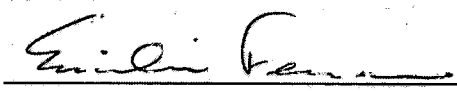




No. 07-033824- -00001-0000

Fecha: 2008-03-19 16:25:53 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 14**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: MERCK PATENT GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania Domicilio: Darmstadt, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4	Número de expediente: <u>07.033.824</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones y solicito que sean tenidos en cuenta al momento de efectuar el examen de patentabilidad. Asi mismo presento nuevo título de la invención que es: "COMPOSICION FARMACEUTICA DE SIMPATOMI--METICOS ALFA CON ESTRUCTURA 2-IMIDAZOLINA" .	
6	Comprobante de pago No. <u>08-20.878</u> Fecha: <u>10 de marzo de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000.00 por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

Composición farmacéutica de simpatomiméticos alfa con
estructura 2-imidazolina

El invento se refiere a una composición farmacéutica de
5 simpatomimético alfa con estructura de 2-imidazolina para la
elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el
tratamiento de enfermedades víricas.

Los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina se
10 utilizan para el tratamiento local de inflamaciones de la
membrana mucosa de la nariz, por ejemplo, la rinitis aguda y
la rinitis alérgica. Los simpatomiméticos alfa estimulan los
receptores alfa situados en los vasos y tienen un efecto
altamente vaso-constrictor. Aplicándolos localmente en la
15 nariz se obtiene una clara constricción de los vasos de la
membrana mucosa de la nariz, lo cual produce una reducción de
la secreción de mucosa y una desinflamación de la membrana.
De este modo se mejora el paso de aire y se eliminan las
dificultades para respirar por la nariz.

20

La rinitis aguda, también denominada resfriado o catarro, es
una infección aguda de origen vírico de la membrana mucosa de
la nariz. El uso de los simpatomiméticos alfa con estructura
2-imidazolina, ya descrito en caso de rinitis aguda para
25 desinflamar la membrana mucosa, se basa en el efecto vaso-
constrictor que se describe más arriba. De esta manera, su
uso para el tratamiento de la rinitis aguda no va dirigido
contra esta enfermedad en sí, sino que se trata únicamente de
un tratamiento paliativo contra el síntoma (no específico) de
30 la inflamación de la membrana mucosa que también aparece en
la rinitis aguda.

Sorprendentemente, se comprobó que los simpatomiméticos alfa
con estructura de 2-imidazolina tienen un efecto antivírico,
35 por lo que pueden utilizarse para la profilaxis causal y/o el
tratamiento de las enfermedades víricas. Por ello, el objeto
del invento es una composición farmacéutica para

simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento destinado a la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas.

- 5 Todos los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina que pueden utilizarse con arreglo al presente invento son sustancias activas con efectos simpatomiméticos alfa, que contienen en su estado terminal una anillo de imidazolina en segunda posición como, por ejemplo, la
10 nafazolina, la tramazolina, la tetrizolina, la fenoxazolina, la xilometazolina, o la oximetazolina. El medicamento destinado a la profilaxis y/o al tratamiento de enfermedades víricas que contempla el invento puede contener uno o varios simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina. Se
15 prefiere el uso de oximetazolina y/o xilometazolina y, en particular, de oximetazolina.

Las enfermedades víricas contempladas por el invento son todas las enfermedades provocadas por un virus como, por
20 ejemplo, el herpes (virus Herpes simplex), la neumonía (virus Sendai), la citomegalia de los cuerpos de inclusión intranucleares (virus Cytomegalic), la gripe (virus Influenza y Parainfluenza), la mononucleosis infecciosa/fiebre glandular de Pfeiffer (virus Epstein-Barr), el SIDA (virus
25 del síndrome de inmunodeficiencia adquirida/VIH), la enteritis (rotavirus, virus de Norwalk, adenovirus y enterovirus), la hepatitis (virus de la hepatitis), la meningitis (virus Cocksackie, virus ECHO y otros), la encefalitis (arbovirus, virus ECHO y otros), la conjuntivitis
30 folicular (adenovirus, virus del herpes y otros), las infecciones de las vías respiratorias (rinovirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus y otros), así como la rinitis aguda, la otitis media, la sinusitis, la tonsilitis, la faringitis, la laringitis y la
35 bronquitis. Las enfermedades víricas para cuya profilaxis y/o tratamiento se utilizan preferentemente simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina son la rinitis aguda, la

influenza, la parainfluenza, la conjuntivitis, la otitis media y la sinusitis.

El medicamento o medicamentos con simpatomiméticos alfa
5 pueden administrarse con fines preventivos es decir, profilácticos. En tal caso, los virus que causan la enfermedad son combatidos inmediatamente después de la infección, de forma que la enfermedad ni siquiera aparece. De modo similar, el medicamento o medicamentos con
10 simpatomiméticos alfa pueden utilizarse tras el brote de la enfermedad, es decir, para combatir los virus cuando estos ya han provocado la enfermedad y, por ende, para el tratamiento de la enfermedad vírica.

15 Dependiendo de su uso, el medicamento o medicamentos con simpatomiméticos alfa pueden administrarse de forma sistémica o tópica. Por aplicación sistémica se entienden todas las vías de aplicación que provocan la reabsorción de la sustancia o sustancias activas tras su administración y su
20 distribución por todo el cuerpo a través del sistema circulatorio. En particular, se refiere a la administración oral y parenteral, pero también a otros tipos de aplicaciones como, por ejemplo, la aplicación transdérmica o la aplicación pulmonar.

25 Por aplicación tópica se entienden todas las vías de aplicación mediante las cuales el medicamento que contiene la sustancia o las sustancias activas se administra directamente sobre la superficie o las cavidades corporales o en las
30 cuales debe desarrollar su efecto. Se trata especialmente de la administración del medicamento sobre la piel, incluida la aplicación sobre la piel que recubre los orificios corporales como, por ejemplo, la oreja, o sobre membranas mucosas como, por ejemplo, el ojo, la nariz, la zona de la garganta, la
35 faringe o el recto.

ST

Se prefiere aplicación tópica. Por ello, el objeto del invento es una composición farmacéutica para simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento destinado a la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas caracterizado por su aplicación tópica.

Se prefiere en particular la aplicación tópica del medicamento contemplado en el invento sobre las membranas mucosas. Por ello, el objeto del invento es igualmente una composición farmacéutica para simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento destinado a la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas, que se caracteriza por su aplicación sobre las membranas mucosas.

Un aspecto particularmente ventajoso del invento consiste en utilizar un medicamento que contenga uno o varios simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina contra enfermedades víricas en la zona de la garganta, la nariz y la faringe, las vías respiratorias, el oído, la piel y/o los ojos. Por consiguiente, otro fin del invento es la composición farmacéutica de simpatomiméticos alfa con estructura 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades víricas cuando estas enfermedades afecten a la zona de la garganta, la nariz y la faringe, las vías respiratorias, el oído, la piel y/o los ojos. El medicamento se utiliza preferentemente para la profilaxis y/o tratamiento de las enfermedades de la zona de la garganta, la nariz y la faringe, el oído y/o los ojos y en particular para la profilaxis y/o tratamiento de la rinitis aguda, la influenza, la parainfluenza, la conjuntivitis, la otitis media y la sinusitis y muy especialmente para el tratamiento de la rinitis aguda y/o de la influenza.

Lógicamente, la forma del medicamento debe adaptarse a la vía de aplicación prevista. Formas de administración recomendadas: orales, por ejemplo, pastillas, cápsulas, grageas, granulados o líquidos; parenterales, por ejemplo, 5 soluciones, emulsiones o suspensiones; tópicas, por ejemplo, geles, ungüentos, lociones, cremas, soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, supositorios o aerosoles. La composición y elaboración de las formas de aplicación destinadas a cada fin son conocidas perfectamente por las 10 personas versadas en la materia, por lo que no es necesario exponerlas aquí. Se remite a las obras de consulta correspondientes como, por ejemplo. H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, "Pharmazeutische Technologie", Stuttgart 1986. De este modo, dichas obras se introducen como referencia y 15 forman parte de la exposición del invento.

Los simpatomiméticos alfa con estructura 2-imidazolina, pueden utilizarse en forma de bases o de sus sales aditivas de ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido sulfúrico, 20 ácido sulfuroso, ácido hiposulfuroso, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como, por ejemplo, el ácido ortofosfórico, o ácidos sulfamínicos, o bien ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido 25 pivalínico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico o ácido cítrico. Se prefiere la utilización de las sales aditivas de ácidos y, entre éstas, las de los hidroccloruros, en particular cuando se utilizan 30 soluciones acuosas, que son las que se emplean preferentemente.

Una forma de ejecución particularmente ventajosa del invento consiste en utilizar un medicamento que contiene asimismo una 35 o varias sales de zinc. Pueden utilizarse como sales de zinc, en principio, todas las sales de zinc farmacéuticamente aceptables, preferiblemente cloruro de zinc, lactato de zinc,

57
sulfato de zinc, citrato de zinc, acetato de zinc, histidinato de zinc, corotato de zinc, aspartato de zinc y/o gluconato de zinc, y especialmente gluconato de zinc.

5 Una forma de ejecución particularmente ventajosa del invento consiste en utilizar un medicamento que se caracterice por contener el simpatomimético o simpatomiméticos alfa en una solución acuosa. Así, por ejemplo, las soluciones acuosas se prestan muy bien a la aplicación tópica sobre membranas
10 mucosas como, por ejemplo, en la zona de los ojos, la garganta, la nariz y la laringe o el recto, y se usan preferentemente en la nariz para el tratamiento de la rinitis aguda.

15 Estas soluciones acuosas pueden contener sustancias auxiliares como, por ejemplo, tampones y conservantes. Pueden utilizarse como tampones todas las sustancias fisiológicamente compatibles que permitan alcanzar el valor de pH deseado, como por ejemplo citratos, acetatos,
20 histidinatos, succinatos, malatos, fosfatos o lactatos y/o sus correspondientes ácidos o bases libres, así como mezclas de diversas sales y/o sus ácidos o bases. Preferentemente, las soluciones acuosas de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina contienen tampones de fosfatos o
25 citratos, en particular si la sustancia activa es la oximetazolina y/o la xilometazolina. Una forma de ejecución especialmente recomendada del invento consiste en que el medicamento que contiene uno o varios simpatomiméticos alfa y que está destinado a la profilaxis y/o tratamiento de
30 enfermedades virales adopte la forma de una solución acuosa y contenga al menos un tampón, preferentemente tampones de fosfatos o citratos.

Los tampones de fosfatos adecuados son las soluciones de
35 sales monosódicas, disódicas y potásicas, como el hidrofosfato disódico o el hidrofosfato de potasio, así como mezclas de sales de sodio y potasio como, por ejemplo,

mezclas de hidrofosfato disódico o de hidrofosfato de potasio.

5 Pueden utilizarse como tampones de citratos las mezclas de uno o varios citratos y/o sus ácidos libres (por ejemplo, ácido cítrico, dihidrato tricitrato de sodio, monohidrato de tricitrato de potasio).

10 El valor del pH de la solución acuosa se sitúa entre 4,0 y 8,0, y preferentemente entre 5,5 y 7,0. Si la solución acuosa contiene un tampón de fosfato, la concentración de éste oscilará entre 5 y 180 mmol/l y preferentemente entre 140 y 145 mmol/l. Si contiene un tampón de citrato, la concentración de éste será entre 1 y 50 mmol/l y
15 preferentemente entre 5 y 20 mmol/l.

Pueden utilizarse como conservantes preferentes fenol, m-cresol, parabenos de metilo o propilo, clorbutanol, tiomersal o cloruro de benzalconio, éste último especialmente cuando se
20 prevé una solución acuosa para aplicación tópica sobre las membranas mucosas y, en este caso, para la aplicación en la nariz. Otra forma de ejecución especialmente recomendada del invento consiste en que el medicamento que contiene uno o varios simpatomiméticos alfa y que está destinado a la
25 profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades virales adopte la forma de una solución acuosa y contenga al menos un conservante, preferentemente cloruro de benzalconio.

Si la solución no es isotónica debido a las propiedades
30 osmóticas de la sustancia activa y de los demás productos auxiliares que contiene, conviene agregar una sustancia isotonizante, preferentemente una sal fisiológicamente compatible como, por ejemplo, cloruro de sodio o cloruro de potasio, o bien un polialcohol fisiológicamente compatible,
35 como por ejemplo, glucosa o glicerina, en la cantidad necesaria para producir isotonización. Como agente isotonizante se prefiere la glicerina.

Dependiendo del simpatomimético alfa contenido, la forma de administración y la enfermedad vírica de que se trate, el medicamento puede administrarse desde una a varias veces a la semana hasta varias veces diarias. Una forma de ejecución especialmente recomendada del invento consiste en la administración del medicamento dos, tres o más veces diarias.

Los ejemplos que se presentan a continuación, aunque no son exhaustivos, explican el invento.

Ejemplo

Actividad antivírica

La actividad antivírica de los simpatomiméticos alfa con estructura 2-imidazolina se investiga en una serie de experimentos *in vitro* con oximetazolina y cepas de virus HRV 14 (rinovirus humano 14), así como de influenza A. Los experimentos se realizan con células HeLa infectadas por HRV 14 o con células MDCK infectadas por influenza A. En ellos se demuestra la influencia de la oximetazolina sobre la reproducción/replicación del virus mediante la prueba de reducción de placas (véase Cooper, P.D., 1955: A method for producing plaques in agar suspensions of animal cells. Virology 1:397-409), así como sobre la infecciosidad de los virus (determinación de la infecciosidad residual mediante tritración vírica). Asimismo se midieron propiedades antivíricas mediante el denominado "high-throughput cytopathic effect inhibitory assay" (CPE) (Schmidtke M., Schnittler U., Jahn B., Dahse H.-M. Y Stelzner A. 2001: A rapid assay for evaluation of antiviral activity against coxsackie virus B3, influenza, virus A, and herpes simplex virus type 1. J Virol Methods 95: 133-143).

Cepa de virus HRV 14

Para excluir la posibilidad de efectos citotóxicos provocados por la sustancia activa se determina la concentración de esta última realizando una serie de diluciones con soluciones

acuosas de la sustancia activa, en las que no se observa, en las condiciones de la prueba *in vitro*, influencia alguna sobre las células HeLa (véase Mosmann, T., 1983: Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. J. Immunol. Meth. 65:55-63). La concentración de la sustancia activa en la que no se observan efectos causados por las sustancias de la prueba ni reducidos por el metabolismo de las células HeLa se sitúa entre 0,005% y 0,003125% (en peso por volumen).

La infección de las células HeLa con HRV se efectúa con una dosis media de infección (M.O.I., *multiplicity of infection*) de 0,0004. La sustancia de prueba se administra a las células infectadas en diluciones (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32) de la concentración no citotóxica determinada para la sustancia, que es del 0,003125% (peso por volumen). La actividad antivírica se mide por medio de la prueba de reducción de placas y/o del "high-throughput cytopathic effect inhibitory assay" (CPE). La infecciosidad residual (TCID₅₀/ml) se determina mediante titración vírica. Los resultados se resumen en los cuadros 1 y 2.

Dilución (1/x)	Inhibición relativa de la reducción de placas [%] PFU/ml	Inhibición relativa de la infecciosidad residual [%] TCID ₅₀	Inhibición total relativa PFU/TCID ₅₀
2	44,26	33,33	38,79
4	32,98	20,83	26,91
8	25,74	18,75	22,25
16	17,66	18,75	18,20
32	14,26	12,50	13,38

Cuadro 1

Los resultados muestran ejemplos del efecto antivírico de los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina de la

oximetazolina (en este caso respecto a la cepa de virus HRV 14).

Dilución (1/x)	Inhibición del efecto citopático [%]
2	50,5
4	53,6
8	37,5
16	5,9

5 Cuadro 2

Resultados de la segunda serie de experimentos con la cepa de virus HRV 14 (medición por medio de CPE).

Virus de la influenza A

10 De forma análoga al procedimiento descrito en el caso de HRV 14, primero se determina la concentración de la sustancia activa realizando una serie de diluciones con soluciones acuosas de la sustancia activa en las que no se observa, en las condiciones de prueba *in vitro*, influencia alguna sobre
15 las células MDCK utilizadas. La concentración de la sustancia activa en la que no se observan efectos causados por las sustancias de la prueba ni reducidos por el metabolismo de las células MDCK es de 0,005% (en peso por volumen). La sustancia de prueba se administra e las células infectadas en
20 diluciones (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32) de la concentración no citotóxica determinada para la sustancia, que es del 0,005% (peso por volumen). La actividad antivírica se cuantifica por medio de la prueba de reducción de placas y/o del "high-throughput cytopathic effect inhibitory assay" (CPE). Los
25 resultados se resumen en el cuadro 3.

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas.
2. Composición farmacéutica de la reivindicación 1 que se caracteriza por la utilización como simpatomimético o csimpatomiméticos con estructura de 2-imidazolina de oximetazolina y/o xilometazolina.
3. Composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 y 2 que se caracteriza porque el medicamento está destinado a su aplicación tópica.
4. Composición farmacéutica de la reivindicación 3 que se caracteriza porque el medicamento está destinado a su aplicación sobre las membranas mucosas.
5. Composición farmacéutica de una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 que se caracteriza porque la enfermedad vírica se sitúa en la zona de la garganta, la nariz y la faringe, el oído y/o los ojos.
6. Composición farmacéutica de la reivindicación 5 que se caracteriza porque la enfermedad situada en la zona de la garganta, la nariz y la faringe, el oído y/o los ojos.
7. Composición farmacéutica de la reivindicación 6 que se caracteriza porque la enfermedad vírica es la rinitis aguda, la influenza, la parainfluenza, la conjuntivitis, la otitis media y/o la sinusitis.
8. Composición farmacéutica de una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 que se caracteriza porque los simpatomiméticos alfa se encuentran en una solución acuosa.

9. Composición farmacéutica de la reivindicación 8 que se caracteriza porque la solución acuosa contiene al menos un tampón, preferentemente un tampón de fosfato o un tampón de citrato.

5

10. Composición farmacéutica de la reivindicación 8 y/o 9 que se caracteriza porque la solución acuosa contiene al menos un conservante, preferentemente cloruro de benzalconio.

10

JMS\JMS\ID-121883\WPCL9266

64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,875
FECHA : MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-033824- -00001-0000
Fecha: 2008-03-19 16:25:53 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CAMELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	127823	10/03/2008	30,184,000.00

***** CONCEPTO *****

N. IDENTIFICADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01 03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	103,000.00

CON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 09266-841-018-3