

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication : 2 993 458

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national : 12 03629

⑤① Int Cl<sup>8</sup> : A 61 K 36/00 (2013.01), A 61 K 36/20, A 61 P 3/10

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 21.12.12.

③⑦ Priorité : 20.07.12 FR 1202095.

④③ Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 24.01.14 Bulletin 14/04.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : DUMAS FRANCOISE — FR et  
QUTISHAT LAITH — FR.

⑦② Inventeur(s) : DUMAS FRANCOISE et QUTISHAT  
LAITH.

⑦③ Titulaire(s) : DUMAS FRANCOISE, QUTISHAT  
LAITH.

⑦④ Mandataire(s) : DUMAS FRANCOISE.

⑤④ PREPARATION PHARMACEUTIQUE LIQUIDE POUR ADMINISTRATION ORALE A BASE DE SIROP D'AGAVE  
BIOLOGIQUE A INDICE GLYCEMIQUE REDUIT.

⑤⑦ Il y a un intérêt croissant envers les produits biolo-  
giques et produits faiblement caloriques, spécialement pour  
les compositions pharmaceutiques liquides. La plupart des  
formes orales liquides se constituent de sirop de sucre raffi-  
né qui n'est pas adapté aux patients diabétiques, ni aux per-  
sonnes cherchant un apport faiblement calorique ni à ceux  
souhaitant des ingrédients d'origine biologique (certifié).  
Donc cette invention est basée sur sirop d'agave biologique  
(certifié) comme un véhicule pour des formes galéniques li-  
quides, des principes actifs pharmaceutiques (soluble, non  
soluble et peu soluble) seuls ou en combinaison, des agents  
de mise en suspension et des arômes naturels. Ces formes  
liquides peuvent être remplies en monodose afin d'éviter  
d'ajout de conservateur aux formules. Cette invention donne  
également une méthode simple pour préparer les formules.

FR 2 993 458 - A1



## La description de l'invention

### Domaine technique

5 Cette invention se rapporte à de nouvelles formules pharmaceutiques liquides administrées par voie orale. Ces nouvelles formules générales sont basées sur le sirop d'agave biologique (certifié) à faible indice glycémique.

### L'état de la technique antérieure

10 Les formes galéniques se constituent de principes actifs et d'excipients. Les excipients sont la composante majeure en poids d'une préparation. Les excipients sont d'origines diverses : animale (par exemple la gélatine), végétale (sucres, cellulose), minérale (silice) et de synthèse  
15 (polysorbate). La plupart des formes orales liquides se constituent de sirop de sucre raffiné qui n'est pas adapté aux patients diabétiques et ni aux personnes cherchant un apport faiblement calorique. Certains édulcorants qui remplacent les sucres tels que l'aspartame ont une  
20 utilisation limitée due à une phénylcétonurie. D'autres excipients tel que les agents épaississants (ex : gommes) solubilisants / agents mouillants, des colorants, des arômes de synthèse et des conservateurs de certains additifs ne sont pas complètement sûrs. En outre, il existe d'énormes  
25 préoccupations du public concernant les dérivés parabènes.

Les excipients naturels issus de l'agriculture ordinaire et leurs extractions ne sont pas bien contrôlés ; en  
30 conséquence des traces de pesticides, de métaux lourds et d'autres polluants peuvent être présents dans ces produits.

Une toxicité synergique peut se produire entre les principes actifs, et les résidus de pesticides, les engrais dans les excipients naturels. Similaire à l'impact observé en toxicité

35 environnementale, les agents co-polluants pourraient avoir  
un effet synergique. Une revue récente par Mauderly et  
Samet (1/January 117/number volume 2009 •  
40 *Environmental Health Perspectives*) décrit pour un certain  
nombre d'études testant l'effet synergique impliquant  
l'ozone sur d'autre polluants de l'air des effets plus  
qu'additionnels ont été observés pour un ou plusieurs  
résultats.

45 Les formes galéniques solides ne sont pas adaptées aux  
enfants et aux personnes âgées. Pour cette raison elles sont  
formulées en formes galéniques liquides, soit en un sirop  
clair ou en suspension. En outre, certains médicaments sont  
préparés de préférence en formes galéniques liquides  
comme les antitussifs. Certains médicaments sont formulés  
50 en suspension soit pour des raisons de solubilité  
insuffisante, ou pour masquer un gout désagréable.

Les suspensions et les sirops pharmaceutiques sont  
constitués d'eau, de sucre, d'agents de suspension, d'agents  
mouillants, de co-solvants, de solubilisants, de  
55 conservateurs, d'arômes, de modificateurs de pH acides et  
leurs sels ou des bases et leurs sels, d'agents édulcorants,  
de colorants.

Les formulations à base de sirops naturels ne sont pas  
faciles à obtenir et doivent être chauffées pour obtenir des  
60 suspensions homogénéisées. Aussi, les gommes sont à  
mélanger avec une grande précaution afin d'éviter une  
agglomération des particules.

**Exposé de l'invention**

La présente invention fournit des suspensions ou des sirops pharmaceutiques pour l'administration orale basée sur des sirops à indices glycémiques faibles, composés principalement de sirop d'agave certifié biologique seul ou en combinaison avec d'autres sirops et d'un principe actif utilisé seul ou en combinaison, avec au moins un agent de suspension, avec ou sans gélifiant, sans conservateur dans le cas de préparation uni-dose et avec conservateurs dans le cas de préparations en doses multiples et des arômes naturels. Les édulcorants naturels comme le Rebaudioside et les glucosides de steviol peuvent être ajoutés, comme les colorants naturels.

Ces formules sont basées sur l'emploi à minima d'additifs, en évitant l'utilisation d'édulcorants artificiels et de colorants et sur des sirops à faible indice glycémique comme le sirop d'agave biologique. En conséquence, ces formules sont adaptées aux personnes cherchant un apport faible en sucre. La plupart des formes galéniques utilisées ne tiennent pas compte de la faible toxicité des excipients et de l'effet cumulatif des toxines présentes dans les excipients et les interactions possibles avec les médicaments.

Les actifs pharmaceutiques qui peuvent être incorporés doivent être compatibles avec les autres ingrédients essentiels et compatibles en combinaison avec d'autres matières actives ou composés et peuvent être présents à des concentrations allant de 0,01% à environ 90%, de préférence d'environ 0,1% à environ 75 %, plus préférablement d'environ 1,0% à environ 50% et plus préférablement encore d'environ 1,0% à environ 25%.

Les principes actifs peuvent être choisis, mais ne sont pas limités aux composés suivants: les bronchodilatateurs, les anorexigènes, les antihistaminiques, les compléments

100 alimentaires (vitamines, minéraux, acides gras, les acides aminés et analogues), les laxatifs, des analgésiques, les antiacides, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, les antidiarrhéiques, les décongestionnants, les antitussifs, les antinauséeux, les antimicrobiens, antifongiques, antiviraux, les expectorants, agents anti-inflammatoires, les antipyrétiques, leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs mélanges.

105 Le terme «sels pharmaceutiquement acceptables» désigne des sels préparés à partir de bases non toxiques pharmaceutiquement acceptables y compris, mais sans s'y limiter: les bases minérales et organiques. Les sels dérivés de bases inorganiques comprennent les sels de sodium, de potassium, de lithium, d'ammoniaque, de calcium, de magnésium, de fer, de zinc, de manganèse, d'aluminium, les sels ferriques, les manganiques et analogues. Les sels dérivés des bases organiques pharmaceutiquement acceptables comprennent les sels de bases primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires des amines, 115 comprenant des amines substituées d'origine naturelle, des amines cycliques et des résines basiques échangeuses d'ions, telles que la triéthylamine, la tripropylamine, le 2-diméthylaminoéthanol, le 2-diéthylaminoéthanol, la lysine, l'arginine, l'histidine, la caféine, la procaine, la N-éthylpipéridine, l'hydramine, la choline, la bétaine, 120 l'éthylènediamine, la glucosamine, la N-méthylglucamine, la théobromine, les purines, la pipérazine, la pipéridine, des résines de polyamine et leurs analogues.

125 Des exemples de décongestionnants utiles dans les compositions de la présente invention comprennent la pseudoéphédrine, la phénylpropanolamine, la phényléphrine et l'éphédrine, leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et les mélanges de ceux-ci.

- 130 Des exemples d'antitussifs utiles dans les compositions de  
la présente invention comprennent le dextrométhorphan,  
le chlipedianol, le carbétapentane, le caramiphène, la  
noscipine, la diphenhydramine, la codéine, l'hydrocodone,  
l'hydromorphone, leurs sels pharmaceutiquement  
135 acceptables, et des mélanges de ceux-ci.

- Des exemples d'expectorants (également connu sous le  
nom d'agents mucolytiques) utiles dans la présente  
invention comprennent: la guaifénésine, l'hydrate de  
terpine, le chlorure d'ammonium, la N-acétylcystéine, et  
140 l'ambroxol, leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et  
leurs mélanges.

- Des exemples d'analgésiques utiles dans la présente  
invention comprennent: la morphine, la codéine, la  
mépéridine, la pentazocine, le propoxyphène, le  
145 paracétamol, l'allopurinol, l'acide acétylsalicylique, le  
salicylate de choline, le kétoprofène, le silicate de  
magnésium, le fénoprophène, l'ibuprofène, le flurbiprofène,  
l'indométhacine, le naproxène, et bien d'autres et leur sels  
pharmaceutiquement acceptables et leurs mélanges.

- 150 Des exemples d'antihistaminiques utiles dans la présente  
invention comprennent: la bromphéniramine, la  
chlorphéniramine, la clémastine, la dexchlorphéniramine, la  
diphenhydramine, la doxylamine, la prométhazine, la  
terfénadine, la triprolidine et bien d'autres, et leurs sels  
155 pharmaceutiquement acceptables et leurs mélanges.

- Des exemples d'agents gastro-intestinaux pouvant être  
utilisés dans la présente invention comprennent les  
anticholinergiques, comme l'atropine, le clidinium et la  
dicyclomine, les antiacides, y compris l'hydroxyde  
160 d'aluminium, le subsalicylate de bismuth, le carbonate de  
calcium et le magaldrate; les antagonistes des récepteurs  
H<sub>2</sub>, y compris: la cimétidine, la famotidine, la nizatidine et

la ranitidine; les laxatifs , y compris: la phénolphtaléine et le casanthrol et les antidiarrhéiques, notamment: le  
 165 diphénoxilate et la lopéramide.

D'autres exemples d'analgésiques appropriés, de décongestionnants, antitussifs, expectorants et antihistaminiques ainsi que de bronchodilatateurs, anorexigènes, laxatifs, antiémétiques, antimicrobiens, 170 antibactériens, antifongiques, anti-inflammatoires, antiviraux, des antipyrétiques, des suppléments alimentaires, des anticholinergiques, des antiacides, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, les antidiarrhéiques et divers autres composés gastro-intestinaux et leurs gammes 175 posologiques acceptables sont décrits dans le DOROSZ, pp. 1-68, 74-199, 203-217, 220-243, 246-309, 832-919, 1285-1312, (Maloine, éditeur) (31ème ed. 2011), ci inclus par référence.

Les sirops naturels de provenance biologique sont le sirop 180 d'agave seul ou combiné avec d'autres sirops par exemple, mais sans s'y limiter, d'érable, le sorbitol, le xylitol, de maïs et l'érythritol.

L'agent de mise en suspension peut être naturel d'origine biologique ou naturel par exemple, mais sans s'y limiter : la 185 gomme de guar, la gomme de caroube, la gomme adragante, la gomme xanthane, le dioxyde de silice colloïdal, l'hypromellose, l'hydroxypropyl cellulose, hydroxyéthyl cellulose, l'hydroxypropyl méthylcellulose, la bentonite, l'alginate de propylène glycol, l'alginate de 190 sodium, la povidone, le silicate de magnésium et d'aluminium, le kaolin, la gélatine, l'inuline et leurs mélanges.

En cas de monodose, ces sirops peuvent être formulés sans 195 conservateurs dans des ampoules en verre ou en plastique et si des conservateurs sont utilisés; ils sont sélectionnés

par exemple, mais sans s'y limiter parmi l'acide benzoïque, le benzoate de sodium, le sorbate de potassium, l'acide sorbique, le bromure de domipène, le propionate de sodium, le propylène glycol, l'éthanol et leurs mélanges.

200 L'agent de régulation du pH est choisi dans le groupe acide citrique anhydre, acide citrique monohydrate, acide lactique, acide tartrique, acide fumarique, acide malique, leurs sels alcalins correspondants et leurs mélanges.

205 Les arômes peuvent être des eaux florales naturelles, ou des arômes naturels dérivés d'extraits naturels. Si des colorants sont utilisés, ils seront naturels.

Des agents mouillants peuvent être choisis dans le groupe glycérol, propylène glycol, polyéthylène glycol liquide, sorbitol et leurs mélanges.

210 Il s'agit d'une méthode générale pour la préparation de suspensions / solutions à température ambiante avec une manipulation aisée de la gomme de xanthane et de l'agar-agar dans la formulation. L'agar-agar et de la gomme de xanthane sont mélangés avec de la glycérine dans un  
215 récipient séparé et mélangé avec une spatule pour fournir la solution A. Le(s) principe(s) actif(s) pharmaceutique(s) est(sont) dispersé(s) ou dissous dans le sirop d'agave pour former la solution B. La solution A est ajoutée à la solution B. L'eau puis le reste des ingrédients sont ajoutés et  
220 mélangés et la préparation est mise en flacons.

Exemple 1

| Ingrédients            | Quantité       |
|------------------------|----------------|
| Paracétamol            | 2,5 g          |
| Sirop d'agave certifié | 45 g           |
| Gomme de xanthane      | 0,4 g          |
| Agar agar certifié     | 0,2g           |
| Glycérine              | 5 g            |
| Citrate de Sodium      | 0,5 g          |
| Acide citrique anhydre | 0,4 g          |
| Arôme naturel fraise   | 0,01 g         |
| Eau purifiée           | Jusqu'à 100 mL |

225 La gomme xanthane et l'agar agar sont mélangés avec la glycérine pour obtenir la solution A. Le paracétamol est mis en suspension dans le sirop pour obtenir la solution B. La solution A est ajoutée à la solution B et bien mélangé. L'eau est ajustée à 100 ml et le tout mélangé. La préparation est mise en flacons.

Exemple 2

| Ingrédients                     | Quantité       |
|---------------------------------|----------------|
| Chlorhydrate de diphenhydramine | 0,200 g        |
| Sirop d'agave certifié          | 45 g           |
| Glycérine                       | 10 g           |
| Citrate de sodium               | 0,75 g         |
| Acide citrique anhydre          | 0,4 g          |
| Arôme naturel citron            | 0,01 g         |
| Eau purifiée                    | Jusqu'à 100 mL |

230

Le chlorhydrate de diphenhydramine est dissous dans le sirop. L'eau est ajustée à 100 ml et mélangée, puis les autres ingrédients sont ajoutés et mélangés avant d'être mis en flacons.

235

Exemple 3

| Ingrédients            | Quantité       |
|------------------------|----------------|
| Ibuprofène             | 4,0 g          |
| Sirop d'agave certifié | 45 g           |
| Gomme de xanthane      | 0,4 g          |
| Agar agar certifié     | 0,2 g          |
| Glycérine              | 5 g            |
| Citrate de sodium      | 0,70 g         |
| Acide citrique anhydre | 0,6 g          |
| Arôme naturel fraise   | 0,01 g         |
| Eau purifiée           | Jusqu'à 100 mL |

240

La gomme de xanthane et l'agar-agar sont mélangés avec de la glycérine pour donner la solution A. L'ibuprofène est suspendu dans le sirop d'agave pour donner solution B. Les solutions A sont ajoutées à B. Ensuite, l'eau est ajoutée et mélangée, puis les autres ingrédients sont ajoutés et mélangés et ensuite mis en flacons.

245

Exemple 4

| Ingrédients            | Quantité       |
|------------------------|----------------|
| Ibuprofène             | 2,0 g          |
| Paracétamol            | 3,25 g         |
| Sirop d'agave certifié | 35 g           |
| Gomme de xanthane      | 0,4 g          |
| Agar agar certifié     | 0,2 g          |
| Glycérine              | 5 g            |
| Citrate de sodium      | 0,70 g         |
| Acide citrique anhydre | 0,6 g          |
| Arôme naturel fraise   | 0,01 g         |
| Eau purifiée           | Jusqu'à 100 mL |

250 L'agar-agar et la gomme de xanthane sont mélangés avec de la glycérine pour obtenir la solution A. L'ibuprofène et le paracétamol sont mis en suspension dans le sirop d'agave pour donner la solution B. L'eau est ensuite ajoutée et mélangée, puis les autres ingrédients sont ajoutés et mélangés et ensuite mis en flacons.

255 Un lot de 50 litres d'une suspension liquide, conformément à l'invention de cette demande peut être préparé comme suit. La préparation obtenue contient 100 mg d'ibuprofène et 162,5 mg de paracétamol pour 5 mL.

260 Dans un récipient en acier inoxydable de 10 L, 2,75 kg de glycérine est pesé à laquelle 110 g d'agar-agar et 220 g de gomme de xanthane sont ajoutés et mélangés avec une spatule. Une suspension homogénéisée est obtenue facilement pour former la solution A.

Dans un mélangeur de 100 L sont mis 19,25 kg de sirop

265 d'agave et 1,1 kg d'ibuprofène et 1,788 kg de paracétamol  
sont ajoutés pour former une solution. Les ingrédients sont  
bien agités jusqu'à ce que le mélange soit bien  
homogénéisé, puis la solution A est ajoutée. Ensuite, 29  
270 litres d'eau de source purifiée est ajouté et mélangé, et le  
reste des ingrédients est ajouté en proportion. La  
préparation obtenue est mise en flacons.

### Revendications

1- L'invention revendiquée consiste en une nouvelle formule générale d'une composition pharmaceutique aqueuse à base de sirop d'agave pour l'administration par voie orale.

2- La nouvelle formule générale de la revendication 1, ladite pourrait contenir d'autres sirops biologiques certifiés en combinaison choisis dans la liste par exemple, mais sans s'y limiter, sirop d'érable, le sorbitol, le xylitol, le maïs, l'érythritol.

3- La nouvelle formule générale de la revendication 1, ladite contient des agents de mise en suspension soit naturel soit d'origine biologique par exemple, mais sans s'y limiter : la gomme de guar, la gomme de caroube, la gomme adragante, la gomme xanthane, le dioxyde de silice colloïdal, l'hypromellose, l'hydroxypropyl cellulose, l'hydroxyethyl cellulose, l'hydroxypropyl méthylcellulose, la bentonite, le propylène glycol, l'alginate, l'alginate de sodium, la povidone, les silicates d'aluminium et de magnésium, le kaolin, la gélatine, l'inuline et leurs mélanges.

4- La nouvelle formule générale de la revendication 1 ladite contient des principes actifs qui peuvent y être incorporés doivent être compatibles avec les autres ingrédients essentiels et compatibles avec d'autres principes actifs ou composés et peuvent être présents à une proportion d'environ 0,01% à environ 90%, de préférence entre environ 0,1% à environ 70%, et plus préférentiellement entre 1,0% à 25% environ. Les principes actifs peuvent être choisis, sans y être limités, parmi les composés suivants, : les bronchodilatateurs, les

anorexigènes, les antihistaminiques les compléments  
alimentaires (vitamines, minéraux, acides gras, les acides  
35 aminés et analogues), les laxatifs, des analgésiques, les  
antiacides, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, les  
antidiarrhéiques, les décongestionnants, les antitussifs, les  
antinauséux, les antimicrobiens, antifongiques, antiviraux,  
les expectorants, agents anti-inflammatoires,  
40 antipyrétiques, leurs sels pharmaceutiquement acceptables  
et leurs mélanges.

5-La nouvelle formule générale de la revendication 1, ladite  
est conditionnée en monodose

ces sirops sont formulés avec ou sans conservateurs. S'ils  
45 sont remplis dans des ampoules en verre ou en plastique en  
dose multiple, des conservateurs seront utilisés; par  
exemple, mais sans s'y limiter : l'acide benzoïque, le  
benzoate de sodium, sorbate de potassium, acide sorbique,  
le bromure de domipène, le propionate de sodium le  
50 propylène glycol, éthanol et leurs mélanges.

6- La nouvelle formule générale de la revendication 1  
ladite pourrait être préparée par la méthode générale  
suivante, en solution ou suspension a température ambiante  
avec une manipulation aisée de la gomme de xanthane et  
55 l'agar-agar dans la formulation. L'agar-agar, la gomme de  
xanthane et la glycérine sont mélangés simplement avec  
une spatule dans un récipient pour fournir la solution A. Le  
principe actif pharmaceutique (s) est dispersé ou dissous  
dans le sirop d'agave pour former la solution B. La solution  
60 A est ajoutée à la solution B. L'eau est ajoutée, puis le reste  
des ingrédients est mis en flacons de 5 ml ou 100 ml.



# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 775423  
FR 1203629

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Revendication(s)<br>concernée(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI |                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Catégorie                                                                                                                                                                                                                              | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                         |
| X                                                                                                                                                                                                                                      | WO 2012/018742 A2 (TRINITY LAB INC [US];<br>SINGH CHANDRA ULAGARAJ [US]; NULU<br>JAGAVEERABHADR)<br>9 février 2012 (2012-02-09)<br>* le document en entier *<br>* exemples i, ii, iii, iv, v, vii, viii, ix<br>*<br>* page 7, ligne 5-23 *<br>-----                                            | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | A61K36/00<br>A61K36/20<br>A61P3/10              |                                         |
| X                                                                                                                                                                                                                                      | US 2009/029010 A1 (DINCE NANCY [US])<br>29 janvier 2009 (2009-01-29)<br>* le document en entier *<br>* revendications 1-7 *<br>-----                                                                                                                                                           | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |                                         |
| X                                                                                                                                                                                                                                      | US 2009/148580 A1 (HEYER JUAN A [MX] ET<br>AL) 11 juin 2009 (2009-06-11)<br>* le document en entier *<br>* revendications 1-9 *<br>-----                                                                                                                                                       | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |                                         |
| X                                                                                                                                                                                                                                      | MX 2007 005 747 A (MARTINEZ DIANA RODEA<br>[MX]) 2 mars 2009 (2009-03-02)<br>* le document en entier *<br>-----                                                                                                                                                                                | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHÉS (IPC) |
| X                                                                                                                                                                                                                                      | US 2008/268109 A1 (ROMAN STEPHEN B [US] ET<br>AL) 30 octobre 2008 (2008-10-30)<br>* le document en entier *<br>* exemples 1, 2 *<br>-----                                                                                                                                                      | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 | A61K                                    |
| X                                                                                                                                                                                                                                      | LOPEZ MERCEDES G ET AL: "Opening new<br>doors: Agave syrup",<br>AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. ABSTRACTS OF<br>PAPERS (AT THE NATIONAL MEETING), AMERICAN<br>CHEMICAL SOCIETY, US,<br>vol. 241, 1 mars 2011 (2011-03-01),<br>XP009169078,<br>ISSN: 0065-7727<br>* le document en entier *<br>----- | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                 |                                         |
| Date d'achèvement de la recherche                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Examineur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                 |                                         |
| 6 mai 2013                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Fayos, Cécile                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                 |                                         |
| CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure<br>à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date<br>de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>.....<br>& : membre de la même famille, document correspondant |                                                 |                                         |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br>autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                 |                                         |

1  
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**  
**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1203629 FA 775423**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **06-05-2013**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|-------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| WO 2012018742 A2                                | 09-02-2012             | AUCUN                                   |                        |
| US 2009029010 A1                                | 29-01-2009             | AUCUN                                   |                        |
| US 2009148580 A1                                | 11-06-2009             | AUCUN                                   |                        |
| MX 2007005747 A                                 | 02-03-2009             |                                         |                        |
| US 2008268109 A1                                | 30-10-2008             | AUCUN                                   |                        |

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

①2

PATENT APPLICATION

A1

②2 Date filed: 12/21/12

③0 Priority: 07/20/12 FR 1202095

④3 Date application was made publicly  
available: 01/24/14 Bulletin 14/04

⑤6 List of documents cited in the preliminary  
search report: *See the end of this  
specification*

⑥0 References to other related national  
documents:

⑦1 Applicant(s): DUMAS FRANCOISE— FR and  
QUTISHAT LAITH — FR

⑦2 Inventor(s): DUMAS FRANCOISE and QUTISHAT  
LAITH

⑦3 Owner(s): DUMAS FRANCOISE, QUTISHAT LAITH

⑦4 Agent(s): DUMAS FRANCOISE

⑤4 LIQUID PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION BASED ON ORGANIC AGAVE SYRUP  
WITH A LOW GLYCEMIC INDEX.

⑤7 There is a growing interest in organic products and low-calorie products, especially for liquid pharmaceutical compositions. Most liquid oral forms are made of refined sugar syrup, which is not suitable for diabetic patients or for those seeking a low-calorie intake or for those wishing to use (certified) organic ingredients. This invention is therefore based on (certified) organic agave syrup as a vehicle for liquid dosage forms, active pharmaceutical ingredients (soluble, insoluble and poorly soluble) alone or in combination, suspending agents and natural flavorings. These liquid forms can be filled in a single dose to avoid adding preservatives to the formulations. This invention also provides a simple method for preparing the formulations.

FR 2 993 458 - A1



## Description of the invention

### Technical field

5 This invention relates to novel liquid pharmaceutical formulations for oral administration. These novel general formulations are based on (certified) organic agave syrup with a low glycemic index.

### State of the art

10 Dosage forms consist of active ingredients and excipients. Excipients are the major component by weight of a preparation. Excipients have various sources: animal (for example, gelatin), plant (sugars, cellulose), mineral (silica), and synthetic (polysorbate). Most liquid oral forms are made  
15 of refined sugar syrup which is not suitable for diabetic patients or for people seeking a low calorie intake. Some sugar substitutes such as aspartame have limited use due to phenylketonuria. Other excipients such as thickening agents (for example gums), solubilizers/wetting agents, colorants,  
20 synthetic flavorings and preservatives of some additives are not completely safe. Moreover, there is tremendous public concern about paraben derivatives.

25 Natural excipients derived from ordinary agricultural practices and their extractions are not well controlled; as a result, traces of pesticides, heavy metals, and other pollutants may be present in these products.

30 Synergistic toxicity may occur between the active ingredients and pesticide and fertilizer residues in natural excipients. As with the impact observed in environmental toxicity, co-pollutants could have a synergistic effect. A recent review by Mauderly and Samet (1/January 117/volume number 2009 • *Environmental Health Perspectives*) describes, for a number of studies testing the synergistic effect involving ozone on

35 other air pollutants, the more than incremental effects  
observed in one or more results.

40 Solid dosage forms are not suitable for children or for the  
elderly. This is why they are formulated in liquid dosage  
forms, either in a clear syrup or a suspension. Furthermore,  
some drugs such as cough suppressants are preferably  
prepared in liquid dosage forms. Some drugs are formulated  
in suspension either due to insufficient solubility or to mask  
45 an unpleasant taste.

Pharmaceutical suspensions and syrups consist of water,  
sugar, suspending agents, wetting agents, co-solvents,  
solubilizers, preservatives, flavorings, acid pH modifiers and  
salts thereof or bases and salts thereof, sweetening agents,  
50 colorants.

Formulations based on natural syrups are not easy to obtain  
and must be heated to obtain homogenized suspensions.  
Therefore, gums should be blended with great care to avoid  
55 particle agglomeration.

### Summary of the invention

60 The present invention provides pharmaceutical suspensions or syrups for oral administration based on syrups with low glycemic indexes, consisting mainly of certified organic agave syrup alone or in combination with other syrups and of an active ingredient used alone or in combination with at least one suspending agent, with or without gelling agents, without  
65 preservatives in the case of single-dose preparations and with preservatives in the case of multi-dose preparations, and of natural flavorings. Natural sweeteners such as Rebaudioside and steviol glycosides may be added, as well as natural colorants.

70 These formulations are based on the minimal use of additives, avoiding the use of artificial sweeteners and of colorants, and on syrups with a low glycemic index such as organic agave syrup. As a result, these formulations are suitable for people seeking a low sugar intake. Most of the dosage forms used do  
75 not take into account the low toxicity of the excipients and the cumulative effect of the toxins present in the excipients and the potential interactions with drugs.

The active pharmaceutical ingredients that may be incorporated must be compatible with the other essential  
80 ingredients and compatible in combination with other active ingredients or compounds and may be present in concentrations ranging from about 0.01% to about 90%, preferably from about 0.1% to about 75%, more preferably from about 1.0% to about 50% and even more preferably  
85 from about 1.0% to about 25%.

The active ingredients may be chosen from, but are not limited to, the following compounds: bronchodilators, anorectics, antihistamines, dietary supplements (vitamins, minerals, fatty acids, amino acids and analogs thereof),  
90 laxatives, analgesics, antacids, H<sub>2</sub> receptor antagonists,

antidiarrheals, decongestants, antitussives, antinauseants, antimicrobials, antifungals, antivirals, expectorants, anti-inflammatory agents, antipyretics, their pharmaceutically-acceptable salts and mixtures thereof.

95 “Pharmaceutically-acceptable salts” refers to salts prepared  
from non-toxic, pharmaceutically-acceptable bases  
including, but not limited to, inorganic and organic bases.  
Salts derived from inorganic bases include the salts of  
100 sodium, potassium, lithium, ammonia, calcium, magnesium,  
iron, zinc, manganese, aluminum, ferric salts, manganese and  
analogs thereof. Salts derived from pharmaceutically-  
acceptable organic bases include primary, secondary, tertiary  
and quaternary amine salts comprising naturally-occurring  
105 substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange  
resins, such as triethylamine, tripropylamine, 2-  
dimethylaminoethanol, 2-diethylaminoethanol, lysine,  
arginine, histidine, caffeine, procaine, N-ethylpiperidine,  
hydramine, choline, betaine, ethylenediamine, glucosamine,  
N-methylglucamine, theobromine, purines, piperazine,  
110 piperidine, polyamine resins and analogs thereof.

Examples of decongestants useful in the compositions of the  
present invention include pseudoephedrine,  
phenylpropanolamine, phenylephrine and ephedrine, their  
pharmaceutically-acceptable salts, and mixtures thereof.  
115

120 Examples of antitussives useful in the compositions of the present invention include dextromethorphan, chlophedianol, carbetapentane, caramiphen, noscapine, diphenhydramine, codeine, hydrocodone, hydromorphone, their pharmaceutically-acceptable salts, and mixtures thereof.

125 Examples of expectorants (also known as mucolytic agents) useful in the present invention include: guaifenesin, terpin hydrate, ammonium chloride, N-acetyl cysteine, and ambroxol, their pharmaceutically-acceptable salts, and mixtures thereof.

130 Examples of analgesics useful in the present invention include: morphine, codeine, meperidine, pentazocine, propoxyphene, paracetamol, allopurinol, acetylsalicylic acid, choline salicylate, ketoprofen, magnesium silicate, fenoprofen, ibuprofen, flurbiprofen, indomethacin, naproxen, and many others and their pharmaceutically-acceptable salts and mixtures thereof.

135 Examples of antihistamines useful in the present invention include: brompheniramine, chlorpheniramine, clemastine, dexchlorpheniramine, diphenhydramine, doxylamine, promethazine, terfenadine, triprolidine and many others, and their pharmaceutically-acceptable salts and mixtures thereof.

140 Examples of gastrointestinal agents that may be used in the present invention include anticholinergics such as atropine, clidinium, and dicyclomine; antacids, including aluminum hydroxide, bismuth subsalicylate, calcium carbonate, and magaldrate; H<sub>2</sub> receptor antagonists, including: cimetidine, famotidine, nizatidine, and ranitidine; laxatives, including: phenolphthalein and casanthrol; and antidiarrheals, in particular: diphenoxylate and loperamide.

Other examples of appropriate analgesics, decongestants, antitussives, expectorants and antihistamines as well as

150 bronchodilators, anorectics, laxatives, antiemetics,  
antimicrobials, antibacterials, antifungals, anti-  
inflammatories, antivirals, antipyretics, dietary supplements,  
anticholinergics, antacids, H<sub>2</sub> receptor antagonists,  
antidiarrheals, and various other gastrointestinal compounds  
155 and their acceptable dosage ranges are described in  
DOROSZ, pp. 1-68, 74-199, 203-217, 220-243, 246-309,  
832-919, 1285-1312, (Maloine, publisher) (31st ed. 2011),  
included herein for reference.

160 Naturally-occurring organic syrups are agave syrup alone or  
combined with other syrups such as, but not limited to, maple  
syrup, sorbitol, xylitol, corn syrup and erythritol.

The suspending agent may be natural organic [sic] or  
naturally-occurring, for example, but not limited to: guar  
165 gum, locust bean gum, tragacanth gum, xanthan gum,  
colloidal silica dioxide, hypromellose, hydroxypropyl  
cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl  
cellulose, bentonite, propylene glycol alginate, sodium  
alginate, povidone, magnesium and aluminum silicate,  
170 kaolin, gelatin, inulin and mixtures thereof.

For single-dose formulations, these syrups may be formulated  
without preservatives in glass or plastic phials and if  
preservatives are used, they are chosen, for example, but not  
175 limited to, from benzoic acid, sodium benzoate, potassium  
sorbate, sorbic acid, domiphen bromide, sodium propionate,  
propylene glycol, ethanol and mixtures thereof.

The pH regulating agent is chosen from the group of  
anhydrous citric acid, citric acid monohydrate, lactic acid,  
180 tartaric acid, fumaric acid, malic acid, their corresponding  
alkaline salts and mixtures thereof.

The flavorings can be natural floral waters, or natural flavorings derived from natural extracts. If colorants are used, they will be natural.

- 185    Wetting agents may be chosen from the group of glycerol, propylene glycol, liquid polyethylene glycol, sorbitol and mixtures thereof.

- 190    This is a general method for the preparation of suspensions/solutions at room temperature with easy handling of xanthan gum and agar-agar in the formulation. Agar-agar and xanthan gum are mixed with glycerin in a separate container and mixed with a spatula to provide Solution A. The active pharmaceutical ingredient(s) is (are) dispersed or dissolved in agave syrup to make Solution B.
- 195    Solution A is added to Solution B. Water and then the rest of the ingredients are added and mixed and the preparation is placed in vials.

Example 1

| <b>Ingredients</b>           | <b>Quantity</b> |
|------------------------------|-----------------|
| Paracetamol                  | 2.5 g           |
| Certified agave syrup        | 45 g            |
| Xanthan gum                  | 0.4 g           |
| Certified agar-agar          | 0.2 g           |
| Glycerin                     | 5 g             |
| Sodium citrate               | 0.5 g           |
| Anhydrous citric acid        | 0.4 g           |
| Natural strawberry flavoring | 0.01 g          |
| Purified water               | Up to 100 ml    |

200 The xanthan gum and the agar-agar are mixed with the glycerin to obtain Solution A. The paracetamol is suspended 225 [sic] in the syrup to obtain Solution B. Solution A is added to Solution B and mixed well. The water is topped up to 100 ml and everything is mixed together. The preparation is placed in vials.

205

Example 2

| <b>Ingredients</b>            | <b>Quantity</b> |
|-------------------------------|-----------------|
| Diphenhydramine hydrochloride | 0.200 g         |
| Certified agave syrup         | 45 g            |
| Glycerin                      | 10 g            |
| Sodium citrate                | 0.75 g          |
| Anhydrous citric acid         | 0.4 g           |
| Natural lemon flavoring       | 0.01 g          |
| Purified water                | Up to 100 ml    |

210 The diphenhydramine hydrochloride is dissolved in the syrup. The water is topped up to 100 ml and mixed in, then the other ingredients are added and mixed in before being placed in vials.

Example 3

| Ingredients                  | Quantity     |
|------------------------------|--------------|
| Ibuprofen                    | 4.0 g        |
| Certified agave syrup        | 45 g         |
| Xanthan gum                  | 0.4 g        |
| Certified agar-agar          | 0.2 g        |
| Glycerin                     | 5 g          |
| Sodium citrate               | 0.70 g       |
| Anhydrous citric acid        | 0.6 g        |
| Natural strawberry flavoring | 0.01 g       |
| Purified water               | Up to 100 ml |

215 The xanthan gum and the agar-agar are mixed with glycerin to make Solution A. The ibuprofen is suspended in the agave syrup to make Solution B. Solution A is added to B. Then, the water is added and mixed in, and then the other ingredients are added and mixed in and then placed in vials.

220

Example 4

| Ingredients                  | Quantity     |
|------------------------------|--------------|
| Ibuprofen                    | 2.0 g        |
| Paracetamol                  | 3.25 g       |
| Certified agave syrup        | 35 g         |
| Xanthan gum                  | 0.4 g        |
| Certified agar-agar          | 0.2 g        |
| Glycerin                     | 5 g          |
| Sodium citrate               | 0.70 g       |
| Anhydrous citric acid        | 0.6 g        |
| Natural strawberry flavoring | 0.01 g       |
| Purified water               | Up to 100 ml |

225 The agar-agar and the xanthan gum are mixed with glycerin to obtain Solution A. The ibuprofen and the paracetamol are suspended in the agave syrup to make Solution B. Solution A is added to B. Then, the water is added and mixed in, and then the other ingredients are added and mixed in and then placed in vials.

230 A 50-liter batch of a liquid suspension in accordance with the invention in this application can be prepared as follows. The resulting preparation contains 100 mg of ibuprofen and 162.5 mg of paracetamol per 5 ml.

235 In a 10 L stainless-steel container, 2.75 kg of glycerin is weighed to which 110 g of agar-agar and 220 g of xanthan gum are added and mixed in with a spatula. A homogenized suspension is easily obtained to make Solution A.

240 19.25 kg of agave syrup and 1.1 kg of ibuprofen and 1.788 kg of paracetamol are placed in a 100 L mixer to make a solution.

The ingredients are mixed well until the mixture is thoroughly homogenized, then Solution A is added. Then, 29 liters of purified spring water is added and mixed in, and the rest of the ingredients are added in proportion. The resulting preparation is placed in vials.

245

### Claims

5 1- The claimed invention consists of a novel general formulation of an aqueous pharmaceutical composition for oral administration based on agave syrup.

10 2- The novel general formulation of claim 1, which may contain other certified organic syrups in combination chosen from the list, for example, but not limited to, maple syrup, sorbitol, xylitol, corn syrup, erythritol.

15 3- The novel general formulation of claim 1, which contains either natural or organic suspending agents, for example, but not limited to: guar gum, locust bean gum, tragacanth gum, xanthan gum, colloidal silica dioxide, hypromellose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, bentonite, propylene glycol, alginate, sodium alginate, povidone, aluminum and magnesium silicates, kaolin, gelatin, inulin and mixtures thereof.

20 4- The novel general formulation of claim 1, which contains active ingredients that may be incorporated therein must [sic: and must] be compatible with the other essential ingredients and compatible with other active ingredients or compounds and may be present in a  
25 proportion of about 0.01% to about 90%, preferably between about 0.1% to about 70%, and more preferentially between about 1.0% to 25%. The active ingredients may be chosen among, without being limited to, the following  
30 compounds: bronchodilators, anorectics, antihistamines, dietary supplements (vitamins, minerals, fatty acids, amino acids and analogs thereof), laxatives, analgesics, antacids,

35 H2 receptor antagonists, antidiarrheals, decongestants, antitussives, antinauseants, antimicrobials, antifungals, antivirals, expectorants, anti-inflammatory agents, antipyretics, their pharmaceutically-acceptable salts and mixtures thereof.

5- The novel general formulation of claim 1, which is packaged in single-dose form

40 these syrups are formulated with or without preservatives. If they are filled in glass or plastic phials in multi-dose form, preservatives will be used, for example, but not limited to: benzoic acid, sodium benzoate, potassium sorbate, sorbic acid, domiphen bromide, sodium propionate, propylene glycol, ethanol and mixtures thereof.

45 6- The novel general formulation of claim 1, which may be prepared by the following general method in solution or suspension at room temperature with easy handling of the xanthan gum and agar-agar in the formulation. Agar-agar, xanthan gum and glycerin are simply mixed with a spatula  
50 in a container to provide Solution A. The active pharmaceutical ingredient(s) is (are) dispersed or dissolved in agave syrup to make Solution B. Solution A is added to Solution B. Water is added, and then the rest of the ingredients is placed in 5 ml or 100 ml vials [sic].  
55



## PRELIMINARY SEARCH REPORT

Established on the basis of the latest claims filed  
prior to beginning the search

National registration No.

FA 775423  
FR 1203629

| DOCUMENTS CONSIDERED AS RELEVANT                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                             | Relevant to Claim(s) No.                                                                                                                                                                                                                                                                      | Classification attributed to the invention by INPI |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Category                                                                                                                                                                                                       | Citation from the document with indication, as needed, of the pertinent parts                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                    |
| X                                                                                                                                                                                                              | WO 2012/018742 A2 (TRINITY LAB INC [US]; SINGH CHANDRA ULAGARAJ [US]; NULU JAGAVEERABHADR)<br>February 9, 2012 (02/09/2012)<br>* entire document *<br>* examples i, ii, iv, v, vii, viii, ix<br>* page 7, lines 5-23 *                                      | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                           | A61K36/00<br>A61K36/20<br>A61P3/10                 |
| X                                                                                                                                                                                                              | US 2009/029010 AI (DINCE NANCY [US])<br>January 29, 2009 (01/09/2009)<br>* entire document *<br>* claims 1-7 *                                                                                                                                              | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                    |
| X                                                                                                                                                                                                              | US 2009/148580 AI (HEYER JUAN A [MX] ET AL) June 11, 2009 (06/11/2009)<br>* entire document *<br>* claims 1-9 *                                                                                                                                             | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                    |
| X                                                                                                                                                                                                              | MX 2007 005 747 A (MARTINEZ DIANA RODEA [MX]) March 2, 2009 (03/02/2009)<br>* entire document *                                                                                                                                                             | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TECHNICAL FIELDS SEARCHED (IPC)                    |
| X                                                                                                                                                                                                              | US 2008/268109 AI (ROMAN STEPHEN B [US] ET AL) October 30, 2008 (10/30/2008)<br>* entire document *<br>* examples 1, 2 *                                                                                                                                    | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                           | A61K                                               |
| X                                                                                                                                                                                                              | LOPEZ MERCEDES G ET AL: "Opening new doors: Agave syrup", AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. ABSTRACTS OF PAPERS (AT THE NATIONAL MEETING), AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 241 March 1, 2011 (03/01/2011), XP009169078, ISSN: 0065-7727<br>* entire document * | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                    |
| Date search completed                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                             | Examiner                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                    |
| May 6, 2013                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                             | Cécile Fayos                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                    |
| CATEGORY OF DOCUMENTS CITED                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                             | T: underlying theory or principle of the invention<br>E: patent document with date prior to the filing date and which was only published on that filing date or at a later date.<br>D: cited in application<br>L: cited for other reasons<br>&: member of same family, corresponding document |                                                    |
| X: particularly relevant of itself<br>Y: particularly relevant in combination with another document of the same category<br>A: technological background<br>O: unwritten disclosure<br>P: intermediate document |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                    |

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 1

**APPENDIX TO THE PRELIMINARY SEARCH REPORT**  
**RELATIVE TO FRENCH PATENT APPLICATION No. FR 1203629 FA 775423**

This appendix lists the members of the patent families relative to the patent documents cited in the preliminary search report above.  
Said members are contained in a database at the European Patent Offices as of **05/06/2013**  
The information provided is given for information purposes only and is not binding on the European Patent Office, nor on the French administration

| Patent document cited<br>in the search report |    | Publication date | Member(s) of patent<br>family (families) | Publication date |
|-----------------------------------------------|----|------------------|------------------------------------------|------------------|
| WO 2012018742                                 | A2 | 02/09/2012       | NONE                                     |                  |
| US 2009029010                                 | A1 | 01/29/2009       | NONE                                     |                  |
| US 2009148580                                 | A1 | 06/11/2009       | NONE                                     |                  |
| MX 2007005747                                 | A  | 03/02/2009       | -----                                    |                  |
| US 2008268109                                 | A1 | 10/30/2009       | NONE                                     |                  |
| -----                                         |    |                  |                                          |                  |

EPO FORM P0465

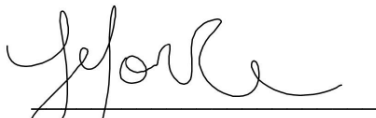
For further information about this appendix, see the Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82



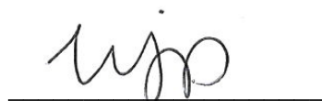
City of New York, State of New York, County of New York

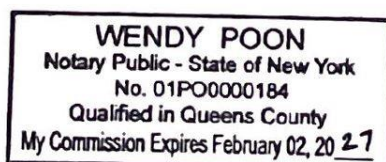
I, Jacqueline Yorke, hereby certify that the document “**FR2993458A1**” is, to the best of my knowledge and belief, a true and accurate translation from French into English.

On December 28, 2023, we were contacted by phone by Shantelle LaFayette, an attorney at Mayer Brown, regarding a discrepancy with the format of some dates in an English translation of French Patent Publication No. 2,993,458 that we had prepared at the request of Mayer Brown on or around April 3, 2023. Upon closer review, we noted that, through the course of translating the French Patent Publication from French to English, the translator converted two of the dates on the first page of the document into one format – YY/MM/DD – and the third date into another format - MM/DD/YY. Ms. Yorke supervised Mr. McCourt while he handled the initial translation during which the issue with the date conversion occurred. It was our intention to convert all of the dates to the same format – MM/DD/YY – which is the format most commonly used in the U.S. We provided this corrected English translation that rectifies the date formatting issue on December 28, 2023.

  
Jacqueline Yorke

Sworn to before me this  
December 29, 2023

  
Signature, Notary Public



Stamp, Notary Public

LANGUAGE AND TECHNOLOGY SOLUTIONS FOR GLOBAL BUSINESS

1250 BROADWAY, 6TH FLOOR, NEW YORK, NY 10001 | T 212.689.5555 | F 212.689.1059 | WWW.TRANSPERFECT.COM  
OFFICES IN 90 CITIES WORLDWIDE

KINDERFARMS Corrected Ex. 1004  
KINDERFARMS LLC. v. GENEXA INC.  
PGR2023-00051