



No. 11-064767- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 16:20:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR  
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

# **Industria y Comercio**

## **SUPERINTENDENCIA**

### **SOLICITUD**

### **PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO **"COMPOSICIONES DE OCTENIDINA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 31/44**

71. SOLICITANTE **ARTAN HOLDING AG**

DOMICILIO **TRIESEN, LIECHTENSTEIN**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**  
**T.P. 53.215**

22. BOGOTÁ, D.C. \_\_\_\_\_

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-064767- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 16:20:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

|                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>1</div> <div>SOLICITUD DE:</div> <div><div><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención</div><div><input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad</div></div>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <div><input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I.</div> <div><input type="checkbox"/> Capítulo II.</div>                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <div>2</div> <div>SOLICITANTE</div> <div>(71)</div>                                                                                                                                                                            | <div>Nombre: ARTAN HOLDING AG</div> <div>Dirección: Landstrasse 40, 9495 Triesen, Liechtenstein.</div> <div>Nacionalidad o Domicilio: Triesen, Liechtenstein.</div> <div>Lugar de Constitución: Liechtenstein.</div> <div>Teléfono: 3264270 Fax: 6069701</div> <div>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com</div> |                                           | <div>IDENTIFICACION</div> <div><div>C.C.<input type="checkbox"/></div><div>C.E.<input type="checkbox"/></div></div> <div><div>NIT<input type="checkbox"/></div><div>Otro<input type="checkbox"/></div></div> <div>Cual</div> <div>Número</div>       |
| <div>3</div> <div>REPRESENTANTE</div> <div>O APODERADO</div>                                                                                                                                                                   | <div>Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE</div> <div>Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia</div> <div>Teléfono: 3264270 Fax: 6069701</div> <div>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com</div>                                                                                                         |                                           | <div><div>C.C.<input checked="" type="checkbox"/></div><div>C.E.<input type="checkbox"/></div></div> <div><div>NIT<input type="checkbox"/></div><div>Otro<input type="checkbox"/></div></div> <div>Cual</div> <div>Número 39.690.713 TP 53.215</div> |
| <div>4</div> <div>INVENTOR(ES)</div> <div>(72)</div>                                                                                                                                                                           | <div>Nombre: AYDINOGLU, Ahmet Melih.</div> <div>Dirección: Ata Plaza A-blok, Ceyhun Atif Kansu Cad., No. 100 Kat: 12, 06520 Balgat, Ankara.</div> <div>Nacionalidad o Domicilio: Turquía.</div>                                                                                                             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <div>5</div> <div>PCT (86)</div> <div><div>Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/065111</div><div>Fecha: 13/11/09</div></div> <div><div>Publicación Internacional No. WO 2010/055122 A1</div><div>Fecha: 20/05/10</div></div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <div>6</div> <div>Título (54)</div> <div>"COMPOSICIONES DE OCTENIDINA"</div>                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <div>7</div> <div>Clasificación Internacional (51)</div> <div>A61K 31/44</div>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <div>8</div> <div>Prioridad</div> <div>SI<input checked="" type="checkbox"/> NO<input type="checkbox"/></div>                                                                                                                  | <div>(33) País de Origen</div> <div>EP</div>                                                                                                                                                                                                                                                                | <div>(32) Fecha</div> <div>14/11/08</div> | <div>(31) Número de Solicitud</div> <div>08450183.2</div>                                                                                                                                                                                            |
| <div>9</div> <div>Comprobante de Pago No. 11-0036906</div> <div>Fecha: 18 de Abril de 2011</div>                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                      |

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación, documento de notificación de registro de cambio de dirección del solicitante, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional y dibujos.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036906

Bogotá D.C., Abril 18 de 2011 - 17:21:59

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 414995313 | 18/04/2011 | 17.787.300.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00   | 571.000.00   |
|       |                         |                                            |              | \$571.000.00 |

SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-064767- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 16:20:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mai: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 18 de 2011 - 17:22:12

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div><div>Industria y Comercio<br/>SUPERINTENDENCIA</div></div> <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br/>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES<br/>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br/>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</div> |                                                                                                                                                                                              |
| <div>(21) N° de solicitud:</div> <div>(22) Fecha de solicitud: 25-05-11</div> <div>(30) Prioridad (31) No. Prioridad 08450183.2 (32) Fecha 14-11-08 (33) País EP</div>                                                                                                                                         | <div>(51) Int Cl: A61K 31/44</div> <div>(71) Solicitante(s): ARTAN HOLDING AG</div> <div>(72) Inventor(es): AYDINOGLU, Ahmet Melih.</div> <div>(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE</div> |
| <div>(85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-06-11</div> <div>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT</div> <div>Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-09</div> <div>No. de solicitud: PCT/EP2009/065111</div>                                                                    | <div>(87) Publicación internacional</div> <div>Fecha: 20-05-10</div> <div>N° publicación: WO 2010/055122 A1</div>                                                                            |
| <div>(54) Título: COMPOSICIONES DE OCTENIDINA</div>                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                              |

Resumen - Reivindicación(es):

**Sector:** Preparaciones medicinales que comprenden agentes activos con piridinas no condensadas y que actúan como biocidas.

**Resumen.-**

La invención se refiere a octenidina o una sal farmacéutica de la misma, en particular diclorhidrato de octenidina, la cual tiene por objeto la administración terapéutica mutua de la octenidina en solución con un polialcohol de fórmula 1: (H-C-OH)<sub>a</sub>(H-C-OH)<sub>b</sub>(H-C-H)<sub>c</sub>, en donde a, b y c son números enteros, donde a+b es por lo menos 2, preferiblemente por lo menos 3, c es seleccionado entre 0, 1 o un número entre 2 y a+b, opcionalmente en adición a uno o más grupos aldehídos con la condición de que ellos forman acetales (cíclicos) con uno de los grupos hidroxilo o uno o más de los grupos cetona opcionalmente como acetal con uno de los grupos hidroxilo, opcionalmente en adición a uno o más grupos ácido carboxílicos si el polialcohol es un acetal cíclico o acetal, preferiblemente con tamaños de anillo de entre 5 a 7 átomos, o un polímero, poliéter o poliéster del mismo, con la condición de que el polialcohol existe como un polímero, poliéter o poliéster con al menos dos unidades de fórmula 1 si a+b es 2 o 3. La invención también se refiere a kits que contienen esos ingredientes, y al uso de los mismos para el tratamiento de infecciones y heridas.

|                                                                                  |                    |                                                                                                                                                                              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|  |                    | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO                                                                                                                                     |           |
| Industria y Comercio                                                             |                    | DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES                                                                                                                                                |           |
| TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS                                                     |                    |                                                                                                                                                                              |           |
| SUPERINTENDENCIA                                                                 |                    | PATENTE DE INVENCION <input type="checkbox"/> PCT <input checked="" type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD <input type="checkbox"/> DISEÑO INDUSTRIAL <input type="checkbox"/> |           |
| (21) N° de solicitud:                                                            |                    | (22) Fecha de solicitud: 25-05-11                                                                                                                                            |           |
| (51) Clasificación Internacional: A61K 31/44                                     |                    |                                                                                                                                                                              |           |
| (71) Solicitante(s): ARTAN HOLDING AG                                            |                    |                                                                                                                                                                              |           |
| (72) Inventor(es): AYDINOGLU, Ahmet Melih.                                       |                    |                                                                                                                                                                              |           |
| (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE                                          |                    |                                                                                                                                                                              |           |
| (30) Prioridad                                                                   | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                                                                                                                                                                   | (33) País |
|                                                                                  | 08450183.2         | 14-11-08                                                                                                                                                                     | EP        |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-06-11                                 |                    | (87) Publicación internacional                                                                                                                                               |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                       |                    | Fecha: 20-05-10                                                                                                                                                              |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-09                                  |                    | N° publicación: WO 2010/055122 A1                                                                                                                                            |           |
| No. de solicitud: PCT/EP2009/065111                                              |                    |                                                                                                                                                                              |           |
| (54) Título: COMPOSICIONES DE OCTENIDINA                                         |                    |                                                                                                                                                                              |           |

4

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |                                                                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|  <div><b>Industria y Comercio</b><br/>SUPERINTENDENCIA</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO</b> |           |
| PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                    |                                                                                                                            |           |
| (21) N° de solicitud: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    | (22) Fecha de solicitud: 25-05-11                                                                                          |           |
| (51) Clasificación Internacional: A61K 31/44                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                                                                                                                            |           |
| (71) Solicitante(s): ARTAN HOLDING AG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                    |                                                                                                                            |           |
| (72) Inventor(es): AYDINOGLU, Ahmet Melih.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |                                                                                                                            |           |
| (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |                                                                                                                            |           |
| (30) Prioridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                                                                                                                 | (33) País |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 08450183.2         | 14-11-08                                                                                                                   | EP        |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 14-06-11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    | (87) Publicación internacional:                                                                                            |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    | Fecha: <b>20-05-10</b>                                                                                                     |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 13-11-09                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    | No. Publicación : <b>WO 2010/055122 A1</b>                                                                                 |           |
| No. de solicitud: <b>PCT/EP2009/065111</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |                                                                                                                            |           |
| (54) Título:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                    |                                                                                                                            |           |
| COMPOSICIONES DE OCTENIDINA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    |                                                                                                                            |           |
| (57) Resumen:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                    |                                                                                                                            |           |
| <b>Sector:</b> Preparaciones medicinales que comprenden agentes activos con piridinas no condensadas y que actúan como biocidas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                                                                                                                            |           |
| <b>Resumen.-</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                                                                                                                            |           |
| La invención se refiere a octenidina o una sal farmacéutica de la misma, en particular diclorhidrato de octenidina, la cual tiene por objeto la administración terapéutica mutua de la octenidina en solución con un polialcohol de fórmula 1: (H-C-OH) <sub>a</sub> (H-C-OH) <sub>b</sub> (H-C-H) <sub>c</sub> , en donde a, b y c son números enteros, donde a+b es por lo menos 2, preferiblemente por lo menos 3, c es seleccionado entre 0, 1 o un número entre 2 y a+b, opcionalmente en adición a uno o más grupos aldehídos con la condición de que ellos forman acetales (cíclicos) con uno de los grupos hidroxilo o uno o más de los grupos ceto opcionalmente como acetal con uno de los grupos hidroxilo, opcionalmente en adición a uno o más grupos ácido carboxílicos si el polialcohol es un acetal cíclico o acetal, preferiblemente con tamaños de anillo de entre 5 a 7 átomos, o un polímero, poliéter o poliéster del mismo, con la condición de que el polialcohol existe como un polímero, poliéter o poliéster con al menos dos unidades de fórmula 1 si a+b es 2 o 3. La invención también se refiere a kits que contienen esos ingredientes, y al uso de los mismos para el tratamiento de infecciones y heridas. |                    |                                                                                                                            |           |

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/065111

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/44 A61K47/26 A61K47/34 A01N43/40 A61K8/34  
A61K8/49 A61K8/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | EP 1 683 416 A (AIR LIQUIDE SANTE INT [FR]; SCHUELKE & MAYR GMBH [DE])<br>26 July 2006 (2006-07-26)<br>Beispiel A, B | 1-15                  |
| A         | EP 1 683 417 A (AIR LIQUIDE SANTE INT [FR]; SCHUELKE & MAYR GMBH [DE])<br>26 July 2006 (2006-07-26)<br>Beispiel E, F | 1-15                  |
| A         | US 4 420 484 A (GORMAN WILLIAM G [US] ET AL) 13 December 1983 (1983-12-13)<br>Beispiel 2                             | 1-15                  |
|           | -----<br>-/--                                                                                                        |                       |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2010

Date of mailing of the international search report

14/01/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, Markus

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/065111

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2007/023066 A (BODE CHIMIE GMBH & CO [DE]; KRUG BARBARA [DE]; DABEK SVEN [DE]; MUELLE) 1 March 2007 (2007-03-01)<br>cited in the application<br>Beispiel 1-12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-15                  |
| X         | DE 10 2004 052308 A1 (DIVAPHARMA KNUFINKE ARZNEIMITT [DE])<br>13 April 2006 (2006-04-13)<br>cited in the application<br>Beispiel 2 und 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 13                    |
| A         | KRAMER A ET AL: "Influence of the antiseptic agents polyhexanide and octenidine on FL cells and on healing of experimental superficial aseptic wounds in piglets: A double-blind, randomised, stratified, controlled, parallel-group study"<br>SKIN PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY: JOURNAL OF PHARMACOLOGICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH, S. KARGER AG, BASEL, CH, vol. 17, no. 3,<br>1 January 2004 (2004-01-01), pages 141-146, XP009113654<br>ISSN: 1660-5527<br>Seite 144-145, Abschnitt "Discussion" | 1-15                  |
| A         | US 2001/036963 A1 (BEHREND'S SABINE [DE] ET AL) 1 November 2001 (2001-11-01)<br>[0004]-[0013]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1-15                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065111

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 1683416                                | A  | 26-07-2006          | DE 102005002645 A1         | 20-07-2006          |
| EP 1683417                                | A  | 26-07-2006          | DE 102005002644 A1         | 20-07-2006          |
|                                           |    |                     | JP 2006213708 A            | 17-08-2006          |
|                                           |    |                     | US 2006165612 A1           | 27-07-2006          |
| US 4420484                                | A  | 13-12-1983          | NONE                       |                     |
| WO 2007023066                             | A  | 01-03-2007          | DE 102005058978 A1         | 29-03-2007          |
|                                           |    |                     | EP 1924144 A1              | 28-05-2008          |
|                                           |    |                     | US 2009076084 A1           | 19-03-2009          |
| DE 102004052308 A1                        |    | 13-04-2006          | AT 398441 T                | 15-07-2008          |
|                                           |    |                     | EA 200700777 A1            | 26-10-2007          |
|                                           |    |                     | EP 1799186 A1              | 27-06-2007          |
|                                           |    |                     | WO 2006039961 A1           | 20-04-2006          |
|                                           |    |                     | ES 2309790 T3              | 16-12-2008          |
|                                           |    |                     | HR 20080438 T3             | 31-10-2008          |
|                                           |    |                     | SI 1799186 T1              | 31-10-2008          |
| US 2001036963                             | A1 | 01-11-2001          | NONE                       |                     |

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. Mai 2010 (20.05.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2010/055122 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/44 (2006.01) A61K 8/34 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)  
A61K 47/34 (2006.01) A61K 8/60 (2006.01)  
A01N 43/40 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/065111

(22) Internationales Anmeldedatum:  
13. November 2009 (13.11.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
08450183.2 14. November 2008 (14.11.2008) EP

(72) Erfinder; und

(71) Anmelder : AYDINOGLU, Ahmet Melih [AT/TR]; Ata  
Plaza A-blok, Ceyhan Atif Kansu Cad., No. 100 Kat: 12,  
06520 Balgat, Ankara (TR).

(74) Anwalt: SONN & PARTNER; Riemergasse 14, A-1010  
Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,  
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,  
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,  
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,  
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,  
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz  
3)

(54) Title: OCTENIDINE COMPOSITION

(54) Bezeichnung : OCTENIDIN-ZUSAMMENSETZUNG

(57) Abstract: The invention relates to octenidine or a pharmaceutical salt thereof, in particular octenidine dihydrochloride, which is intended for mutual therapeutic administration of the octenidine in solution with a polyalcohol of formula 1:  $(\text{H-C-OH})_a (\text{HO-C-OH})_b (\text{H-C-H})_c$ , where a, b, c are whole numbers, where a+b is at least 2, preferably at least 3, c is selected from 0,1 or a number from 2 to a+b, optionally in addition to one or more aldehyde groups provided that they form (cyclic) acetals with one of the hydroxy groups or one or more keto groups optionally as acetal with one of the hydroxy groups, optionally in addition to one or more carboxylic acid groups if the polyalcohol is a cyclic acetal or acetal, preferably with ring sizes of 5 to 7 atoms, or a polymer, polyether or polyester thereof, provided that the polyalcohol exists as a polymer, polyether or polyester with at least two units of formula 1 if a+b is 2 or 3. The invention also relates to kits containing these ingredients, and use thereof for treating infections and wounds.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Octenidin oder ein pharmazeutisches Salz hiervon, insbesondere Octenidindihydrochlorid, bestimmt zur gemeinsamen therapeutischen Verabreichung des Octenidins in Lösung mit einem Polyalkohol der Formel 1:  $(\text{H-C-OH})_a (\text{HO-C-OH})_b (\text{H-C-H})_c$ , wobei a, b, c ganze Zahlen sind, wobei a+b mindestens 2, vorzugsweise mindestens 3 ist, c ausgewählt ist aus 0,1 oder einer Zahl aus dem Bereich von 2 bis a+b, gegebenenfalls zusätzlich mit einer oder mehreren Aldehydgruppen sofern diese (zyklische) Acetale mit einer der Hydroxygruppen bilden oder ein oder mehreren Ketogruppen gegebenenfalls als Acetal mit einer der Hydroxygruppen, gegebenenfalls zusätzlich mit einer oder mehrerer Carbonsäuregruppen sofern der Polyalkohol ein zyklisches Acetal oder Acetal ist, vorzugsweise mit Ringgrößen von 5 bis 7 Atomen, bzw. eines Polymers, Polyethers oder Polyesters hiervon, mit der Maßgabe, dass sofern a+b 2 oder 3 ist, der Polyalkohol als Polymer, Polyether oder Polyester vorliegt mit mindestens zwei Einheiten der Formel 1 sowie Kits enthaltend diese Wirkstoffe, und deren Verwendung zur Infektions- und Wundbehandlung.

WO 2010/055122 A1

**ADVANCE E-MAIL  
CORRECTED VERSION  
PCT****NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SONN & PARTNER  
Riemergasse 14  
A-1010 Wien  
AUTRICHE

|                                                              |                                                                             |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>11 May 2011 (11.05.2011) |                                                                             |
| Applicant's or agent's file reference<br>R 55105             | IMPORTANT NOTIFICATION                                                      |
| International application No.<br>PCT/EP2009/065111           | International filing date (day/month/year)<br>13 November 2009 (13.11.2009) |

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                               |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:                                                                                                                                                                                                       |                                                                               |                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> the inventor                                         | <input type="checkbox"/> the agent   |
| <input type="checkbox"/> the common representative                                                                                                                                                                                                                |                                                                               |                                      |
| Name and Address                                                                                                                                                                                                                                                  | State of Nationality                                                          | State of Residence                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | Telephone No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | Facsimile No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | E-mail address                                                                |                                      |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:                                                                                                                                                 |                                                                               |                                      |
| <input type="checkbox"/> the person                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> the name                                             | <input type="checkbox"/> the address |
| <input type="checkbox"/> the nationality                                                                                                                                                                                                                          |                                                                               |                                      |
| <input type="checkbox"/> the residence                                                                                                                                                                                                                            |                                                                               |                                      |
| Name and Address<br>ARTAN HOLDING AG<br>Landstrasse 40<br>FL-9495 Triesen<br>Liechtenstein                                                                                                                                                                        | State of Nationality                                                          | State of Residence<br>LI             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | Telephone No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | Facsimile No.                                                                 |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                                      |
| 3. Further observations, if necessary:<br>The corporate applicant identified in Box 2 has been added to the record as applicant for all designated States except US. AYDINOGLU, Ahmet Melih becomes applicant for US only and inventor for all designated States. |                                                                               |                                      |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                                                                                                                                                                                                                  |                                                                               |                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority    |                                      |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                                                                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned          |                                      |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                        |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> other:                                               |                                      |

|                                                                                               |                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Schraner Franziska               |
| Facsimile No. +41 22 338 89 75                                                                | e-mail pt05.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 05 |

PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

TRANSLATION  
PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To:

|                                             |                      |
|---------------------------------------------|----------------------|
| Date of mailing<br>(day/month/year)         | See form PCT/ISA/210 |
| FOR FURTHER ACTION<br>See paragraph 2 below |                      |

|                                                                                                                                                                |                                                                 |                                                     |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>R 55105</b>                                                                                                        |                                                                 |                                                     |  |
| International application No.<br><b>PCT/EP2009/065111</b>                                                                                                      | International filing date (day/month/year)<br><b>13.11.2009</b> | Priority date (day/month/year)<br><b>14.11.2008</b> |  |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br><b>A61K31/44 A61K47/26 A61K47/34 A01N43/40 A61K8/34 A61K8/49 A61K8/60</b> |                                                                 |                                                     |  |
| Applicant<br><b>AYDINOGLU, Ahmet Melih</b>                                                                                                                     |                                                                 |                                                     |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. This opinion contains indications relating to the following items:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Box No. I Basis of the opinion                                                                                                                                                 |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Box No. II Priority                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Box No. IV Lack of unity of invention                                                                                                                                          |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Box No. VI Certain documents cited                                                                                                                                             |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Box No. VII Certain defects in the international application                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Box No. VIII Certain observations on the international application                                                                                                             |
| 2. FURTHER ACTION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                |
| If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. |                                                                                                                                                                                |
| If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.                                                                                                   |                                                                                                                                                                                |
| For further options, see Form PCT/ISA/220.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                |
| 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                |

|                                        |                                    |                    |
|----------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA/EP | Date of completion of this opinion | Authorized officer |
| Facsimile No.                          |                                    | Telephone No.      |

11

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2009/065111

Box No. I

Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:  
☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material  
☐ a sequence listing  
☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material  
☐ on paper  
☐ in electronic form
  - c. time of filing/furnishing  
☐ contained in the international application as filed  
☐ filed together with the international application in electronic form  
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

| WRITTEN OPINION OF THE<br>INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                      | International application No.<br>PCT/EP2009/065111 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Box No. V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |                                                    |
| 1. Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                      |                                                    |
| Novelty (N)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Claims 1-12, 14-15                                                                                                                                                   | YES                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Claims 13                                                                                                                                                            | NO                                                 |
| Inventive step (IS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Claims 1-12, 14-15                                                                                                                                                   | YES                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Claims 13                                                                                                                                                            | NO                                                 |
| Industrial applicability (IA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Claims 1-15                                                                                                                                                          | YES                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Claims                                                                                                                                                               | NO                                                 |
| 2. Citations and explanations:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                      |                                                    |
| <b><u>Documents (D) considered essential</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                      |                                                    |
| Reference is made to the following documents:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |                                                    |
| <p>D1: EP 1 683 416 A (AIR LIQUIDE SANTE INT [FR]; SCHUELKE &amp; MAYR GMBH [DE]) 26 July 2006 (2006-07-26)</p> <p>D2: EP 1 683 417 A (AIR LIQUIDE SANTE INT [FR]; SCHUELKE &amp; MAYR GMBH [DE]) 26 July 2006 (2006-07-26)</p> <p>D3: US 4 420 484 A (GORMAN WILLIAM G [US] ET AL) 13 December 1983 (1983-12-13)</p> <p>D4: WO 2007/023066 A (BODE CHIMIE GMBH &amp; CO [DE]; KRUG BARBARA [DE]; DABEK SVEN [DE]; MUELLE) 1 March 2007 (2007-03-01) cited in the application</p> <p>D5: DE 10 2004 052308 A1 (DIVAPHARMA KNUFINKE ARZNEIMITT [DE]) 13 April 2006 (2006-04-13) cited in the application</p> <p>D6: KRÄMER A ET AL: "Influenae of the antiseptic agents polyhexanide and octenidine on FL cells and on healing of experimental superficial aseptic wounds in piglets: A</p> |                                                                                                                                                                      |                                                    |

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2009/065111

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;  
citations and explanations supporting such statement

double-blind, randomised, stratified,  
controlled, parallel-group study" SKIN  
PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY: JOURNAL OF  
PHARMACOLOGICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH, S.  
KARGER AG, BASEL, CH, Vol. 17, No. 3, 1  
January 2004 (2004-01-01), pages 141-146,  
XP009113654 ISSN: 1660-5527

D7: US 2001/036963 A1 (BEHRENDT SABINE [DE] ET  
AL) 1 November 2001 (2001-11-01)

A copy of the documents is enclosed.

The same numbering will be used throughout the remainder  
of the procedure.

**1 Interpretation and clarity of the claims**

The feature of a solution in independent claims 1  
and 3 is replaced by the feature of a carrier in  
claim 13. Although claim 13 refers to claims 1 and  
3, it goes beyond the scope of protection thereof.  
This leads to a lack of clarity (EPC Article 84)  
concerning the category of claim. For the rest of  
the examination, claim 13 will be regarded as an  
independent claim.

**2 Novelty (PCT Article 33(2))**

2.1 The subject matter of present claim 13 is not  
novel over D5.

D5 (examples 2 and 4) discloses a lozenge

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/EP2009/065111

| Box No. V | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <p>containing 0.05 to 2% octenidine and 93 to 99.95% maltitol and/or sucrose/glucose syrup. According to D5, the sugar (replacement) substances are dissolved in water and then octenidine is added in solid or liquid form. According to D5, therefore, the octenidine and sugar (replacement) substances are in the form of a solution bound to a carrier (= further ingredients such as acidifiers, food colourings, flavourings) and anticipate the subject matter of claim 13.</p> <p>2.2 The subject matter of present independent claims 1-3 and 15 appears to be novel.</p> <p>2.2.1 D1 (examples A, B) discloses a disinfectant solution containing 0.1% octenidine and 0.50% sorbitol solution <u>or 0.25% glycerol</u>.</p> <p>Sorbitol and glycerol are polyalcohols but do not contain an aldehyde or keto group.</p> <p>2.2.2 D2 (examples E, F) discloses a disinfectant solution containing 0.10% octenidine, <u>2.42% glycerol</u> and <u>0.40% Na gluconate</u>.</p> <p>Glycerol and Na gluconate are polyalcohols but do not contain an aldehyde or keto group.</p> <p>2.2.3 D3 (example 2) discloses a disinfectant solution containing 2% octenidine and 0.1% PEG-2M.</p> <p>PEG-2M is a polyalcohol but does not contain an</p> |

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/EP2009/065111

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;  
citations and explanations supporting such statement

aldehyde or keto group.

- 2.2.4 D4 (examples 1-12) discloses a disinfectant solution containing between 0.1 and 0.2% octenidine and between 0.5 to 3% glycerol or between 0.2 to 3.0% pentane-1,2-diol.

Glycerol and pentane-1,2-diol are polyalcohols but do not contain an aldehyde or keto group.

**3 Inventive step (EPC Article 52(1) and 56)**

- 3.1 Due to lack of novelty, the subject matter of claim 13 does not involve an inventive step.

- 3.2 The subject matter of claims 1-12, 14 and 15 appears to involve an inventive step.

With the present application it has been shown

- that by a 1:1 addition of glucose 5% solution to Octenisept® (aqueous solution of octenidine and phenoxyethanol) the adhesion of U373 cells to the substrate was able to be improved (figure 2a+b);
- that by a 1:1 addition of NaCl 0.9% solution to Octenisept® (aqueous solution of octenidine and phenoxyethanol) the adhesion of U373 cells to the substrate was made worse (figure 2a+b);
- that by a 1:1 addition of 5% 2-deoxyglucose, lactose, sucrose, fructose, glucuronic acid, PEG

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/EP2009/065111

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;  
citations and explanations supporting such statement

the adhesion was likewise improved (figure 3A);

- that by a 1:1 addition of chondroitin sulphate, dermatan sulphate and dextran sulphate the adhesion was once again made worse (figure 3A).

From these results, the conclusion was drawn that polyalcohols, aldoses, ketoses and the glycosides thereof, provided that they are uncharged or weakly acidic, have a better effect than Octenisept® on wound healing.

The closest prior art is D6 (pages 144-145, section "Discussion"), which already discloses a disadvantageous effect of Octenisept® (octenidine + phenoxyethanol) compared to Lavasept® (polyhexanide + PEG) on wound healing. In D6, the disadvantageous effect was attributed to octenidine and an effect of phenoxyethanol was ruled out.

The objective problem addressed as per D6 was that of improving the wound healing properties of octenidine.

In view of the presented data, the problem appears to have been solved in a plausible manner.

No document in the available prior art points to the claimed polyalcohols for solving said problem. D7 ([0004]-[0013]) refers to a composition containing, in addition to octenidine, C1-C8 alkyl

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/EP2009/065111

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Box No. V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| <p>alcohols and hydroxycarboxyl acids for improving the compatibility with the skin. There is no reference to the claimed polyalcohols.</p> <p><b><u>Conclusion</u></b></p> <p>The applicant is asked to eliminate the above objections. Any amendments are to be filed on replacement sheets (PCT Rule 66.8(a)). In particular, clean copies of the amendments must be filed in triplicate.</p> |                                                                                                                                                                      |

## **COMPOSICIONES DE OCTENIDINA**

### **RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La invención se refiere a octenidina o una sal farmacéutica de la misma, en particular diclorhidrato de octenidina, la cual tiene por objeto la administración terapéutica mutua de la octenidina en solución con un polialcohol de fórmula 1:  $(\text{H-C-OH})_a(\text{H-C-OH})_b(\text{H-C-H})_c$ , en donde a, b y c son números enteros, donde a+b es por lo menos 2, preferiblemente por lo menos 3, c es seleccionado entre 0, 1 o un número entre 2 y a+b, opcionalmente en adición a uno o más grupos aldehídos con la condición de que ellos forman acetales (cíclicos) con uno de los grupos hidroxilo o uno o más de los grupos ceto opcionalmente como acetal con uno de los grupos hidroxilo, opcionalmente en adición a uno o más grupos ácido carboxílicos si el polialcohol es un acetal cíclico o acetal, preferiblemente con tamaños de anillo de entre 5 a 7 átomos, o un polímero, poliéter o poliéster del mismo, con la condición de que el polialcohol existe como un polímero, poliéter o poliéster con al menos dos unidades de fórmula 1 si a+b es 2 o 3. La invención también se refiere a kits que contienen esos ingredientes, y al uso de los mismos para el tratamiento de infecciones y heridas.

**SECTOR:** Preparaciones medicinales que comprenden agentes activos con piridinas no condensadas y que actúan como biocidas.

### COMPOSICIONES DE OCTENIDINA

El presente invento se refiere al campo de formulaciones desinfectantes y antisépticas, como también a su uso.

El dihidrocloruro de octenidina es un agente microbicida que se usa especialmente en agentes antisépticos para la piel, la membrana mucosa y las heridas. Se vende bajo el nombre de marca Octenisept ®. Debido a su amplio espectro de actividad por una parte, y por su buena tolerancia por otra parte, este agente tiene una importancia que va en aumento en el campo de la antisepsia y ya ha reemplazado a agentes antisépticos convencionales como la clorhexidina, triclosan y PVP-I en varias áreas de indicación.

La octenidina es adsorbida enérgicamente por la superficie de las células negativas. Allí reacciona con los polisacáridos aniónicos de la pared de la célula microbiana y con los fosfolípidos de la membrana celular, interfiere con los sistemas enzimáticos, perturba las funciones celulares y produce derrame de la membrana del plasma. Como resultado, la función de la mitocondria es alterada. Los estudios muestran una fuerte adherencia a los componentes lípidos de las membranas de la célula (por ejemplo, cardiolipina), lo que explica el gran efecto antimicrobiano, mientras que al mismo tiempo es bien tolerada por el epitelio humano y por el tejido traumático. Con un tiempo de exposición de 30 minutos, la octenidina en dilución de 22 o 17 mg/l (= 0,0022% y 0,0017% respectivamente) es efectiva contra *E. coli* y *S. aureus* (Kramer A., Müller G., *Octenidindihydrochlorid*, IN: *Wallhaüßers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*, Stuttgart, Thieme, 2007).

La octenidina y el dihidrocloruro de octenidina y sus derivados están descritos en las patentes estadounidenses US 4.206.215 y US 4.442.125 como sustancias antimicrobianas.

La patente DE 3 925 540 C1 se refiere a una composición antiséptica acuosa que comprende octenidina como también fenoxietanol y/o fenoxipropanol que se usan como solubilizante.

La patente DE 10 2004 052 308 A1 y el documento WO 2006/039961 se refieren a tabletas que comprenden octenidina que es proporcionada en una matriz de azúcar sólida. Esta matriz es una masa sólida de azúcar de alrededor de 70-99,95% p/p que sirve como vehículo y enmascara el sabor amargo de la octenidina.

El documento WO 2007/023066 A1 se refiere a una solución de dihidrocloruro de octenidina y a un alcohol monovalente o bivalente o glicerina. Estos alcoholes son considerados como una alternativa al fenoxietanol convencional o al fenoxipropanol de las preparaciones anteriores de dihidrocloruro de octenidina.

El documento WO 2007/031519 A2 se refiere a preparaciones de dihidrocloruro de octenidina en forma de liposomas encapsulantes. La citotoxicidad de la octenidina se supone que disminuye por el uso de liposomas fosfolípidos.

La patente EP 1 683 416 A se refiere a la adición de alcohol a soluciones de octenidina. Se agregó sorbitol o glicerina a las formulaciones de muestra.

La patente EP 1 638 417 A se refiere a formulaciones de octenidina que comprenden éteres de glicerina específicos. Las formulaciones de muestra muestran glicerina o gluconato de sodio como aditivo.

La patente US 4 420 484 A se refiere a antimicrobianos amino y compuestos de amonio. También se muestra octenidina en una formulación junto con PEG.

El documento WO 2007/023066 A se refiere a soluciones de dihidrocloruro de octenidina para la desinfección de heridas y de las membranas mucosas, donde un objetivo era reemplazar aditivos como, por ejemplo, fenoxietanol, por otros alcoholes. Por ejemplo, se recomienda agregar pentano-1,2-diol. La glicerina está mencionada como aditivo.

Kramer y otros, *Skin Pharmacology and Physiology*, 17 (2004): 141-146 se refiere a un estudio sobre la comparación del potencial antiséptico de la octenidina y de la polihexanida. El resultado mostró que la octenidina era ligeramente menos efectiva que la polihexanida y que esta disminución no podía ser atribuida a la adición de fenoxietanol que está presente en Octenisept®.

La patente US 2001/03693 A1 describe formulaciones de octenidina con alcoholes monovalentes.

A pesar de las ventajas de la octenidina, sería deseable obtener una preparación que tenga un efecto mejorado, especialmente en lo que se refiere al uso terapéutico en el campo de la antisepsia de heridas y de la membrana mucosa.

Por lo tanto, el presente invento se refiere en un aspecto a la octenidina o a una sal farmacéutica de la misma, especialmente dihidrocloruro de octenidina, destinada a la administración terapéutica combinada de la octenidina en solución con un polialcohol de fórmula 1:  $(\text{H-C-OH})_a (\text{HO-C-OH})_b (\text{H-C-H})_c$ ,

donde a, b, c son números enteros, donde a+b es al menos 2, preferiblemente al menos 3, c se selecciona de 0,1 o un número en el rango de 2

en relación a  $a+b$ ,

además con uno o más grupos aldehídos siempre que ellos formen hemiacetales o acetales (cíclicos) con uno de los grupos hidroxilo y/o uno o más grupos ceto, opcionalmente como acetal (o cetal) con uno de los grupos hidroxilo,

opcionalmente además de uno o más grupos de ácido carboxílico si el polialcohol es un hemiacetal o acetal cíclico, preferiblemente con tamaños de anillo de 5 a 7 átomos, o un polímero, poliéter o poliéster de los mismos, siempre que el polialcohol exista como un polímero, poliéter o poliéster con al menos dos unidades de la fórmula 1 si  $a+b$  es 2 o 3. En un aspecto particularmente preferido, el presente invento se refiere a una composición farmacéutica con octenidina y glucosa como una mezcla o como componentes separados en un kit para administración combinada en solución.

Preferiblemente, el presente invento se refiere en un aspecto a una composición farmacéutica que comprende una solución de octenidina, preferiblemente dihidrocloruro de octenidina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y glucosa con una concentración de glucosa de entre 0,01% a 12% (peso/volumen), preferiblemente entre 0,1% a 10%, más preferiblemente entre 0,5% a 7,5%, más preferiblemente entre 2,5% a 5%, y una concentración de octenidina de entre 0,0001% a 5% (peso/peso total), preferiblemente entre 0,001% a 0,1%, más preferiblemente entre 0,002% a 0,05%, opcionalmente en combinación con un vehículo. Otros objetivos del invento y con más detalle, están definidos en las reivindicaciones.

La octenidina es un agente bacteriostático/bactericida muy efectivo que se usa frecuentemente para la limpieza de heridas, como también antes de una operación para la desinfección del área de la operación, especialmente en forma de sal de dihidrocloruro. Hasta ahora se usa mayormente como solución acuosa

con una concentración de 0,1% (peso/volumen) o como una dilución de 1:1 con  $\text{NaCl}_{\text{fisiológico}}$ . Sin embargo, la excelente inhibición de procariotas también tiene ciertas desventajas para el crecimiento de las células eucariotas que tienen que proliferar y diferenciarse para la correcta sanación de heridas para formar un cierre de herida bien adherente y compacto. La estabilidad del cierre celular depende de la formación de interacciones moleculares de la matriz del tejido con las moléculas de la superficie de la célula.

De acuerdo con el invento, se demostró que el uso de  $\text{NaCl}_{\text{fisiológico}}$  produce una precipitación en el caso de Octenisept® que disminuye la efectividad. Además, pudo demostrarse que esta desventaja puede evitarse agregando polialcoholes, especialmente glucosa. Usada en ciertas concentraciones, esta formulación promueve la formación mejorada de interacciones célula-matriz, subsecuentemente llamada adhesión celular, que fue medida en células fibroplastoides cultivadas con un ensayo de adhesión celular. Con este método de medición se midió el efecto de la composición inventiva y se verificó la concentración óptima de polialcohol, especialmente la concentración de glucosa.

La interacción de la octenidina y las bacterias es un factor para su efectividad. De acuerdo con hallazgos previos, la superficie de las bacterias cargadas negativamente parece ser principalmente responsable para la adhesión de la octenidina cargada positivamente. Si uno administra, como se hace frecuentemente, Octenisept® en una dilución de 1:1 con una solución fisiológica de cloruro de sodio se asume – sin estar limitado a una sola teoría – que la capa mezclada de hidrato que consiste de  $\text{NaCl}$  y el agua bipolar, que se forma alrededor de la molécula de octenidina, produce una reducción de la carga positiva efectiva y subsecuentemente a un deterioro de la interacción con la pared bacteriana. De acuerdo con el invento, se observó que la adición de polialcoholes,

especialmente glucosa, mejora la sanación de heridas sin disminuir la efectividad antiséptica, mejorándola en realidad.

En los ejemplos se mostró que el uso de una dilución con NaCl produce la formación de un sedimento. En este sedimento la octenidina se encuentra como una sustancia cristalina ajena que enmascara la disponibilidad del efecto bactericida y que interactuará sin ser deseado con la sanación de heridas, puesto que además ejerce una irritación mecánica en las heridas. Esta interacción puede ser evitada por medio de diluciones con carbohidratos sin cargar, como por ejemplo con una solución de glucosa al 5%.

La octenidina actúa fundamentalmente en forma antibacteriana debido a su afinidad con las superficies bacterianas. Además, la octenidina tiene un efecto desinfectante/antimicrobiano contra los hongos y virus que pueden desarrollarse completamente, si se administra junto con un polialcohol de acuerdo con el invento. El polialcohol además sustenta la estabilización de la estructura celular deseada para la sanación de heridas, lo que se hace obvio por medio de la prueba de adhesión celular demostrada en los ejemplos.

Por una parte, las composiciones de acuerdo con el invento muestran la efectividad en relación con el mejoramiento de la adhesión celular, las cuales se ha probado experimentalmente que son particularmente preferidas en el rango de 1 g/l a 25 g/l (0,1% a 2,5%). Por otra parte, cuando se usa Octenisept® hipotónico hay una ocurrencia aumentada de dolor en la herida debido al efecto de los receptores y de los canales iónicos involucrados en la percepción del dolor. Por medio del uso de la composición de acuerdo con el invento para la administración conjunta propuesta en caso de heridas y membranas mucosas sensibles, con casi todas las soluciones isotónicas (correspondiente a alrededor de 5% de glucosa) o en algunos casos también soluciones ligeramente hipotónicas (correspondiente a 2,5% de glucosa), el efecto negativo de la

sensación de dolor se reduce o se elimina. De aquí que se logre la liberación del dolor y un mejoramiento sustancial del tratamiento, y especialmente también en una reacción consecutiva, en caso de aplicaciones como en el peritoneo, se evita un cambio de fluido.

Por lo tanto, de acuerdo con el presente invento, la octenidina se proporciona junto con un polialcohol para administración conjunta. Este polialcohol preferiblemente comprende una estructura primaria de la fórmula 1:

$(\text{H-C-OH})_a (\text{HO-C-OH})_b (\text{H-C-H})_c$ . Preferiblemente  $a+b$  son al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6 o también al menos 7. Tomado solo,  $a$  es preferiblemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o también al menos 7. En combinación o independientemente,  $b$  por lo tanto puede seleccionarse de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o al menos 7. Las definiciones de  $a$  y  $b$  determinan el número de grupos hidroxilos que son importantes de acuerdo con el invento. Es especialmente preferido que los polialcoholes tengan al menos 4, preferiblemente al menos 5, 6, 7 o también al menos 8 grupos hidroxilos. En caso de que  $a+b = 2$  o 3, en otros casos especiales también si  $a+b = 4$  o 5, preferiblemente, por lo tanto, se proporciona la estructura de la fórmula 1 dada como un polímero, especialmente policondensado, poliéter o poliéster. Por supuesto también pueden proporcionarse elementos estructurales más grandes de la fórmula 1 como polímeros, policondensados, poliéteres, o poliésteres, donde un O conector o  $\text{OC(O)}$  de los poliéteres o poliésteres no fue mencionado en la fórmula anterior y es posible como elemento estructural conector adicional. A este respecto el término poli debe entenderse como especificación de los elementos estructurales antes mencionados, que pueden ocurrir al menos dos veces, preferiblemente tres veces, más preferiblemente cuatro veces, específicamente preferido cinco veces o también al menos 6 veces. En el caso de polímeros, pueden ser proporcionados

hasta 5.000, hasta 4.000, hasta 3.000, hasta 2.000, hasta 1.00, hasta 800, hasta 500 o hasta 300 elementos de la fórmula 1.

Allí los elementos pueden ser contruidos uniformemente u homogéneamente a partir del mismo elemento básico o heterogéneamente de mezclas de los mismos. Preferiblemente, son heterogéneos los polímeros carbohidratos de monómeros de azúcar o derivados de los mismos.

Los polialcoholes de acuerdo con el invento adicionalmente pueden ser proporcionados con uno o más grupos aldehídos siempre que formen hemiacetales o acetales (cíclicos) con uno de los grupos hidroxí o uno o más grupos ceto, opcionalmente como un acetal con un grupo hidroxí. Es particularmente preferida la formación de aldehídos como acetales, puesto que los grupos aldehídos potencialmente actúan como tóxicos debido a su alta reactividad. Por lo tanto, se prefiere específicamente que el aldehído exista en equilibrio con su acetal, preferiblemente al menos en 95%, especialmente al menos 98%, específicamente preferido 99%, como acetal en equilibrio con la estructura abierta de aldehído en condiciones fisiológicas, especialmente a 37°C. En caso de que se proporcione un grupo ceto, existe también en modalidades preferidas en al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, al menos 99% como acetal en equilibrio con uno de los grupos hidroxí de los polialcoholes (intramolecularmente) en condiciones fisiológicas, especialmente a 37°C. Preferiblemente, los hemiacetales o los acetales forman anillos intramoleculares con 5, 6, 7, 8 o también 9 átomos. Preferiblemente el polialcohol, especialmente en la forma de un acetal, contiene un glucósido.

Opcionalmente el polialcohol de la estructura básica de la fórmula 1 puede tener un grupo ácido carboxílico siempre que el polialcohol sea un hemiacetal o acetal cíclico, preferiblemente con tamaños de anillo de 5 a 7 átomos. Aunque se estableció inventivamente que los grupos ácidos son menos efectivos junto con la

octenidina, se mostró sobre la base del ácido glucurónico, por ejemplo, que una efectividad mejorada (comparada con Octenisept® convencional) podría sin embargo ser registrada. El ácido glucurónico es un ácido carboxílico que existe en forma análoga a la glucosa como un acetal cíclico con 6 átomos, donde el sexto átomo de carbono es oxidado a ácido carboxílico.

Además, en relación con la octenidina destinada para el propósito o la sal farmacéutica de la misma, el presente invento, en un aspecto más, se refiere a un kit que comprende un polialcohol como está definido anteriormente y a octenidina o las sales farmacéuticas de la misma, especialmente dihidrocloruro de octenidina, preferiblemente destinado para administración terapéutica combinada, en solución. La octenidina en particular o su sal pueden, de acuerdo con el kit, ser proporcionadas como octenidina disuelta. Como una alternativa o un agregado, el polialcohol puede estar ya disuelto. Dicha solución hace posible una rápida utilización de octenidina, especialmente para desinfección.

En un aspecto más, el presente invento se refiere a una composición farmacéutica en forma de una solución que comprende un polialcohol como se ha definido anteriormente y octenidina o sales farmacéuticas de la misma, especialmente dihidrocloruro de octenidina. También se revelan mezclas del polialcohol con octenidina como composiciones farmacéuticas. Pueden proporcionarse mezclas sólidas especialmente para posterior disolución poco tiempo antes de la administración.

Preferiblemente el polialcohol de acuerdo con el presente invento es un carbohidrato con la fórmula química 2:  $C_n(H_2O)_m$ ,

donde n es un número entero de al menos 3, preferiblemente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o al menos 12 y m es un número entero en el rango de n-15% a n+15% (números enteros aproximados), preferiblemente n-1, n o n+1. Aquí la

aproximación está hecha matemáticamente, es decir los decimales de ...,5 se aproximan hacia arriba y los decimales de ...,4999 se aproximan hacia abajo. Por supuesto, también estos carbohidratos pueden ser polimerizados, especialmente policondensados, en oligómeros de carbohidratos solubles o polímeros de carbohidratos. En particular, la capacidad de formar soluciones sin turbidez producida por el polialcohol se prefiere especialmente. Aunque en modalidades especialmente preferidas la preparación de acuerdo con el presente invento es proporcionada como un gel, en particular un hidrogel, el polialcohol de acuerdo con el invento no se entiende como un formador de gel, especialmente puesto que un formador de gel no se entiende como una sustancia soluble sino como una estructura semisólida solvatada.

En modalidades especialmente preferidas, el polialcohol no está cargado. Aunque también son posibles los polialcoholes ligeramente ácidos, como por ejemplo el ácido glucorónico, los mejores resultados se logran con polialcoholes no cargados. Si el polialcohol es un ácido débil, el valor pKa del polialcohol es preferiblemente mayor que 3, más preferiblemente mayor que 3,5, mayor que 4, mayor que 4,5 o mayor que 5.

En modalidades especialmente preferidas, el polialcohol es un monosacárido o disacárido o un derivado de ácido deoxicarboxílico o monocarboxílico de un monosacárido o disacárido. En otras modalidades especiales el polialcohol comprende una aldosa, o cetosa, preferiblemente una aldohexosa, aldopentosa, cetohehexosa o una cetopentosa. Los ejemplos especialmente preferidos de los polialcoholes del invento son glucosa, galactosa, fructosa, fucosa, maltosa, ribosa, deoxiribosa, deoxiglucosa, particularmente 2-deoxiglucosa, sacarosa, lactosa, ácido glucurónico, dextrosa, isomalta, jarabe de malitol, poliglucosa, glucanos y fructooligosacáridos.

Preferiblemente, la octenidina y el polialcohol son disueltos en soluciones acuosas, preferiblemente en agua pura. Opcionalmente, puede ser proporcionada una pequeña cantidad de alcohol como solvente, por ejemplo etanol, propanol o isobutanol. En tales casos la concentración de alcohol es preferiblemente de menos de 5%, menos de 3%, menos de 2% o menos de 1%.

Preferiblemente, el polialcohol en solución para la administración con octenidina es proporcionado en una concentración de al menos 0,001%, al menos 0,005% o al menos 0,01%, preferiblemente al menos 0,025%, especialmente preferida de al menos 0,1%, al menos 0,5%, al menos 1%, más preferida de al menos 2,5% (peso/volumen). La especificación de la concentración (peso/volumen) en este caso se refiere a concentración de peso por volumen. Preferiblemente, la concentración máxima del polialcohol en solución para la administración con octenidina es de 12%, preferiblemente 10%, especialmente hasta 7,5%, más preferida hasta 5% (peso/volumen).

En otras modalidades especialmente preferidas, la octenidina en solución para la administración con el polialcohol o en la solución conjunta de la composición o en el kit, tiene una concentración de octenidina de al menos 0,0001%, especialmente preferida de al menos 0,001%, especialmente preferida de al menos 0,002%, al menos 0,01% o al menos 0,05% (peso/peso total). En más modalidades especialmente preferidas, la concentración de octenidina es de hasta 5%, hasta 1%, hasta 0,5% o hasta 0,2% (peso/peso total).

Aunque se determinó inventivamente que el polialcohol de acuerdo con el presente invento puede evitar un efecto enmascarador de la sal, en particular de NaCl, en la octenidina se prefiere que la concentración de sal, especialmente la concentración de NaCl, se a lo más de 0,5% (peso/volumen), preferiblemente a lo más 0,1%, a lo más 0,05%, a lo más 0,01%, especialmente preferida a lo más 0,005%, más preferida a lo más 0,001%.

En modalidades especiales, el polialcohol y/o la octenidina en la preparación de la octenidina destinada para el propósito del kit o de la composición se proporciona en un vehículo. El vehículo preferiblemente se selecciona de un gel, preferiblemente un hidrogel, o una venda para heridas o una varita, opcionalmente impregnadas con una solución que contiene el polialcohol y/o la octenidina. Otros vehículos más comprenden vehículos para liberación lenta que liberan la combinación del agente activo como una aplicación de efecto más duradero retardado o más lento. Dicha preparación, con un vehículo correspondiente, es especialmente adecuada para administración tópica y rápida.

La octenidina, el kit o la composición de acuerdo con el presente invento con octenidina y el polialcohol para administración terapéutica combinada, está especialmente destinada para el tratamiento de heridas o de quemaduras, en especial relacionadas con la piel, una membrana mucosa, especialmente de la vagina, de la cavidad abdominal, de los órganos internos, especialmente en el caso de procedimientos quirúrgicos o para prevenir procedimientos quirúrgicos, o para el tratamiento y prevención de infecciones, especialmente infecciones de heridas, preferiblemente infecciones de heridas de quemaduras, especialmente de la piel, una membrana mucosa, especialmente de la vagina, de la cavidad abdominal, de los órganos internos, especialmente en caso de procedimientos quirúrgicos o para prevenir procedimientos quirúrgicos. En un aspecto más, el presente invento se refiere a los polialcoholes, preferiblemente glucosa, destinada a mejorar la efectividad de la octenidina cuando se usa terapéuticamente; como también la octenidina o una sal farmacéutica de la misma, como por ejemplo dihidrocloruro de octenidina, destinada para la administración terapéutica conjunta con el polialcohol, preferiblemente glucosa.

El uso de glucosa al 5% como un diluyente de fácil manejo, obtenible en todas partes y fácilmente predecible, hace posible que la octenidina se adhiera a

las superficies bacterianas con afinidad sin inhibición, puesto que el efecto bacteriostático está completamente presente y sustenta la estabilización de la estructura celular deseable para la sanación de heridas, como puede deducirse de las pruebas de adhesión celular.

En un aspecto más, el presente invento se refiere a un kit que comprende glucosa y octenidina o una sal farmacéutica de la misma, especialmente dihidrocloruro de octenidina. El efecto inventivo de mejoramiento en la sanación de heridas ocurre en especial en el caso de la administración combinada de este kit. También puede ser provisto un kit en el cual la glucosa y la octenidina son proporcionadas separadamente. Los componentes pueden ser especialmente destinados para la administración combinada. Preferiblemente, ya sea la glucosa o la octenidina, o ambos componentes, están en solución. El uso de la glucosa o de la octenidina disueltas, especialmente preferida es la glucosa disuelta, como también la octenidina disuelta, lo que permite una administración rápida, por ejemplo por medio de la mezcla de ambas sustancias o de ambas soluciones y la subsiguiente aplicación.

La solución en la cual el kit o la composición farmacéutica de acuerdo con el presente invento se proporcionan preferiblemente, es una solución acuosa. En particular, el agua puede ser proporcionada como un solvente puro, pero también con un poco de otros solventes orgánicos, como por ejemplo alcoholes. Preferiblemente, el contenido de alcohol de dicha solución es de menos de 10%, especialmente menos de 5%, especialmente preferido a lo más 2% o menos de 1%.

La concentración de polialcohol, preferiblemente la concentración de glucosa, en una solución de polialcohol del kit para administración con octenidina o una composición farmacéutica en la cual ambas sustancias están ya mezcladas, preferiblemente es de al menos 0,001%, al menos 0,005% o al menos 0,01%,

particularmente preferida al menos 0,05% o al menos 0,1%, específicamente preferida al menos 0,5%, al menos 1% o al menos 2,5% (todos los porcentajes dados son peso/volumen). Preferiblemente la concentración de polialcohol, preferiblemente la concentración de glucosa, es a lo más de 30%, a lo más 20%, a lo más 10%, a lo más 8%, a lo más 5% (peso/volumen). Las concentraciones preferidas en el kit que comprende una solución de polialcohol y una solución de octenidina destinadas para la mezcla, por ejemplo con una proporción de 1:1, son aumentadas adecuadamente, por ejemplo son dobladas en el caso de una proporción en la mezcla de 1:1, por ejemplo una concentración de polialcohol de 5-10% para la solución de polialcohol y una concentración de octenidina de 0,004-1% para las soluciones de octenidina son las más preferidas.

La indicación de concentración usada aquí (peso/volumen) significa peso por volumen. La indicación de concentración (peso/peso) que también se usa aquí significa peso por peso total de las preparaciones o soluciones respectivas.

Preferiblemente, la solución de octenidina para administración conjunta con glucosa o la composición farmacéutica que comprende una solución de octenidina, tiene una concentración de octenidina de al menos 0,0001% (peso/peso total), preferiblemente al menos 0,001%, especialmente preferida al menos 0,002%, al menos 0,005%, al menos 0,01% o al menos 0,05%. Preferiblemente las concentraciones máximas de octenidina son de hasta 10% (peso/peso total), preferiblemente hasta 5%, hasta 1%, especialmente preferida hasta 0,5%, específicamente preferida hasta 0,2%.

Como ya se ha mencionado aquí y también se ha demostrado con los ejemplos, una cantidad de sal, especialmente una concentración alta de NaCl, puede por ejemplo, en condiciones fisiológicas, inhibir el efecto de la octenidina. Aunque la glucosa puede evitar este efecto inhibitor, la concentración de NaCl está limitada en modalidades especiales del presente invento. Preferiblemente, la

solución de octenidina para la administración con glucosa o la composición farmacéutica de acuerdo con el invento comprende una concentración de sal, especialmente una concentración de NaCl, de menos de 0,1% (peso/volumen), preferiblemente menos de 0,05% o menos de 0,01%, especialmente preferida de menos de 0,05%, mayormente preferida de menos de 0,001%.

De acuerdo con el kit del presente invento, como también de la composición farmacéutica con octenidina y glucosa, la glucosa y/o la octenidina puede ser proporcionada en un vehículo. Preferiblemente el vehículo es un gel, especialmente un hidrogel. Un posible vehículo más es una venda para heridas o una varita, opcionalmente impregnadas con una solución que contiene glucosa y/o octenidina. Dicha venda para heridas o dicho gel pueden ser administrados directamente o por adición del otro componente respectivo seleccionado de glucosa y/o octenidina. Otros vehículos más comprenden vehículos de liberación lenta, como por ejemplo microcápsulas que liberan la combinación del agente activo como una administración efectiva por más tiempo, retardada o más lenta. Un gel o un hidrogel puede ser producido con formadores de gel convencionales, como por ejemplo derivados de celulosa como hidroxietil celulosa. Otros vehículos posibles comprenden emulsiones, preferiblemente aceite en agua o de agua en aceite y liposomas. En particular se prefiere que las soluciones de acuerdo con el invento sean proporcionadas estériles.

En general el presente invento, por lo tanto, se refiere a una composición farmacéutica en forma de una solución que comprende glucosa y octenidina, preferiblemente como en la composición de Octenisept®.

El kit de acuerdo con el invento o la composición se usa especialmente para la fabricación de un medicamento para administración terapéutica para el tratamiento de heridas o quemaduras o para el tratamiento y prevención de infecciones, especialmente de infecciones de heridas. Preferiblemente la

composición o el kit se usan para el tratamiento de heridas, infecciones, especialmente infecciones de heridas, quemaduras de la piel, de una membrana mucosa, especialmente de la vagina, de órganos internos, de la cavidad abdominal, especialmente en el caso de procedimientos quirúrgicos. Las preparaciones de acuerdo con el invento por lo tanto constituyen un remedio especialmente útil que puede ser usado efectivamente como agente desinfectante cuando se trata de procedimientos quirúrgicos.

La composición farmacéutica o la solución de glucosa o de octenidina del kit de acuerdo con el invento están especialmente indicadas en el caso del pH fisiológico. El valor del pH por lo tanto puede ser, por ejemplo, de entre 5 y 9, preferiblemente hasta 8. Si es necesario, el valor del pH puede ser proporcionado por medio de tampones adecuados, como por ejemplo de ácidos orgánicos como el ácido cítrico, ácido acético, ácido fumárico o ácido málico, como también de ácidos inorgánicos, como por ejemplo ácido hidroc্লórico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico o sus sales de metal alcalino o sales de metal alcalinotérreo, especialmente sodio, potasio, magnesio, calcio, o a través de tampones de bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo NaOH.

En particular, de acuerdo con el invento la solución de octenidina o de la composición farmacéutica completa es una solución clara sin octenidina precipitada. Esta solución como tal puede ser proporcionada en el material del vehículo del presente invento, por ejemplo en un gel o hidrogel o una venda para heridas.

El presente invento está mayormente ilustrado por los siguientes dibujos y ejemplos no limitativos. En dichos dibujos:

Figura 1: Imagen de microscopio invertida de cristales de octenidina precipitada de una solución de Octenisept® - NaCl.

Figura 2: Modificación del desprendimiento celular inducido por Octenisept® por medio de la adición de NaCl o de glucosa en el ensayo de desprendimiento de células con violeta de metilo. a: gráfico de barras de los resultados: las barras representan el valor promedio  $\pm$  la desviación estándar de cuatro experimentos independientes. b: fotografía de las capas celulares.

Figuras 3a y 3b: Modificación del desprendimiento celular inducido por Octenisept® por medio de la adición de diferentes carbohidratos en el ensayo de desprendimiento de células con violeta de metilo.

Figura 4: Dependencia de la concentración de aditivos de glucosa en el desprendimiento celular inducido por Octenisept® del medio de cultivo en el ensayo con violeta de metilo. Después de lavar y teñir las células con violeta de metilo se midió la extinción a 550 nm (las barras representan el valor promedio  $\pm$  la desviación standard de 3 lecturas). La dilución se efectúa empezando con una solución de octenidina (Octenisept®) al 0,1% con una solución de glucosa al 5% en etapas de entre 0,01:200 a 1:2.

### Ejemplos:

La constelación ideal para tratar heridas es I: la destrucción superficial del biofilm microbiano en la herida y II: la estimulación de aquellos procesos de la sanación de heridas que producen un revestimiento sólido de los tejidos que se encuentran debajo. En el cultivo celular el anclaje de las células prolíferas en la estructura del tejido corresponde a la formación de conexiones sólidas entre el citoesqueleto, las integrinas y la matriz en el fondo del plato de cultivo. Para cuantificar estos parámetros la resistencia contra el desprendimiento de la capa

celular se determina bajo estrés mecánico, como lavado. La capa celular que queda es teñida con violeta de metilo y cuantificada a través de absorciometría fotométrica. Los efectos adicionales que se logran por medio del uso de soluciones específicas de glucosa en diluciones definidas con Octenisept® y que mejoran la adhesión celular y explican la sanación mejorada de heridas están demostrados.

### **Ejemplo 1: Reactivos**

Solución de Octenisept® (Schulke & Mayr) (0,1% peso/peso total) dihidrocloruro de octenidina y 2% (peso/peso total) 2-fenoxietanol en H<sub>2</sub>O); solución de NaCl (0,9% peso/volumen) en H<sub>2</sub>O); glucosa 5% (Mayrhofer Pharmaceuticals) solución de glucosa al 5% (peso/volumen) en H<sub>2</sub>O;

Lactosa, 2-deoxiglucosa, sacarosa, fructosa, polietilenglicol, condroitín-4-sulfato, condroitín-6-sulfato, dermatan sulfato y dextran sulfato se usaron filtrados estérilmente en una concentración final de 5% (peso/volumen) en H<sub>2</sub>O.

Para la incubación con cultivos de células se mezclaron partes iguales de Octenisept® y los aditivos particulares y se almacenaron a 4°C hasta una semana antes del uso.

### **Ejemplo 2: Cultivo de células**

La línea celular U373 del glioblastoma humano se cultivó en el medio Modified Eagle Medium de Dulbecco (DMEM) suplementado con 10% PCS (Gibco™), 2mM de glutamina (PPA) y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina (PAA) a 37° y 5% de CO<sub>2</sub>. Las células fueron cultivadas en una capa y pasadas en una confluencia de 80%. Antes de efectuar los experimentos de adhesión

celular las células fueron transferidas a placas de 96 pozos y llevadas a confluencia.

### **Ejemplo 3: Determinación de adhesión celular**

La adhesión celular se llevó a cabo como se describe en detalle en la referencia (Uchide, N y Toyoda H., (2007) *J Immunol Methods*, 328 (1-2) : 215-9). Las células U373 fueron incubadas en placas de 96 pozos con Octenisept® (concentración final de 5% (volumen/volumen) de Octenisept®, esto es igual a 0,005% de dihidrocloruro de octenidina) sola o con los aditivos especificados (5% volumen/volumen) durante 1 hora en un medio Leibovitz libre de glucosa. Después de remover el sobrenadante se efectuó el procedimiento de lavado estandarizado 3 veces, después de lo cual se agregó PBS con una pipeta controlada por motor, lo que produjo el desprendimiento de las células no adhesivas. Después, solamente aquellas células cuya matriz había formado una conexión sólida fueron fijadas con glutaraldehído y después de la remoción del glutaraldehído teñido con violeta de metilo. La mancha precipitada fue disuelta con un tampón SDS y la extinción se midió a 550 nm en un lector de placa ELISA.

### **Ejemplo 4: Ensayo de precipitación**

La estabilidad de la solubilidad de los componentes de Octenisept® en la solución de NaCl como indicador de su interacción, se determinó a través del análisis de los precipitados. Después de la co-incubación de Octenisept® con partes iguales de 0,9% peso/volumen de NaCl o 5% de carbohidratos en agua purificada estéril durante 3, 12, 24 y 72 horas a 4°C las soluciones fueron centrifugadas a 2.500 rpm durante 5 minutos y el precipitado, si existe, fue

analizado con el microscopio invertido Zeiss con una cámara digital con el sistema de documentación de microfotografía METAVIEN.

#### **Ejemplo 5: Adición de NaCl a Octenisept® produce cristalización y precipitación**

La octenidina cargada positivamente y las cargas negativas en la superficie bacteriana inician su efectividad. Si uno administra Octenisept® en una dilución de 1:1 con la solución fisiológica de cloruro de sodio como se hace convencionalmente, se formará una capa mezclada de hidrato consistente en NaCl y el agua bipolar alrededor de la molécula de octenidina. La gran fuerza iónica en las soluciones con NaCl<sub>fisiológico</sub> produce – sin estar limitado a una teoría específica – una reducción del efecto bactericida que está basado en la carga positiva de la octenidina. De aquí que la dilución con NaCl disminuye la efectividad. Ahora fue demostrado que esto no solamente constituye un leve menoscabo sino también, en particular, una cristalización inducida.

Microfotografía de los sedimentos cristalinos:

Un sedimento cristalino (Figura 1) se desarrolla en mezclas de Octenisept® con solución de cloruro de sodio fisiológico después de 96 horas de incubación a 4°C, que se disuelve nuevamente cuando se calienta a 60°C (20 x lente). En mezclas de Octenisept® con 5% de glucosa (1:1) ningún sedimento puede ser confirmado aún después de 30 días. Otros carbohidratos no cargados polarmente como diluyentes no forman cristales, sin embargo, los hidrocarburos poliméricos sulfatados como condroitín sulfato, dermatán sulfato o heparán sulfato lo hacen, lo que produce una rápida turbidez microcristalina o coloidal.

**Ejemplo 6: Efectos de los aditivos de glucosa y NaCl en la adhesión celular inducida por Octenisept® del medio de cultivo en un ensayo con violeta de metilo**

El sedimento cristalino puede ser evitado a través de diluciones con una solución de glucosa al 5%. Ahora se examinó si estos aditivos aseguran efectos que pueden contribuir al mejoramiento de la sanación de heridas. Las células U373 fueron incubadas durante 1 hora en un medio Leibovitz con Octenisept® solo o con aditivos (1:1 con glucosa al 5% o NaCl al 0,9%). En cada caso 5µl de la respectiva solución fueron agregados a 100µl del medio. Después de lavar y teñir las células adhesivas con cristal violeta se midió la extinción a 550 nm (Figura 2a ). La extinción de los controles fue establecida en 1. Los significados estadísticos fueron determinados con el Test de Comparación Múltiple de Bonferoni (\*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ ).

Las células que fueron tratadas con Octenisept® solo (barras negras) mostraron una estabilidad reducida a 50% comparadas con los cultivos en el medio Leibovitz, la que fue más reducida a través de la dilución con NaCl al 0,9% (barras con listas verticales). Con glucosa al 5% la resistencia contra el desprendimiento mejoró significativamente al 80% del valor de control (barras grises). Una serie de concentraciones con glucosa reveló que la adición óptima es de 2% en la solución madre o 0,1% de la concentración final (Figura 4). El número de células que se adhirió al sustrato después del tratamiento con Octenisept® + glucosa fue significativamente más alto que después del tratamiento con Octenisept® + NaCl donde a la concentración más alta de Octenisept® + NaCl todas las células se desprendieron, mientras que Octenisept® + glucosa logró un anclaje más sólido, lo que permitió mantener una capa de células intacta (Figura 2b).

### **Ejemplo 7: Modificación de la adhesión celular inducida por Octenisept® por medio de diferentes polialcoholes**

Los polialcoholes forman una amplia clase de compuestos y, por lo tanto, se examinó si subgrupos solos tienen diferentes efectos en el test de adhesión. Las células U373 fueron incubadas en el medio Leibovitz con 5 µl de aditivo a 100 µl de medio en cada caso por 1 hora con Octenisept® solo (-) o con aditivos (1:1 con polialcohol al 5%, glucosa, 2-deoxiglucosa (2-deoxiG.), lactosa, sacarosa, fructosa, ácido glucurónico, polietilenglicol (PEG), condroitín-4-sulfato (ch.4-s), condroitín-6-sulfato (ch.-6-s), dermatan sulfato (dermatan-s) o dextran sulfato (dextran-s)). Después de lavar y teñir las células adhesivas con violeta de metilo, se midió la extinción a 550 nm (Las barras representan el valor promedio + SD de dos experimentos independientes (medidos en triplicados). La extinción de los controles fue establecida en 1. Los significados estadísticos fueron determinados con el Test de Comparación Múltiple de Bonferroni (\*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\* $< 0,001$ ).

La Figura 3 muestra que Octenisept®, por otra parte, produjo una reducción significativa de la adhesión celular que fue nuevamente mejorada por medio de monómeros polares como glucosa, 2-deoxiglucosa, fructosa y ácido glucurónico, pero también por medio de disacáridos como lactosa, sacarosa y polímeros con polietilenglicol. Los polímeros cargados como condroitín-4-sulfato, condroitín-6-sulfato, dermatan sulfato y dextran sulfato no pudieron lograr este efecto pero redujeron la adhesión significativamente por debajo de los valores de NaCl.

La efectividad de los polialcoholes como aditivos a la octenidina se verificó en experimentos para carbohidratos sin cargar o ligeramente ácidos. Los carbohidratos poliméricos sulfatados, sin embargo, no tuvieron ningún efecto. En detalle las aldohexosas y aldopentosas actúan en forma positiva equivalentemente y no hay ninguna diferencia entre aldosas y cetosas en esta clase. En los derivados sin grupos aldehídos una pequeña reducción del efecto positivo tiene

que ser registrada (alcoholes de azúcar, PEG). Los grupos glucosídicos OH pueden ser enlazados sin deteriorar el efecto, como se muestra con la sacarosa por ejemplo. En cambio, los grupos ácidos parecen más bien desempeñar un papel en relación a enlazar cationes. El ácido glucurónico como éster interno, por lo tanto, tiene un efecto positivo, pero no los carbohidratos derivados de fosfato o sulfato puesto que ellos además intensifican el desprendimiento de las células inducido por la octenidina. Estos hallazgos son congruentes con la hipótesis antiséptica de efectividad en lo que respecta a que un efecto bactericida reducido fue deducido por medio de equilibrio de la carga, como se logra a través de halógenos fuertes. El uso de carbohidratos reduce la concentración de cloruro de sodio fisiológico durante la aplicación y sustenta el efecto antiséptico, ya bien documentado.

**Ejemplo 8: Dependencia de la concentración de aditivos de glucosa en la adhesión celular inducida por Octenisept® del medio de cultivo en un ensayo con violeta de metilo**

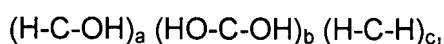
Para determinar la concentración óptima o la dilución a la cual la preparación con aditivo de glucosa re-equilibra la adhesión celular, la cual es reducida significativamente por medio de Octenisept® solo o de Octenisept® diluido con NaCl, se usó una serie de diluciones de las preparaciones con glucosa al 5% de 1:2 a 1:200. Las células U373 fueron incubadas por una hora con Octenisept® (1:20 en el medio) solo (G0) o con Octenisept® y diferentes volúmenes de una solución de glucosa al 5% (dando por resultado una dilución final 1:200 – 1:2 en medio Leibovitz). Los efectos de la adhesión celular fueron determinados a través del test con violeta de metilo y están demostrados en la Figura 4.

Octenisept® produce una disminución sustancial de la adherencia celular, que fue mejorada tendencialmente por medio de la adición de glucosa de 1:200 o 1:100. El punto óptimo del efecto protector fue determinado a una dilución de 1:20 y muestra variaciones significativas en caso de concentraciones que aumentan más, pero no un efecto protector constante y sustancialmente mejorado.

Un experimento en cultivos celulares pudo probar: El número de células que se adhieren al sustrato después de un proceso de lavado estandarizado, después del tratamiento con Octenisept® + glucosa fue significativamente más alto que después del tratamiento con Octenisept® + NaCl, donde a la concentración más alta de Octenisept® + NaCl todas las células se desprendieron mientras que Octenisept® + glucosa logró un anclaje más sólido. En forma análoga al sanamiento de heridas in vivo, este parámetro indica que una dilución de Octenisept® + glucosa sustenta la construcción de una estructura mecánicamente sólida y por lo tanto acelera la sanación de heridas (Cai y otros, (2008) *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(5) : 2163-71; Chiang y otros, (1991) *Dev Biol*, 146(2) : 377-85; Guo y otros, (2008) *Cancer Investigation*, 26(4) : 369-374; Wilkinson y otros, (1994) *Exp Dermatol*, 3(5) : 239-45. El rango de uso óptimo fue determinado a una dilución de 1: 20 de la solución de glucosa al 5% o de 0,25% de glucosa absoluta en la solución de Octenisept.

### REIVINDICACIONES

1. Octenidina o una sal farmacéutica de la misma, especialmente dihidrocloruro de octenidina, destinada a la administración terapéutica de la octenidina en solución con un polialcohol de fórmula 1;



donde a, b, c son números enteros, donde a+b es al menos 2, preferiblemente al menos 3, c se selecciona de 0, 1 o un número en el rango de 2 en relación a a+b,

además con uno o más grupos aldehídos siempre que formen acetales (cíclicos) con uno de los grupos hidroxilo o uno o más grupos ceto opcionalmente como acetal con uno de los grupos hidroxilo,

opcionalmente además de uno o más grupos de ácido carboxílico si el polialcohol es un acetal cíclico o acetal, preferiblemente con tamaños de anillo de 5 a 7 átomos, o un polímero, poliéter o poliéster del mismo, siempre que el polialcohol exista como un polímero, poliéter o poliéster con al menos dos unidades de fórmula 1 si a+b es 2 o 3.

2. Kit que comprende un polialcohol de la fórmula 1 como se define en la reivindicación 1 y octenidina o sales farmacéuticas de la misma, especialmente dihidrocloruro de octenidina, destinado para la administración terapéutica combinada en solución.
3. Composición farmacéutica en forma de una solución, que comprende un polialcohol de la fórmula 1 como se define en la reivindicación 1 y

octenidina o sales farmacéuticas de la misma, especialmente dihidrocloruro de octenidina.

4. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el polialcohol es un carbohidrato con la fórmula química 2:  $C_n(H_2O)_m$ ,

donde  $n$  es un número entero de al menos 3 y  $m$  es un número entero en el rango de  $n-15\%$  a  $n+15\%$  (entero aproximado), preferiblemente  $n-1$ ,  $n$  o  $n+1$ .

5. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el polialcohol no está cargado.

6. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el polialcohol es un monosacárido o disacárido o un derivado de ácido deoxicarboxílico o monocarboxílico de un monosacárido o disacárido.

7. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el polialcohol comprende una aldosa o cetosa, preferiblemente una aldohexosa, aldopentosa, cetohehexosa o una cetopentosa.

8. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el polialcohol se selecciona de glucosa, galactosa, fructosa, fucosa, maltosa, ribosa, deoxiribosa, deoxiglucosa, especialmente 2-deoxiglucosa, sacarosa, lactosa, ácido glucurónico.
9. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el polialcohol y/o la octenidina está en solución, preferiblemente en una solución acuosa, preferiblemente con agua como único solvente.
10. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el polialcohol en solución para la administración con octenidina tiene una concentración de entre 0,01% a 12% (peso/volumen), preferiblemente entre 0,01% a 10%, más preferiblemente entre 2,5% a 5%.
11. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la octenidina en solución para la administración con el polialcohol tiene una concentración de octenidina de entre 0,0001% a 1% (peso/peso total), preferiblemente entre 0,002% a 0,01%.
12. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque una solución para la

administración de octenidina con el polialcohol tiene una concentración de NaCl de menos de 0,1% (peso/volumen), preferiblemente menos de 0,05%, más preferiblemente menos de 0,01%, más preferiblemente menos de 0,005%.

13. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el polialcohol y/o la octenidina están en un vehículo, preferiblemente seleccionado de un gel, preferiblemente un hidrogel, o en una venda de herida o una varita, opcionalmente impregnada con una solución que contiene el polialcohol y/o la octenidina, como también vehículos de liberación lenta.

14. Octenidina, kit o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque la octenidina y el polialcohol están destinados para la administración terapéutica para el tratamiento de heridas o quemaduras, especialmente relacionadas con la piel, una membrana mucosa, especialmente de la vagina, o de la cavidad abdominal, especialmente en caso de procedimientos quirúrgicos o como profilaxis para procedimientos quirúrgicos, o para el tratamiento o profilaxis de infecciones, especialmente en infecciones de heridas, preferiblemente infecciones de heridas de quemaduras, especialmente de la piel, una membrana mucosa, especialmente de la vagina, de la cavidad abdominal, de los órganos internos, especialmente en caso de procedimientos quirúrgicos o como profilaxis para procedimientos quirúrgicos.

15. Agente farmacéutico que comprende una solución de octenidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y glucosa con una concentración de glucosa de entre 0,01% a 12% (peso/volumen), preferiblemente entre 0,1% a 10%, más preferiblemente entre 0,5% a 7,5%, más preferiblemente entre 2,5% a 5%, y una concentración de octenidina de entre 0,0001% a 1% (peso/peso total), preferiblemente entre 0,001% a 0,1%, más preferiblemente entre 0,002% a 0,01%, opcionalmente en combinación con un vehículo.

1/5



Figura 1

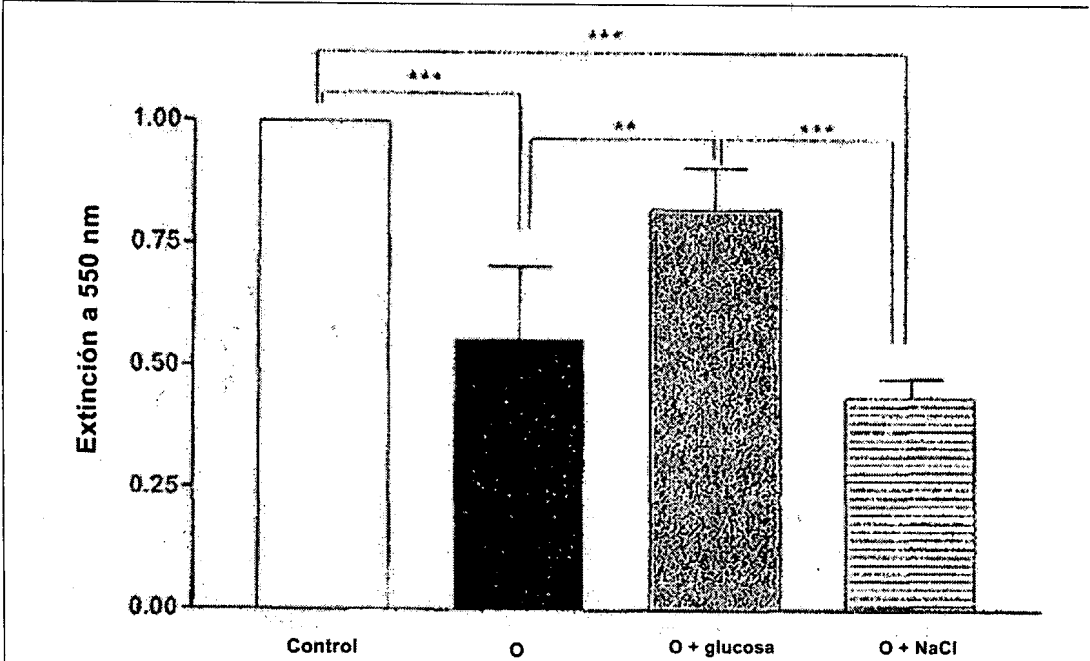


Figura 2a

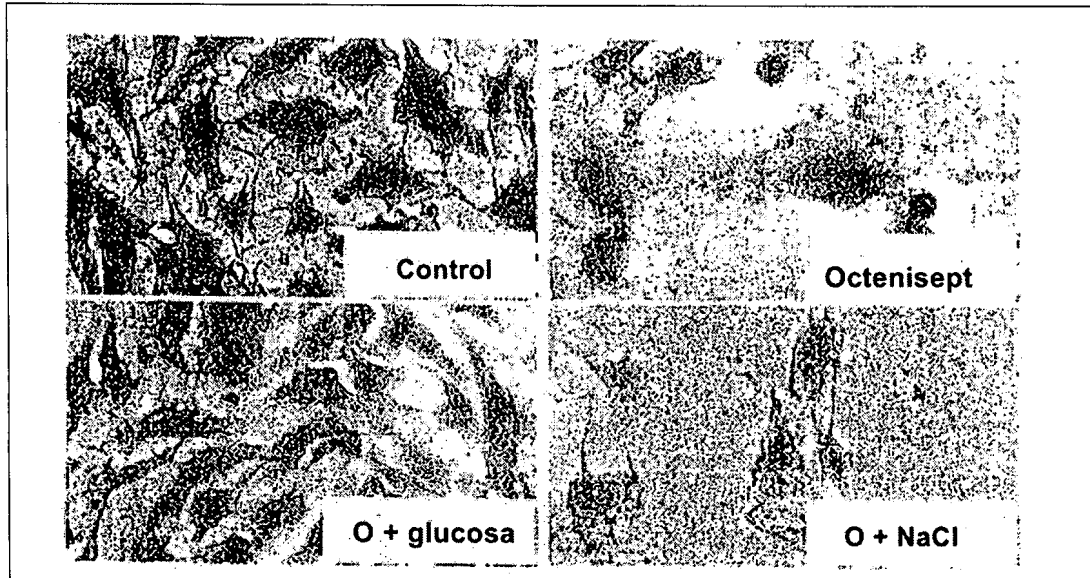
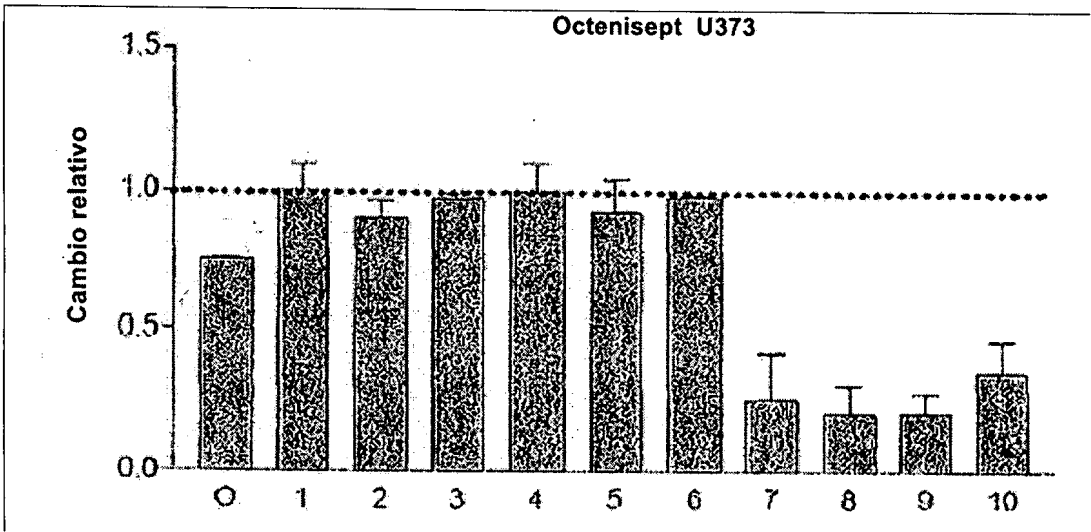


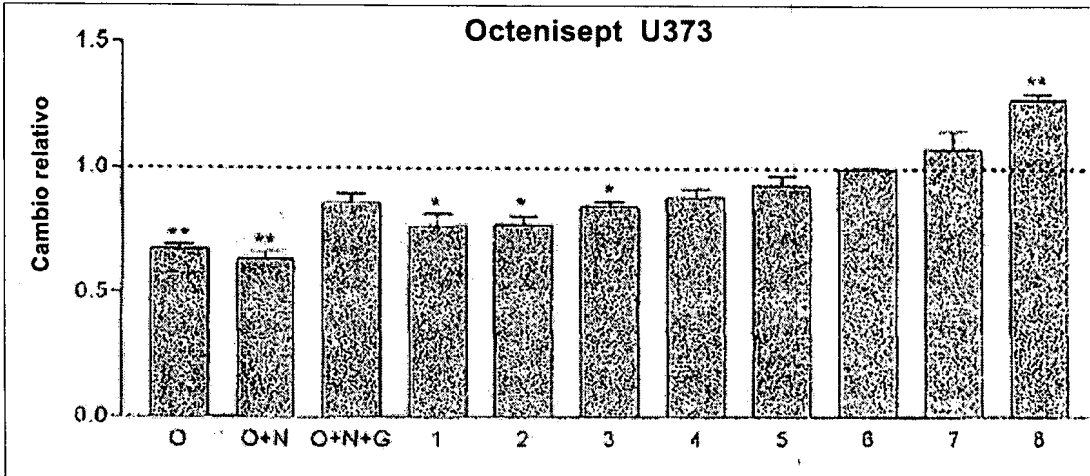
Figura 2b

3/5



- 0: Octenisept
- 1: 2-deoxiglucosa
- 2: Lactosa
- 3: Sacarosa
- 4: Fructosa
- 5: PEG
- 6: Acido glucurónico
- 7: Condroitín-4-sulfato
- 8: Condroitín-6-sulfato
- 9: Dermatan sulfato
- 10: Dextran sulfato

Figura 3 a



O: Octenisept

O+N: Octenisept y NaCl

1: Glicerol fosfato

2: Fructosa-1-6-bis-fosfato

3: Glucosa-1-fosfato

4: Glucosamina

5: D-Sorbitol

6: Ribosa

7: Fructosa

8: Glucoaldehído

Una muestra del Test T: cambio significativo comparado con Octenisept + glucosa  
(=1) (\* =  $p<0,05$ ; \*\* =  $p<0,01$ )

Figura 3b

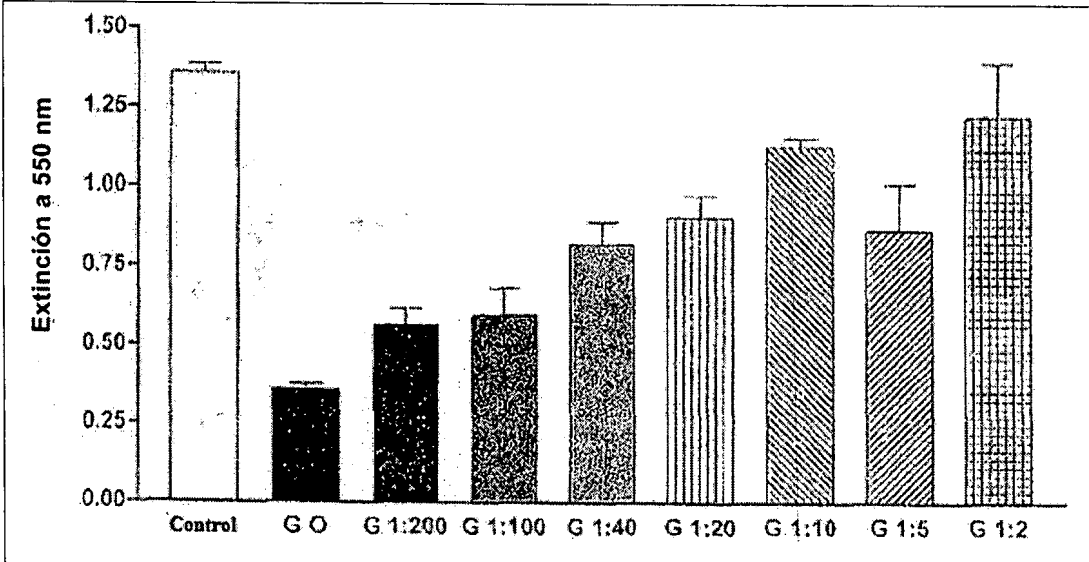


Figura 4



No. 11-064767- -00000-0000

Fecha: 2011-05-25 16:20:09    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11    PATENTEIYII    Eve: 378    FASENACIONALI  
Act. 411    PRESENTACION    Folios: 53

PATENTE DE INVENCION ☐    MODELO DE UTILIDAD ☐    Art 33 Decisión 486/00

☐    Indicación que solicita una patente

☐    Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐    Descripción de la invención

☐    Dibujos de ser estos pertinentes

☐    Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa    ☐

Incompleta    ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒    MODELO DE UTILIDAD PCT ☐    Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒

    Indicación que se solicita una PCT

19 ☒

    Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

41 ☒

    Dibujos de ser estos pertinentes.

2 ☒

    Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa    ☒

Incompleta    ☐

DISEÑO INDUSTRIAL    ☐    (Art. 119 Decisión 486/00)

☐    Indicación que se solicita 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 TRAZADO    ☐    (Art. 92 Decisión 486/00)

☐    Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐    Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐    Representación grafica de un esquema de trazado

☐    Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa    ☐

Incompleta    ☐