



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT Cap. II

03-58786

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO *Formulaciones tópicas de Brivudina estabilizadas.*

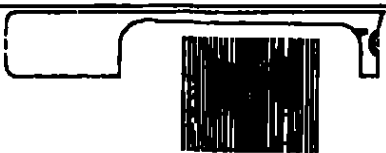
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL *A61K 47/00*

71. SOLICITANTE *Berlin Chemie AG y Menarini Ricerche S.p.A.*

DOMICILIO *Berlin, Alemania y Pomezia, Italia*

74. APODERADO *Lilia Maria Rodriguez D' Aleman*

22. BOGOTÁ, D. C. *Julio 10, 2003*



03 058786 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 03058786 00000000

Folios: 65

Fecha (ADM): 2003-07-11 15:40:27

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

Fecha ENTRADA EN FASE NACIONAL 13-08-03.

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2) SOLICITANTE
(71)

Nombre: 1. BERLIN-CHEMIE AG
2. MENARINI RICERCHE S.P.A.
Dirección: 1. Glenicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, Alemania
2. Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia, Italia
Nacionalidad o domicilio: 1. Berlin, Alemania
2. Pomezia, Italia
Lugar de constitución: 1. Berlin, Alemania
2. Pomezia, Italia

Teléfono: Fax:
E. Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual _____
NÚMERO _____

3) REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 N°. 93-43 Of. 404 Santafé de Bogotá D.C.

Teléfono: 6350835 Fax: 6350824
E. Mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. GEHLERT, Ulrike; 2. GRÖGER, Karsten; 3. SCHMITZ, Reinhard; 4. SCHRADER, Karl-Heinz; 5. SCHRADER, Andreas; 6. WIHSMANN, Marc; 7. MAGGI, Carlo, Alberto; 8. MANZINI, Stefano; 9. STUBINSKI, Bettina

Dirección: 1. Glenicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, Alemania; 2. Glenicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, Alemania; 3. Glenicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, Alemania; 4. Glenicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, Alemania; 5. Glenicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, Alemania; 6. Glenicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, Alemania; 7. Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia, Italia; 8. Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia, Italia; 9. Glenicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: 1 a 6 Aleman; 7 y 8 Italiano; 9 Aleman

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/00163 Fecha: Enero 10, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/056913 A2 Fecha: Julio 25, 2002

6) Título (54) FORMULACIONES TÓPICAS DE BRIVUDINA ESTABILIZADAS

7) Clasificación Internacional: A61K 47/00

8) PRIORIDAD

SI ☒ NO ☐

33) País de Origen

Europea

(32) Fecha

Enero 17, 2001

(31) Número de Solicitud

01100968.5

9) Comprobante de pago N°. 03-44,920 Fecha: Junio 24, 2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 63858786 00000000 Folios: 63
Fecha (HNB): 2003-07-11 15:48:27
Trámite : 011 OCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 44 020
FECHA : JUNIO 26 DE 2003

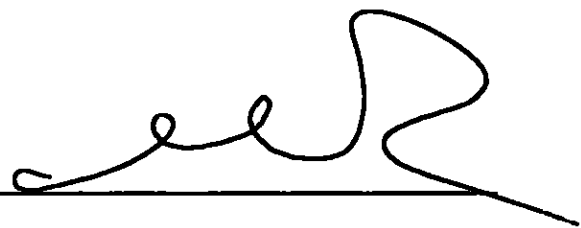
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NORDST Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9018438	26/06/2003	1,224,180.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

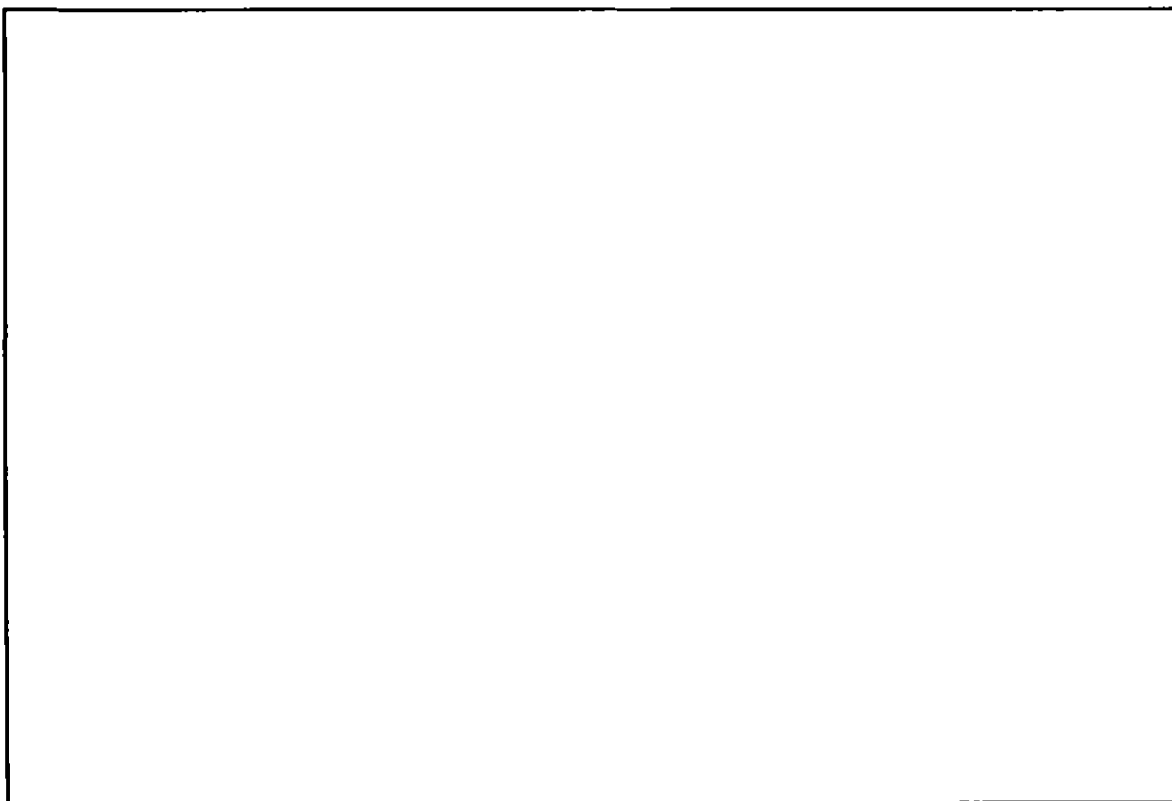
10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso – PODER DE MENARINI RICERCHE S.P.A.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ 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.
- ☐ Otros

1. Publicación Internacional WO 2/056913 A2

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta página

FORMULACIONES TÓPICAS DE BRIVUDINA ESTABILIZADAS

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas que contienen el antiviral Brivudina y su uso en el tratamiento tópico de infecciones de herpesvirus. Las infecciones herpesvirus en humanos pueden ser originadas por diferentes herpesvirus, los más comunes siendo los herpes virus simples y los virus de la varicela-zoster. También existen muchos herpesvirus.

Virus herpes simples tipo 1 originan infecciones mucocutáneas de la cavidad oral que pueden conducir a episodios persistentes y recurrentes de virus latentes de herpes labiales (úlceras frías). Aunque la mayoría de episodios de herpes labiales son medios, ellos a menudo originan angustia psicológica así como también incomodidad física y puede ser desfigurante en casos severos. Como el herpes labial también posee el riesgo de transmisión, se requiere un tratamiento antiviral efectivo de esta dolencia.

Existen numerosos agentes antivirales, tales como el aciclovir, penciclovir, famciclovir, Brivudina, etc., los

cuales son activos en los tratamientos de infecciones de herpesvirus. Cuando ocurren las manifestaciones localizadas de infecciones virales, se puede preferir un tratamiento tópico.

La mayoría de los agentes activos antivirales es decir aciclovir, penciclovir, famciclovir, Brivudina, etc., muestran todas características químicas similares, de hecho su estructuras se asemejan a aquellas de las bases purina y piridina que constituyen los ácidos nucleicos. La actividad antiviral de estos análogos de nucleósido está basada en la inhibición de la síntesis del ADN viral. Ellos están fosforilados en la célula infectada por los virus codificados por enzimas y ellos están insertados como "bloques falsos" en el ADN viral o inhiben el ADN viral directamente.

La Brivudina, (E)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina, es un agente antiviral potente para el tratamiento de infecciones con zoster de varicela (VZV) y virus herpes simples tipo 1 (HSV-1). Su eficacia in vitro contra VZV es superior al aciclovir como al benziclovir IC_{50} medio en 13 sepas VZV clínicas: 0,001 $\mu\text{g/ml}$ (Brivudina), 0,2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$

(aciclovir), y 0,91 µg/ml (penciclovir)] (Andrei G., Snoeck R., Reymen D. Eur J. Clin. Microbiol. Infect.; 14; 318-319; 1995).

Adicionalmente, la Brivudina es un potente inhibidor de la replicación del HSV-1 con una eficacia superior in vitro comparada con el aciclovir y el penciclovir: en un panel de 23 cepas HSV-1 clínicas, la Brivudina probó ser casi dos veces más efectiva que el aciclovir (IC₅₀ medio: 0,52 µg/ml (Brivudina) vs. 0,92 µg/ml (aciclovir)] Andrei G., Snoeck R., Goubau P. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.; 11; 143-151; 1992). En dos ensayos similares en un panel de 20 aislados clínicos el penciclovir mostró un IC₅₀ medio de 0,6 µg/ml y 0,8 µg/ml Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B. Antimicrob. Agents Chemother.; 36: 2037-2038; 1992).

Investigaciones anteriores predominantemente en cepas de laboratorio de HSV-1 demostraron un IC₅₀ a un inferior de Brivudina entre 0,004 µg/ml y 0,2 µg/ml (dependiendo de la sepa viral y del sistema celular) (De Clercq E., Descamps J., Verhelst G., J. Infect. Dis.;

141; 563-574; 1980; De Clercq E., Antimicrob. Agents Chemother.; 21; 661-663; 1982).

Varias patentes enseñan cómo preparar una composición farmacéutica que contiene un agente antiviral_

La GB1,523,865 describe varios ejemplos de composiciones farmacéuticas útiles para la administración de aciclovir por vía de diferentes rutas de administraciones: la ruta oral, parenteral, ocular o tópica;

La EP44543 se refiere en particular a la ruta cutánea de administración y describe varias formulaciones de aciclovir adecuadas para aplicación de piel como cremas acuosas o en particular emulsiones de aceite/agua;

La EP948332 describe composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por medio de un aplicador tópico que contiene aciclovir solo o con vitamina A para el tratamiento de herpes labiales;

La EP809498 describe composiciones farmacéuticas que contienen un agente antiviral, entre los cuales el aciclovir o la Brivudina, en asocio con un glucocortociclide antiinflamatorio;

La DE3706421 describe composiciones farmacéuticas para el tratamiento tópico de herpesvirus que contienen 5-metil-2'-desoxiuridina y urea;

La EP72137 se refiere en particular a derivados de 3-metil-5-halovinil-desoxiurina en el tratamiento de herpes simple o varicela-zoster;

La EP104066, la EP95292, la EP95294 describe derivados de 2'-desoxiuridina para el tratamiento tópico y sistémico de virus;

La GB1601020 reivindica primero la Brivudina, su síntesis y su uso en el tratamiento de herpes simples por vía de diferentes rutas.

En ningún caso la información disponible de las composiciones farmacéuticas conocida es ayuda para

preparar una composición farmacéutica estable que contenga Brivudina para administración tópica.

La Brivudina, de hecho, ha revelado ser particularmente inestable en las condiciones normalmente utilizadas para las preparaciones tópicas. En aquellas condiciones la Brivudina se ha encontrado que sufre una fotodegradación extensiva, lo que reduce la concentración del principio activo, disminuyendo el efecto final del tratamiento y determinando una significativa irritación local que puede desalentar el uso de la composición farmacéutica. La degradación de la Brivudina fue investigada de acuerdo con las guías de ICH (Internacional Conference on Harmonization) CPMP/ICH/279/95. Las muestras no empacadas de Brivudina, las cuales no contienen ningún estabilizador, fueron irradiadas durante 9,6 horas a una intensidad de 49,5 Wh/m² (dosis: 475 Wh/m²). El contenido de Brivudina disminuye desde aproximadamente 100% a aproximadamente 70% después de la irradiación. Al mismo tiempo, las muestras señalan un incremento de impurezas conocidas y desconocidas de aproximadamente 30%.

Un fotoestabilizador adecuado, además de prevenir la degradación de la sustancia activa, debe poseer características importantes, como ausencia de toxicidad en el rango de las concentraciones utilizadas, y ninguna actividad biológica no deseada, bajo costo, propiedades fisicoquímicas adecuadas para el manejo industrial, ninguna interacción química con los otros ingredientes de la formulación.

Muchos fotoestabilizadores se muestran inefectivos para estabilizar la preparación tópica de Brivudina. Adicionalmente, el conocimiento que se deriva de las formulaciones de agentes antivirales similares a la Brivudina, prueban no ser de ayuda para resolver el problema de la fotodegradación de la Brivudina en composiciones farmacéuticas tópicas.

Se ha descubierto de manera sorprendente que el mismo problema se puede resolver utilizando cantidades adecuadas de pigmento del tipo de óxidos de metal.

Estudios de fotoestabilización fueron conducidos encapsulando el ingrediente activo en complejos de

ciclodextrina (por ejemplo complejos α -, β -, γ -ciclodextrina) o agregando diferentes estabilizantes. Los fotoestabilizantes conocidos como antioxidantes (propilgalato, ácido alfa-lipónico), los filtros UV químicos (por ejemplo octiltriazone) y los pigmentos (dióxido de titanio, óxido de zinc, óxido de hierro amarillo) se utilizaron.

La eficiencia de la fotoestabilización fue sellada mediante la determinación del contenido de Brivudina después de dos horas de irradiación con una lámpara UV (dosis de 1 MED [dosis eritimal mínima, 24,8 Wh/m², luz-A UV] la luz-A UV fue aplicada directamente a la crema sin empaque primario. Entre mayor es el contenido de Brivudina no modificado después de irradiación, mejor es la fotoestabilidad.

Sin el fotoestabilizante el contenido de Brivudina disminuía, después de irradiación, a aproximadamente el 40% de la concentración inicial (el 100% corresponde a una concentración del 5% p/p de Brivudina en la formulación ensayada). La encapsulación de Brivudina en complejos de ciclodextrina, la adición de antioxidantes

(propilgalato, 0,02% p/p) o un filtro químico UV (octal triazona, 5% p/p) dieron como resultado un contenido de Brivudina entre 30% y 60% de la concentración inicial. Mejores resultados podrían ser sorprendentemente obtenidos con pigmentos tales como dióxido de titanio, óxido de hierro u óxido de zinc. El dióxido de titanio a una concentración de 20% p/p ha dado como resultado aproximadamente 85% de Brivudina de contenido final. El pigmento de óxido de hierro amarillo a una concentración del 20% p/p también dio aproximadamente 85% de contenido de Brivudina.

De estos resultados se puede concluir que los fotoestabilizantes tipo de óxido de metal son significativamente más efectivos para la prevención de la fotodegradación de Brivudina.

De acuerdo con esto, el objeto de la invención son las composiciones tópicas de Brivudina estabilizadas con la fotodegradación por medio de pigmentos de tipo óxido de metal. Ejemplos de óxidos de metal adecuados son dióxido de titanio, óxido de hierro y óxido de zinc. Los pigmentos de dióxido de titanio y óxido de hierro son los preferidos. El dióxido de titanio tiene un color blanco,

mientras que el óxido de hierro amarillo conduce a una crema coloreada de amarillo. El óxido de hierro puede ser exitosamente utilizado también como un agente colorante para las cremas blancas que contienen titanio. Tales pigmentos se pueden utilizar solo o en combinación.

Las concentraciones de pigmento capaces de producir un efecto de fotoestabilización pueden variar desde 10 hasta el 50% en peso de la composición, preferiblemente del 15 a 35%, más preferiblemente del 20 al 30% p/p- el contenido de Brivudina usualmente varía desde 0,3 a 8%, preferiblemente desde 0,5 a 5% p/p.

Un ensayo de membrana corioalantoica sobre huevos de gallina (ensayo HET/CAM) se desarrolló para determinar la irritación potencial de la formulación con dióxido de titanio comercial (25% p/p). El ensayo fue llevado a cabo dos horas después de la irradiación con una lámpara UV a 5 MED (124 Wh/m², luz-A UV). La luz-A UV se aplicó directamente a la crema sin empaque primario. En estos ensayos de tolerabilidad, la crema sin el pigmento mostró "moderadamente irritante", mientras que aquella que contenía el pigmento se mostró "ligeramente irritante". Los resultados demuestran sorprendentemente que el

dióxido de titanio no solo incrementa la fotoestabilidad, sino también disminuye la potencial irritación.

De acuerdo con la invención, las composiciones tópicas preferidas están en la forma de cremas O/W o W/O, lipogel, hidrogel, o labial.

En general, las composiciones farmacéuticas que contienen Brivudina para administración tópica se pueden preparar de acuerdo a métodos conocidos, por ejemplo como los descritos en Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Por vía de ejemplo, la crema O/W se puede preparar siguiendo un procedimiento de tres etapas que comprende la emulsificación, adición del pigmento, y la adición del ingrediente activo.

Ejemplos**Ejemplo 1: Crema O/W**

Ingrediente	Cantidad[g] por 100 g
Brivudina	1
Dióxido de titanio	25
Dióxido de aluminio	1,6
Sílice	0,1
Glicerol	0,4
Simeticona	0,5
Aceite de parafina, sublicu.	5
Propilenglicol	15
Vasilinum album	9
Monoestearato de polioxietileno	2
Cetoestearil alcohol	1,5
Ácido cítrico 20%	0,6
4-metilhidroxibenzoato	0,15
Cloruro de benzalconio	0,2
Polidimetilsiloxano	0,2
Agua purificada	ad, 100
Suma	100

Los excipientes que forman la fase aceitosa (aceite de parafina, sublicu., polioxietililenomonoestearato, cetoestearilalcohol, vasilinum album, polidimetilsiloxano, simeticona) son fundidos a una temperatura entre 75° y 80° C. La base de la crema hidrofílica (ácido cítrico 20%, agua purificada, propilenglicol [cantidad parcial], cloruro de benzalkonio, 4-metilhidroxibenzoato) se calientan separadamente a una temperatura entre 75° C y 80° C. Ambas fases se combinan dentro de un recipiente precalentado de un homogenizador farmacéutico. La mezcla es entonces agitada y homogenizada a una temperatura entre 75° C y 80° C y a baja presión. Luego los excipientes de óxido de titanio, óxido de aluminio, glicerol y sílice se agregan a la base de la crema. Esta mezcla se agita y se homogeniza a una temperatura entre 75° C y 80° C y a baja presión. Luego la crema se enfría a temperatura ambiente manteniendo agitación y bajo presión.

La Brivudina se dispersa en propilenglicol (cantidad restante). La dispersión se agrega a la crema. La mezcla se agita y se homogeniza a una temperatura entre 20° C y 30° C y a baja presión.

La crema se almacena protegida de la luz en recipientes cerrados hasta procesamiento adicional.

Ejemplo 2: formulación de labial:

Ingrediente	Cantidad[g] por 100 g
Brivudina	5
Dióxido de titanio	20
Monoestearato de glicerol	10
Éster de glicerol de ácidos grasos C10-C18	20
Propilenglicol	15
Triglicérido de ácido caprílico Triglicérido de ácido capricho	15
Cera alba	4
Éster de glicerol y ácido capricho, isoestearato atípico	11
suma	100

Ejemplo 3: lipogel

Ingrediente	Cantidad[g] por 100 g
Brivudina	5
Perlíquido de parafina	34
Isorppil miristato	25
Sílice	6,25
Monooleato de sorbitán	3
Dióxido de titanio	16,35
Óxido de aluminio	5,125
Dióxido de hierro amarillo	2,1
Óxido de hierro rojo	0,6
Óxido de hierro negro	0,3
Glicerol	2,375
Suma	100

Ejemplo 4: W/O-emulsión:

Ingrediente	Cantidad[g] por 100 g
Brivudina	0,54
Óxido de zinc	10
Dióxido de titanio	10
Subliquido de parafina	15
Propilenglicol	8
Vasilinum album	6
Lanolina	5
Monooleato de sorbitán	3
Cera alba	1,5
Estearato de zinc	1,0
Estearato de magnesio	1,0
4-metilhidroxibenzoato	0,15
Cloruro de benzalconio	0,2
Propilgalato	0,02
Ácido cítrico 20%	0,6
Agua pura	Ad, 100
Suma	100

Ejemplo 6: W/O-emulsión:

Ingrediente	Cantidad[g] por 100 g
Brivudina	5
Dióxido de titanio	22,5
Subliquido de parafina	15
Propilenglicol	10,5
Vasilinum album	6
Lanolina	5
Monooleato de sorbitán	3
Cera alba	1,5
Estearato de zinc	1
Estearato de magnesio	1
4-metilhidroxibenzoato	0,15
Cloruro de benzalconio	0,2
Propilgalato	0,02
Agua purificada	Ad, 100
Suma	100

Ejemplo 7: hidrogel

Ingrediente	Cantidad[g] por 100 g
Brivudina	1
Dióxido de titanio	27
Propilenglicol	15
Sublíquido de parafina	5
Isopropilmiristato	5
Cetil alcohol	3
Monoestearato de polioxietileno	0,8
Hidroxietilcelulosa	0,3
4-metilhidroxibenzoato	0,15
Cloruro de benzalconio	0,2
Ácido cítrico	q, s,
Agua purificada	ad, 100
Suma	10

Ejemplo 8: lipogel:

Ingrediente	Cantidad[g] por 100 g
Brivudina	2
Óxido de hierro amarillo	0,75
Óxido de hierro rojo	0,15
Óxido de hierro negro	0,1
Miristato de isopropilo	24
Dióxido de titanio	15
Sublíquido de parafina	15
Propilenglicol	15
Vasilinum album	12
Óxido de zinc	5
Sílice	5
Trioleato de sorbitán	3
Cera alba	3
Sum	100

Ejemplo 9: O/W crema:

Ingrediente	Cantidad[g] por 100 g
Brivudina	5
Óxido de zinc	10
Dióxido de titanio	10
Óxido de aluminio	0,6
Sílice	0,032
Glicerol	0,1
Óxido de hierro amarillo	2,6
Óxido de hierro rojo	1
Óxido de hierro negro	0,4
Propilenglicol	20
Vaselinum album	10
Aceite de parafina, subliq.	6
Monoestearato de polioxietileno	3
Alcohol cetoestearilo	2
Ácido cítrico 20%	0,6
Polidimetilsiloxano	0,5
Agua purificada	ad, 100
Suma	100

Ejemplo 10: O/W crema:

Ingrediente	Cantidad[g] por 100 g
Brivudina	2
Dióxido de titanio	21,27
Óxido de aluminio	1,38
Sílice	0,07
Glicerol	0,28
Óxido de hierro amarillo	1,4
Óxido de hierro rojo	0,4
Óxido de hierro negro	0,2
Propilenglicol	20
Vasilinum album	9
Aceite de parafina, subliq	5
Monoestearato de polioxietileno	3
Alcohol cetoestearilo	2
Ácido cítrico 20%	0,8
Polidimetilsiloxano	0,3
Agua purificada	ad, 100
Suma	100

Los excipientes que forman la fase aceitosa (aceite de parafina, subliq., polioxietilenomonoestearato, alcoholcetoestearil, vasinil album, polidimetilsiloxano) se funden a una temperatura entre 75° C y 80° C. la base de la crema hidrofílica (ácido cítrico 20%, agua purificada, propilenglicol[cantidad parcial]) se calienta separadamente a una temperatura entre 75° C y 80° C. se combinan dentro de un recipiente precalentado y formador farmacéutico. La mezcla se agita entonces y se homogeniza a una temperatura entre 75° C y 80° C y a una baja presión. Luego los excipientes dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de aluminio, glicerol y sílice se agregan a la base de la crema. La mezcla se agita y se homogeniza a una temperatura entre 75° C y 80° C y a baja presión. Luego la crema se enfría a una temperatura ambiente manteniendo la agitación y la baja presión.

La Brivudina se dispersa en propilenglicol (cantidad restante). Esta dispersión se agrega a la crema. La mezcla se agita y se homogeniza a una temperatura entre 20° C y 30° C y a baja presión.

La crema se almacena protegida de luz en recipientes cercanos hasta procesamiento adicional.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica estabilizada que contiene Brivudina ((E)-5-(2-bromovinil)-2'-deoxiuridina) como la sustancia activa y uno o más pigmentos de óxido de metal en una concentración de 10% a 50% p/p, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicación 1 en donde las concentraciones de óxido de metal van del 15% al 35% p/p.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 2 en donde dicha concentración va de 20% a 30% p/p.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el pigmento se

selecciona del grupo que consiste de dióxido de titanio, óxido de hierro, óxido de zinc.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 4, en donde el óxido de hierro es amarillo, rojo o negro.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 4-5 donde el pigmento es dióxido de titanio u óxido de hierro amarillo.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene 0,3-8% p/p de Brivudina.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 7, que contiene 0,5-5% p/p de Brivudina.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones

precedentes la cual está en la forma de (O/W o W/O), labial, lipogel, hidrogel.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 9, la cual se selecciona del grupo que consiste de:

- i) crema O/W que contiene Brivudina 1%, dióxido de titanio 25%, óxido de aluminio 1,6%, sílice 0,1%, glicerol 0,4%, simeticona 0,5%, ácido estérico 1,9%, propilenglicol 15%, Vasilulinum album 9%, polioxietilenemonoestearato 2%, alcohol cetosteárido 1,5%, ácido cítrico (20%) 0,6%, 4-metilhidroxibenzoato 0,15%, cloruro de benzalconio 0,2%, polidimetilsiloxano 0,2%, agua ad. 100%.
- ii) Formulación de labial que contiene Brivudina 5%, dióxido de titanio 20%, monoestearato de glicerol 10%, éster de glicerol de ácidos grasos C10-C18 20%, propilenglicol 20%, triglicérido de ácido caprílico, triglicérido de ácido

- capricho 15%, cera alba 4%, éster de diglicerol y ácido caprílico, cáprico, isoestearato, atípico 11%
- iii) Lipogel que contiene Brivudina 5%, perlíquido de parafina 34%, miristato de isopropilo 25%, sílice 6,25%, Monooleato de sorbitán 3%, dióxido de titanio 16,25%, óxido de aluminio 5,125%, óxido de hierro amarillo 2,1%, óxido de hierro rojo 0,6%, óxido de hierro negro, 0,3%, glicerol 2,375%
- iv) Emulsión de W/O que contiene Brivudina 0,5%, óxido de zinc 10%, dióxido de titanio 10%, sublíquido de parafina 15%, propilenglicol 8%, Vasilinum album 6%, Lanolina 5%, monooleato de sorbitán 3%, cera alba 1,5%, estearato de zinc 1,0%, estearato de magnesio 1,0%, 4-metilhidroxibenzoato 0,5%, cloruro de benzalconio 0,2%, propil galato 0,02%, ácido cítrico (20%) 0,6%, agua ad. 100%
- v) Hidrogel que contiene Brivudina 5%, dióxido de titanio 21,25%, óxido de aluminio 1,25%, sílice 0,125% glicerol

2,375% óxido de hierro amarillo 3,25%,
óxido de hierro rojo 1,25%, óxido de
hierro negro 0,5%, propilenglicol 20%,
sublíquido de parafina 5%, isopropil
miristato 5%, cetil alcohol 3%,
monoestearato de polioxietileno 0,8%,
hidroxietilcelulosa 0,3%, ácido cítrico
q.s., agua ad. 100%

vi) Emulsión W/O que contiene Brivudina 5%,
dióxido de titanio 22,5%, sublíquido de
parafina 15%, propilenglicol 10,5%,
vasilinum album 6%, lanolina 5%,
monooleato de sorbitán 3%, cera alba
1,5%, estearato de zinc 1%, estearato
de magnesio 1%, 4-metilhidroxibenzoato
0,15%, cloruro de benzalconio 0,2%,
propilgalato 0,02%, agua ad. 100%

vii) Hidrogel que contiene Brivudina 1%,
dióxido de titanio 27%, propilenglicol
15%, sublíquido de parafina 5%,
isopropil miristato 5%, alcohol cetilo
3%, polioxi-etilenemonoestearato 0,8%,
hidroxietilcelulosa 0,3%, 4-
metilhidroxi-benzoato 0,15%, cloruro de

benzalconio 0,2%, ácido cítrico q.s.,
agua ad 100%

viii) Lipogel que contiene Brivudina 2%,
óxido de hierro amarillo, 0,75%, óxido
de hierro rojo 0,15%, óxido de hierro
negro 0,1%, isopropilmiristato 24%,
dióxido de titanio 15%, sublíquido de
parafina 15%, propilenglicol 15%,
Vasilin album 12%, óxido de zinc 5%,
sílice 5%, trioleato de sorbitán 3%,
cera alba 35

ix) Crema O/W que contiene Brivudina 5%,
óxido de zinc 10%, dióxido de titanio
10%, óxido de aluminio 0,6%, sílice
0,032, glicerol 0,1%, óxido de hierro
amarillo 2,6%, óxido de hierro rojo 1%,
óxido de hierro negro 0,4%,
propilenglicol 20%, vasilin album 10%,
aceite de parafina, sublic 6%,
monoestearato de polioxietileno 3%,
alcohol cetoestearilo 2%, ácido cítrico
(20%) 0,6%, polidimetilsiloxano 0,5%,
agua ad. 100

x) Crema O/W que contiene Brivudina 2%, dióxido de titanio 21,72%, óxido de aluminio 1,38%, sílice 0,07%, glicerol 0,28%, óxido de hierro amarillo 1,4%, óxido de hierro rojo 0,4%, óxido de hierro negro 0,2%, propilenglicol 20%, vasilinum album 9%, Aceite de parafina, sublimado 5%, monoestearato de polioxietileno 3%, cetostearylalcohol 2%, ácido cítrico (20%) 0,8%, polidimetilsiloxano 0,3%, agua ad. 100%.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedente, para el tratamiento tópico de infecciones con virus zoster de varicela y virus de herpes simples tipo 1.

12. El uso de pigmentos de óxido de metal como fotoestabilizadores para formulaciones tópicas de Brivudina.

13. El uso de acuerdo a la reivindicación 12 de uno o más pigmentos seleccionados del grupo que consiste de dióxido de titanio, óxido de hierro, óxido de zinc.

RESUMEN

Se describe el uso de pigmentos de óxido de metal como estabilizadores de fotodegradación en composiciones tópicas que contienen BRIVUDINA.

P- 496

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 July 2002 (25.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/056913 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 47/00

Stefano [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT). STUBINSKI, Bettina [DE/DE]; Glienicke-Weg 125-127, 12489 Berlin (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP02/00163

(22) International Filing Date: 10 January 2002 (10.01.2002)

(74) Agents: BANFI, Paolo et al.; Bianchini Bracco Minoja S.r.l., Via Rossini, 8, I-20122 Milano (IT).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01100968.5 17 January 2001 (17.01.2001) EP

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicants (*for all designated States except US*):
BERLIN-CHEMIE AG [DE/DE]; Glienicke-Weg 125-127, 12489 Berlin (DE). MENARINI RICERCHE S.p.A. [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): GEHLERT, Ulrike [DE/DE]; Glienicke-Weg 125-127, 12489 Berlin (DE). GRÖGER, Karsten [DE/DE]; Glienicke-Weg 125-127, 12489 Berlin (DE). SCHMITZ, Reinhard [DE/DE]; Glienicke-Weg 125-127, 12489 Berlin (DE). SCHRADER, Karl-Heinz [DE/DE]; Glienicke-Weg 125-127, 12489 Berlin (DE). SCHRADER, Andreas [DE/DE]; Glienicke-Weg 125-127, 12489 Berlin (DE). WISMANN, Marc [DE/DE]; Glienicke-Weg 125-127, 12489 Berlin (DE). MAGGI, Carlo, Alberto [IT/IT]; Via Tito Speri, 10, I-00040 Pomezia (IT). MANZINI,

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: STABILIZED BRIVUDINE TOPICAL FORMULATIONS

(57) Abstract: There is disclosed the use of metal-oxides pigments as photodegradation stabilizers in topical compositions containing brivudine.

WO 02/056913 A2

µg/ml (acyclovir), and 0.91 µg/ml (penciclovir)] (Andrei G., Snoeck R., Reymen D. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*; 14; 318-319; 1995).

Furthermore, brivudine is a potent inhibitor of HSV-1 replication with a superior *in vitro* efficacy compared to acyclovir and penciclovir: in a panel of 23 clinical HSV-1 strains, brivudine proved to be almost twice as effective as acyclovir [mean IC₅₀: 0.52 µg/ml (brivudine) vs. 0.92 µg/ml (acyclovir)] (Andrei G., Snoeck R., Goubau P. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*; 11; 143-151; 1992). In two similar assays in a panel of 20 clinical isolates penciclovir showed a mean IC₅₀ of 0.6 µg/ml and 0.8 µg/ml (Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B. *Antimicrob. Agents Chemother.*; 36; 2037-2038; 1992).

Earlier investigations predominantly in HSV-1 laboratory strains demonstrate an even lower IC₅₀ of brivudine between 0.004 µg/ml and 0.2 µg/ml (depending on the viral strain and the cell system) (De Clercq E., Descamps J., Verhelst G., *J. Infect. Dis.*; 141; 563-574; 1980; De Clercq E., *Antimicrob. Agents Chemother.*; 21; 661-663; 1982).

Several patents teach how to prepare a pharmaceutical composition containing an antiviral agent:

GB1,523,865 describes several examples of pharmaceutical compositions useful for administering acyclovir via different routes of administrations: oral, parenteral, ocular or topical route;

EP44543 refers in particular to the cutaneous route of administration and describes several acyclovir formulations suitable for skin application as aqueous creams or in particular oil/water emulsions;

EP948332 discloses pharmaceutical compositions suitable for administration by means of a topical applicator containing acyclovir alone or with vitamin A for the treatment of herpes labialis;

EP809498 discloses pharmaceutical compositions containing an antiviral agent, among which acyclovir or Brivudine, in association with an anti-inflammatory

STABILIZED BRIVUDINE TOPICAL FORMULATIONS

The present invention refers to stabilized pharmaceutical compositions containing the antiviral Brivudine and their use in the topical treatment of herpesvirus infections. Herpesvirus infections in human can be caused by different herpesviruses, the most common being herpes simplex virus and varicella-zoster virus. There are also many animal herpesviruses.

Herpes simplex virus type 1 causes mucocutaneous infections of the oral cavity which may lead to latent virus persistence and recurrent episodes of herpes labialis (cold sores). Although most herpes labialis episodes are mild, they often cause psychological distress as well as physical discomfort and may be disfiguring in severe cases. As herpes labialis also poses the risk of transmission, there is a need for an effective antiviral treatment of this ailment.

There are a number of antiviral agents, such as acyclovir, famciclovir, penciclovir, brivudine etc., which are active in the treatments of human herpesviruses infections. When localised manifestations of the viral infections occur, a topical treatment may be preferred.

The most active antiviral agents i.e. acyclovir, penciclovir, famciclovir, brivudine etc, all show similar chemical characteristics; in fact their structures resemble that of the purine and pyrimidine bases which constitute the nucleic acids. The antiviral activity of these nucleoside analogues is based on the inhibition of viral DNA synthesis. They are phosphorylated in the infected cell by virus encoded enzymes and they either are inserted as "false blocks" into viral DNA or inhibit the viral DNA directly.

Brivudine, (E) -5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine, is a potent antiviral agent for the treatment of varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex type 1 virus (HSV-1) infections. Its *in vitro* efficacy against VZV is superior to both acyclovir and penciclovir [mean IC₅₀ in 13 clinical VZV strains: 0.001 µg/ml (brivudine), 0.2

glucocorticoid;

DE3706421 discloses pharmaceutical compositions for the topical treatment of herpesvirus containing 5-ethyl-2'-deoxyuridine and urea;

EP72137 refers in particular to derivatives of 3-methyl-5-halovinyl-deoxyurine
5 in the treatment of herpes simplex or varicella-zoster;

EP104066, EP95292, EP95294 disclose derivatives of 2'-deoxyuridine for the topical and systemic treatment of viruses;

GB1601020 first claims brivudine, its synthesis and its use in the treatment of herpes simplex via different routes.

10 In no case the information available from known pharmaceutical compositions is helpful for preparing stable pharmaceutical composition containing brivudine for topical administration.

Brivudine, in fact, has revealed particularly unstable in the conditions normally used for topical preparations. In those conditions brivudine was found to undergo
15 an extensive photodegradation, which reduces the concentration of the active principle, decreasing the ultimate effect of the treatment and determining a significant local irritation that can discourage from using the pharmaceutical composition. The degradation of brivudine was investigated according to the ICH (International Conference on Harmonization) guideline CPMP/ICH/279/95.
20 Unpacked samples of brivudine, which do not contain any stabilizer, were irradiated for 9.6 hours at an intensity of 49.5 W/m^2 (dose: 475 Wh/m^2). The brivudine content decreases from about 100% to about 70% after irradiation. At the same time the samples show an increase of known and unknown impurities of about 30%.

25 A suitable photo-stabilizer, in addition to preventing the degradation of the active substance, should possess important characteristics, like absence of toxicity in the range of concentrations used, no undesired biological activities, low cost, physico-chemical properties suitable for industrial handling, no chemical

interaction with the other ingredients of the formulation.

Many photo-stabilisers showed ineffective in stabilising topical preparation of brivudine. Furthermore, the knowledge deriving from formulations of antiviral agents similar to brivudine, proved of no help in solving the problem of photodegradation of brivudine in topical pharmaceutical compositions.

It has been surprisingly discovered that the same problem can be solved using suitable amounts of pigments of the metal-oxides type.

Studies of photo-stabilization were conducted encapsulating the active ingredient in cyclodextrin-complexes (e.g. α -, β -, γ -cyclodextrin-complexes) or adding different stabilizers. Known photo-stabilizers like anti-oxidants (e.g. propylgallate, alfa-liponic acid), chemical UV-filters (e.g. octyl triazone) and pigments (titanium dioxide, zinc oxid, iron oxid yellow) were used.

The efficiency of photo-stabilization was tested by determination of the content of brivudine after 2 hours of irradiation with UV-lamp (dose of 1 MED [Minimal Erythimal dose, 24.8 Wh/m², UVA-light]. UVA-light was applied directly to the cream without primary packaging. The higher the content of unchanged brivudine after irradiation, the better the photo-stability.

Without photo-stabilizer the brivudine content decreased, after irradiation, to about 40% of the initial concentration (100% corresponds to a concentration of 5% w/w of brivudine in the tested formulation). Encapsulation of brivudine in cyclodextrin-complexes, the addition of anti-oxidants (propylgallate, 0.02% w/w) or chemical UV-filter (octyl triazone, 5% w/w) resulted in a brivudine content between 30% and 60% of the initial concentration. Better results could be surprisingly obtained with pigments such as titanium dioxide, iron oxide or zinc oxide. Titanium dioxide at a concentration of 20% w/w has resulted in about 85% brivudine final content. The pigment iron oxide yellow at a concentration 20% w/w also gave about 85% brivudine content.

From these results it can be concluded that photo-stabilizers of the metal-oxide

type are significantly more effective in preventing brivudine photodegradation.

Accordingly, object of the invention are brivudine topical compositions stabilized against photo-degradation by means of pigments of the metal-oxide type. Examples of suitable metal oxides are titanium dioxide, iron oxide and zinc oxide. The pigments titanium dioxide and iron oxide are preferred. Titanium dioxide has a white colour, while iron oxide yellow leads to a yellow coloured cream. Iron oxide can be successfully used also as a colouring agent for the titanium-containing white creams. Such pigments may be used alone or in combination.

Pigment concentrations able to produce an effect of photo-stabilization can vary from 10 to 50% by weight of the composition, preferably from 15 to 35%, more preferably from 20 to 30% w/w. The content of brivudine usually ranges from 0.3 to 8%, preferably from 0.5 to 5%w/w.

A chorioallantoic membrane test on hen's eggs (HET/CAM test) was performed to determine the irritation potential of a formulation with commercial titanium dioxide (25 % w/w). The test was carried out after two hours of irradiation with an UV-lamp at 5 MED (124 Wh/m², UVA-light). UVA-light was applied directly to the cream without primary packaging. In these tolerability tests, the cream without the pigment scored "moderately irritant", whereas that containing the pigment scored "slightly irritant". The results surprisingly demonstrate that titanium dioxide not only increases photo-stability, but also decreases the irritation potential.

According to the invention, preferred topical compositions are in form of O/W or W/O creams, lipogel, hydrogel or lipstick.

In general, pharmaceutical compositions containing brivudine for topical administration can be prepared according to known methods, for example as described in Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). By way of example, the O/W cream can be prepared following a three steps procedure which comprises emulsification, addition of the pigment, and addition of the active ingredient.

Examples:

Example 1: O/W cream:

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	1
Titanium dioxide	25
Aluminium oxide	1.6
Silica	0.1
Glycerol	0.4
Simethicone	0.5
Paraffin oil, subliqu.	5
Propylene glycol	15
Vasilinum album	9
Polyoxyethylene-monostearate	2
Cetostearyl alcohol	1.5
Citric acid 20 %	0.6
4-Methylhydroxybenzoate	0.15
Benzalkonium chloride	0.2
Polydimethylsiloxane	0.2
Purified water	ad. 100
Sum	100

5 The excipients forming the oil phase (paraffin oil, subliqu., polyoxy-
ethylenemonostearate, cetostearyl alcohol, vasilinum album, polydimethylsiloxane,
simethicone) are molten at a temperature between 75 °C and 80 °C. The
hydrophilic cream base (citric acid 20 %, purified water, propylene glycol [partial
amount], benzalkonium chloride, 4-methylhydroxybenzoate) is heated separately to
10 a temperature between 75 °C and 80 °C. Both phases are combined within a
preheated container of a pharmaceutical homogenizer. The mixture is then stirred

and homogenized at a temperature between 75 °C and 80 °C and at low pressure. Then the excipients titanium dioxide, aluminium oxide, glycerol and silica are added to the cream base. This blend is stirred and homogenized at a temperature between 75 °C and 80 °C and low pressure. Then the cream is cooled down to room temperature maintaining stirring and low pressure.

Brivudine is dispersed in propylene glycol (remaining amount). This dispersion is added to the cream. The blend is stirred and homogenized at a temperature between 20 °C and 30 °C and at low pressure.

The cream is stored protected from light in closed containers until further processing.

Example 2: lipstick formulation:

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	5
Titanium dioxide	20
Glycerol monostearate	10
Glycerol ester of fatty acids C10-C18	20
Propylene glycol	15
Caprylic acid triglycerid Capric acid triglycerid	15
Cera alba	4
Ester of diglycerol and caprylic-, capric-, isostearate-, adipic acid	11
Sum	100

Example 3: lipogel

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	5
Paraffinum perliquidum	34
Isopropyl myristate	25
Silica	6.25
Sorbitan Monooleate	3
Titanium dioxide	16.25
Aluminum oxide	5.125
Iron oxide yellow	2.1
Iron oxide red	0.6
Iron oxide black	0.3
Glycerol	2.375
Sum	100

Example 4: W/O-emulsion:

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	0.5
Zink oxide	10
Titanium dioxide	10
Paraffinum subliquidum	15
Propylene glycol	8
Vaselinum album	6
Lanolin	5
Sorbitan monooleate	3
Cera alba	1.5
Zinc stearate	1.0
Magnesium stearate	1.0
4-Methylhydroxybenzoate	0.15
Benzalkonium chloride	0.2
Propyl gallate	0.02
Citric acid 20 %	0.6
Purified water	ad. 100
Sum	100

Example 5: hydrogel:

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	5
Titanium dioxide	21.25
Aluminum oxide	1.25
Silica	0.125
Glycerol	2.375
Iron oxide yellow	3.25
Iron oxide red	1.25
Iron oxide black	0.5
Propylene glycol	20
Paraffinum subliquidum	5
Isopropyl myristate	5
Cetyl alcohol	3
Polyoxyethylene- monostearate	0.8
Hydroxyethylcellulose	0.3
Citric acid	q. s.
Purified water	ad.100
Sum	100

Example 6: W/O-emulsion:

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	5
Titanium dioxide	22.5
Paraffinum subliquidum	15
Propylene glycol	10.5
Vasilinum album	6
Lanolin	5
Sorbitan monooleate	3
Cera alba	1.5
Zinc stearate	1
Magnesium stearate	1
4-Methylhydroxybenzoate	0.15
Benzalkonium chloride	0.2
Propyl gallate	0.02
Purified water	ad.100
Sum	100

Example 7: hydrogel:

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	1
Titanium dioxide	27
Propylene glycol	15
Paraffinum subliquidum	5
Isopropyl myristate	5
Cetyl alcohol	3
Polyoxyethylene- monostearate	0.8
Hydroxyethylcellulose	0.3
4-Methylhydroxybenzoate	0.15
Benzalkonium chloride	0.2
Citric acid	q.s.
Purified water	ad.100
Sum	100

Example 8: lipogel:

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	2
Iron oxide yellow	0.75
Iron oxide red	0.15
Iron oxide black	0.1
Isopropyl myristate	24
Titanium dioxide	15
Paraffinum subliquidum	15
Propylene glycol	15
Vasilinum album	12
Zinc oxide	5
Silica	5
Sorbitan trioleate	3
Cera alba	3
Sum	100

Example 9: O/W cream:

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	5
Zinc oxide	10
Titanium dioxide	10
Aluminium oxide	0.6
Silica	0.032
Glycerol	0.1
Iron oxide yellow	2.6
Iron oxide red	1
Iron oxide black	0.4
Propylene glycol	20
Vaselinum album	10
Paraffin oil, subliqu.	6
Polyoxyethylene- monostearate	3
Cetostearyl alcohol	2
Citric acid 20 %	0.6
Polydimethylsiloxane	0.5
Purified water	ad. 100
Sum	100

Example 10: O/W cream:

Ingredient	Quantity [g] per 100 g
Brivudine	2
Titanium dioxide	21.27
Aluminium oxide	1.38
Silica	0.07
Glycerol	0.28
Iron oxide yellow	1.4
Iron oxide red	0.4
Iron oxide black	0.2
Propylene glycol	20
Vaselinum album	9
Paraffin oil, subliqu.	5
Polyoxyethylene- monostearate	3
Cetostearyl alcohol	2
Citric acid 20 %	0.8
Polydimethylsiloxane	0.3
Purified water	ad. 100
Sum	100

The excipients forming the oil phase (paraffin oil, subliqu., polyoxy-
ethylenemonostearate, cetostearyl alcohol, vaselinum album, polydimethylsiloxane)
are molten at a temperature between 75 °C and 80 °C. The hydrophilic cream base
(citric acid 20 %, purified water, propylene glycol [partial amount]) is heated
separately to a temperature between 75 °C and 80 °C. Both phases are combined
within a preheated container of a pharmaceutical homogenizer. The mixture is then
stirred and homogenized at a temperature between 75 °C and 80 °C and at low
pressure. Then the excipients titanium dioxide, iron oxide yellow, iron oxide black,

iron oxide red, aluminium oxide, glycerol and silica are added to the cream base. This blend is stirred and homogenized at a temperature between 75 °C and 80 °C and low pressure. Then the cream is cooled down to room temperature maintaining stirring and low pressure.

- 5 Brivudine is dispersed in propylene glycol (remaining amount). This dispersion is added to the cream. The blend is stirred and homogenized at a temperature between 20 °C and 30°C and at low pressure.

The cream is stored protected from light in closed containers until further processing.

CLAIMS

1. A stabilized topical pharmaceutical composition containing brivudine ((E) -5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine) as the active substance and one or more metal-oxide pigments in a concentration from 10% to 50% w/w, together with pharmaceutically acceptable excipients.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the metal-oxide concentration is from 15% to 35% w/w.
3. A pharmaceutical composition according to claim 2 wherein said concentration is from 20% to 30% w/w.
4. A pharmaceutical composition according to any preceding claims, wherein the pigment is selected from the group consisting of titanium dioxide, iron oxide, zinc oxide.
5. A pharmaceutical composition according to claim 4, wherein the iron oxide is yellow, red or black.
6. A pharmaceutical composition according to claims 4-5, wherein the pigment is titanium dioxide or iron oxide yellow.
7. A pharmaceutical composition according to any preceding claim, containing 0.3-8% w/w brivudine.
8. A pharmaceutical composition according to claim 7, containing 0.5-5% w/w brivudine.
9. A pharmaceutical composition according to any preceding claims which is in the form of (O/W or W/O) cream, lipstick, lipogel, hydrogel.
10. A pharmaceutical composition according to claim 9, which is selected from the group consisting of:
 - i) O/W cream containing Brivudine 1%, Titanium dioxide 25%, Aluminium oxide 1.6%, Silica 0.1%, Glycerol 0.4%, Simethicone 0.5%, Steric acid 1.9%, Propylene glycol 15%, Vaseline album 9%,

Polyoxyethylenemonostearate 2%, Cetostearyl alcohol 1.5%, Citric acid (20%) 0.6%, 4-Methylhydroxybenzoate 0.15%, Benzalkonium chloride 0.2%, Polydimethylsiloxane 0.2%, Water ad. 100%

- 5 ii) lipstick formulation containing Brivudine 5%, Titanium dioxide 20%, Glycerol monostearate 10%, Glycerol ester of fatty acids C10-C18 20%, Propylene glycol 15%, Caprylic acid triglycerid, Capric acid triglycerid 15%, Cera alba 4%, Ester of diglycerol and caprylic-, capric-, isostearate-, adipic acid 11%
- 10 iii) lipogel containing Brivudine 5%, Paraffinum perliquidum 34%, Isopropyl myristate 25%, Silica 6.25%, Sorbitan Monooleate 3%, Titanium dioxide 16.25%, Aluminum oxide 5.125%, Iron oxide yellow 2.1%, Iron oxide red 0.6%, Iron oxide black 0.3%, Glycerol 2.375%
- 15 iv) W/O-emulsion containing Brivudine 0.5%, Zink oxide 10%, Titanium dioxide 10%, Paraffinum subliquidum 15% Propylene glycol 8%, Vasilinum album 6%, Lanolin 5%, Sorbitan monooleate 3%, Cera alba 1.5%, Zinc stearate 1.0%, Magnesium stearate 1.0%, 4-Methylhydroxybenzoate 0.15%, Benzalkonium chloride 0.2%, Propyl gallate 0.02%, Citric acid (20%) 0.6%, Water ad. 100%
- 20 v) hydrogel containing Brivudine 5%, Titanium dioxide 21.25%, Aluminum oxide 1.25%, Silica 0.125%, Glycerol 2.375%, Iron oxide yellow 3.25%, Iron oxide red 1.25%, Iron oxide black 0.5%, Propylene glycol 20%, Paraffinum subliquidum 5%, Isopropyl myristate 5%, Cetyl alcohol 3%, Polyoxyethylenemonostearate 0.8%, Hydroxyethylcellulose 0.3%, Citric acid q. s., Water ad.100%
- 25 vi) W/O-emulsion containing Brivudine 5%, Titanium dioxide 22.5%, Paraffinum subliquidum 15%, Propylene glycol 10.5%, Vasilinum album 6%, Lanolin 5%, Sorbitan monooleate 3%, Cera alba 1.5%, Zinc stearate 1%,

Magnesium stearate 1%, 4-Methylhydroxybenzoate 0.15%,
Benzalkonium chloride 0.2%, Propyl gallate 0.02%, Water ad. 100%

vii) hydrogel containing Brivudine 1%, Titanium dioxide 27%, Propylene glycol
15%, Paraffinum subliquidum 5%, Isopropyl myristate 5%, Cetyl alcohol 3%,
5 Polyoxy-ethylenemonostearate 0.8%, Hydroxyethylcellulose 0.3%, 4-
Methylhydroxy-benzoate 0.15%, Benzalkonium chloride 0.2%, Citric acid q.
s., Water ad.100%

viii) lipogel containing Brivudine 2%, Iron oxide yellow 0.75%, Iron oxide red
0.15%, Iron oxide black 0.1%, Isopropyl myristate 24%, Titanium dioxide
10 15%, Paraffinum subliquidum 15%, Propylene glycol 15%, Vasilinum album
12%, Zinc oxide 5%, Silica 5%, Sorbitan trioleate 3%, Cera alba 3%

ix) O/W cream containing Brivudine 5%, Zinc oxide 10%, Titanium dioxide
10%, Aluminium oxide 0.6%, Silica 0.032, Glycerol 0.1%, Iron oxide yellow
2.6%, Iron oxide red 1%, Iron oxide black 0.4%, Propylene glycol 20%,
15 Vasilinum album 10%, Paraffin oil, subliqu. 6%, Polyoxyethylene-
monostearate 3%, Cetostearyl alcohol 2%, Citric acid (20 %) 0.6%,
Polydimethylsiloxane 0.5%, Water ad. 100

x) O/W cream containing Brivudine 2%, Titanium dioxide 21.27%, Aluminium
oxide 1.38%, Silica 0.07%, Glycerol 0.28%, Iron oxide yellow 1.4%, Iron
20 oxide red 0.4%, Iron oxide black 0.2%, Propylene glycol 20%, Vasilinum
album 9%, Paraffin oil, subliqu. 5%, Polyoxyethylenemonostearate 3%,
Cetostearyl alcohol 2%, Citric acid (20 %) 0.8%, Polydimethylsiloxane 0.3%,
Water ad. 100%

11. A pharmaceutical composition according to any preceding claims, for the
25 topical treatment of varicella zoster virus and herpes simplex type1 virus
infections.

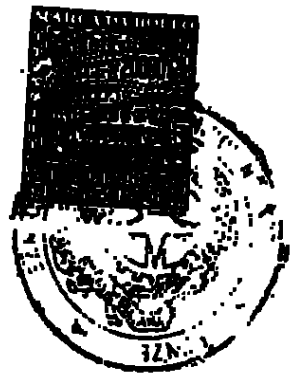
12. The use of metal-oxide pigments as photo-stabilizer for brivudine topical
formulations.

13. The use according to claim 12 of one or more pigments selected from the group consisting of titanium dioxide, iron oxide, zinc oxide.

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aéreo 92397
Santafé de Bogotá, Colombia



PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

MENARINI RICERCHE S.P.A.
una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

VIA TITO SPERI, 10 - POMEZIA, ITALIA

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, de policía; en acciones o juicios promovidos por el mandante o en contra el (ella).

5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistír, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.

6) Ratificar o no la agencia oficiosa.

7) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en

a los

días de

de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

MENARINI RICERCHE S.p.A.

an organization existing under the laws of Italia

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Tito Speri, 10 - POMEZIA, Italia

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, Identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, Identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, vegetal varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewal, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.

3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewal or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

4) To exercise actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative trials; the actions for writ mandamus, injunctions, actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.

5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted as in process of granting, admit the facts of the case.

6) To ratify or not the officious agency.

7) I (we) hereby appoint the above mentioned persons with powers to receive notifications and to designate substitutes, extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this

day of



Firma / signature



CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
firmó en su presencia el documento que antecede. Conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los países, el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acreditan tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. DR. CARLO ALBERTO MAGGI
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in VIA SETTE SANTI N. 3 FLORENCE ITALY
set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

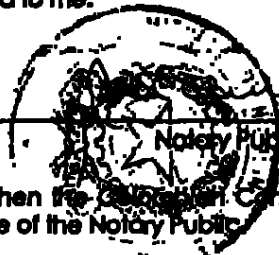
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of PRESIDENT

of the juridical person MENARINI RICERCHE SPA

4. The mentioned juridical person with place of business in ROMA VIA TITO SPERIN. 10 is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.



NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing these circumstances were exhibited to him.

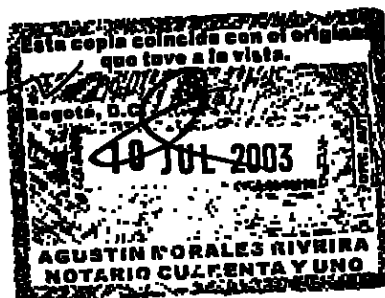
Repertorio 44840

Certifico io sottoscritto dottor Michele Santoro notaio in Firenze iscritto al Collegio dei Distretti Notarili Riuniti di Firenze, Pistoia e Prato che la firma che precede è stata apposta da:

- Dott. CARLO ALBERTO MAGGI, nato a Forte dei Marmi il 13 febbraio 1963 residente in Firenze via Michelazzi n. 43 Presidente del Consiglio di Amministrazione della società "MENARINI RICERCHE SPA" con sede in Pomezia via Tito Sperì n. 10 comparente, cittadino italiano, della cui identità personale, qualifica e poteri, io notaio sono certo il quale prima di firmare ha rinunciato con il mio consenso alla assistenza dei testimoni

Firenze, due febbraio duemila

(2.2.2000)



REGISTRATO A FIRENZE (Atti Civili)

il 3/2/2000 al N° Serie 2 A
 Fante L. 252.000 (Duecentocinquantaquemila)

IL DIRETTORE
 (Dr. Oliviero Novelli)





CLARKE, MODET & CO, COLOMBIA LTDA
POPRIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aereo 92397
Santafé de Bogotá
Colombia

PROCURA

Io (noi) sottoscritto(i)

Legale(i) Rappresentante(i) di **MENARINI RICERCHE S.p.A.**

una società esistente secondo le leggi di Italia

e per la presente attuazione della sua attività commerciale avente sede in **Via Tito Speri, 10, - POMEZIA, Italia**

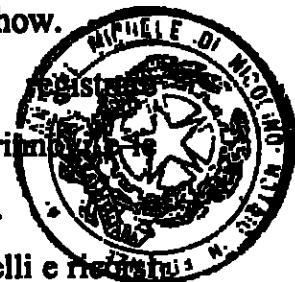
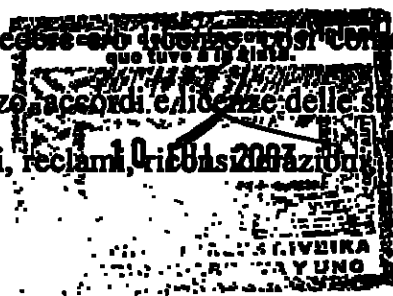
con il presente do/diamo PROCURA a **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, carta d'identità NO. 41.654.882 tp. 20824 di Bogotá e **CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ** tp. 36448, carta d'identità NO. 40.017.374 di Tunja, residente a Santa Fé di Bogotá, Colombia, per agire nei termini della loro nomina per conto della concedente davanti a qualsiasi ente, autorità, e/o persona giuridica o fisica, in particolare davanti a tribunali arbitrali amministrativi, amministrativo-contenziosi, giuridici e/o qualsiasi altro per tutte le questione che riguardano quanto segue:

1) Depositare domande, occuparsi della prosecuzione, ottenere e/o registrare qualsiasi forma di proprietà industriale, quali brevetti di invenzione, modelli di utilità; disegni; varietà vegetali, marchi, slogans, nomi commerciali ed emblemi e appellativi originari, così come i rinnovi, le estensioni, le cessioni, i cambi di nome e/o domicilio, accordi e licenze degli stessi.

2) Depositare domande, occuparsi della prosecuzione, ottenere e/o registrare diritti d'autore di qualsiasi tipo così come la protezione di segreti industriali e know-how.

3) Depositare domande, occuparsi della prosecuzione, ottenere e/o registrare autorizzazioni sanitarie, autorizzazioni a procedere e/o laboratori così come i rinnovi, le estensioni, cessioni, cambi di nome e/o indirizzo, accordi e licenze delle stesse.

4) Intentare cause di opposizione, osservazioni, reclami, ricorsi, considerazioni, appelli e ricorsi.



Handwritten signature or initials.

legali, cancellazioni, nullità, protezione per il consumatore, concessione di licenze, protezione di segreti commerciali e altre azioni relative ai diritti derivati dalle questioni di cui sopra e contro la concorrenza sleale, azioni risultanti dall'ottenimento e sfruttamento di licenze, azioni per il risarcimento danni. Possono inoltre intervenire o partecipare in processi civili, commerciali, criminali o contenziosi-amministrativi; azioni di ingiunzione, azioni di polizia; in azioni, vertenze o cause istituite dal concedente contro di lui

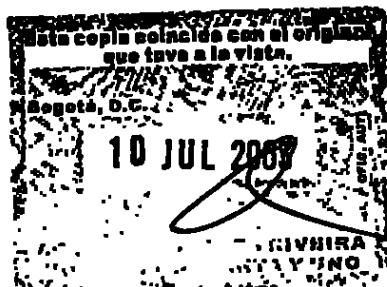
5) Per effetto del presente mandato, i mandatari di cui sopra hanno il potere di: conciliare, cancellare, comporre, sottoporre all'arbitrato, ritirare e ricevere e prendere possesso dell'oggetto della vertenza e trasferire o rinunciare ai diritti concessi o in via di concessione, ammettere i fatti della causa.

6) Ratificare o meno l'agenzia d'ufficio

con il presente Io (noi) concedo(iamo) ai summenzionati agenti di ricevere notifiche e nominare agenti giudiziari e stragiudiziali, sostituire la presente procura e revocare dette sostituzioni.

Concesso e firmato a

il giorno di



[Handwritten signature]

CERTIFICAZIONE NOTARILE (nel caso il richiedente sia una società)

(procure concesse in: El Salvador, Messico, USA e Venezuela)

Questo giorno di

Io sottoscritto pubblico notaio con il presente certifico che

1. Nome della persona che firma la procura _____, è di età legale e domiciliato a, ha posto la sua mano sul documento che precede.
2. Il concedente è a lui personalmente noto, egli/ella ha il titolo per firmare detto documento.
3. Il concedente ha firmato il documento che precede in qualità di _____, della persona giuridica _____.
4. La suddetta persona giuridica con sede di lavoro in _____ è debitamente organizzata, ha effettiva esistenza legale e gli scopi per cui viene concessa procura rientrano nell'oggetto sociale della compagnia.
5. Il concedente ha infatti la capacità a cui si fa riferimento e egli/ella è rappresentante legale e egli/ella ha il potere di concedere la presente procura.
6. Ho basato le certificazioni di cui ai punti 3, 4 e 5 sui documenti autentici che sono stati a me prodotti per detto fine.

Pubblico Notaio

Nota: il console colombiano deve poi legalizzare la firma del notaio.

CERTIFICAZIONE NOTARILE (nel caso in cui il richiedente sia persona fisica)

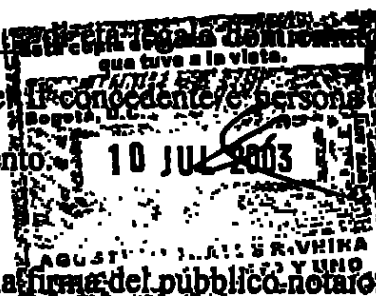
Il giorno di

il sottoscritto: Pubblico Notaio certifica che:

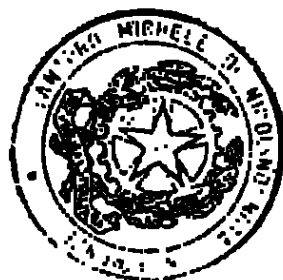
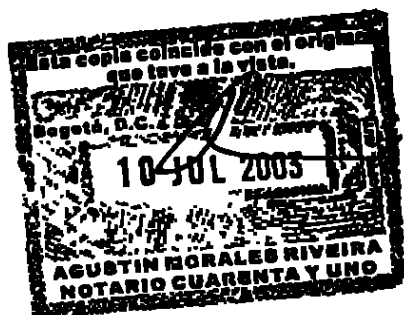
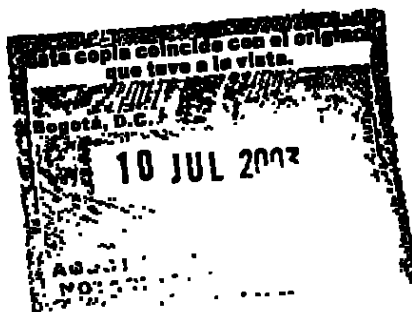
Nome della persona che firma la procura _____, è di età legale e domiciliato a _____ ha firmato in sua presenza il documento che precede. Il concedente è persona a lui nota e egli/ella ha capacità legale di firmare detto documento.

Pubblico Notaio

Nota: Il console colombiano dovrà poi legalizzare la firma del pubblico notaio.



Per tutti gli altri paesi il console colombiano o la persona davanti alla quale è stata concessa (la procura) deve emettere un certificato in cui si dichiara 1) che la società esiste legalmente 2) che l'oggetto sociale della società è effettivamente messo in atto 3) che la persona o le persone che concedono la presente procura sono autorizzate a farlo. Il console attesterà anche che i documenti comprovanti tali circostanze sono stati a lui mostrati.



Il Traduttore
Liliana Notti

TRIBUNALE DI FIRENZE

EROW 39500

Oggi, 1/2/2000

Nella Cancelleria del Tribunale suddetto, avanti il Cancelliere sottoscritto, è personalmente comparso la Sig.ra Liliana Nesti, nata a Torre Annunziata (NA), il 6 maggio 1962, residente in Firenze, Borgo San Frediano n° 45, la quale presenta il lavoro che precede, dichiarando di confermarlo e di ratificarlo in ogni sua parte e di volerlo asseverare mediante giuramento.

Ammonito a norma di legge, il richiedente giura, ripetendo la formula:

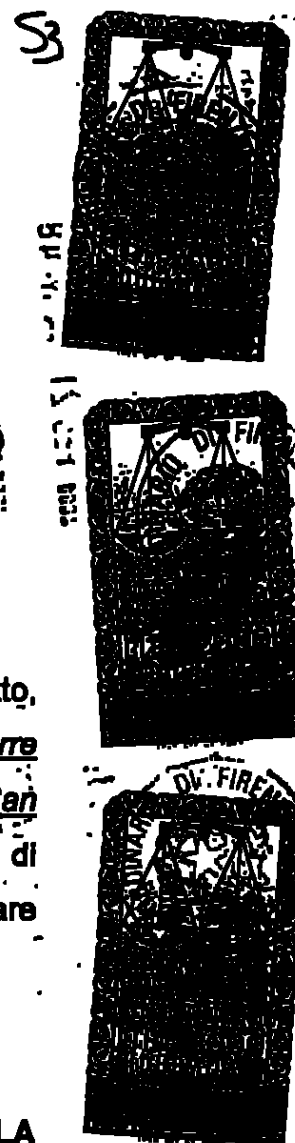
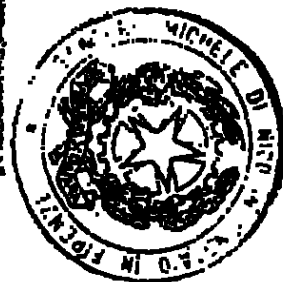
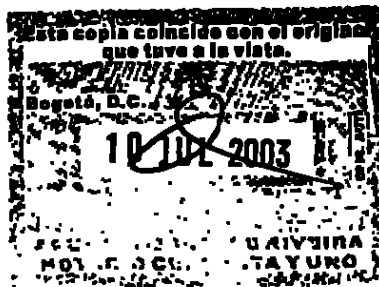
"GIURO DI AVERE BENE E FEDELMENTE PROCEDUTO NELLA FUNZIONE COMMESSAMI E DI NON AVERE AVUTO ALTRO SCOPO CHE QUELLO DI FAR CONOSCERE AI GIUDICI LA VERITA'".

IL CANCELLIERE

[Signature]
D. ANTONIO MONTUORI

IL GIURANTE

Liliana Nesti



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

7000 FEB 21 10:01:00

EFE DE LEGALIZACIONES
STATE OF BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Carlos

123114

CUYA FIRMA APARECE EN EL
PRESENTE DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE: J 4 15 =
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO: J 4 15 =



IL PROCURATORE DELLA REPUBBLICA
Dr. *Angela Pizzi sost.*

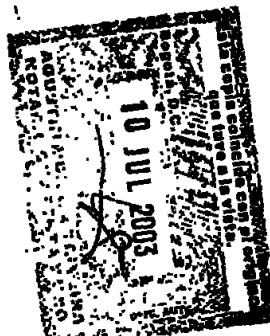
10 FEB. 2000

N° 361

EL CONSULADO DE COLOMBIA
EN ROMA-ITALIA

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este
documento es similar a la REGISTRADA
aquí por FUSELM PIZZI-
PROC. FIRENZE.

Carlos G. La Rotta
CARLOS G. LA ROTTA LA ROTTA
CONSUL GENERAL



N 318/2000 R1

PROCURA DELLA REPUBBLICA - FIRENZE
Si legalizza la firma del Sig. *Antonio La Rotta*
Dr. Antonio V. Casalegna Tribunale di Grosseto
Firenze, 09.02.2000
IL PROCURATORE DELLA REPUBBLICA

Dr. Firenze

SA

(logo)
CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA LTDA.
PROPIEDAD INDUSTRIAL Y DERECHOS DE AUTOR
Santafé de Bogotá, A. A. 92397
Colombia

PODER

Yo, abajo firmante,

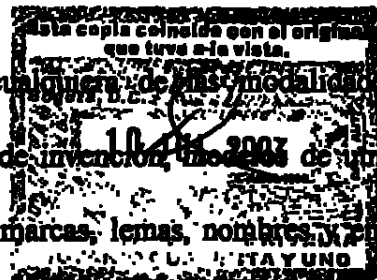
en mi carácter de representante legal de **MENARINI RICERCHE S.p.A.**

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes del Italia

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en Via Tito Speri, 10 –
POMEZIA, Italia

por el presente instrumento confiero poder especial a favor de **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**, con cédula de ciudadanía NO. 41.654.882 de Bogotá y tp. 20824 y **CLAUDIA LUCÍA CARO RAMÍREZ**, con cédula de ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja y tp. 36448, con domicilio en Santa Fe de Bogotá, Colombia para que actuando en su orden en nombre del otorgante le representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

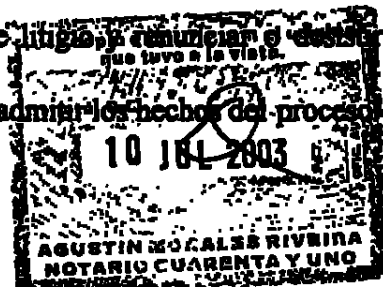
- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y señas



Jeannette Inigrata Melo
Jeannette Inigrata Melo
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 13 DE JUNIO DE 1992

comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones, así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrán intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el mandante o en contra de él.
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 123 MINJUSTICIA 1993

- 7) Así mismo faculto a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

al día de de

(Firma ilegible)
Firma

CERTIFICADO NOTARIAL

(cuando el solicitante es una Sociedad)

(Poderes otorgados en: El Salvador, México, EE.UU.

y Venezuela)

El día de de , el suscrito Notario DA FE de que:

1. Dr. CARLO ALBERTO MAGGI

(nombre de la personas que firmó el poder)

mayor y domiciliada en **VIA SETTE SANTI NO. 3, FLORENCIA, ITALIA**

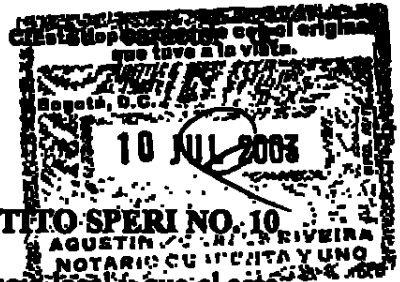
firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce a la otorgante y que ésta está legalmente capacitada para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento
PRESIDENTE

de la persona jurídica de **MENARINI RICERCHE S.p.A.**

4. La citada persona jurídica con sede en **POMEZIA, VIA TITO SPERI NO. 10** está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto



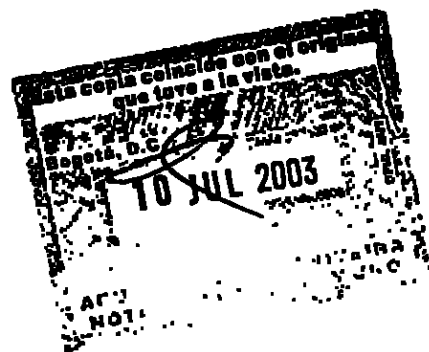
Joannette In...
Joannette In...
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 133 MINJUSTICIA 1992

para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los siguientes documentos auténticos:

(Firma ilegible)
Notario Público

Joannette Insigrares Meo
Joannette Insigrares Meo
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 133 MINJUSTICIA 1992



Certifico el suscrito doctor Michele Santoro, notario en Florencia, inscrita en el Colegio del Distrito de Notarios Reunidos de Florencia, Pistoia y Prato que la firma que precede fue realizada por:

- Doctor CARLO ALBERTO MGGI, nacido en Forte dei Marmi, el 13 de febrero de 1953, residente en Florencia, via Michelazzi, 43 Presidente de la sociedad "MENARINI RICERCHE SPA" con sede en Pomezia via Tito Speri No. 10, compareciente, ciudadano italiano, de cuya identidad personal yo, el notario, he suscrito con mi presencia el acto que precede sin la asistencia de testigos.

Expedido en Florencia, el dos de febrero del año dos mil.

(2.2.2000)

(Firma ilegible y sello)

Registrado en Florencia (Actos Civiles) el 3/2/2000 No.

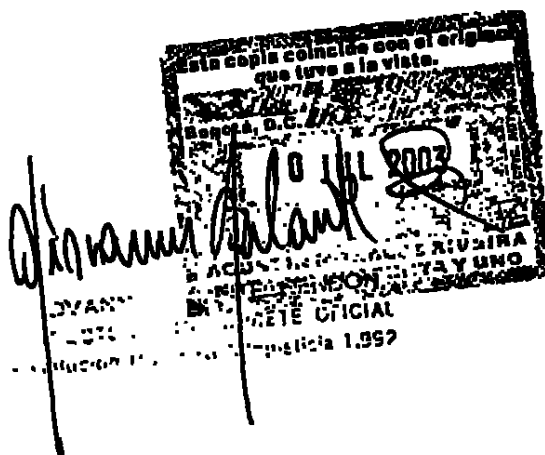
Serie 2 A L

252.000 (doscientos cincuenta y dos mil)

EL DIRECTOR

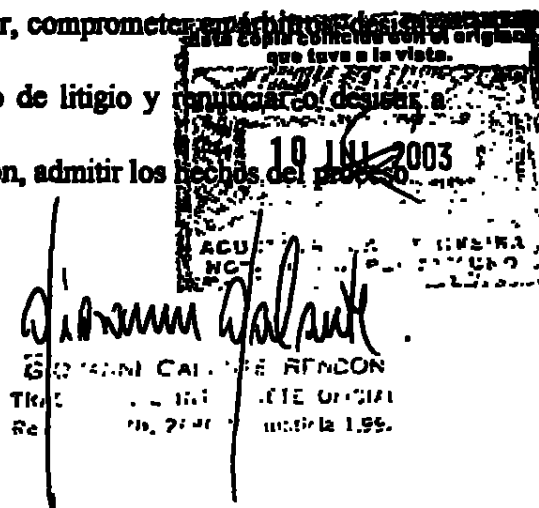
(Dr. Oliveiro Novelli)

(Firma ilegible)



comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones, así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrán intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el mandante o en contra de él.
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer, en arbitraje, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.



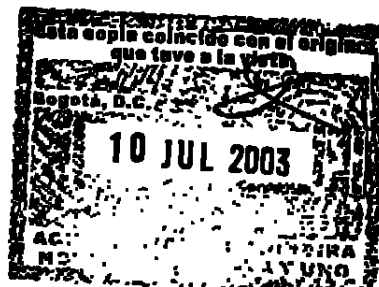
7) Así mismo faculto a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

al día de de

(Firma ilegible)
Firma

[Firma manuscrita ilegible]



CERTIFICADO NOTARIAL

(cuando el solicitante es una Sociedad)

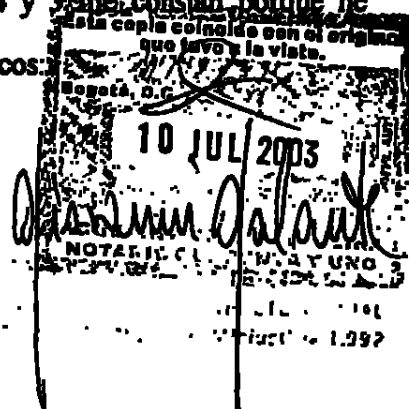
(Poderes otorgados en: El Salvador, México, EE.UU.

y Venezuela)

El día de de , el suscrito Notario DA FE de que:

1. _____

(nombre de la personas que firmó el poder)

mayor y domiciliada en _____ firmó de su puño y
letra el documento que antecede.2. Conoce a la otorgante y que ésta está legalmente capacitada para el
otorgamiento.3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de
de la persona jurídica de4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente
constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se
ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto
social.5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es
legítima y que está facultado para otorgar este poder.6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he
tenido a la vista los siguientes documentos auténticos:_____
Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los días del mes de de, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____

(nombre de la persona que firma el poder)

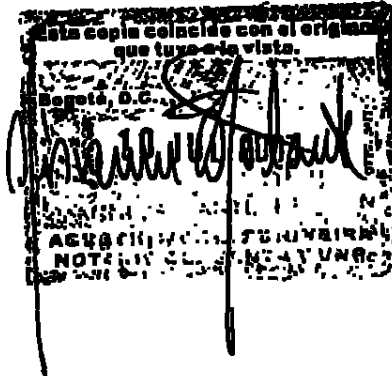
mayor de edad y domiciliado en _____ firmó en mi presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que está legalmente capacitado para el otorgamiento.

2. Notario Público

Nota: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombi o ante quien se otorue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que el objeto social de la sociedad es efectivamente vigente, y , 3) de que la perona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

El otorgante:
(Firma ilegible)



TRIBUNAL DE FLORENCIA

64

Hoy, 1/2/2000

eRew 395/00

En la Cancillería del Tribunal arriba indicado, ante el Canciller suscrito, compareció personalmente la Señora Liliana Nesti, nacida en Torre Annunziata (NA), el 6 de mayo de 1962, residente en Florenzia, Borgo San Frediano No. 45, quien desempeña el trabajo que precede, declarando que lo confirma y lo ratifica en cada una sus partes y de confirmarlo bajo juramento.

Avisada sobre la norma de ley, el solicitante jura, repitiendo la siguiente fórmula:

"JURO HABER PROCEDIDO BIEN Y FIELMENTE EN LA FUNCIÓN ENCOMENDADA Y DE NO HABER TENIDO NINGÚN OTRO OBJETIVO QUE EL DE HACER CONOCER A LOS JUECES LA VERDAD".

EL CANCELLER

EL DECLARANTE

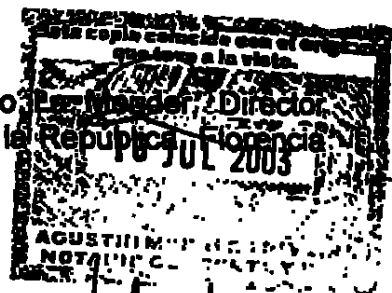
(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

Autenticación No. 318/2000RL de la firma de Antonio La Mender, Director
Canciller del Tribunal Ordinario por la Procuraduría de la República, Florencia
04-02-2000.

(Firma ilegible)

Procurador de la República
Dr. Angela Dizzi



Agustini
AGUSTINI
NOTARIO
1.395

Legalización No. 361 del Consulado de Colombia en Roma, Italia de la firma de Angela Rizzi como Procurador de Florencia. Febrero 10 de 2000.

65

Pago de impuestos de timbre y de derechos fondo rotatorio por US \$ 22

Firmado Carlos G. La Rotta
CARLOS G. LA ROTTA LA ROTTA
Cónsul General

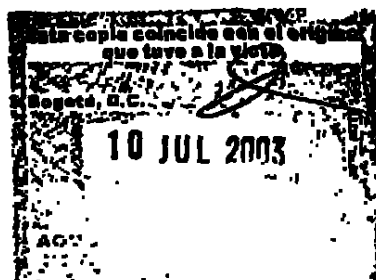
Legalización No.123114 del Ministerio de Relaciones Exteriores de la firma de Carlos La Rotta como cónsul de Colombia en Roma. Santafé de Bogotá, febrero 21 de 2000.

(Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones

Traducción oficial del italiano. Traducción realizada por Giovanni Galante, traductor e intérprete oficial. Santa fe de Bogotá, febrero 21 de 2000.

Giovanni Galante

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
223444
JOVANNI GALANTE
SUA FIRMA APPARE EN EL
DOCUMENTO DI SOTTENEA
SOLLECITAZIONE INDICATA



SE ASOME.
AUTENTICIDAD DEL TEXTO
2000 FEB 22 10:01
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()		

Firma Responsable:



Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
Apoderado
BERLIN-CHEMIE AG, MENARINI RICERCHE S.P.A.

Oficio N° : 8714

ASUNTO:	Radicación N°	03-58786
	Solicitud internacional	PCT/EP02/00163
	Fecha inicio fase nacional	17/08/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

17 OCT. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.