor como de modificar la viscosidad. Substancias no glucogénicas farmacéuticamente aceptables tales como metilcelulosa o hidroxietilcelulosa puede ser adicionadas a la formulación de la presente invención para incrementar la viscosidad, así como también edulcorantes artificiales para utilización en pacientes diabéticos en necesidad de tratamiento.

Cuando está presente sacarosa, la concentración de sacarosa es de desde aproximadamente 200 a aproximadamente 500 gramos/litro, de modo preferido de desde aproximadamente 250 a aproximadamente 350 gramos/ litro, y del modo más preferido de aproximadamente 300 gramos/litro. Un problema potencial con la sacarosa es, sin embargo, la rápida formación de caries dentales. Por lo tanto, se pueden emplear substitutos del azúcar. Cuando se emplea azúcar, ésta puede ser irradiada antes de formularla para evitar el crecimiento microbiano. Cuando está presente el sorbitol, la concentración del sorbitol puede ser de desde alrededor de 50 a aproximadamente 300 gramos/litro, de modo preferido de desde alrededor de 100 a aproximadamente 200 gramos/litro, del modo más preferido de desde alrededor de 100 a aproximadamente 140 gramos/litro. Cuando está presente glicerina anhidra USP, la concentración de glicerina anhidra puede ser de desde alrededor de 50 a aproximadamente 300 gramos/litro, de modo preferido de desde alrededor de 100 a aproximadamente 200 gramos/litro, del modo más preferido de alrededor de 150 gramos/litro.

Sistemas de tamponamiento adecuados de empleo en la presente invención incluyen, solamente a título de ejemplo, ácidos tartárico, fumárico, maleico, fosfórico y acético y sales. Sistemas de tamponamiento preferidos incluyen sistemas de tamponamiento de ácido cítrico y ácido fosfórico. El sistema de tamponamiento de ácido cítrico contiene preferentemente citrato de sodio dihidrato USP en combinación con ácido cítrico anhidro USP, obtenible de Haarmann & Reimer. Preferentemente se encuentra presente desde alrededor de 5,1 a aproximadamente 5,4 gramos/litro de citrato de sodio dihidrato, del modo más preferido alrededor de 5,27 gramos/litro de citrato de sodio dihidrato, y desde alrededor de 2,05 a aproximadamente 2,25 gramos/litro de ácido cítrico anhidro, del modo más preferido alrededor de 2,15 gramos/litro de ácido cítrico anhidro.

Si bien el jarabe de la presente invención es una formulación a base de agua, es preferible incrementar la proporción no acuosa de la formulación debido a que se cree que una disminución en la porción no acuosa de la formulación aumentará el carácter no polar de la formulación, disminuyendo de este modo la susceptibilidad de la ribavirina a la hidrólisis. Por consiguiente, en un aspecto de la invención puede encontrarse presente desde aproximadamente 0 a alrededor de 200 gramos/litro de propilen glicol, o preferentemente aproximadamente 100 gramos/litro.

El medio de azúcar acuoso es un medio de nutrición eficiente para el crecimiento de microorganismos. En consecuencia, en ciertas formulaciones es deseable emplear preservadores antimicrobianos. La cantidad de un preservador farmacéuticamente aceptable requerida para proteger un jarabe contra el crecimiento bacteriano varía con la proporción de agua disponible para crecimiento, la naturaleza y la actividad preservante inherente de algunos materiales de formulación (como en el caso de muchos aceites esenciales que son inherentemente estériles y poseen actividad antimicrobiana), y la capacidad del preservador en sí mismo. Entre los preservadores usualmente empleados en la preservación de jarabes con las concentraciones habitualmente efectivas son ácido benzoico (0,1 a 0,2 %), benzoato de sodio (0,1 a 0,2 %), y varias combinaciones de metil-, propil-, y butil-parabenos (totalizando aproximadamente 0,1 %). El más preferido es el benzoato de sodio a una concentración de alrededor de 1 gramo/litro.

La mayoría de los jarabes son saborizados con saborizantes sintéticos o con materiales de origen natural tales como aceites volátiles (por ejemplo, aceite de naranja), vainillina, y otros, para hacer que el jarabe sea agradable al gusto. Debido a que los jarabes son preparaciones acuosas, estos saborizantes deben poseer suficiente solubilidad en agua. Agentes saborizantes típicos que se

emplean comúnmente en productos farmacéuticos, alimentos, golosinas, bebidas endulzados son también útiles en la presente invención; estos materiales que pueden impartir sabores tales como uva, cereza, cítricos, durazno, frutilla, "chicle" de globo (bubble gum), menta y muchos otros se encuentran dentro de los alcances de la presente invención. Un agente saborizante preferido es Bubblegum Nat. y Art. #15864, obtenible de Virginia Dare.

A fin de intensificar el atractivo del jarabe, se utiliza generalmente un agente colorante farmacéuticamente aceptable que guarda relación con el saborizante empleado (es decir, verde con menta, marrón con chocolate, etc.). El colorante empleado es generalmente soluble en agua, no reactivo con los otros componentes del jarabe, y de color estable en la gama de pH y con la intensidad de luz que probablemente encuentre el jarabe durante su vida en estanterías.

La selección de un agente colorante apropiado forma parte evidente de la pericia en la especialidad y no es agregada con fines de seguridad.

Las formulaciones de jarabe de la presente invención serán ilustradas por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Ingredientes	Concentración g/L
Ribavirina	40,0
Citrato de sodio dihidrato USP/EP	5,27
Acido cítrico anhidro USP/EP	2,15
Benzoato de sodio NF/EP	1,0
Glicerina anhidra USP	150,0
Sacarosa extra fina granulada USP	300,0
Solución de sorbitol USP/EP	142,0
Propilen glicol USP/EP	100,0
Agente saborizante	1,0
Agua purificada USP/EP	cantidad suficiente para 1 L

Para preparar la formulación, se cargó el 35 % del volumen de lote final del agua purificada y se calentó a 60-80 ° C. El azúcar, el benzoato de sodio, el citrato de sodio y el ácido cítrico se adicionaron y se mezclaron hasta que se disolvieron. La solución se enfrió a 25-30° C. Se agregaron el sorbitol y la glicerina, seguidos por una pre-mezcla que contenía propileno glicol y un agente saborizante mezclados entre sí. Finalmente, se adicionó y se disolvió la ribavirina. El lote se llevó a volumen final por peso, haciéndolo pasar subsecuentemente a través de un filtro de 1,2 micrones. Acto seguido, se midieron el pH y la gravedad específica.

La estabilidad de una formulación de jarabe de la presente invención se comparó respecto de formulaciones líquidas convencionales conteniendo ribavirina que son comercializadas por ICN. La degradación de las formulaciones que contenían ribavirina se observó durante el ensayo de estabilidad al almacenamiento, como se pone de manifiesto por concentraciones en disminución del ingrediente activo y una formación concomitante de productos de degradación. El producto de degradación más frecuente que ha sido identificado es el producto de ácido carboxílico de ribavirina. En base a estos ensayos, se cree que las formulaciones de jarabe de la presente invención tienen una vida de estantería de más de dos años.

Se llevó a cabo un estudio comparativo en el cual una muestra de la formulación de ICN y una muestra de la formulación de la presente invención del Ejemplo 1 se calentaron a 50° C durante un período de un mes. Las muestras se ensayaron luego para medir tanto la ribavirina como su producto de degradación primario, ácido ribavirin triazol carboxílico. Como se muestra en la tabla a continuación, el régimen de formación de ácido ribavirin carboxílico fue más de cinco veces más rápido en el producto de ICN que en la formulación de jarabe de la presente invención.

Tabla 1

	Contenido inicial de ácido carboxílico	Contenido de ácido carboxílico 1 mes después de 50° C de temperatura continua
ICN	0,11 %	1,27 %
Schering	0,08 %	0,17 %

Este análisis se llevó a cabo por medio de métodos de HPLC que son conocidos por aquéllos con experiencia en la especialidad. Los datos de estabilidad se obtuvieron también sobre la formulación de la presente invención a 18 meses después de realizar la formulación, y se midieron mediante técnicas de HPLC como son conocidas por aquéllos con experiencia en la especialidad, tal como se exponen en la Tabla 2 más adelante.

Se incluyeron en las Tablas anexas solamente resultados que excedieron el límite de cuantificación (LOQ). El LOQ de cada producto de degradación es de 0,05 %. Las impurezas de la ribavirina relacionadas con la síntesis, el α -anómero y la 5'-acetilribavirina, no son productos de degradación y no se monitorearon en el producto medicamentoso. Cada resultado de producto de degradación fue redondeado a una cifra significativa de acuerdo con la convención de redondeo descrita en la USP. Los resultados para productos de degradación total que se derivaban de la suma de los productos de degradación individuales que contenían una o más cifras significativas que aquéllas mostradas en las tablas de datos y luego redondeados a un lugar decimal.

La ribavirina no se degradaba significativamente después de ser almacenada a 25° C / 69 % de humedad relativa ambiente ("HR") o 30° C / 60 % de HR por hasta 12 meses o inclusive con la condición acelerada de ICH de 40° C / 75 % de HR por hasta 6 meses.

El mayor producto de degradación de la ribavirina en el jarabe de la presente invención en las condiciones intermedia y acelerada es ácido riboso triazol carboxílico (RTCOOH). La formación de este producto de degradación fue más significativa en las muestras almacenadas a 40° C / 75 % de HR por alrededor de 6 meses. Los niveles de RTCOOH se elevaron de desde 0,08 % a 0,3 % bajo la condición acelerada de ICH. La degradación total se incrementó de desde 0,08 % a 0,3 % debido al RTCOOH, después de almacenamiento a 25° C / 60 % de HR por hasta aproximadamente 12 meses. Los niveles de degradación total permanecieron sin variar después de almacenamiento a aproximadamente 4° C por hasta aproximadamente 12 meses. Los niveles de RTCOOH y de degradación total aumentaron de desde aproximadamente 0,08 % al orden de desde alrededor de 0,1 a 0,2 % después de almacenamiento por alrededor de 12 meses a 30° C / 60 % de HR.

Tabla 2

Lote	% de ensayo	RTCOOH	Ensayo	RTCOOH
Muestra 1	99,8	0,06	100,0	0,11
Muestra 2	99,8	0,06	100,3	0,11
Muestra 3	99,3	0,06	99,2	0,11
Muestra 4	99,5	0,06	99,4	0,11

Estos datos se ensayaron a aproximadamente 18 meses a 25° C y 60 % de humedad relativa.

Los límites de aceptación se establecieron de la siguiente manera:

Triazol carboxamida (TCONH ₂)	≤ 0,1 %
Acido triazol carboxílico (TCOOH)	≤ 0,1 %
Acido riboso triazol carboxílico (RTCOOH)	≤ 0,3 %
Cada producto de degradación no especificado	≤ 0,1 %
Productos de degradación totales no especificados	≤ 0,2 %
Productos de degradación totales	≤ 0,6 %

Los datos presentados en la Tabla 2 demuestran que las formulaciones preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención exhiben un perfil de estabilidad mejorado a través del tiempo que se pone de manifiesto por el aumento mínimo de productos de degradación después de extensos períodos de almacenamiento a condiciones de ICH.

En consecuencia, la invención ha sido expuesta, y no está limitada de ningún modo solamente por los ejemplos como se han presentado en la presente.

Reivindicaciones

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una formulación líquida que comprende ribavirina; un sistema de tamponamiento, encontrándose el pH de la formulación líquida en el orden de desde aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,3; por lo menos un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable; y por lo menos un agente que incrementa la viscosidad farmacéuticamente aceptable.

2. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el sistema de tamponamiento comprende citrato de sodio dihidrato y ácido cítrico anhidro.

3. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual el citrato de sodio dihidrato está presente en una concentración de alrededor de 5 gramos/litro y el ácido cítrico anhidro está presente en una concentración de aproximadamente 2 gramos/litro.

4. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la ribavirina está presente en una concentración de desde aproximadamente 20 a alrededor de 65 gramos/litro.

5. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 4, en la cual la ribavirina está presente en una concentración de alrededor de 40 gramos/litro.

6. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual están presentes al menos dos agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables.

7. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual los al menos dos agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables que están presentes son sacarosa granulada y solución de sorbitol.

8. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual la sacarosa granulada está presente en una concentración de aproximadamente 300 gramos/litro y la solución de sorbitol está presente en una concentración de desde aproximadamente 100 gramos/litro a aproximadamente 150 gramos/litro.

9. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además por lo menos un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable adicional.

10. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual el por lo menos un agente que incrementa la viscosidad farmacéuticamente aceptable es propilén glicol USP.

11. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 10, en la cual el propilén glicol USP está presente en una concentración de aproximadamente 100 gramos/litro.

12. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente antimicrobiano.

13. La formulación líquida de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la formulación líquida es estable al almacenamiento por al menos 18 meses.

14. Una formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable que comprende ribavirina; un sistema de tamponamiento, encontrándose el pH de la formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable en el orden de desde aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,3; por lo menos un agente

edulcorante farmacéuticamente aceptable; y por lo menos un agente que incrementa la viscosidad farmacéuticamente aceptable.

15. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, en la cual el sistema de tamponamiento comprende citrato de sodio dihidrato y ácido cítrico anhidro.

16. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 15, en la cual el citrato de sodio dihidrato está presente en una concentración de alrededor de 5 gramos/litro y el ácido cítrico anhidro está presente en una concentración de aproximadamente 2 gramos/litro.

17. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, en la cual la ribavirina está presente en una concentración de desde aproximadamente 20 a alrededor de 65 gramos/litro.

18. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 17, en la cual la ribavirina está presente en una concentración de alrededor de 40 gramos/litro.

19. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, en la cual están presentes al menos dos agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables.

20. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 19, en la cual los al menos dos agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables que están presentes son sacarosa granulada y solución de sorbitol.

21. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 20, en la cual la sacarosa granulada está presente en una

concentración de aproximadamente 300 gramos/litro y la solución de sorbitol está presente en una concentración de desde aproximadamente 100 gramos/litro a aproximadamente 150 gramos/litro.

22. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende además por lo menos un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable adicional.

23. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, en la cual el por lo menos un agente que incrementa la viscosidad farmacéuticamente aceptable es propilen glicol USP.

24. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 23, en la cual el propilen glicol USP está presente en una concentración de aproximadamente 100 gramos/litro.

25. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además un agente antimicrobiano.

26. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, en la cual la formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable es estable al almacenamiento por al menos 18 meses.

27. Una formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable que comprende ribavirina; un sistema de tamponamiento, comprendiendo dicho sistema de tamponamiento citrato de sodio dihidrato y ácido cítrico anhidro, encontrándose el pH de la formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable en el orden de desde aproximadamente 4,8 a aproximadamente 5,3; por lo menos un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable; y por lo menos un agente que incrementa la viscosidad farmacéuticamente aceptable.

28. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27, en la cual el citrato de sodio dihidrato está presente en una concentración de alrededor de 5 gramos/litro y el ácido cítrico anhidro está presente en una concentración de aproximadamente 2 gramos/litro.

29. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27, en la cual la ribavirina está presente en una concentración de desde aproximadamente 20 a alrededor de 65 gramos/litro.

30. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 29, en la cual la ribavirina está presente en una concentración de alrededor de 40 gramos/litro.

31. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27, en la cual están presentes al menos dos agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables.

32. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 31, en la cual los al menos dos agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables que están presentes son sacarosa granulada y solución de sorbitol.

33. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 32, en la cual la sacarosa granulada está presente en una concentración de aproximadamente 300 gramos/litro y la solución de sorbitol está presente en una concentración de desde aproximadamente 100 gramos/litro a aproximadamente 150 gramos/litro.

34. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 31, que comprende además por lo menos un agente edulcorante farmacéuticamente aceptable adicional.

35. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27, en la cual el por lo menos un agente que incrementa la viscosidad farmacéuticamente aceptable es propilen glicol USP.

36. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 35, en la cual el propilen glicol USP está presente en una concentración de aproximadamente 100 gramos/litro.

37. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27, que comprende además un agente antimicrobiano.

38. La formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 27, en la cual la formulación de jarabe farmacéuticamente aceptable es estable al almacenamiento por al menos 18 meses.

p. SCHERING CORPORATION

Resumen

Se da a conocer una formulación líquida que comprende ribavirina que tiene un vida de estantería más larga y sabor mejorado.

PATENT COOPERATION TREATY

34

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITYPATENT DEPARTMENT
RECEIVED

PCT

To:

LIPKA, Robert J.
SCHERING-PLOUGH CORPORATION
Patent Department K-6-1, 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

AUG 15 2003

Computer Input

Date: 8/11/03

PA 0530

Attny: R/L

☐ FILE☒ CHECK FILENOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORTOK
(PCT Rule 71.1)Date of mailing
(day/month/year)

11/08/2003

Applicant's or agent's file reference
PD01424

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/ 34898

International filing date (day/month/year)

31/10/2002

Priority date (day/month/year)

31/10/2001

Applicant

SCHERING CORPORATION et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

HUNDT D
Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference PD01424	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 34898	International filing date (day/month/year) 31/10/2002	Priority date (day/month/year) 31/10/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/70		
Applicant SCHERING CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30/04/2003	Date of completion of this report 06/08/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer SEEGERT K Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US 02/34898

36

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04020162 00000000 Folios: 36
Fecha (DIA): 2004-04-27 11:21:50
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NOL1 411 PREVENTIV
Dependencia: BIOD DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION I
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION 	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
Firma Responsable	Claudia M Nava	
Fecha		



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Shering Corporation.

Oficio N° **05381**

ASUNTO:	Radicación N°	04-38182
	Solicitud internacional	PCT/US2002/34898
	Fecha inicio fase nacional	31/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 04 JUN. 2004.