

17
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-038162-00005-0000
Fecha: 2008-04-08 16:17:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Lvs: 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 7

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 04.038.162

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMULACIONES DE JARABE DE RIBAVIRINA."

Solicitante: SCHERING CORPORATION

Nuestra Ref.: P2004/000035

RESPUESTA AL OFICIO No. 362, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 8,
DE FECHA 11 ENERO DE 2008.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación original	Modificaciones
1	El sustituyente R6 se limita exclusivamente a hidrógeno, W es únicamente O, R ¹¹ se limita únicamente a hidrogeno.
14-26	Eliminadas. Reemplazadas por la nueva Reivindicación 14.
27-38	Eliminadas. Reemplazadas por la nueva Reivindicación 15 que es dependiente de las Reivindicaciones 1, 4 a 14.
--	Nueva Reivindicación 16, dependiente de la nueva Reivindicación 9, y que especifica que un tercer agente endulzante puede ser glicerina.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador establece que los términos “aproximadamente” y “al menos” no definen el alcance de la invención.

b- i) En atención a lo anterior, subrayo que el termino “aproximadamente” ha sido retirado del Capitulo Reivindicatorio Modificado.

ii) En cuanto a la expresión “al menos”, me permito insistir en ésta, puesto que en el presente caso, dicha expresión indica que en las composiciones reclamadas puede existir más de un agente endulzante y más de un agente viscosante. Adicionalmente, vale la pena anotar que el uso de estos términos y otros análogos que indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, e incluso la misma SIC ha conferido el privilegio de patentes para invenciones que incluyen dichos términos. Es derecho del inventor reivindicar su invención de manera amplia y equitativa, con el fin de incluir la totalidad del concepto inventivo desarrollado e impedir que la protección pueda ser burlada con una variación evidente.

3. a- El Examinador establece que la materia reclamada en las reivindicaciones 14-38 se encuentra comprendida en reivindicaciones previas.

b- Con el fin de superar esta objeción, me permito anotar que las reivindicaciones 14-26 han sido retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, en su lugar se incluyó la nueva Reivindicación 14, que es dependiente de las reivindicaciones 1-13, y que reclama expresamente un jarabe. En cuanto a las reivindicaciones 28-38, éstas han sido reemplazadas por la nueva Reivindicación 15 (antigua 27), que es dependiente de las reivindicaciones 1-14, y que indica que el sistema buffer de las composiciones reclamadas comprende dihidrato de citrato sódico y ácido cítrico anhidro.

4. El Examinador argumenta que las reivindicaciones 13, 26 y 38 intentan definir la formulación de la invención por su estabilidad, e indica que una composición debe definirse mediante la descripción de sus constituyentes y la proporción de los mismos.

b- Respetuosamente difiero de la posición del Examinador, por cuanto la Reivindicación 13 pretende simplemente complementar la caracterización técnica de la composición, específicamente definida en las reivindicaciones precedentes. Las Reivindicaciones 1 a 12 definen claramente que las composiciones de la invención están conformadas por ribavirina, un sistema buffer (preferiblemente, dihidrato de citrato sódico y ácido cítrico anhidro), al menos una agente endulzante (preferiblemente sacarosa y sorbitol y/o glicerina) y un agente viscosante (preferiblemente propilenglicol). Es más, las reivindicaciones también incluyen las cantidades preferidas de dichos agentes. En ese sentido, debo citar el Manual Andino de Patentes, en donde se indica que la inclusión de resultados a obtener en las reivindicaciones es admisible, cuando la invención ya ha sido definida a través de sus características técnicas.¹ De otra parte, me permito anotar que las Reivindicaciones 26 y 38 han sido retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Perú (4505), Australia (2002350081), China (ZL02821723.3), Indonesia (ID0019706), Nueva Zelanda (531967), Singapur (104419), Taiwán (1259082) y Sur África (2004/2975).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Secciones 3.2, 4.6.1, 4.6.7

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una formulación líquida que comprende ribavirina, un sistema buffer, donde el pH de la formulación líquida esta en el rango de 4.8 a 5.3, al menos un agente endulzante farmacéuticamente aceptable, y al menos un viscosante aceptable.
2. Una formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el sistema buffer comprende dihidrato de citrato sódico y ácido cítrico anhidro.
3. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 2, donde dicho dihidrato de citrato sódico está presente en una concentración de 5 gramos/litro y el ácido cítrico anhidrido está presente en una concentración de 2 gramos/ litro.
4. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la rivabirina está presente en una concentración de 20-65 gramos /litro.
5. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 4, donde la rivabirina está presente en una concentración de 40 gramos /litro.
6. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene al menos 2 agentes endulzantes farmacéuticamente aceptables.
7. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 6, donde los 2 agentes endulzantes son sacarosa granulada y solución de sorbitol.
8. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 7, donde la sacarosa granulada esta presente en una concentración de 300 gramos/litro y la solución de sorbitol está presente en una concentración de 100 gramos/litro a 150 gramos/litro.
9. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 7, que además comprende al menos un tercer agente endulzante aceptable.
10. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el viscosante farmacéuticamente aceptable es propilenglicol USP.
11. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 10, donde el propilenglicol USP está presente en una concentración de 100 gramos por litro.
12. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 1, que además comprende un agente antimicrobiano.

1 **TREATMENT OF HUMAN VIRAL DISEASES WITH 1-B-D-RIBOFURANOSYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-CAR- BOXAMIDE**

2 **CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS**

This application is a continuation-in-part of application Ser. 690,912 filed May 28, 1976, now abandoned which in turn is a continuation-in-part of application Ser. No. 617,432 filed Sept. 29, 1975, now Pat. 3,976,545, which in turn is a division of application Ser. No. 340,332 filed Mar. 12, 1973, now U.S. Pat. No. 3,927,216, which in turn is a continuation-in-part of application Ser. No. 240,252 filed Mar. 31, 1972, now U.S. Pat. No. 3,798,209, which in turn is a continuation-in-part of application Ser. No. 149,017 filed June 1, 1971, now abandoned. The disclosures of all of these applications are herein incorporated by reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Viral infections are known to be one of the most frequent causes of human illness. Upwards of 300 different immunologic types of virus have been associated with humans; however, not all of these are identified with clinical recognizable diseases.

Many of these diseases, having once been acquired, render their host free from further infections by the same agent by stimulating a life-long immunologic response by the host to the viral agent. It is by this very same mechanism that conquest of certain virus-caused disease states has been achieved. By using prophylaxis induced by either killed or attenuated viruses or infection with an immunologically related virus which causes a very mild disease state, vaccines have been developed, for smallpox, yellow fever, polio, and some of the common childhood diseases, e.g. mumps, rubella, and measles.

While prophylaxis from some viral diseases can be obtained by immunity, immunologic protection from other viral diseases is not possible because either prolonged immunity is not developed against the virus, or the same clinically described disease is caused by a large group of related viruses which are antigenically dissimilar and do not produce cross immunity, e.g., common cold viruses.

Coupled with this lack of universal prophylaxis against all viral diseases is the necessity to effect a cure in an already established viral disease. In search for this cure of viral diseases, several chemotherapeutic agents have been used. Included in this group are amantadine (1-adamantanamine), methisazone (1-methylisatin B-thiosemicarbazone), cytarabine (cytarabine (cytosine arabinoside), 5-IDU (5-iodo-2'-deoxyuridine); however, these agents are of either limited spectrum, e.g., amantadine is only active against Type A influenza virus, cytarabine and 5-IDU are not active against RNA viruses and they are quite toxic.

SUMMARY OF THE INVENTION

The compound 1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide has been shown to exhibit wide spectrum antiviral activity both in vitro and in vivo. The present invention relates to the use of this compound in treating diseases in humans which are caused by these very same viral agents. Accordingly, to treat viral-caused diseases in human patients, the antiviral properties of the com-

pound 1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide are utilized by administering to the human patient either by injection, orally, topically, ophthalmically, or via sprays or aerosols in the respiratory tract, and effective chemotherapeutic amount of the compound 1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide.

Detailed Description of the Invention

In our sequentially co-pending applications Ser. Nos. 690,912 filed May 28, 1976, 617,432 filed Sept. 29, 1975; 340,322 filed Mar. 12, 1973; 240,252 filed Mar. 31, 1972; and 149,017 filed June 1, 1971, the disclosures of which are herein incorporated by reference, we disclosed the compound 1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide as an antiviral agent. This compound was described as exhibiting wide spectrum antiviral activity both in vitro and in vivo. Also included in our specification as filed in applications Ser. Nos. 240,252 and 149,017, supra, was the association of some of these viruses with human viral diseases.

Viruses are classified according to the type of nucleic acid they contain. The RNA viruses contain ribonucleic acid and the DNA viruses contain deoxyribonucleic acid. Further subdivision is made into groups based upon physical and biochemical properties. The classification of a few of the viruses however, remains vague and is subject to change based upon further elucidation of their properties.

Using the taxonomic classification of C. Andrewes and H. G. Pereira, *Viruses of Vertebrates*, Third Edition, 1972, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, the RNA viruses are subdivided into the groups Picornavirus, Reovirus, Unclassified Arbovirus, Orthomyxovirus, Paramyxovirus, Arenavirus, Rhabdovirus, Coronavirus, Togavirus, and Leukovirus. The Picornaviruses can then be further divided into two subgroups, the Enteroviruses and the Rhinoviruses. The Enterovirus subgroup includes poliovirus, coxsackie virus, and echovirus. The Arbovirus classification is a broad classification based upon association with arthropods which serve as vectors in transmission of the virus to other species. Many viruses originally classified as Arbovirus are now classified as Togaviruses and Rhabdoviruses. The Orthomyxovirus group includes influenza viruses A, B, and C. The Paramyxovirus group includes mumps virus, measles virus (i.e., rubella), respiratory syncytial virus, and para-influenza viruses 1, 2, 3 and 4. The Rhabdovirus group includes rabies virus. Rubella is an unclassified RNA virus.

The DNA viruses are subdivided into groups as Papovavirus, Adenovirus, Herpesvirus, Poxvirus, Iridovirus, and Parvovirus. In the Herpes group, viruses which infect man include herpes hominis Types 1 and 2, Epstein-Barr virus, varicella, and cytomegalovirus. Among the Poxviruses are variola, vaccinia, and molluscum contagiosum.

The classification of other viruses is unsettled, including infectious and serum hepatitis and roseola infantum.

Representatives from all of the major taxonomic groups of viruses, except the RNA Leukovirus and the DNA Paravovirus and Iridovirus groups, have been associated with viral disease in humans.

Among the diseases associated with the Enteroviruses are: nonspecific febrile illness, upper respiratory infections including rhinitis, pharyngitis, conjunctivitis, and lymphonodular pharyngitis; herpangina, acute laryngotracheo bronchitis, pneumonitis and pleuritis,

5

equipped with an atomizer such as a Collison atomizer is used. This allows continuous treatment with small particle aerosols of the compound. Generally in all aerosol applications, the use of particle sizes of from about 1.0 to about 4 μ m in diameter allows the compound to be deposited deep in the bronchial tree and in the alveolar spaces.

For injection the compound would be in the form of a solution or suspension. The compound would be dissolved or suspended in physiological saline or other physiologically compatible solution from about 10 to about 1500 milligrams of compound per milliliter of solution.

By way of illustration only, two formulations of different concentrations would contain for each 1000 milliliters:

20% Injectable	
1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide	200.00 g
EDTA Na ₂	0.05 g
Sodium Benzoate	150.00 g
Benzoic Acid	2.60 g
Benzyl Alcohol	10 ml
Bidistilled Water	q.s.f.
10% Injectable	
1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide	100.00 g
EDTA Na ₂	0.05 g
Methyl Paraben	2.00 g
Benzyl Alcohol	5 ml
Bidistilled Water	

An injectable solution also can be prepared which contains only the compound and a suitable physiological buffer. When prepared in a sterile manner and sealed into sterile vials, no preservatives are needed. An illustration of such an injectable containing 10% by weight of compound per volume, buffered at pH 5-5 would contain:

1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide	150.00 g
Sodium Phosphate dibasic anhydrous	553.5 mg
Potassium phosphate monobasic	13.077 gm
Water USP	q.s. ad. 1500 ml

For use in the eye the compound would be as an ophthalmic solution or suspended in an ophthalmic ointment such as LacriLube (trademark Allergan Pharmaceuticals).

By way of illustration only, a specific ophthalmic solution formulation would contain for each 1000 milliliters:

1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide	20.00 g
Monobasic Sodium Phosphate	0.5421 g
Dibasic Sodium Phosphate	0.8655 g
Sodium Chloride	8.500 g
Benzalkonium Chloride	0.100 g
EDTA Na ₂	0.050 g
Benzyl Alcohol	2 ml
Bidistilled Water	q.s.f.

The compound may be administered as an oral preparation, in either capsule, tablet, oral suspension, or syrup form. The tablets or capsules will contain from about 10 to 500 milligrams of the compound per tablet or capsule. The required dose of the compound will vary upon the condition of the patient, but will normally range from approximately 50 to 1000 milligrams per day. The capsules will be the usual gelatin capsules and will con-

6

tain in addition to the compound in the quantity indicated above, a small quantity, for example less than 5% by weight, magnesium stearate or other excipient, such as "Avicel" (micro-crystalline cellulose). Tablets will contain the foregoing amount of the compound and a binder, which may be a gelatin solution, a starch paste in water, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol in water, etc., with a typical sugar coating.

The syrup will contain from about 50 mg to 200 mg per 5 milliliters of syrup.

By way of illustration only, specific formulations for tablets, capsules, and syrup would contain:

15	For 1,000 tablets:	
	1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide	200 g
	Starch USP	146 g
	Polyvinyl Pyrrolidone USP	4 g
	Encompress	20 g
	Pre-gelatinized Starch USP	20 g
20	Magnesium Stearate USP	4 g
	Aerosil USP	2 g
	Talc USP	4 g
	and for each capsule:	
	1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide	100.0
	Cellulose, Microcrystalline	122.75
25	Magnesium Stearate	2.25
	Total Weight	225.00
	and for 1000 milliliters of syrup:	
	1-B-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide	20.00 g
	Sorbitol 70% USP	400 cc
	Ethylparaben USP	0.9 g
30	Propylparabene USP	0.3 g
	EDTA.2Na USP	0.01 g
	Sodium Chloride USP	3.0 g
	Ponceau 4R (C.I. 16,255)	0.01 g
	(Martindale 26)	
	Essence of Framboesa	2 cc
35	(Firmenich) 50.954	
	Propylene Glycol USP	50 cc
	Alcohol 96% USP	10 cc
	Demineralized Water O.S.P.	1000 cc

The compound is administered topically in an ointment, cream, emulsion, foam, or topical solution, depending on the condition of the viral skin infection to be treated. The compound is formulated with the standard carriers and other ingredients commonly used for such topical applications. Thus, ointments, by reason of a greasy base, are recommended for chronic conditions, while creams, emulsions, and topical solutions are recommended for acute and subacute lesions. Unlike ointments, creams are generally water soluble and exhibit vanishing properties. "Topical solution" refers to a solution of active ingredients in a solvent material intermediate in viscosity between creams and easily evaporable solvents like alcohol, so that a balance of spreadability and prolongation of action is achieved.

As exemplary of the many topical ointment, cream, and solution formulations which may be generally applied are the following combinations of materials:

Ointments

- a. Petroleum with excipients.
- b. Plastibase, a plasticized hydrocarbon gel available from Squibb, Inc. and comprised of polyethylene and mineral oil.

Creams

- a. Methyl paraben USP
- Propyl paraben USP
- Spermaceti USP



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: A61K 31/445, 9/00, 47/18 // (A61K 31/445, 31:135)	A1	(11) International Publication Number: WO 99/62516 (43) International Publication Date: 9 December 1999 (09.12.99)
(21) International Application Number: PCT/US99/10469 (22) International Filing Date: 27 May 1999 (27.05.99) (30) Priority Data: 09/088,128 1 June 1998 (01.06.98) US (71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US). (72) Inventors: MUNAYYER, Farah, J.; 494 Passaic Avenue, West Caldwell, NJ 07006 (US). GUAZZO, Frank; 920 Ardsley Lane, Bridgewater, NJ 08807 (US). STUPAK, Elliot, I.; 11 Woodland Road, West Caldwell, NJ 07006 (US). CHAUDRY, Imtiaz, A.; 18 Rose Avenue, North Caldwell, NJ 07006 (US). SEQUEIRA, Joel, A.; 6 Mary Ellen Drive, Edison, NJ 08820 (US). (74) Agents: FRANKS, Robert, A. et al.; Schering-Plough Corporation, Patent Dept., K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).	(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: A STABILIZED ANTIHISTAMINE SYRUP CONTAINING AMINOPOLYCARBOXYLIC ACID AS STABILIZER (57) Abstract An antihistaminic syrup is stabilized against degradation of the active ingredient, by the addition of and about 0.05 to about 5 mg/mL of an aminopolycarboxylic acid such as a salt of ethylenediaminetetraacetic acid.		

5

A STABILIZED ANTIHISTAMINE SYRUP CONTAINING AMINOPOLYCARBOXYLIC ACID AS STABILIZER

INTRODUCTION TO THE INVENTION

15

The present invention pertains to the field of liquid pharmaceutical formulations, and more particularly to syrup formulations containing antihistamines.

Syrup formulations are commonly used for delivery of pharmacological agents, particularly where the agents are to be delivered to pediatric patients. Traditional syrups are concentrated solutions of sugar (generally sucrose) 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, Maryland U.S.A., 1990. However, for purposes of the present invention, the term "syrup" will also encompass those liquid formulations having a sweet taste provided wholly or partly by artificial sweeteners, such as saccharin, sorbitol, aspartame, sodium cyclamate and the like, for avoidance of dental and medical problems which may be aggravated by higher caloric sweeteners. 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. Typical flavoring agents which are commonly used in

sweetened pharmaceuticals, foods, candies, beverages and the like are also useful in the present invention; these materials impart flavors such as grape, cherry, citrus, peach, strawberry, bubble gum, peppermint and many others.

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. In addition, those syrups which do not contain sugar, or which contain a mixture of sugar and another sweetener, may contain thickening agents (such as a hydroxypropyl methylcellulose, some forms of which are available from Dow Chemical, Midland, Michigan USA under the METHOCEL trademark) to provide a viscous mouth-feel similar to that of a traditional syrup.

An example of a currently marketed syrup contains 1 mg/mL of the antihistaminic drug loratadine, together with citric acid, artificial flavor, glycerin, propylene glycol, sodium benzoate, sucrose and water; this formulation typically has a pH value between about 2 and 4. However, under certain storage conditions involving contact with the air, losses of loratadine content, and a concomitant generation of impurities, have occurred. Similar problems can occur with formulations containing other, chemically related, drugs, such as descarboethoxyloratadine and azatadine.

J. S. Nairn, "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts," Chapter 83 in A.R. Gennaro, Ed., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania U.S.A., 1990 at pages 1519-1520 discusses the problem of active agent stability in aqueous media. It is ~~stated that trace metal initiated oxidation reactions can be minimized through the use of citric acid or EDTA sequestering agents.~~

It is desired to provide a storage-stable syrup formulation of loratadine or related antihistaminic components, which contains only components recognized as being safe for human ingestion.

El **objeto de la presente solicitud** de patente de invención, es proporcionar una formulación en jarabe que contiene ribavirina, con sabor y estabilidad mejoradas, útil en el tratamiento de la hepatitis C y otros estados de enfermedad.

El **problema planteado** en esta solicitud es la necesidad de una formulación líquida estable a largo plazo de ribavirina, debido a que este fármaco es rápidamente degradado por hidrólisis en este tipo de formulaciones gracias a un pH que promueve la misma, y que no incrementa la formación de agentes reductores en la formulación.

Para **solucionar este problema técnico**, la solicitud en estudio proporciona una formulación líquida con estabilidad mejorada y segura al ser ingerida, que comprende ribavirina, un sistema de buffer donde el pH está en el orden de 4.8 a 5.3, un agente endulzante y un agente viscosante; farmacéuticamente aceptables.

Reivindicaciones 1 - 16: Una formulación líquida que comprende ribavirina, un sistema buffer, donde el pH está en el rango de 4.8 a 5.3, al menos un agente endulzante y al menos un viscosante, farmacéuticamente aceptables.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con el IPC así: A61K31/7052, A61K31/70, A61K47/10, A61K47/26, A61P31/12.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de las reivindicaciones se encontró falta de claridad y concisión debido a que:

Reivindicación 13: La presente formulación se está definiendo por el resultado que se espera alcanzar de esta con el paso del tiempo, a saber su estabilidad en por lo menos 18 meses; lo cual no es admisible por cuanto no es una característica técnica esencial, estructural o funcional de la formulación líquida.

Reivindicación 15: El contenido de la presente reivindicación está totalmente comprendido en la cláusula 2. Por lo tanto, es innecesaria su inclusión en el capítulo reivindicatorio.

De conformidad con la consideración anteriormente expuesta, se solicita al interesado cumplir con el requisito de claridad en la solicitud de patente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 31/10/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US4211771	TREATMENT OF HUMAN VIRAL DISEASES WITH 1-B-D-RIBOFURANOSYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-CARBOXAMIDE	08/07/1980
D2	WO9962516	A STABILIZED ANTIHISTAMINE SYRUP CONTAINING AMINOPOLYCARBOXYLIC ACID AS STABILIZER	09/12/1999

Anterioridad **D1** en los folios 54 a 56 y **D2** en los folios 57 a 58.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 16 D486)

- La **reivindicación 1** se refiere a una formulación líquida que comprende ribavirina, un sistema buffer, donde el pH de la formulación está en el rango de 4.8 a 5.3, al menos un agente endulzante y al menos un viscosante, farmacéuticamente aceptables.

El nivel inventivo de dicha formulación se ve afectado por los siguientes documentos más cercanos encontrados en el Estado de la Técnica:

D1 que es el estado de la técnica más cercano, enseña composiciones de **ribavirina** en forma de soluciones, suspensiones, tabletas, capsulas o jarabes. Específicamente, en la columna 6 del folio 66 se presenta una formulación en jarabe que contiene el fármaco **ribavirina** (20g), **sorbitol** 70% USP (400cc), etilparabeno USP (0.9 g), propilparabeno USP (0.3 g), EDTA.2Na USP (0.01 g), cloruro de sodio USP (3.0 g), ponceau 4R (0.01 g), esencia de frambuesa (2 c.c), **propilenglicol USP** (50 c.c), alcohol 96% USP (10 c.c), agua desmineralizada q.s.p 1000 c.c. (Folios 64 a 66).

La formulación reivindicada en la clausula 1, se diferencia de **D1**, por la presencia de un sistema buffer que tiene un pH 4.8 a 5.3.

Sin embargo, el efecto técnico conseguido por esta diferencia no es inesperado, ya que como es de conocimiento para un técnico medio en la materia, la practica de ajustar pH es muy común para estabilizar una formulación líquida, tal como se evidencia al adicionar un agente estabilizador como EDTA.2Na en el jarabe presente en **D1**.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar una formulación líquida estable de Ribavirina.

D2 que divulga composiciones estabilizadas en jarabe. Específicamente, en los ejemplos 4 a 6 se muestran jarabes que contienen loratadina, **ácido cítrico**, **citrato de sodio**, **agente saborizante** (2.5 mg), **glicerina** (450 mg), **sorbitol** (250 mg),

propilenglicol (100 mg), benzoato de sodio (1 mg), EDTA. 2Na (0.25 mg) y agua (para completar 1.0 ml). Estas composiciones en jarabe exhiben estabilidad aceptable en condiciones de almacenamiento gracias a la adición de agentes estabilizadores como EDTA. 2Na. Además, en el folio 69 de **D2** se enseña la utilización de ácido cítrico y EDTA para la estabilización de formulaciones acuosas como una práctica comúnmente conocida.

A continuación se muestra un cuadro comparativo entre las anterioridades encontradas y la solicitud estudio.

SOLICITUD EN ESTUDIO	D1 US4211771	D2 WO9962516
Reivindicación 1		
Una formulación líquida que comprende: ribavirina;	SI (folio 66)	-
un sistema buffer,	SI (folio 66)	SI (folios 69-72)
al menos un endulzante aceptable;	SI (folio 66)	SI (folios 70-72)
al menos un viscosante aceptable	SI (folio 66)	SI (folios 70-72)
Reivindicación 2		
Formulación líquida de la Reiv. 1 donde el sistema buffer comprende dihidrato de citrato sódico y ácido cítrico anhidro.	-	SI (folios 70-72)
Reivindicación 4		
Formulación líquida de la Reiv. 1, donde la ribavirina está presente en una concentración de 20-65 gramos litro	SI (folio 66)	-
Reivindicación 7		
Formulación líquida de la Reiv. 1 en la cual los 2 agentes endulzantes son sacarosa granulada y solución de sorbitol.	SI (folio 66)	SI (folios 70-72)
Reivindicación 10		
Formulación líquida de la Reiv. 10 donde el viscosante farmacéuticamente aceptable es propilenglicol USP.	SI (folio 66)	SI (folios 70-72)
Reivindicación 12		
Formulación líquida de la Reiv. 1 que comprende además un agente antimicrobiano.	SI (folio 66)	SI (folios 70-72)
Reivindicación 14		
Formulación líquida de acuerdo con las Reiv. 1-13, que es un jarabe.	SI (folio 66)	SI (folios 70-72)

SI = comparte las características de la solicitud en estudio.

Teniendo en cuenta lo anterior, el experto en la materia podría obtener las formulaciones propuestas por el solicitante, motivado por la consecución de una formulación en jarabe estable de ribavirina; al combinar el fármaco, el sorbitol USP, los parabenos y el propilenglicol USP, presentes en el jarabe de **D1**; con el ácido

cítrico y/o citrato de sodio y elementos comunes con **D1**, como el sorbitol, propilenglicol y un agente antimicrobiano, presentes en los jarabes de **D2**.

Adicionalmente, motivado por la enseñanza de **D2** - en el folio 69 - con relación a la utilización de ácido cítrico y EDTA para la estabilización de formulaciones acuosas como una práctica comúnmente conocida y con el conocimiento que el rango de acción de pH de la combinación buffer de ácido cítrico y citrato de sodio es de 2.5 a 5.6, rango dentro del cual se encuentra el pH de la formulación reivindicada en la cláusula 1, a saber, entre 4.8 y 5.3.

Por lo tanto, como la solución de proporcionar formulaciones en jarabe estables en el almacenamiento ya era conocida en el estado de la técnica para cualquier jarabe independientemente del sistema buffer y fármaco utilizados, como el presente en **D2**; la formulación de la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 16; no parece tener nivel inventivo.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US4211771	1 – 16	Nivel inventivo
D2	WO9962516	1 - 16	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Refiriéndose al oficio Nº 362 del 11 de enero del presente año, el solicitante presentó un capítulo reivindicatorio modificado en la fecha 08 de abril de 2008, que reemplaza en su totalidad al presentado al momento de radicar la presente solicitud y que fue aceptado por este despacho; y por lo tanto, con base en el mismo fue realizado el análisis de patentabilidad del presente concepto técnico.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.