

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-038162- -00008-0000

Fecha: 2009-02-24 15:51:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Re: 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. 12843, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 326,
DE FECHA 3 DE OCTUBRE DE 2008.
(SEGUNDO 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 de prorroga 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:

83
2

Reivindicación original	Modificaciones
13	Eliminada.
15	Nueva Reivindicación 14, dependiente de las Reivindicaciones 4-13.
----	Nuevas Reivindicaciones 16 a 17, dirigidas a formulaciones específicas de la invención.

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 la Reivindicación 13 no es clara, puesto que intenta caracterizar la composición de la invención por el resultado que se espera alcanzar con ella y no mediante sus características técnicas.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la Reivindicación 13 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta que la materia reclamada en las Reivindicación 15 se encuentra comprendida en la Reivindicación 2 y que por lo tanto, es innecesaria su inclusión en el Capítulo Reivindicatorio.

b- De manera respetuosa difiero de la posición adoptada por el Examinador, pues la Reivindicación 2 especifica el sistema buffer que puede incluirse en la composición de la Reivindicación 1. Sin embargo, las Reivindicaciones 4 a 14 (nuevas 4 a 13) al no ser dependientes de la Reivindicación 2, no presentan el buffer mencionado como uno de sus elementos característicos, y es por ello que se incorporó la Reivindicación 15 (nueva Reivindicación 14) en el Capítulo Reivindicatorio. Así las cosas la materia reclamada en la Reivindicación 15 (nueva Reivindicación 14) no se encuentra comprendida en la Reivindicación 2.

4. El Examinador señala que las patentes US 4,211,771 (D1) y WO99/62516 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 constituye el arte previo más cercano a la presente invención y revela composiciones que comprenden Ribavirina en forma de soluciones, suspensiones, tabletas,

84
S

cápsulas o jarabes. Específicamente, el Examinador anota que D1 revela una composición de jarabe que comprende Ribavirina y otros excipientes.

El Examinador anota que la única diferencia entre la presente invención y la formulación descrita en D1 es el sistema buffer adicionado que mantiene el pH en un rango 4,8 a 5,3. Sin embargo, el Examinador considera que esta diferencia resulta obvia, puesto que una persona medianamente versada en la materia estaría al tanto de que las formulaciones líquidas pueden ser fácilmente estabilizadas mediante la inclusión de un sistema buffer en la composición.

Por su parte, D2 revela composiciones que comprenden EDTA 2N y buffer de citratos (ácido cítrico/citrato), con buena estabilidad al almacenamiento.

El Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia, basada en la composición revelada en D1 y en los excipientes adicionales revelados en D2 (ácido cítrico y EDTA), obtendría fácilmente la composición de la invención, esperando alcanzar una mejora en la estabilidad. Adicionalmente, el Examinador argumenta que es de amplio conocimiento que el pH que proporciona el buffer de citratos es entre 2,5 a 5,6.

b- i) La presente invención se refiere a formulaciones líquidas de Ribavirina que presentan una estabilidad mejorada durante el almacenamiento, que además comprenden: i) un sistema buffer (preferiblemente, dihidrato de citrato sódico y ácido cítrico anhidro), que mantiene el pH de la solución dentro de un rango estrecho de 4,8 a 5,3; ii) al menos una agente endulzante (preferiblemente sacarosa y sorbitol y/o glicerina); y iii) un agente viscosante (preferiblemente propilenglicol).

ii) D1 revela una formulación de jarabe que comprende:

- Ribavirina (20.00g);
- Sorbitol 70% USP (400 cc);
- Etilparabeno USP (0.9g);
- Propilparabeno USP (0,3g)
- EDTA 2.Na USP (0.01g);
- Esencia de Frambuesa (2cc);
- Propilenglicol USP (50 cc);
- Alcohol 96% USP (10 cc);
- Agua desmineralizada csp 1000 cc.

87
H

D1 no hace ninguna mención sobre el pH de la formulación, ni la incidencia de este parámetro sobre la estabilidad de la formulación. Es decir, D1 no motivaría a un técnico versado en el arte a modificar el pH con el fin de lograr mayor estabilidad. D1 simplemente ofrece, como lo señala el Examinador, otra formulación de Ribavirina que emplea EDTA para lograr su estabilidad. De nuevo, no se menciona la importancia del pH en la estabilidad de tal formulación. En el mejor de los casos, D1 motivaría a una persona medianamente versada en formulaciones a usar otro quelante que pudiese sustituir u optimizar el efecto de EDTA.

Por su parte, D2 revela formulaciones que contienen loratadina (o un antihistamínico químicamente relacionado), buffer de ácido cítrico anhidro/citrato de sodio dihidrato y una cantidad estabilizante ácido aminopolicarboxílico (EDTA) y sales del mismo. D2 enseña que la adición de pequeñas cantidades de ácido aminopolicarboxílico estabiliza los jarabes frente a degradación.

iii) Ninguna de las referencias citadas como arte previo se dirigen al problema de proporcionar formulaciones líquidas estables al almacenamiento que comprenden Ribavirina, el cual es un principio activo que se hidroliza fácilmente.

En particular, nada en D1 enseña, o siquiera sugiere, que las formulaciones líquidas que contienen Ribavirina en un estrecho rango de pH entre 4,8 -5,3 serían más estables. De hecho, la composición de jarabe revelada en D1 no enfrenta la necesidad de controlar el pH. De acuerdo con esto, la persona medianamente versada en la materia con el objetivo de formular una composición de jarabe acuoso de Ribavirina, siguiendo las enseñanzas de D1, no encontraría ninguna motivación para emplear un sistema buffer (particularmente, dihidrato de citrato sódico y ácido cítrico anhidro) con el fin de mejorar la estabilidad de la formulación. De hecho, en las formulaciones de jarabe de D1, que comprenden Ribavirina, no se incluyen sistemas buffer. En D1 se contempla el empleo de otros agentes estabilizantes como etil y propilparabenos, y EDTA, pero en ningún momento se indica la necesidad de mantener el pH en un rango de 4,3 a 5,8.

En gracia de discusión, aun cuando la persona versada en la materia estuviese al tanto del problema de estabilidad, D1 no proporciona guía acerca del rango de pH que debe alcanzarse, pues no enseña siquiera el pH de la solución no tamponada, allí divulgada.

Ahora bien, la selección de un rango de pH que proporciona un nivel de estabilidad aceptable, no constituye una tarea fácil. Normalmente, la persona medianamente versada en la materia en la

5

tarea de preparar una formulación farmacéutica líquida, tiende a seleccionar un sistema buffer que proporcione un rango de pH bastante amplio, por ejemplo, desplegado en 2 puntos, tal como de 4.0 a 6.0 o de 3.5 a 5.5. Una formulación con estas especificaciones amplias, es mucho más fácil de desarrollar. Sin embargo, el solicitante ha determinado que los niveles de productos de degradación de Ribavirina son inaceptablemente elevados a valores de pH que se encuentran por fuera del rango de pH reivindicado de 4,8 a 5,3 (solo 0.5 puntos). En conclusión, el rango estrecho de pH reivindicado, sorprendentemente conlleva a formulaciones de Ribavirina que son estables a largos periodos de almacenamiento, tal como lo demuestran los datos comparativos que se encuentran en la solicitud.

En relación con D2, este documento se refiere a agentes antihistamínicos (particularmente Loratadina), los cuales no se encuentran relacionados con el ingrediente activo de las formulaciones de la invención (Ribavirina). Por lo tanto, más allá de la diferencia en actividad, estos dos fármacos presentan propiedades fisicoquímicas y requerimientos farmacotécnicos diferentes. Es así que una persona medianamente versada en la materia no consideraría D2 como punto de partida para el desarrollo de jarabes de Ribavirina estabilizados en un rango de pH entre 4,8 y 5,3.

De cualquier forma, D2 enseña la estabilización de composiciones de Loratadina, además del empleo de un buffer de citratos requiere la inclusión de un ácido aminopolicarboxílico (EDTA); sin embargo nada en D2 sugiere que las composiciones de Ribavirina podrían ser estabilizadas mediante la inclusión de un sistema buffer sin EDTA.

En conclusión, el empleo del sistema buffer de citratos en las formulaciones líquidas de Ribavirina, para mantener el pH de la solución en un rango específico de 4,8 a 5,3 no se deriva evidentemente de ninguno de los documentos citados por el Examinador, pues ninguno menciona la relevancia del pH de la formulación para la estabilidad del principio activo.

iv) Por último, debo llamar la atención del Examinador a los resultados que se ilustran en el Ejemplo 1, los cuales evidencian que tras el calentamiento de las composiciones de la invención a 50°C por un mes, la tasa de formación de productos de degradación es 5 veces mayor en formulaciones convencionales (ICN), que en las formulaciones reivindicadas.

Los anteriores resultados son completamente impredecibles a partir del arte previo citado; es decir, nada en D1 y/o D2 sugiere que las formulaciones de jarabe de la presente invención proporcionarían una vida de anaquel mayor a 2 años.

SA

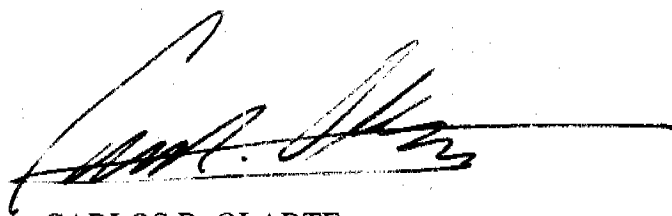
6

5. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, además de Perú (4505), Australia (2002350081), China (ZL02821723.3), Indonesia (ID0019706), Nueva Zelanda (531967), Singapur (104419), Taiwán (1259082) y Sur África (2004/2975), ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Estados Unidos (US6,790,837), India (213086) y México (256828).

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 concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan por cumplidos los requisitos, de patentabilidad en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte de la SIC, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

¹ Manual Andino de Patentes. Secretaría de la Sección 7.3.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

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 edulcorante farmacéuticamente aceptable, y al menos un agente viscosante aceptable.
2. Una formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el sistema buffer comprende citrato de sodio dihidrato y ácido cítrico anhidro.
3. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 2, donde dicho citrato de sodio dihidrato está presente en una concentración de 5 gramos/litro y el ácido cítrico anhidro 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 edulcorantes farmacéuticamente aceptables.
7. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 6, donde los 2 agentes edulcorantes son sacarosa granulada y solución de sorbitol.
8. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 7, donde la sacarosa granulada está 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 edulcorante aceptable.

10. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el agente 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.
13. La formulación líquida de acuerdo con las Reivindicaciones 1-12, que es un jarabe.
14. La formulación líquida de acuerdo con las Reivindicaciones 4 a 13 donde el sistema buffer contiene citrato de sodio dihidrato y el ácido cítrico anhidro.
15. La formulación líquida de la Reivindicación 9, donde el agente edulcorante adicional es glicerina.
16. Una formulación líquida que comprende ribavirina, sacarosa, sorbitol, glicerina, propilenglicol benzoato de sodio, un agente saborizante, agua y un sistema buffer de citrato de sodio/ácido cítrico anhidro que proporciona un pH entre 4,8 y 5,3.
17. La formulación líquida de acuerdo con la Reivindicación 16, la cual consta de 40 gramos/litro de ribavirina, 5,27 gramos/litro de citrato de sodio dihidrato, 2,15 gramos/litro de ácido cítrico anhidro, 1,0 gramo/litro de benzoato de sodio, 150 gramos/litro de glicerol anhidro, 300 gramos/litro de sacarosa granulada, 142 gramos/litro de sorbitol, 100 gramos/litro de propilenglicol, 1,0 gramo /litro de agente saborizante con sabor a chicle y agua.

91

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04-38162

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/7052

Concepto Técnico No. 502

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional		PCT/US02/34898	
Fecha de Presentación Internal.		2002/10/31	

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios: 16 a 26
Reivindicaciones:	Folios 27 a 32 como se radicó inicialmente Folios 61 a 62 modificadas como respuesta 1er 45 Folios 88 a 89 modificadas como respuesta 2do 45
Rta. del Solicitante:	Folios: 57 a 63 y 82 a 87
Prioridad:	Fecha: 2001/12/31, país: US, número: 60/334.751

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Formulaciones de jarabe de Ribavirina

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una formulación líquida estable a largo plazo de ribavirina, el cual es rápidamente degradado por hidrólisis en este tipo de formulaciones gracias a su pH y a que no incrementa la formulación de agentes reductores en la formulación.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación líquida con estabilidad mejorada y segura para 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.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/7052

92

3. 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 2001/10/31

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 con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US 4211771	TREATMENT OF HUMAN VIRAL DISEASES WITH 1-B-D-ROBOFURANOSYL- 1,2,4-TRIAZOLE -3- CARBOXAMIDE	1980/07/08
D2	WO 9962516	A STABILIZED ANTIHISTAMINE SYRUP CONTAINING AMINOPOLYCARBOXYLIC ACID AS STABILIZER	1999/12/09

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Dice el solicitante que D1 no hace ninguna mención sobre el pH de la formulación, ni de la incidencia de este parámetro sobre la estabilidad de la formulación, sino que simplemente ofrece, otra formulación de Ribavirina que emplea EDTA para lograr su estabilidad. D2 revela formulaciones que contienen loratadina, buffer de ácido cítrico anhidro/ citrato de sodio dihidrato y una cantidad estabilizante de EDTA y enseña que la adición de pequeñas cantidades de EDTA estabiliza los jarabes frente a degradación. Ninguna de las referencias citadas se dirigen al problema de proporcionar formulaciones líquidas estables al almacenamiento que comprenden Ribavirina.

Como lo indica el solicitante D1 ofrece otra formulación de Ribavirina muy similar a la que se pretende proteger con la única diferencia que le hace falta el buffer ácido cítrico anhidro/ citrato de sodio dihidrato que sí utiliza en su jarabe la anterioridad D2, de hecho siendo el objeto de la presente solicitud, lograr una estabilidad mejorada, un experto en la materia buscaría formulaciones de jarabes con buena estabilidad como la de D2 para evaluar que cambios podrían hacerse en la formulación de D1. Tal como está reivindicado en la presente solicitud, el único cambio consistió en utilizar de D2 el ácido cítrico anhidro/ citrato de sodio dihidrato que allí ya se conocía y se utilizaba y así llega a una formulación tal como se pretende proteger con tan buena estabilidad como la de D2.

- Dice el solicitante que nada sugiere en D1 que las formulaciones líquidas que contienen Ribavirina en pH 4.8-5.3 serían más estables. En D1 no habría ninguna motivación para formular una composición de jarabe utilizando un sistema buffer (particularmente usando ácido cítrico anhidro/ citrato de sodio dihidrato) con el fin de mejorar la estabilidad. De hecho, las formulaciones de jarabe de D1, no incluyen sistemas buffer. En D1, se contempla el empleo de otros estabilizantes como etil y propilparabenos y EDTA pero en ningún momento se indica la necesidad de mantener el pH en un rango de 4.8-5.3, lo cual no es una tarea fácil ya que normalmente una persona medianamente

93

versada en la materia en la tarea de preparar una formulación farmacéutica líquida, tiende a seleccionar un sistema buffer que proporcione un rango de pH bastante amplio, sin embargo el solicitante ha determinado que los niveles de productos de degradación son inaceptablemente elevados por fuera del pH más estrecho que ha escogido. D2 se refiere a agentes antihistamínicos, con propiedades fisicoquímicas y requerimientos farmacotécnicos diferentes. Es así que una persona medianamente versada en la materia no consideraría D2 como punto de partida para el desarrollo de jarabes estabilizados en el pH escogido. D2 enseña la estabilización de composiciones de loratadina con un buffer de citratos que requiere la inclusión de EDTA, nada en D2 sugiere que las composiciones puedan ser estabilizadas sin EDTA.

Un experto en la materia, debería pensar en realizar cambios a la formulación de D1 para lograr el objeto de la solicitud el cual era mejorar la estabilidad, por lo tanto, tal como lo dice el solicitante no había en dicho documento un sistema buffer ácido cítrico anhidro/ citrato de sodio dihidrato, así es como el experto medio en la materia para lograr su objetivo, en este caso, debería utilizar las enseñanzas de documentos con formulaciones que usen la misma forma farmacéutica deseada, es decir, un jarabe, y proceder en sus labores rutinarias de preformulación a realizar cambios tales como los que ya se conocían en las formulaciones de jarabe de D2, es decir, un buffer de citratos, que daría como resultado los valores de pH obtenidos en su fórmula, por lo tanto no era necesario que D1 mostrara que se debía llegar a esos pH, ya que dicho rango de pH es un resultado al que se llega como consecuencia de variar el buffer que ya se conocía en D2. No es necesario que en D2 se sugiera que las composiciones puedan ser estabilizadas sin EDTA, porque esto se observa como resultado de los ensayos de preformulación que un experto medio en la materia está preparado y tiene las destrezas básicas para hacer. Tampoco es necesario tomar D2 como punto de partida, ya que dicho documento se toma tan solo como un complemento para lograr una mejora en la estabilidad, mediante el buffer ácido cítrico anhidro/ citrato de sodio dihidrato a una formulación de Ribavirina ya enseñada en D1.

- Dice el solicitante que en los resultados que se ilustran en el ejemplo 1, se evidencia que tras el calentamiento de las composiciones de la invención por un mes, la tasa de formación de productos de degradación es 5 veces mayor en formulaciones convencionales comparadas con las formulaciones reivindicadas. Estos resultados son impredecibles a partir del arte previo citado.

Se recuerda al solicitante que a partir del arte previo, en este caso D2, era conocido que con el sistema buffer allí utilizado y que marcó la diferencia con respecto a la formulación de la solicitud en comparación con la enseñada por D1, se obtenían composiciones con una estabilidad mejor comparadas con las composiciones convencionales de ribavirina. Además es claro para un experto medio en la materia que cada compuesto tiene un pH específico al cual es más estable de manera que el resultado logrado era de esperarse.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Reivindicación 1: Formulación líquida que comprende ribavirina, un sistema buffer para un pH de 4.8 a 5.3, al menos un agente edulcorante y al menos un agente viscosante.

Dicha formulación está afectada por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña composiciones de ribavirina en forma de soluciones, suspensiones, tabletas, capsulas o jarabes. Los jarabes contienen ribavirina (20 g), sorbitol (70% USP 400 cc), 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% 10 c.c., agua desmineralizada q.s.p 1000 c.c. (folios 64-66)

D₂ que enseña composiciones en jarabe que contienen loratadina, ácido cítrico, citrato de sodio, saborizantes, glicerina, sorbitol, propilenglicol, benzoato de sodio, EDTA 2Na y agua. Estas composiciones en jarabe exhiben estabilidad aceptable en condiciones de almacenamiento.

TABLA 1			
CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS		D ₁	D ₂
ribavirina		SI	NO
		F 66	
un sistema buffer para un pH de 4.8 a 5.3		SIMILAR	SI
		F 66	F 69 - 72
un agente edulcorante		SI	SI
		F 66	F 70 - 72
un agente viscosante		SI	SI
		F 66	F 70 - 72

La solicitud **difiere con D₁** en que enseña un sistema buffer para obtener un pH de 4.8 a 5.3 pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado.

No puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con D₁ ya que a pesar de lograr mas estabilidad con respecto a las formulaciones de ribavirina conocidas, era conocido por medio de D₂ que mediante el sistema buffer allí utilizado se lograban condiciones de estabilidad apropiadas para asegurar la calidad de los jarabes allí reivindicados.

El Problema Técnico Objetivo se puede definir en como lograr formulaciones de ribavirina en jarabe más estables.

La presente Solicitud de Patente reivindica (16) una formulación líquida que comprende ribavirina, sacarosa, sorbitol, glicerina, propilenglicol, benzoato de sodio, saborizante, agua, sistema buffer citrato de sodio/ácido cítrico anhidro para un pH de 4.8 – 5.3

Dicha formulación está afectada por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña composiciones de ribavirina en forma de soluciones, suspensiones, tabletas, capsulas o jarabes. Los jarabes contienen ribavirina (20 g), sorbitol (70% USP 400 cc), 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% 10 c.c., agua desmineralizada q.s.p 1000 c.c. (folios 64-66)

D₂ que enseña composiciones en jarabe que contienen loratadina, ácido cítrico, citrato de sodio, saborizantes, glicerina, sorbitol, propilenglicol, benzoato de sodio, EDTA 2Na y agua. Estas composiciones en jarabe exhiben estabilidad aceptable en condiciones de almacenamiento.

TABLA 2		
CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₁	D ₂
ribavirina	SI F 66	NO
sacarosa, sorbitol	SI F 66	SI F 70, 71, 72
glicerina	NO	SI F 69, 70, 71, 72
propilenglicol	SI F 66	SI F 69, 70, 71, 72
benzoato de sodio	NO	SI F 69, 70, 71, 72
saborizante	SI F 66	SI F 69, 70, 71, 72
agua	SI F 66	SI F 69, 70, 71, 72
sistema buffer citrato de sodio/ácido cítrico anhidro para un pH de 4.8 a 5.3	NO	SI F 70, 71, 72
un agente edulcorante	SI F 66	SI F 70, 71, 72
un agente viscosante	SI F 66	SI F 70 - 72

La solicitud **difiere con D₁** en que enseña sistema buffer citrato de sodio/ácido cítrico anhidro para un pH de 4.8 a 5.3, además de ingredientes como benzoato de sodio y glicerina, pero esto no parece conceder un efecto técnico inesperado.

No puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con D₁ ya que a pesar de lograr mas estabilidad con respecto a las formulaciones de ribavirina conocidas, ya era conocido por medio de D₂ que mediante el sistema buffer allí utilizado se lograban condiciones de estabilidad apropiadas para asegurar la calidad de los jarabes allí reivindicados.

El Problema Técnico Objetivo se puede definir en como lograr formulaciones de ribavirina en jarabe más estables.