

PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

01 80485 0

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Modificación : 01060485 00000000

Folios: 42

Fecha (AMD): 2001-07-25 16:45:46

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALCON UNIVERSAL LTD.**
 sociedad constituida y existente bajo
 las leyes de Suiza.
 Dirección: Bösch 69, Ch-6331 Hünenberg,
 Suiza

Teléfono: 546 09 70
 E-mail: clientes@camyp.com
 Fax: 249 40 70

Domicilio: Hünenberg, Suiza.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
APODERADO
(74)

Nombre: Emilio Ferrero
 Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
 Teléfono: 347 38 11
 E-mail: caveller@caveller.com
 Fax: 217 92 11
 Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número: 438.019 TP 31.929

4

INVENTOR(ES)
(72)

1- Nombre: Nuria CARRERAS
 PERDIGUER
 Amadeu Vives, 6 08140 Caldes de
 Montbui, Barcelona, España.
 2- José Alberto VALLET MAS
 Balma 433, Pral 1ª, Barcelona 08022
 España. Dirección.
 3- Gemma TORRELLA CABELLO
 Rosa sensat 21, Bajos 1ª, El Masnou,
 Barcelona España.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

5

TITULO (54)

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN
TOBRAMICIN Y GOMA DE XANTAN

6

Clasificación Internacional (51)

7

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US.

(32) Fecha

28 de julio de 2000

(31) Número de Solicitud

60/221.660

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐

9

Comprobante de pago No. 01-39.739 por \$ 356.640.00 Fecha: 28 de junio de 2001
 Comprobante de pago No. 01-36.300 por \$ 100.000.00 Fecha: 11 de junio de 2001

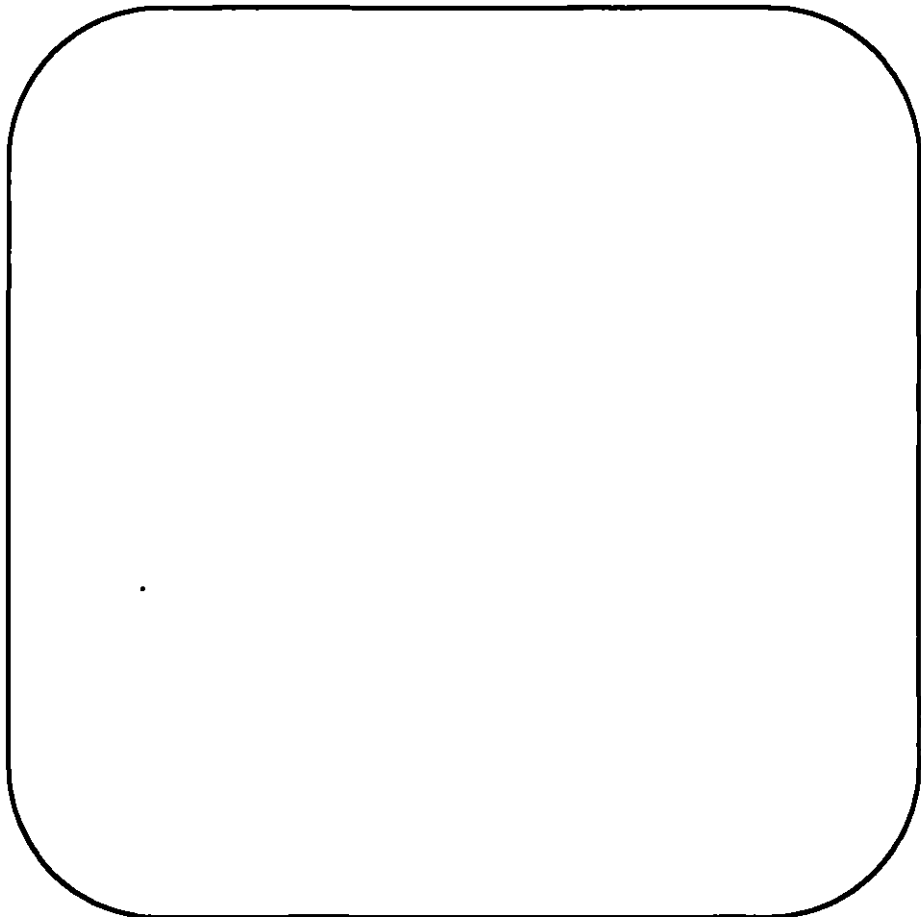
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

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

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN TOBRAMICIN Y GOMA DE XANTAN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas indicadas para administración tópica en el ojo, oído o nariz. En particular, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas formuladas de manera que tobramicin y goma de xantán sean compatibles.

2. Descripción de la Técnica Asociada

La goma de xantán es un polisacárido conocido por ser útil en composiciones oftálmicas como un agente que aumenta la viscosidad. La Patente estadounidense No. 4,136,177 revela composiciones oftálmicas que contienen un fármaco oftálmico y de aproximadamente 0,01 a 2,5% (peso por volumen) de goma de xantán. La Patente '177 divulga que si la concentración de goma de xantán es entre aproximadamente 0,02 y 1,0 (peso por volumen), la composición es indicada para aplicaciones oftálmicas en forma de gotas. Por el contrario, en concentraciones de goma de xantán por encima de 1,0% y hasta aproximadamente 2,5% (peso por volumen), se obtiene una consistencia parecida al gel. Así, la Patente '177 divulga composiciones que son formuladas bien para que sean líquidos no gelatinosos o geles antes de ser administradas en el ojo. La Patente '177 no describe ningunas composiciones que contengan goma de xantán que puedan ser administradas como líquido y se gelatinicen cuando entren en contacto con el ojo. De acuerdo con la Patente '177, a composiciones que contengan goma de xantán se les puede agregar cualquier fármaco oftálmico. La Patente '177 no incluye tobramicin cuando éste exhibe ejemplos de fármacos antibacteriales adecuados (ver Col. 3, líneas 54-58).

La Patente WO 99/51273 divulga composiciones que forman geles que contienen goma de xantán, en las cuales la goma de xantán tiene un contenido inicial de acetato ligado de al menos aproximadamente el 4% y un contenido inicial de piruvato ligado de al menos aproximadamente 2,5%. En este contexto se incorpora por referencia la totalidad de la Patente WO 99/51273.

Tobramicin es un fármaco antibiótico conocido por ser útil en composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, Alcon Laboratories, Inc (Fort Worth, Texas) comercializa una marca TOBREX® de productos de solución y ungüento oftálmico.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a soluciones farmacéuticas acuosas de tobramicin y goma de xantán que son administradas por vía tópica al ojo, oído o nariz. De acuerdo con la presente invención, las composiciones de la solución son formuladas a cierto pH con el fin de reducir al mínimo o eliminar problemas de compatibilidad entre tobramicin y la goma de xantán. Las composiciones de la solución tienen un pH mayor de 7,8.

Entre otros factores, la presente invención se basa en el hallazgo que 0,3% de tobramicin y 0,6% de goma de xantán son incompatibles a un pH de 5-7,8 a pesar del hecho de que tanto tobramicin como la goma de xantán, independientemente, son suficientemente solubles en solución acuosa para dar soluciones al 0,3% y al 0,6% respectivamente, pero son compatibles a un pH mayor de 7,8.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Salvo indicación al contrario, todas las concentraciones de ingredientes se presentan como % (peso por volumen)

La goma de xantán es un conocido polisacárido que se consigue comercialmente de una variedad de fuentes. La cantidad de goma de xantán que contienen las composiciones de la presente invención dependerá de las propiedades deseadas para la composición final y de la identidad y concentración de otros ingredientes en la composición, pero en general, variará entre aproximadamente 0,4 y 0,8%, preferiblemente entre 0,5 y 0,7%. Preferiblemente es una concentración de goma de xantán de aproximadamente 0,6%.

Generalmente, la goma de xantán es vendida por algunos proveedores comerciales en al menos dos grados, un grado alimenticio o industrial y un grado farmacéutico. Aún, los materiales de grado farmacéutico deben ser pulidos y filtrados de modo que el producto farmacéutico terminado tenga una mayor transparencia. Una persona versada en la técnica podrá observar que el tamaño del filtro apropiado para la filtración del pulimento depende del tamaño de las

impurezas no deseadas contenidas en la materia prima. Por ejemplo, en el caso de una composición de la solución, se ha descubierto que el grado Rhodigel Clear de la goma de xantán de Rhone-Poulenc, Inc. Debe ser filtrado a través de un filtro de 0,45µm con el fin de retirar los desechos y las impurezas de las células. Se pueden utilizar etapas múltiples de filtros para aumentar la eficiencia total del proceso de filtración y pulimento.

Tobramicin es un conocido fármaco antibiótico. Ver por ejemplo, The Merck Index, 12 Edición, página 1619. La concentración de tobramicin en las composiciones de la solución de la presente invención serán generalmente de aproximadamente 0,5% o menos. En composiciones oftálmicas administradas por vía tópica, la concentración preferida de tobramicin es de 0,3%.

Además de goma de xantán y tobramicin, las composiciones de la solución de la presente invención contienen un agente tamponador y un agente de ajuste de pH de modo que el pH sea por encima de 7,8. Preferiblemente, el pH de las composiciones de la solución es entre aproximadamente 7,9 y 8,6, más preferiblemente entre 7,9 y 8,2 y más preferiblemente, 8,0. Agentes tamponadores adecuados incluyen trometamina, fosfato y borato. El agente tamponador más preferido es trometamina. Agentes de ajuste de pH adecuados incluyen ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. El agente de ajuste de pH más preferido es ácido sulfúrico.

Las composiciones de la solución de la presente invención pueden incluir otros componentes. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir un segundo agente activo (no limitado a agentes antiinfecciosos). Las composiciones también pueden contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluidos, más no limitados a preservativos (incluidos accesorios preservativos) agentes de ajuste de tonicidad, incluidas sales que contienen cationes monovalentes, surfactantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizadores, agentes que incrementan la comodidad, emolientes, agentes y lubricantes.

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar otros varios aspectos de la presente invención, pero su intención no es limitar el espíritu de la misma en ningún aspecto.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Cada una de las formulaciones que aparece en la Tabla 1 se preparó de la siguiente forma: A la cantidad requerida de solución de goma de xantán (obtenida de una solución base pulida y filtrada) se agregaron los ingredientes restantes indicados para la Parte A. Se agregó trometamina de una solución de base al 2% (Formulación Nos. 4 y 7) o en forma de un polvo (las demás Formulaciones). Se agregó L-lisina de una solución base al 50%. Luego, las formulaciones fueron calentadas en autoclave a 124°C durante 45 minutos. En seguida, se agregó la cantidad requerida de tobramicin (de una solución base al 2,5% de tobramicin que contenía ácido sulfúrico de modo que el pH fuera entre 8,4 y 8,5). Si fuere necesario, se agregó agua purificada y ácido sulfúrico para alcanzar un tamaño de lote final y el pH objetivo.

TABLA 1

INGREDIENTE	FORMULACION NO.				
PARTE A	1	2	3	4	5
Goma de xantán	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Mannitol	-	-	-	-	45
Trometamina	-	-	-	q.s. a pH 8,35	0,9
L-Leína	-	-	q.s. a pH 9,54	-	-
NaOH 1N	q.s. a pH 8,58	q.s. a pH 8,58	-	-	-
Ácido Bórico	-	-	-	-	0,3
Bromuro de benzododeclrio	-	-	-	-	0,012
PARTE B					
Tobramicina 2,5% (+H ₂ SO ₄ , q.s. pH 8,4-8,5)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
pH final	pH 5,85	pH 7,27	pH 7,78	pH 7,80	pH 8,12
Agua purificada	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100
Resultado:					
Precipitación:	SI	-	-	-	-
Filamentos blancos*	-	SI	SI	SI	-
Transparente e incoloro	-	-	-	-	SI

* Los filamentos blancos desaparecieron con la agitación

TABLA 1 (Continuación)

INGREDIENTE	FORMULACION NO.				
PARTE A	6	7	8	9	10
Goma de xantán	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Mannitol	4,5	-	3,75	-	-
Trometamina	1,0	q.s. a pH 8,35	1,12	-	-
L-Leína	-	-	-	q.s. a pH 9,54	-
NaOH 1N	-	-	-	-	q.s. a pH 8,58
Ácido Bórico	0,3	-	0,3	-	-
Bromuro de benzododeclrio	0,012	-	0,012	-	-
PARTE B					
Tobramicina 2,5% (+H ₂ SO ₄ , q.s. pH 8,4-8,5)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
pH final	pH 8,15	pH 8,38	pH 8,40	pH 8,44	pH 8,57
Agua purificada	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100	q.s. a 100
Resultado:					
Precipitación:	SI	-	-	-	-
Filamentos blancos*	-	-	-	-	-
Transparente e incoloro	SI	SI	SI	SI	SI

* Los filamentos blancos desaparecieron con la agitación

En seguida se hace una lista del procedimiento del compuesto representativo para la Formulación No. 8.

1. Pese un contenedor apropiado, vacíe la cantidad requerida de agua purificada y caliente aproximadamente a 70°C en un baño de agua.
2. Pese y agregue lentamente la cantidad requerida de goma de xantán agitando para preparar una solución base de 0,8% utilizando un mezclador de cabeza con una cuchilla indicada.
3. Deje que la goma de xantán se hidrate durante 1 hora, manteniendo la temperatura a 70°C.
4. Ajuste el agua para dar volumen y dar transparencia a la solución base: filtre a través de un prefiltro de 1,2 μ a una presión entre 1 y 1,5 kg/cm² manteniendo la solución base no filtrada y el filtro y el recipiente receptor a alta temperatura. Filtre a través de un filtro final de 0,45 μ a una presión de aproximadamente 3 kg/cm². Se recomienda hacer la filtración en dos pasos ya que se puede presentar una falta de presión en el segundo filtro si se utiliza un filtro de transparencia, haciendo lento el proceso.
5. Pese un contenedor apropiado y pese la cantidad apropiada de solución base de goma de xantán transparente.
6. Pese y agregue mannitol agitando vigorosamente. Deje disolver mientras agita.
7. Pese y disuelva, por separado, una cantidad apropiada de agua purificada y ácido bórico agitando vigorosamente. Deje disolver completamente mientras agita (agitación magnética).
8. Pese y agregue trometamina a la solución anterior (paso 7). Deje disolver completamente mientras agita.
9. Pese y agregue Polisorbato 80 a la solución del paso 8. Deje disolver completamente mientras agita.
10. Pese y agregue bromuro de benzododedinio a la solución del paso 9. Deje disolver completamente mientras agita.
11. Agregue la solución que resulte del paso 10, prefiltrada a través de un filtro de pulimento, al recipiente que contiene la goma de xantán y la

mezcla de manitol. Deje que se incorpore completamente mientras agita (mezclador de cabeza).

12. Ajuste al volumen con agua purificada y pase a un frasco apropiado (pese completamente con barra magnética adentro y cierre el recipiente).
13. Caliente en autoclave a 124°C durante 45 minutos y deje enfriar a temperatura ambiente.
14. Pese y agregue por separado tobramicin a la cantidad apropiada de agua purificada (solución base a 2,5%). Deje disolver completamente mientras agita.
15. Ajuste a pH 8,4 agregando lentamente ácido sulfúrico.
16. Agregue de manera aséptica la solución de tobramicin obtenida en el paso 15 a la primera porción de la formulación luego de filtración estéril, y agitando al mismo tiempo. Agite hasta que la solución quede homogénea.
17. Ajuste al peso final de la formulación con agua purificada estéril.

Ejemplo 2

Cada una de las formulaciones de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1.

TABLA 2

Ingrediente	Formulación No.		
	11	12	13
Tobramicin	0,30 g + 5% exceso	0,30 g + 5% exceso	0,30 g + 5% exceso
Goma de xantán	0,60 g	0,60 g	0,60 g
Mannitol	3,75 g	3,75 g	3,75 g
Acido Bórico	0,30 g	0,30 g	0,30 g
Poliisorbato 80	—	0,05 g	0,05 g
Trometamina	1,20 g	1,20 g	1,20 g
Bromuro de Benzododecinio	0,012 g	0,012 g	0,012 g
Disodio de edetato	—	—	0,05 g
Acido sulfúrico	q.s a pH 8,3	q.s a pH 8,3	q.s a pH 8,3
Agua purificada	q.s a 100 g	q.s a 100 g	q.s a 100 g

Las tres formulaciones de la Tabla 2 se colocaron en estabilidad (25±2°C/40% H.R. y 40±2 °C/15 H.R.) durante 6 meses. Las tres formulaciones no presentaron signos de precipitación ni problemas de compatibilidad tobramicin/goma de xantán.

Ejemplo 3

Cada una de las formulaciones en la Tabla 3 se prepararon de la siguiente manera. Se preparó una solución de goma de xantán (de una solución base transparente), mannitol, trometamina, bromuro de benzododecinio, formando aproximadamente 87% del peso del lote final. Esta porción se calentó en autoclave a 121°C durante 45 minutos. Por separado, se preparó una solución de tobramicin en agua purificada y se agregó ácido sulfúrico para obtener el pH objetivo indicado. Se esterilizó esta porción de tobramicin mediante filtración estéril (0,2µm) antes de combinarse con la porción de goma de xantán de la formulación.

No se observó precipitación en ninguna de las tres formulaciones de la Tabla 3. Se evaluó la transparencia de cada una de las tres formulaciones contra las

soluciones de referencia de la *European Pharmacopoeia* (3ª, edición 1997) utilizando la siguiente escala: RS I (más transparente) – RS IV (menos transparente). La diferencia del grado de transparencia entre la Formulación No. 14, de una parte y la Formulación 15 y 15 de la otra, podría indicar una futura precipitación o algún problema de compatibilidad tobramicin/goma de xantán.

TABLA 3

Ingrediente	Formulación No.		
	14	15	16
Tobramicin	0,30 g + 5% exceso	0,30 g + 5% exceso	0,30 g + 5% exceso
Goma de xantán	0,60 g	0,60 g	0,60 g
Mannitol	3,75 g	3,75 g	3,75 g
Acido Bórico	0,30 g	0,30 g	0,30 g
Polsorbato 80	0,05 g	0,05 g	0,05 g
Trometamina	1,00 g	0,75 g	0,65 g
Bromuro de Benzododecinio	0,012 g	0,012 g	0,012 g
Acido sulfúrico	q.s a pH 8,0	q.s a pH 7,6	q.s a pH 7,1
Agua purificada	q.s a 100 g	q.s a 100 g	q.s a 100 g
Transparencia	≤ RSIII	≤ RS IV	≤ RS IV

Ejemplo 4:

Se prepararon las Formulaciones No. 4 y 8 según se describe en el Ejemplo 1 y luego se dividieron en tres porciones. A cada porción se agregó ácido sulfúrico para ajustar el pH a aproximadamente 7,0, 7,4 y 7,8, respectivamente. Cuando se agregó el ácido sulfúrico se observaron filamentos blancos pero desaparecieron con agitación. Cada una de las formulaciones se almacenó a 4°C. Se analizó la transparencia de las muestras (prueba de nephelos) luego de 11, 18 y 35 días. Los resultados (en NTU) se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

	Inicial		11 días		18 días		35 días	
Formul #	pH	NTU	PH	NTU	pH	NTU	pH	NTU
4	7,85	14,7	7,86	11,8	7,87	13,4	—	—
4	7,41	34,1	7,38	38,4	7,23	48,6	7,33	71,9
4	7,05	22,3	7,01	30,2	6,87	8,84	—	—
8	7,84	14,7	7,76	18,2	7,72	15,7	7,91	14,2
8	7,45	19,9	7,42	21,4	7,33	39,3	—	—
8	7,02	28,9	6,98	31,4	6,90	98,4	—	—

La incompatibilidad de la goma de xantán y tobramicin se toma mayor a medida que disminuye el pH, debido a que mayores valores NNTU pueden indicar un problema de futura precipitación.

Ejemplo 5:

La Tabla 5 muestra una composición de la solución preferida de acuerdo con la presente invención.

TABLA 5

Inгредиente	Cantidad (%peso por volumen)
Tobramicin	0,30 + 5% en exceso
Goma de xantán	0,60
Mannitol	3,75
Acido Bórico	0,30
Polisorbato 80	0,05
Trometamina	1,00
Bromuro de Benzododecinio	0,012 + 5% en exceso
Acido Sulfúrico	q.s a pH 8,0
Agua purificada	q.s a 100

La invención ha sido descrita por referencia a ciertas realizaciones preferidas; sin embargo, debe entenderse que la misma podrá ser incorporada en otras formas o variaciones específicas de la misma sin salirse de su espíritu o características esenciales. Por lo tanto, las realizaciones arriba descritas deben ser consideradas como ilustrativas en todos sus aspectos, más no restrictivas; el alcance de la invención se indica por las reivindicaciones adjuntas y no por la descripción anterior.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición de solución administrable por vía tópica que comprende tobramicin, goma de xantán, un agente tamponador y un agente de ajuste de pH, en donde la composición tiene un pH mayor de 7,8.
2. La composición de la Reivindicación 1, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 7,9 a 8,6.
3. La composición de la Reivindicación 2, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 7,9 a 8,2.
4. La composición de la Reivindicación 1, en donde tobramicin está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5% (peso por volumen) o menos y la goma de xantán está presente en una cantidad de aproximadamente 0,4 a 0,8 (peso por volumen).
5. La composición de la Reivindicación 1, en donde el agente tamponador es trometamina y el agente de ajuste de pH es ácido sulfúrico.
6. La composición de la Reivindicación 1, en donde la composición comprende además uno o más ingredientes seleccionados del grupo compuesto por agentes activos; preservativos, agentes de ajuste de tónicas, surfactantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes que incrementan la comodidad, emolientes y lubricantes.
7. Una composición de una solución administrable por vía tópica que consiste esencialmente de tobramicin, goma de xantán, trometamina, ácido sulfúrico, manitol, ácido bórico, polisorbato 80, bromuro de benzododecinio y agua purificada, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 7,9 a 8,2.

RESUMEN

Se divulgan composiciones de solución acuosa administrables por vía tópica que contienen tobramicin y goma de xantán. Las composiciones de la solución contienen un agente tamponador y un agente de ajuste de pH en una cantidad suficiente para alcanzar un pH por encima de 7,8 con el fin de reducir al mínimo o evitar problemas de compatibilidad entre tobramicin y goma de xantán.

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by Edward Semonian

3. acting in the capacity of Clerk of the Circuit Court of the
City of Alexandria

4. bears the seal/stamp of Circuit Court, City of Alexandria, Virginia

Certified

5. at Richmond, Virginia

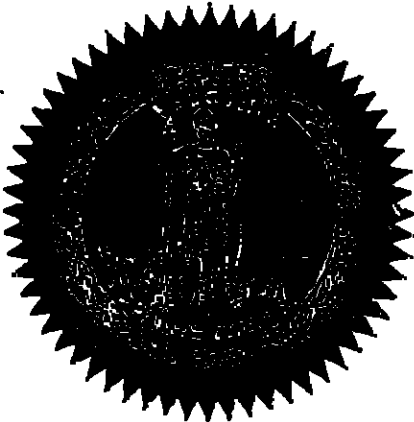
6. This 8th day of March, 2001

7. by the Secretary of the Commonwealth of Virginia

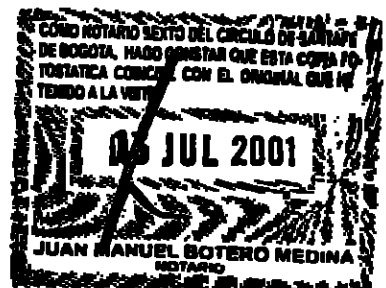
8. No. 34314

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Anne D. Potter
Secretary of the Commonwealth



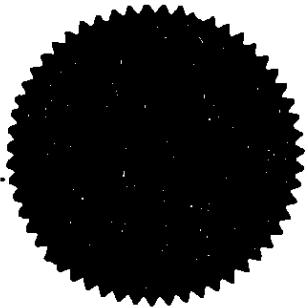


State of Virginia,
City of Alexandria.

To-wit:

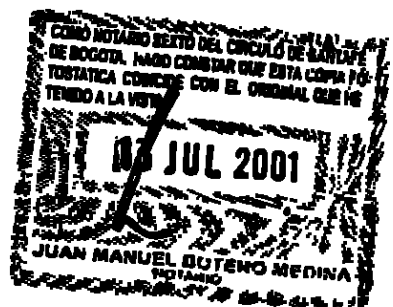
I, Edward Semonian Clerk of the Circuit Court of the City aforesaid, the same being a Court of Record, do hereby certify that Katherine E. Wagner whose name is subscribed to the Certificate of the proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, was at the time of taking such proof or acknowledgment, a Notary Public in and for the City of Alexandria, dwelling in the said City, commissioned and sworn, and duly authorized by the laws of the State of Virginia, to take acknowledgments and proofs of deed of conveyances for land tenements, situate, lying and being in said State of Virginia. And further that I am well acquainted with the handwriting of such Notary and verily believe that the signature to the said Certificate of proof and acknowledgment is genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed the seal of said Court this 2nd day of March 10, 2001



Edward Semonian
Clerk.

Form No. C. of G. 12



REPRESENTACION Y PODER

of Alexandria

monwealth of Virginia

certify this document and the
attached to be complete, full, true
and exact reproductions of the
original documents.

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

ALCON UNIVERSAL LTD. (*)

COMMISSION EXPIRES DECEMBER 31, 2004

of/domiciliado (s) en Bösch 69

Ch-6331 Hünenberg

Switzerland

Certified this 2nd day of March, 2001

Katherine E. Wagner
Notary Public

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consúl de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternates shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternates in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by (*) representatives without a power of attorney. Hereby ratifies the patent application No. 88-095-942, filed by EMILIO FERRERO

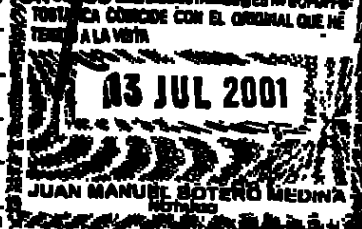
Given and signed this/Dado y firmado hoy

28 February 2001

In/en Fort Worth, Texas, USA

Signature
James A. Arno, on behalf of
Alcon Universal Ltd.

© CAVELIER ABOGADOS



Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ días del mes de ____ de 19 ____
ante mí, Notario Público de ____
compareció(eron) personalmente ____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

____ Notario Público ____ Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 28 de Febrero de 19 2001
compareció(eron) ante mí
James A. Arno

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento
en representación de la Sociedad/compañía
denominada Alcon Universal Ltd.

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:

Consentimiento en lugar de Reunion
de la Junta Directiva el 6 de julio de 1999

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Alcon Universal Ltd.

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de Swiza

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
Bosch 69

6331 Hünenberg, SWITZA
2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sra.) James A. Arno

Vicepresidente, Asesor Legal

está(n) autorizado(a) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Brth Wotth

Estado Texas

Hoy 28 de febrero de 19 2001

____ Notario Público ____ Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this ____ day of ____ 19 ____
before me, a Notary Public of ____
personally appeared ____

to me known, and known to me to be the person(s) wh
executed that foregoing document, and who has(have) leg
capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 28th day of February 2001
appeared before me
James A. Arno

who(n) I know personally and who(n) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company
named Alcon Universal Ltd.

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

Consent in Lieu of Meeting of the
Board of Directors dated July 6, 1999

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Alcon Universal Ltd.

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of Switzerland

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
Bösch 69
6331 Hünenberg, SWITZERLAND

2.3. That the purpose of the transaction is for the most power c
Attorney is granted to the undersigned for all corporate
purposes set forth in the foregoing document, and for all other
Corporation/Company.

2.4. That Mr. James A. Arno
Vice President, General Counsel

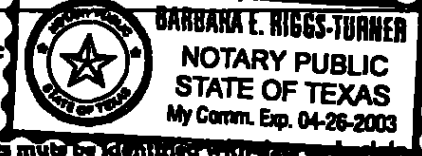
is(are) authorized to execute the foregoing document.

City Fort Worth

State Texas

This 28th day of February 2001

Barbara E. Riggs-Turner



* Documents must be identified with date and origin.

18

ALCON UNIVERSAL LTD.

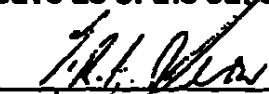
Consent in Lieu of Meeting of the Board of Directors

The undersigned, being all the Directors of Alcon Universal Ltd., a Swiss corporation (the "Corporation"), acting pursuant to the laws of Switzerland and hereby consent to the adoption of, and do hereby unanimously adopt the following resolution, declare it to be in full force and effect as if it had been adopted at a meeting of the Board of Directors of the Corporation duly called and held, and direct that a copy hereof be filed with the minutes of the proceedings of the Board of Directors of the Corporation.

The Board approves Alcon Research, Ltd. ("ARL"), a Texas limited partnership, with its principal place of business at 6201 South Freeway, Fort Worth, Texas, as an authorized signatory of the Corporation with regard to all matters with the United States Patent and Trademark Office ("PTO"), and comparable agencies and organizations worldwide ("Patent Agencies") including, but not limited to, private or public organizations whose services may facilitate worldwide patent application filings and prosecution on behalf of the Corporation. The Board recognizes that, from time to time, ARL's Intellectual Property Department and R&D Counsel ("R&D Counsel") are required to execute various documents for filing with the PTO and Patent Agencies for the purposes of securing and maintaining patents on behalf of the Corporation, and to engage in various related matters involving the PTO and Patent Agencies, and that an appropriate delegation of signature authority is needed therefor.

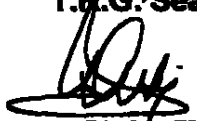
RESOLVED, that ARL's R&D Counsel officers/members of ARL's Management Group, or their designees, acting as authorized signatories, are hereby authorized and empowered to execute and deliver to the PTO and Patent Agencies documents for and on behalf of the Corporation, and to engage in related matters with the PTO and Patent Agencies, as needed from time to time.

Effective as of the 6th day of July, 1999.


T.R.G. Sear


Claude Rossier


Charles E. Miller, Sr.


Gaston Baechler


Edouard Etienne


Odette Dupont

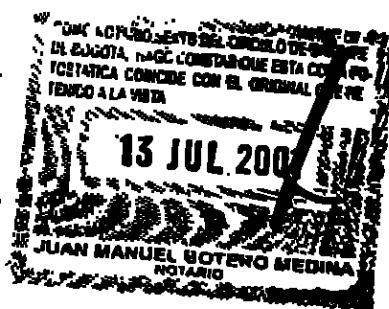


Alcan Universal
CGLO: 125C7-EO1-CC1-9.

Mayo 21/01.

Expediente: 00-95942

De 18/2000.



Eduardo Calado R.

Eduardo Calado R. Notario
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
Res. 541 Febrero de 1997

TRADUCCIÓN OFICIAL NÚMERO 49/2001 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE LOS SELLOS Y AUTENTICACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN, RATIFICACIÓN Y PODER OTORGADO POR ALCON UNIVERSAL LTD, DOMICILIADA EN BÖSCH 69, CH-6331 HÜNENBERG, SWITZERLAND POR EL CUAL RATIFICAN LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 00.095.942 PRESENTADA POR EL DOCTOR EMILIO FERRERO EL DIA 18 DE DICIEMBRE DEL 2000, QUE IGUALMENTE OTORGA PODER A LOS DOCTORES GERMÁN CAVELIER, TPA 832, GONZALO PERDOMO, TPA 831, EMILIO FERRERO, TPA 31929 Y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 . Dado y firmado hoy 28 de febrero del 2000 en Fort Worth, Texas, USA . Firmado: James A. Arno, a nombre de Alcon Universal Ltd.

Ciudad de Alexandria, estado de Virginia

Certifico que este documento y lo adjunto corresponden a reproducciones completas, verídicas y exactas de los documentos originales. Se certifica hoy 2 de marzo de 2001. Firmado: Katherine E. Wagner, notario público

Certificado notarial de fecha 28 de febrero de 2001 para certificar la comparecencia de James A. Arno, quien compareció personalmente, en representación de la sociedad llamada Alcon Universal Ltd, así como la constitución, existencia legal y domicilio de dicha empresa y capacidad de James A. Arno para otorgar este poder. Fort Worth, Texas, 28 de febrero de 2001.

Firmado: Barbara E. Riggs-Turner, notario público, estado de Texas. Mi cargo vence el 26 de abril de 2003.

ALCON UNIVERSAL LTD.

Consentimiento en vez de reunión de la junta directiva

Los abajo firmantes, que son todos los directores de Alcon Universal Ltd., una empresa suiza (la empresa) que actúa de acuerdo con las leyes de Suiza, por el presente consienten en adoptar y efectivamente adoptan la siguiente resolución, la declaran plenamente adoptada y vigente, tal como si hubiera sido adoptada en una reunión de la junta directiva debidamente convocada y realizada y ordenan que una copia de la misma sea radicada con las actas de las reuniones de la junta directiva de la empresa.

La junta aprueba a Alcon Research, Ltd. ("ARL"), una empresa de responsabilidad limitada de Texas, con sede principal de negocios en 6201 South Freeway, Fort Worth, Texas como una signataria autorizada de la empresa con respecto a todos los temas relacionados con la oficina de patentes y marcas de los Estados Unidos (PTO), agencias y organizaciones comparables en todo el mundo ("agencias de patentes"), incluyendo pero sin estar limitadas a organizaciones públicas o privadas cuyos servicios puedan facilitar a en cualquier parte del mundo la presentación de solicitudes de patentes y sus trámites a esta.

La junta reconoce que, periódicamente, los departamentos de Propiedad Intelectual de ARL, así como el consejo de Investigación y Desarrollo ("R & D Counsel") deberán preparar y presentar documentos para presentar ante las agencias de patentes y las oficinas de marcas y patentes, con el objeto de obtener y conservar patentes a nombre de la empresa, y para dedicarse a asuntos varios relacionados con las agencias de patentes y las

COMO NOTARIO SEGO DEL CIRCULO DE SANTAFE
NOTARIA CONCEDE CON EL ORIGINAL QUE ME
FENDIO ALU-REDA
13 JUL 2001
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

oficinas de marcas, y que para ello se necesita una delegación apropiada de la autorización para firmar.

SE RESUELVE QUE los funcionarios del consejo de Investigación y Desarrollo, los miembros del grupo gerencial de ARL o quienes ellos designen, actuando como firmantes autorizados, quedan autorizados y facultados para firmar y entregar a las agencias de patentes y a la oficina de marcas y patentes documentos por y a nombre de la empresa y a participar en asuntos relacionados con las agencias de patentes y las oficinas de marcas y patentes, que se puedan periódicamente necesitar.

Esta disposición entra en vigencia a partir del 6 de julio de 1999.

Firmado : TRG Sear. Firmado: Claude Rossier. Firmado : Charles E. Miller, Sr. Firmado: Gaston Beachler. Firmado: Odette Dupont.

ESTADO DE VIRGINIA

CIUDAD DE ALEXANDRÍA

Yo, Edward Semonian, secretario del tribunal de circuito de la ciudad arriba nombrada, el cual es tribunal de circuito de la presente certifico que Katherine E. Wagner, cuyo nombre aparece en la certificación de la prueba o reconocimiento del documento adjunto, era al momento de tomar dicha prueba o reconocimiento, notario público para la ciudad de Alexandria, residente en dicha ciudad, nombrado, juramentado y debidamente autorizado por las leyes del estado de Virginia, para tomar el reconocimiento y pruebas de escrituras de transferencia de tierras, situadas en dicho estado de Virginia. Además que conozco bien la caligrafía



de dicho notario y que sinceramente creo que la firma en dicho certificado de prueba y reconocimiento es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y fijado el sello de dicho tribunal hoy 2 de marzo de 2001.

Firmado: (ilegible) secretario

Sello realizado de color rojo en forma de estrella de plástico con inscripción ilegible.

APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por EDWARD SEMONIAN

3. quien actúa en su calidad de SECRETARIO DE LA CORTE DEL CIRCUITO DE LA CIUDAD DE ALEXANDRÍA

4. lleva el sello de CORTE DE CIRCUITO, CIUDAD DE ALEXANDRÍA, VIRGINIA

CERTIFICADO

5. en RICHMOND, VIRGINIA

6. EL 8 DE MARZO DE 2001

7. por el Secretario de estado de VIRGINIA

8. Número 34314

9. Sello:

El sello del ESTADO DE VIRGINIA

Firma: ANNE P.P.

COLO-12507-801-001-9

WPCL002G ID 2199

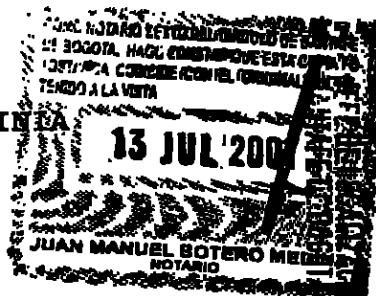
Bogotá, 9 de abril de 2001.

124577
Eduardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPAÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

2001 APR - 9 P 12:11

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL FRENTE



Eduardo Calado

Eduardo Calado Noguera
TRADUCCION OFICIAL
BOGOTÁ - COLOMBIA
Bas. 541 Febrero de 1999

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS ANTERIORES LEY
MA(S) PUESTA(S) POR Edelberto Bogues
IDENTIFICADOS CON C.C. No. ()
ES(SON) AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA, **09 ABR. 2001**



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA DE
TESTAMUNTO CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE
TENGO A LA VISTA
13 JUL 2001
JUAN MANUEL BOTERO MEJIA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: ALCON UNIVERSAL LTD.

Poder conferido el: 28-02-2001

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señora Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

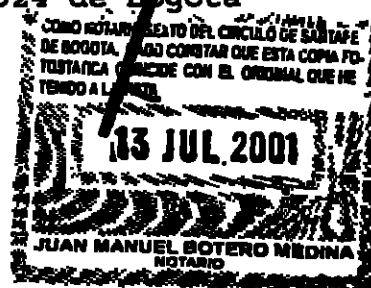
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

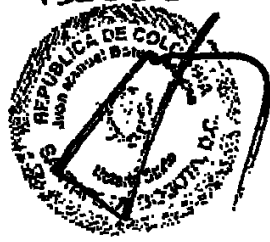
Sentadé de Bogotá D. C. 19 OCT. 2000
Ante MÍ JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
Compareció(eron) personalmente,

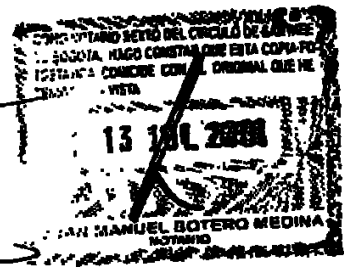
[Signature]
[Signature]
[Signature]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C. 001 =
2877924
438019

/ e(s) Libre(s) Atribución(es) 832-31929

declinó(aron) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia;

[Signature]
[Signature]




Se extrae folio 26
correspondiente al
extracto
[Signature]

PA 423761

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

June 07, 2001

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/221,660

FILING DATE: July 28, 2000

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS


P. SWAIN
Certifying Officer

1000 U.S. PTO
07/26/00

07-31-00

EXPRESS MAIL NO. EL008174197US

28
25

Please type a plus sign (+) inside this box -> ☐

Approved for use through 1/31/98. OMB 0851-0037
Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a
valid OMB control number.

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

+
A/prov

INVENTOR(S)					
Given Name (first and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)			
Nuria	Carreras	Barcelona, Spain			
Jose Alberto	Vallet	Barcelona, Spain			
Gemma	Torrella	Barcelona, Spain			
☐ Additional inventors are being named on the _____ separately numbered sheets attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (200 characters max)					
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING TOBRAMYCIN AND XANTHAN GUM					
Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS					
☐ Customer Number				Place Customer Number Bar Code Label here	
OR		Type Customer Number here			
☒ Firm or Individual Name	Alcon Universal Ltd.				
Address	c/o Alcon Research, Ltd.				
Address	6201 South Freeway				
City	Fort Worth	State	Texas	ZIP	76134-2099
Country	USA	Telephone	817-551-3066	Fax	817-551-4810
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification Number of Pages	10	☐ Small Entity Statement			
☐ Drawing(s) Number of Sheets		☒ Other (specify)	7 Claims - 1 page; Abstract - 1 page		
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fees				FILING FEE AMOUNT (\$)	
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:				501051	
				\$150.00	
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____					

1000 U.S. PTO
60/221660
07/26/00

60221660-072600

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Patrick M. Ryan

Date

07/28/00

TYPED or PRINTED NAME

Patrick M. Ryan

TELEPHONE

817-551-3066

REGISTRATION NO.

36,263

(if appropriate)

Docket Number:

1956Pr

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

Burden Hour Statement: This form is estimated to take 0.2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Chief Information Officer, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.

+

38
26

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING TOBRAMYCIN AND XANTHAN GUM

BACKGROUND OF THE INVENTION

1. Field of the Invention

5 The present invention relates to pharmaceutical compositions suitable
10 for topical administration to the eye, ear or nose. In particular, this invention
relates to pharmaceutical compositions formulated so that tobramycin and
xanthan gum are compatible.

2. Description of Related Art

15 Xanthan gum is a polysaccharide known to be useful in ophthalmic
compositions as a viscosity-enhancing agent. U.S. Patent No. 4,136,177
discloses ophthalmic compositions containing an ophthalmic drug and from
about 0.01 to 2.5 % (w/v) of xanthan gum. The '177 patent teaches that if the
20 concentration of xanthan gum is from about 0.02 to about 1.0 % (w/v), the
composition is suitable for "dropwise" ophthalmic applications. In contrast, at
concentrations of xanthan gum above about 1.0 % and up to about 2.5 % (w/v),
"a gel-like consistency is attained." Thus, the '177 patent discloses
compositions that are formulated to be either non-gelled liquids or gels before
25 instillation in the eye. The '177 patent does not describe any xanthan gum-
containing compositions as capable of being administered as a liquid and
gelling upon contact with the eye. According to the '177 patent, any ophthalmic
drug can be added to the xanthan gum-containing compositions. The '177
patent does not include tobramycin when it lists examples of suitable
30 antibacterial drugs (see Col. 3, lines 54 - 58).

WO 99/51273 discloses gel-forming compositions containing xanthan
gum where the xanthan gum has an initial bound acetate content of at least

30
27

about 4 % and an initial bound pyruvate content of at least about 2.5 %. The entire contents of WO 99/51273 are hereby incorporated by reference.

Tobramycin is an antibiotic drug known to be useful in pharmaceutical compositions. For example, a TOBREX[®] brand of tobramycin ophthalmic solution and ointment products is marketed by Alcon Laboratories, Inc. (Fort Worth, Texas).

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed toward pharmaceutical aqueous solutions of tobramycin and xanthan gum that are topically administrable to the eye, ear or nose. According to the present invention, the solution compositions are formulated a certain pH in order to minimize or eliminate compatibility problems between tobramycin and xanthan gum. The solution compositions have a pH greater than 7.8.

Among other factors, the present invention is based upon the finding that 0.3 % tobramycin and 0.6 % xanthan gum are incompatible at pH 5 – 7.8 despite the fact that both tobramycin and xanthan gum are independently sufficiently soluble in aqueous solution to give 0.3 % and 0.6 % solutions, respectively, but are compatible at a pH greater than 7.8.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Unless otherwise indicated, all ingredient concentrations are listed as % (w/v).

Xanthan gum is a well-known polysaccharide that is commercially available from a variety of sources. The amount of xanthan gum contained in the compositions of the present invention will depend upon the properties desired for the final composition and the identity and concentration of other ingredients in the composition, but will generally range from about 0.4 to about

009270-09912209

28

0.8 %, preferably 0.5 – 0.7 %. Most preferred is a xanthan gum concentration of about 0.6%.

Xanthan gum is generally available in at least two grades from some commercial suppliers, a food or industrial grade and a pharmaceutical grade. Even pharmaceutical grade materials should be polish-filtered so that the finished pharmaceutical product will have increased clarity. As one skilled in the art appreciates, the appropriate filter size for polish filtration depends upon the size of the undesired impurities contained in raw material. For example, in the case of a solution composition, it has been found that the Rhodigel Clear grade of xanthan gum from Rhone- Poulenc Inc. should be filtered through a 0.45 μ m filter in order to remove cell debris and impurities. Multiple stages of filters can be used to increase the overall efficiency of the polish filtration process.

Tobramycin is a known antibiotic drug. See, for example, The Merck Index, Twelfth Edition, page 1619. The concentration of tobramycin in the solution compositions of the present invention will generally be about 0.5 % or less. In topically administrable ophthalmic compositions, the preferred concentration of tobramycin is 0.3 %.

In addition to xanthan gum and tobramycin, the solution compositions of the present invention contain a buffer agent and a pH-adjusting agent so that the pH is above 7.8. Preferably, the pH of the solution compositions is about 7.9 – 8.6, more preferably, 7.9 – 8.2, and most preferably 8.0. Suitable buffering agents include tromethamine; phosphate and borate. The most preferred buffering agent is tromethamine. Suitable pH-adjusting agents include sulfuric acid and hydrochloric acid. The most preferred pH-adjusting agent is sulfuric acid.

The solution compositions of the present invention may include other components. For example, the compositions may include a second active agent (not limited to anti-infective agents). The compositions may also contain

60221660.072800

32
29

one or more pharmaceutically acceptable excipients, including, but not limited to, preservatives (including preservative adjuncts), tonicity-adjusting agents including salts containing monovalent cations, surfactants, solubilizing agents, stabilizing agents, comfort-enhancing agents, emollients, agents and lubricants.

The following examples are presented to illustrate further various aspects of the present invention, but are not intended to limit the scope of the invention in any respect.

EXAMPLES

Example 1:

Each of the formulations shown in Table 1 was prepared as follows. To the required amount of xanthan gum solution (obtained from a polish-filtered stock solution), the remaining ingredients indicated for Part A were added. Tromethamine was added from a 2 % stock solution (Formulation #'s 4 and 7) or in the form of a powder (all other Formulations). L-Lysine was added from a 50 % stock solution. The formulations were then autoclaved at 124 °C for 45 minutes. After autoclaving, the required amount of tobramycin was added (from a 2.5% stock solution of tobramycin containing sulfuric acid so that the pH was 8.4 – 8.5). Purified water and additional sulfuric acid, if necessary, were added to achieve final batch size and target pH.

33
30

TABLE 1

INGREDIENT	FORMULATION #				
	1	2	3	4	5
Part A:					
Xanthan Gum	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Mannitol	—	—	—	—	4.5
Tromethamine	—	—	—	q.s. to pH 8.35	0.9
L-Lys	—	—	q.s. to pH 8.54	—	—
NaOH 1N	q.s. to pH 8.58	q.s. to pH 8.58	—	—	—
Boric Acid	—	—	—	—	0.3
Benzododecinium Bromide	—	—	—	—	0.012
Part B:					
2.5% Tobramycin (+H ₂ SO ₄ q.s. pH 8.4-8.5)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Final pH	pH 5.08	pH 7.27	pH 7.78	pH 7.80	pH 8.12
Purified Water	q.s. to 100	q.s. to 100	q.s. to 100	q.s. to 100	q.s. to 100
Result:					
Precipitation	Yes	—	—	—	—
White Filaments*	—	Yes	Yes	Yes	—
Clear & Colorless	—	—	—	—	Yes

* White filaments disappeared after stirring

TABLE 1 (cont'd)

INGREDIENT	FORMULATION #				
	6	7	8	9	10
Part A:					
Xanthan Gum	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Mannitol	4.5	—	3.75	—	—
Tromethamine	1.0	q.s. to pH 8.35	1.2	—	—
L-Lys	—	—	—	q.s. to pH 8.54	—
NaOH 1N	—	—	—	—	q.s. to pH 8.58
Boric Acid	0.3	—	0.3	—	—
Benzododecinium Bromide	0.012	—	0.012	—	—
Part B:					
2.5% Tobramycin (+H ₂ SO ₄ q.s. pH 8.4-8.5)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Final pH	pH 8.15	pH 8.38	pH 8.40	pH 8.44	pH 8.57
Purified Water	q.s. to 100	q.s. to 100	q.s. to 100	q.s. to 100	q.s. to 100
Result:					
Precipitation	—	—	—	—	—
White Filaments*	—	—	—	—	—
Clear & Colorless	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

5 * White filaments disappeared after stirring

A representative compound procedure is listed below for Formulation #8.

60221660-072600

1. Tare a suitable container, pour the required amount of purified water and heat to about 70°C in a water bath.
2. Weigh out and slowly add the required amount of xanthan gum with stirring to prepare a stock solution of 0.8%, by using an overhead mixer with a suitable blade.
3. Allow the xanthan gum to hydrate for 1 hour, maintaining the temperature at 70°C.
4. Adjust water to volume and clarify the stock solution: filter through a 1.2µ prefilter at pressure 1-1.5 kg/cm² maintaining the unfiltered stock solution and the filter and the receiving vessel at high temperature. Filter through a 0.45µ final filter at pressure about 3 kg/cm². It is recommended to perform filtration in two steps since a lack of pressure may occur in the second filter, if a clarifying filter set-up is used, and the process slows down.
5. Tare a suitable container and weigh in the appropriate amount of clarified xanthan gum stock solution.
6. Weight out and add mannitol with vigorous stirring. Allow to fully dissolve with stirring.
7. Separately, weigh out and dissolve an appropriate amount of purified water boric acid with vigorous stirring. Allow to fully dissolve with stirring (magnetic stirring).
8. Weight out and add to the previous solution (step 7) tromethamine. Allow to fully dissolve with stirring.
9. Weigh out and add Polysorbate 80 to the solution of step 8. Allow to fully dissolve with stirring.
10. Weigh out and add benzododecylm bromide to the solution of step 9. Allow to fully dissolve with stirring.
11. Add the resulting solution of step 10, prefiltered through a polishing filter, to the vessel containing the xanthan gum and mannitol mixture. Allow to fully incorporate with stirring (overhead mixer).
12. Adjust to volume with purified water and transfer to a suitable bottle (tare full with magnetic bar inside and close the vessel).
13. Autoclave at 124°C for 45 min and allow to cool to room temperature.
14. Separately, weigh out and add tobramycin to the appropriate amount of purified water (2.5% stock solution). Allow to fully dissolve with stirring.

32

- 15. Adjust to pH 8.4 by slowly adding sulfuric acid.
- 16. Aseptically add the tobramycin solution obtained in step 15 to the first portion of the formulation after sterile filtration, with stirring. Stir until homogeneous.
- 17. Adjust to final weight of the formulation with sterile purified water.

Example 2:

Each of the formulations shown in Table 2 was prepared according to the method described in Example 1.

TABLE 2

Ingredient	Formulation #		
	11	12	13
Tobramycin	0.30 g + 5% excess	0.30 g + 5% excess	0.30 g + 5% excess
Xanthan Gum	0.60 g	0.60 g	0.60 g
Mannitol	3.75 g	3.75 g	3.75 g
Boric Acid	0.30 g	0.30 g	0.30 g
Polysorbate 80	—	0.05 g	0.05 g
Tromethamine	1.20 g	1.20 g	1.20 g
Benzododecinium Bromide	0.012 g	0.012 g	0.012 g
Edetate Disodium	—	—	0.05 g
Sulfuric Acid	q.s. to pH 8.3	q.s. to pH 8.3	q.s. to pH 8.3
Purified Water	q.s. to 100 g	q.s. to 100 g	q.s. to 100 g

All three formulations shown in Table 2 were placed on stability (25±2 °C/40% R.H. and 40±2 °C/15% R.H.) for six months. All three formulations showed no sign of precipitation or tobramycin/xanthan gum compatibility problems.

Example 3:

Each of the formulations shown in Table 3 was prepared as follows. A solution of xanthan gum (from a clarified stock solution), mannitol,

60221660-072 00

36
33

5 tromethamine, benzododecinium bromide and purified water was prepared, forming approximately 87% of the final batch weight. This portion was autoclaved at 121°C for 45 minutes. Separately, a solution of tobramycin in purified water was prepared and sulfuric acid added to obtain the indicated target pH. This tobramycin portion was sterilized by sterile filtration (0.2 µm) before being combined with the xanthan gum portion of the formulation.

10 No precipitation was observed in any of the three formulations shown in Table 3. Each of the three formulations was evaluated against reference solutions of the European Pharmacopoeia (3rd edition; 1997) for clarity using the following scale: RS I (clearest) – RS IV (least clear). The clarity rating difference between Formulation # 14 on the one hand and Formulation # 15 and 16 on the other could indicate a future precipitation or tobramycin/xanthan gum compatibility problem.

TABLE 3

Ingredient	Formulation #		
	14	15	16
Tobramycin	0.30 g + 5% excess	0.30 g + 5% excess	0.30 g + 5% excess
Xanthan Gum	0.60 g	0.60 g	0.60 g
Mannitol	3.75 g	3.75 g	3.75 g
Boric Acid	0.30 g	0.30 g	0.30 g
Polysorbate 80	0.05 g	0.05 g	0.05 g
Tromethamine	1.00 g	0.75 g	0.65 g
Benzododecinium Bromide	0.012 g	0.012 g	0.012 g
Sulfuric Acid	q.s. to pH 8.0	q.s. to pH 7.6	q.s. to pH 7.1
Purified Water	q.s. to 100 g	q.s. to 100 g	q.s. to 100 g
Clarity	≤ RS III	≤ RS IV	≤ RS IV

20 **Example 4:**

Formulation #s 4 and 8 were prepared as described in Example 1 and then divided into three portions. Sulfuric acid was added to each portion to adjust the pH to approximately 7.0, 7.4 and 7.8, respectively. White filaments

00221560-072800

34

were observed when the sulfuric acid was added, but these filaments disappeared after stirring. Each of the formulations was stored at 4 °C. Samples were analyzed for clarity (nephelos testing) after 11, 18 and 35 days. The results (in NTU) are shown in Table 4.

TABLE 4

Formulation #	Initial		11 Days		18 Days		35 Days	
	pH	NTU	pH	NTU	pH	NTU	pH	NTU
4	7.85	14.7	7.68	11.8	7.67	13.4	—	—
4	7.41	34.1	7.38	38.4	7.23	48.8	7.33	71.9
4	7.05	223	7.01	302	6.87	884	—	—
8	7.84	14.7	7.76	18.2	7.72	15.7	7.91	14.2
8	7.45	19.9	7.42	21.4	7.33	38.3	—	—
8	7.02	28.9	6.98	31.4	6.90	96.4	—	—

Xanthan gum and tobramycin incompatibility becomes greater as final pH decreases since higher NTU values may indicate a problem of future precipitation.

Example 5:

A preferred solution composition according to the present invention is shown in Table 5.

TABLE 5

Ingredient	Amount (% w/v)
Tobramycin	0.30 + 5% excess
Xanthan Gum	0.60
Mannitol	3.75
Boric Acid	0.30
Polysorbate 80	0.05
Tromethamine	1.00
Benzododecinium Bromide	0.012 + 5% excess
Sulfuric Acid	q.s. to pH 8.0
Purified Water	q.s. to 100

00221650-072800

The invention has been described by reference to certain preferred embodiments; however, it should be understood that it may be embodied in other specific forms or variations thereof without departing from its spirit or essential characteristics. The embodiments described above are therefore considered to be illustrative in all respects and not restrictive, the scope of the invention being indicated by the appended claims rather than by the foregoing description.

50221660.072800

We Claim:

1. A topically administrable solution composition comprising tobramycin, xanthan gum, a buffering agent and a pH-adjusting agent, wherein the composition has a pH greater than pH 7.8.
2. The composition of Claim 1 wherein the composition has a pH of about 7.9 – 8.6.
3. The composition of Claim 2 wherein the composition has a pH of about 7.9 – 8.2.
4. The composition of Claim 1 wherein tobramycin is present in an amount of about 0.5 %(w/v) or less and xanthan gum is present in an amount of about 0.4 – 0.8 %(w/v).
5. The composition of Claim 1 wherein the buffering agent is tromethamine and the pH-adjusting agent is sulfuric acid.
6. The composition of Claim 1 wherein the composition further comprises one or more ingredients selected from the group consisting of active agents; preservatives; tonicity-adjusting agents; surfactants; solubilizing agents; stabilizing agents; comfort-enhancing agents; emollients; and lubricants.
7. A topically administrable solution composition consisting essentially of tobramycin, xanthan gum, tromethamine, sulfuric acid, mannitol, boric acid, polysorbate 80, benzododecinium bromide, and purified water, wherein the composition has a pH of about 7.9 – 8.2.

10
37

ABSTRACT

Topically administrable aqueous solution compositions containing tobramycin and xanthan gum are disclosed. The solution compositions contain a buffering agent and a pH-adjusting agent in an amount sufficient to achieve a pH above 7.8 in order to minimize or avoid compatibility problems between tobramycin and xanthan gum.

60221660-072300

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01060485 00000000 Folios: 42
Fecha (AMD): 2001-07-25 16:45:46
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 011 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 39,739
FECHA : JUNIO 28 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8036577	28/06/2001	14,520,928.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SOM: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Glo 12507 -001-007-7

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01060483 00000000 Folios: 42
Fecha (AMD): 2001-07-25 16:45:46
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 36,300
FECHA : JUNIO 11 DE 2001

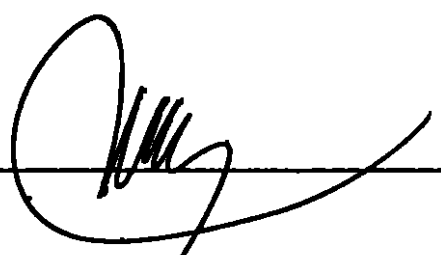
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4050795	11/06/2001	26,093,840.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 12567-001-002-7

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

43
40

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION []	MODELO DE UTILIDAD	[]	[]
1. • Indicación de que se solicita la concesión de una patente		[]	[]
1. • Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		[]	[]
2. • Descripción de la invención		[]	[]
• Dibujos de ser estos pertinentes		[]	[]
442 • Comprobante de Pago de las tasas establecidas		[]	[]
COMPLETA []	INCOMPLETA	[]	[]

DISEÑO INDUSTRIAL []			
• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	[]	[]	
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[]	[]	
• Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño.	[]	[]	
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[]	[]	
COMPLETA []	INCOMPLETA	[]	[]

ESQUEMA DE TRAZADO []			
• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.	[]	[]	
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[]	[]	
• Representación gráfica del esquema de trazado	[]	[]	
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[]	[]	
COMPLETA []	INCOMPLETA	[]	[]



Firma Responsable

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
apoderado de la sociedad solicitante

REFERENCIA:	Radicación No.	01- 60485
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	2419
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 AGO. 2001.

202032

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia