

027

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

05-53234

54 TITULO

USO DE LEVOCETIRICINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS

ALERGICA PERSISTENTE

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/495, A61P37/00

71 SOLICITANTE

UCB FARCHIM S A

DOMICILIO

CH-1630 BULLE SUIZA

74 APODERADO

HECTOR GOMEZ MEJIA

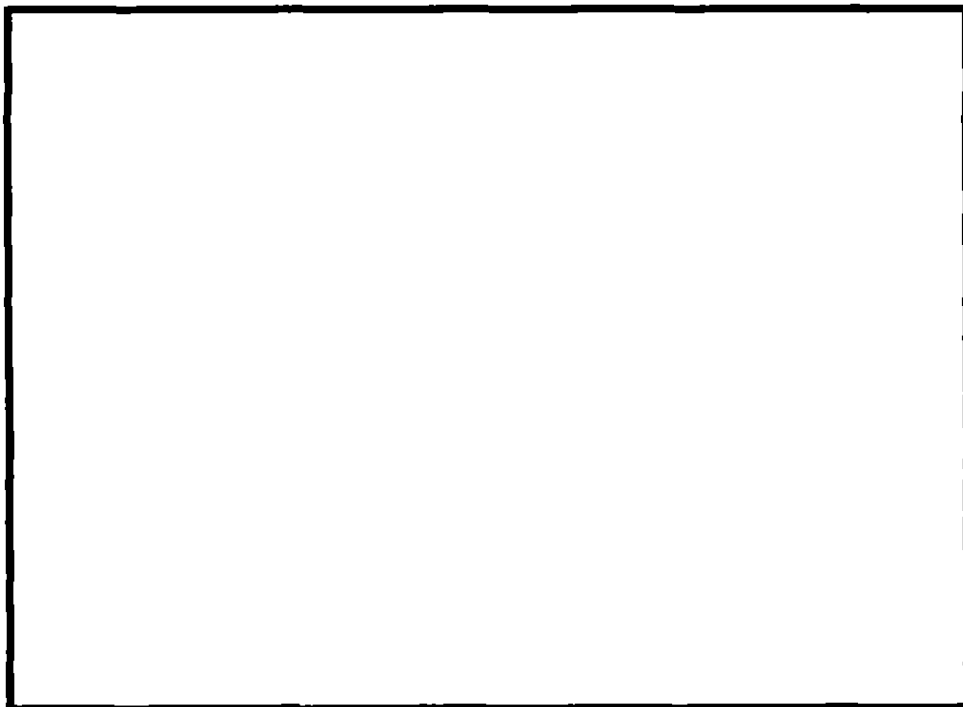
22 SANTAFE DE BOGOTA, D C

K



- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud \$443.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción 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 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros: Tarjeta de propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.



12 Sección de concesión de la patente

NOMBRE: HECTOR GOMEZ MEJIA

FIRMA:

CC 227063800 / TP 19486 del 05/05/11

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/EP2003/005491 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES UCB FARCHIM S A

DOMICILIO CH-1630 BULLE, SUIZA

APODERADO HECTOR GOMEZ MEJIA

TITULO USO DE LEVOCETIRICINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALERGICA PERSISTENTE

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) CHRISTOPHE REVIRRON

OTROS _____

OFICINA DE COMUNICACIONES

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 June 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/050094 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/495
A61P 37/00

(21) International Application Number
PCT/EP2003/005491

(22) International Filing Date: 26 May 2003 (26.05.2003)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
2080064.5 3 December 2002 (03.12.2002) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): UCB, S.A.
[BE/BE] Allée de la Recherche 60, B 1070 Brussels (BE).

(72) Inventor and

(75) Inventor/Applicant (for US only): REVIRON, Christophe [FR/CH] Rosalstrasse 25 CH 1735 Grenchen (CH).

(74) Agent: LECHUEN, Monique; UCB S.A. Intellectual Property Dept., Allée de la Recherche 60, B 1070 Brussels (BE).

(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, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, 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, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
with international search report

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

(54) Title: USE OF LEVOCETIRIZINE FOR THE TREATMENT OF PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical use of levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis

WO 2004/050094 A1

6

USE OF LEVOCETIRIZINE FOR THE TREATMENT OF PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS

The present invention relates to the use of levocetirizine for the preparation of drugs effective for the treatment of the persistent allergic rhinitis

5 International patent application 94/06429 describes a method utilising levocetirizine for the treatment of seasonal and perennial allergic rhinitis.

It has now surprisingly been found that levocetirizine possesses therapeutic properties which render it particularly useful in the treatment of persistent allergic rhinitis. These activities are not observed in the dextrocetirizine

10 The purpose of the invention concerns the treatment of persistent allergic rhinitis

The present invention is based on the unexpected recognition that administration of pharmaceutical compositions comprising levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a patient treats the persistent allergic rhinitis

15 The present invention encompasses a method for treating persistent allergic rhinitis which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof

The present invention also encompasses the use of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament intended for the treatment of persistent allergic rhinitis

The present invention relates to the use of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament intended for decreasing the symptoms of persistent allergic rhinitis and improving the quality of life

25 In another aspect, the present invention relates to a method of treating in a patient persistent allergic rhinitis by administering an effective dose of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof

The term cetirizine refers to the racemate of [2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy] acetic acid and its dihydrochloride salt which is well known as cetirizine dihydrochloride, its levorotatory and dextrorotatory enantiomers are known as levocetirizine and dextrocetirizine. Processes for preparing cetirizine, an individual optical isomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof have been described in European Patent 0 058 146 Great Britain Patent 2 225 320 Great Britain Patent 2 225 321 United States Patent 35 5 478 941 European Patent application 0 601 028 European Patent Application 0 801 064 and International Patent Application WO 97/37982

The term "levocetirizine" as used herein means the levorotatory enantiomer of cetirizine. More precisely it means that the active substance comprises at least 90%

CONFIRMATION COPY

by weight, preferably at least 95% by weight, of one individual optical isomer of cetirizine and at most 10% by weight, preferably at most 5% by weight, of the other individual optical isomer of cetirizine. Each individual optical isomer may be obtained by conventional means i.e. resolution from the corresponding racemic mixture or by asymmetric synthesis. Each individual optical isomer may be obtained from its racemic mixture by using conventional means such as disclosed in British patent application No. 2 225 321. Additionally, each individual optical isomer can be prepared from the racemic mixture by enzymatic biocatalytic resolution, such as disclosed in U.S. Patents No. 4 800 162 and 5 057 427.

The term 'pharmaceutically acceptable salts' as used herein refers not only to addition salts with pharmaceutically acceptable non-toxic organic and inorganic acids, such as acetic, citric, maleic, succinic, ascorbic, hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, and phosphoric acids and the like, but also its metal salts (for example sodium or potassium salts) or ammonium salts, the amine salts and the amino acid salts. The best results have been obtained with levocetirizine dihydrochloride.

By patient, we understand children, adolescents and adults.

By the term 'allergic rhinitis' we understand a symptomatic disorder of the nose induced by an IgE-mediated inflammation after allergen exposure of the membrane of the nose. Symptoms of allergic rhinitis include rhinorrhea, nasal obstruction, nasal itching, sneezing, ocular pruritis. The term 'persistent allergic rhinitis' as used herein, refers to a disease when symptoms last more than 4 days per week and for more than 4 weeks. It is subdivided into mild and moderate-severe rhinitis. It is said 'mild' when there are normal sleep or no impairment of normal daily activities, sport, leisure, normal work and school, or no troublesome symptoms. It is said 'moderate-severe' when there are abnormal sleep or impairment of daily activities, sport, leisure, or problems caused at work or school, or troublesome symptoms.

A therapeutically effective amount of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is used to treat or alleviate the effects of persistent allergic rhinitis. The dosage depends essentially on the specific method of administration and on the purpose of the treatment. The size of the individual doses and the administration program can best be determined based on an individual assessment of the relevant case. The methods required to determine the relevant factors are familiar to the expert.

A preferred daily dosage provides from about 0.0005 mg to about 2 mg of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of body weight per patient. A particularly preferred daily dosage is from about 0.001 to about 2 mg per kg of body weight per patient. The best results have been obtained with a daily dosage

from about 0.005 to 1 mg per kg of body weight per patient. The dosage may be administered once per day of treatment, or divided into smaller dosages for examples 1 to 4 times a day and preferably 1 to 3 times a day and administered over about a 24 hours time period to reach a total given dosage. Best results have been obtained with an administration of a composition of the invention are twice a day for children and 5 mg once a day for adults. The exact dosages in which the compositions are administered can vary according to the type of use, the mode of use, the requirements of the patient, as determined by a skilled practitioner. The exact dosage for a patient may be specifically adapted by a skilled person in view of the severity of the condition, the specific formulation used, and other drugs which may be involved.

Pharmaceutical compositions used according to the present invention may be administered by any conventional means. The routes of administration include intradermal, transdermal, slow release administration, intramuscular, oral and intranasal routes. Any other convenient route of administration can be used for example absorption through epithelial or mucocutaneous linings.

The pharmaceutical forms according to the present invention may be prepared according to conventional methods used by pharmacists. The forms can be administered together with other components or biologically active agents, pharmaceutically acceptable surfactants, excipients, carriers, diluents and vehicles.

The pharmaceutical compositions of the invention include any conventional therapeutic inert carrier. The pharmaceutical compositions can contain inert as well as pharmacodynamically active additives. Liquid compositions can for example take the form of a sterile solution which is miscible with water. Furthermore, substances conventionally used as preserving, stabilizing, moisture-retaining, and emulsifying agents as well as substances such as salts for varying the osmotic pressure, substances for varying pH such as buffers and other additives can also be present. If desired, an antioxidant can be included in the pharmaceutical compositions.

Pharmaceutically acceptable excipients or carriers for compositions include saline, buffered saline, dextrose or water. Compositions may also comprise specific stabilizing agents such as sugars, including mannose and mannitol. Carrier substances and diluents can be organic or inorganic substances, for example water, gelatine, lactose, starch, magnesium stearate, talc, gum arabic, polyalkylene glycol and the like. A prerequisite is that all adjuvants and substances used in the manufacture of the pharmaceutical compositions are nontoxic.

Pharmaceutical compositions can be administered by spray inhalation. Any conventional pharmaceutical composition for spray inhalation administration may be used. Another preferred mode of administration is by aerosol.

The pharmaceutical composition of the invention can also be formulated for topical application. The composition for topical application can be in the form of an aqueous solution, lotion or jelly, an oily solution or suspension or a fatty or emulsion ointment.

5 The pharmaceutical composition of the invention can also be used for slow prolonged release with a transdermal therapeutic system in polymer matrix or with an appropriate formulation for oral slow release.

The pharmaceutical compositions according to the present invention may also be administered orally or rectally. They may also be administered by nasal instillation,
10 aerosols or in the form of unguents or creams. The pharmaceutical compositions which can be used for oral administration may be solid or liquid, for example in the form of uncoated or coated tablets, pills, dragees, gelatine capsules, solutions, syrups and the like. For administration by the rectal route, the compositions containing the compounds of the present invention are generally used in the form of suppositories.

15 The pharmaceutical forms such as tablets, drops, suppositories and the like are prepared by conventional pharmaceutical methods. The compounds of the present invention are mixed with a solid or liquid, non-toxic and pharmaceutically acceptable carrier and possibly also mixed with a dispersing agent, a disintegration agent, a stabilizing agent and the like. If appropriate, it is also possible to add preservatives,
20 sweeteners, coloring agents and the like.

Preferably, the pharmaceutical compositions of the invention are administered in traditional form for oral administration, as film-coated tablets, lozenges, dragees, and oral liquid preparation such as syrup.

Best results have been obtained with an oral dosage form, in particular liquid
25 formulations such as syrup for children, and film-coated tablet for adults. For example, patients can receive 2 doses of 0.25 mg/kg (total daily dose 0.50 mg/kg/day) of an oral solution of levocetirizine dihydrochloride 10 mg/ml per day; one ml of the solution contains 20 drops and one drop of levocetirizine dihydrochloride solution contains 0.5 mg.

30 As an Example of a composition according to the present invention, the following formulation of a film-coated tablet is preferred: levocetirizine dihydrochloride, magnesium stearate, cellulose, lactose and silicon dioxide.

As an Example of a composition according to the present invention, the following formulation of a syrup is preferred: levocetirizine dihydrochloride, methyl
35 and propylparaben, saccharinum, and purified water.

Pharmaceutical compositions of the invention are useful to treat the persistent allergic rhinitis. These compositions can alleviate the effects of the persistent allergic rhinitis.

Another advantage of the invention is the ability of the process to improve quality of life and all symptoms of persistent allergic rhinitis

The method of the invention is believed particularly suited to use in patients susceptible to suffer from persistent allergic rhinitis

5 Another advantage of the invention is that levocetirizine dihydrochloride has an effect on rhinitis up to 6 months

It is shown that levocetirizine dihydrochloride has an effect on quality of life up to 6 months

10 It is shown that levocetirizine dihydrochloride has an effect on nasal congestion after 3 months It lasts through 3 months

The invention is further defined by reference to the following example.

Example

The aim of the study relative to the clinical effect of levocetirizine dihydrochloride was to establish on the intention to treat (ITT population) whether a 6
15 month levocetirizine dihydrochloride treatment can improve the quality of life and clinical symptoms from adult patients suffering from persistent allergic rhinitis, when compared to placebo For clinical symptoms, it was considered that a 1 point score reduction is clinically relevant. For health related quality of life it was considered that a 0.36 point score reduction is relevant. Secondary parameters of efficacy included
20 different durations of treatment, different symptoms different quality of life questionnaires the incidence of co-morbidities suspected to be linked to allergic rhinitis and pharmaco-economic variables The safety of this long term treatment with levocetirizine dihydrochloride has also been evaluated

The target population of this example consisted of adults aged more than 18
25 years suffering from persistent allergic rhinitis [WHO Initiative on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2000 pages S147-S149] To be enrolled, the subjects needed to have sufficient rhinitis symptoms during the selection period Excluded were patients with ENT or eye infection during the 2 weeks preceding initial visit.

30 The study was a prospective, randomized double blind parallel group and placebo-controlled study with levocetirizine dihydrochloride.

The severity of clinical symptoms was rated by the TSSS (sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus ocular pruritus and nasal congestion) evaluated each by a score from 0 to 3. The impact on health related quality of life was measured using the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) (E JUNIPER and G H
35 GUYATT Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis, Clinical and Experimental Allergy 1991 21 77-83 E. JUNIPER, Measuring Health Related Quality of Life in rhinitis, J Allergy Clin. Immunol 1997 99 S742-9)

Study treatment lasted for 6 months. After the treatment period, patients entered a 1 week follow-up period.

The primary end point for efficacy was a decrease of the T5SS over the first 4 weeks of at least 1 unit of score. The primary end point for quality of life was a
5 decrease of RQLQ after 4 weeks of at least 0.36 unit of the total score.

Secondary parameters of efficacy included the mean T5SS, the RQLQ and the SF-36 questionnaire at the different time points of the study and the incidence and the duration of rescue medication over 6 months.

Exploratory parameters of efficacy included the mean of each individual
10 rhinitis score, each RQLQ domain and each scale of the SF-36 questionnaire at the different time points of the study, the Global Evaluation Scale after 4 weeks and 6 months, the incidence of co-morbidities suspected to be linked to allergic rhinitis and the pharmaco-economic direct and indirect costs over 6 months.

At each of the eight visits, diary book entries (T5SS, RQLQ, SF-36, indirect cost
15 pharmaco-economic parameters, concomitant medication, outpatient consultations and adverse events) were verified and transferred into the Clinical Record Form and direct cost pharmaco-economic parameters were recorded. Patients underwent a physical examination, including the measurement of vital signs. At the beginning and at the end of the study they also underwent a safety lab test, including pregnancy test
20 for females and at Visits 4 and 7 they filled in a Global evaluation scale.

Adverse events were recorded by the patients on diary cards and discussed with the investigator at each visit. Serious adverse events had to be reported immediately.

Oral tablets of levocetirizine dihydrochloride (5 mg) and matching placebo
25 similar in appearance, shape and taste were used. The recommended study dosage was 1 tablet per day.

Sample size was based on 40% relative improvement over placebo in the RQLQ questionnaire, assuming an improvement from baseline for placebo of 0.9. For this questionnaire this corresponds to a difference of 0.36 vs placebo.

30 The baseline characteristics of the two treatment groups, including demographic data, were comparable.

The study shows that treatment with levocetirizine dihydrochloride improves the symptoms of persistent allergic rhinitis (Difference of T5SS over the first 4 weeks, 1.14, $p < 0.001$, this difference being maintained over the whole study period) and the
35 QOL (Change from baseline of the RQLQ Overall Score at first 4 weeks 0.48, $p < 0.001$, this difference being maintained over the whole study period). A statistically significant improvement is also observed at all time points for sneezing, rhinorrhea, nasal pruritus and ocular pruritus. In addition, an improvement of nasal

obstruction is observed which becomes statistically different from 3 months onwards (Difference vs placebo 0.15 p = 0.009). Moreover, the long-term administration of levocetirizine did not involve particular safety concerns.

This study provides evidence of activity of levocetirizine in persistent allergic rhinitis. Levocetirizine is shown to be active on nasal obstruction after a long-term treatment (equal or more than 3 months).

Table I
Mean TSSS over the first four weeks of treatment
(ITT population)

Treatment	N	Baseline Mean	(SD)	Mean (SD)	Adjusted mean ^(a)	(SE)	Diff. vs placebo ^(b) (95 % CI)	p-value ^(c)
Placebo	271	8.90	(2.26)	6.61 (2.47)	6.56	(0.15)		
Letz 5 mg	276	9.02	(2.28)	5.53 (2.52)	5.43	(0.15)	1.14 [0.75, 1.52]	< 0.001

^(a) Mean adjusted for baseline score and country
^(b) Placebo minus levocetirizine dihydrochloride (Letz) 5mg.
^(c) p-value was obtained from an ANCOVA with baseline score as covariate and country and treatment as factors

In table I it is shown that treatment with levocetirizine dihydrochloride improves the symptoms of persistent allergic rhinitis.

Table II
Change from baseline of the RQLQ Overall Score after first 4 weeks of treatment
(ITT population)

Treatment	N	Baseline		Change			
		Mean	(SD)	Mean (SD)	Adjusted Mean ^(a)	(SE)	Diff. vs placebo ^(b) (95 % CI)
Placebo	252	3.06	(0.94)	-0.99 (1.25)	1.01	(0.07)	
Letz 5 mg	257	3.04	(0.92)	1.50 (1.18)	1.49	(0.07)	0.48 [0.29, 0.67]

^(a) Mean adjusted for baseline score and country
^(b) Placebo minus levocetirizine dihydrochloride 5mg.
^(c) p-value was obtained from an ANCOVA with baseline score as covariate and country and treatment as factors

In table II it is shown that treatment with levocetirizine dihydrochloride improves the quality of life

5

Table III

Nasal congestion symptoms evaluated over the 24 hours
over the first week and first 4 weeks 3 4 5 and 6 months of treatment
(ITT population)

Period	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Mean (SD)	Adjusted Mean ^(a) (SE)	Diff. vs (95 % CI) ^(a)	p- value ^(a)
Week 1	Placebo	270	1.85 (0.71)	1.84 (0.77)	1.85 (0.04)		
	Letz 5 mg	271	1.90 (0.89)	1.61 (0.83)	1.58 (0.04)	0.07 [-0.04, 0.18]	0.203
First 4 weeks	Placebo	271	1.85 (0.71)	1.49 (0.74)	1.48 (0.04)		
	Letz 5 mg	276	1.91 (0.89)	1.44 (0.78)	1.40 (0.04)	0.08 [-0.02, 0.19]	0.123
3 months	Placebo	270	1.85 (0.71)	1.33 (0.74)	1.31 (0.04)		
	Letz 5 mg	276	1.91 (0.89)	1.22 (0.78)	1.16 (0.04)	0.15 [0.04, 0.26]	0.008
4 5 months	Placebo	270	1.85 (0.71)	1.29 (0.74)	1.27 (0.04)		
	Letz 5 mg	276	1.91 (0.89)	1.17 (0.77)	1.11 (0.04)	0.15 [0.04, 0.26]	0.007
6 months	Placebo	270	1.85 (0.71)	1.26 (0.74)	1.24 (0.04)		
	Letz 5 mg	276	1.91 (0.89)	1.13 (0.76)	1.08 (0.04)	0.16 [0.05, 0.27]	0.005

10

- ^(a) On study Mean adjusted for baseline score and country
- ^(a) Placebo minus levocetirizine dihydrochloride
- ^(a) p-value was obtained from an ANCOVA with baseline score as covariate and country and treatment as factors

15 In table III it is shown that levocetirizine dihydrochloride is shown to be active on nasal obstruction after a long term treatment.

The following abbreviations are used in the example

- TSSS Total 5 Symptoms Score
- ITT Intention to Treat
- 20 N Number
- SD Standard Deviation
- SE Standard Error of the Mean
- Diff Difference
- vs. versus
- 25 CI Confidence Interval
- P probability that the observed difference is only by chance
- RQLQ Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
- ANCOVA Analysis of Covariance
- ENT Ear-Nose-Throat
- 30 SF-36 Medical Outcomes Survey Short Form 36
- Letz levocetirizine dihydrochloride.

A long duration of effect is noted. The positivity of the trial is due to the lack of tachyphylaxis i.e. there is no adjustment of the dosing schedule needed during 6 months. The recommended dosage is effective constantly throughout the trial.

5 An improvement of quality of life (QoL) is clearly noted during the trial. It is central to ARIA. This is the first time that a drug is able to change the QoL of patients for such a long duration. This is as close as possible to a "disease modifying" effect.

Nasal congestion is treated during the trial. Interestingly nasal congestion is a symptom relief that appears during the trial, i.e. the effect is gradual, this is congruent with the observation that QoL is improving.

10 It is demonstrated that levocetirizine dihydrochloride is able to treat persistent rhinitis as long as it is administered but also able to modify daily activities of patients going beyond the simple symptom relief observed in short duration trials so far

CLAIMS

- 5 1 Use of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament intended for treating the persistent allergic rhinitis
- 2 Use of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament intended for decreasing the symptoms of
- 10 3 Use of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament intended for treating the rhinorrhea.
- 4 Use of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament intended for treating the nasal obstruction.
- 15 5 Use of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament intended for treating the nasal itching
- 6 Use of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament intended for treating the sneezing.
- 7 Use of levocetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament intended for treating the ocular pruritis
- 20 8 Use according to any one of claims 1 to claim 7 wherein the salt is the levocetirizine dihydrochloride
- 9 Use according to any one of claims 1 to 8 wherein the medicament is adapted for administration of a daily dosage from about 0.0005 mg to about 2 mg of
- 25 said levocetirizine or said pharmaceutically acceptable salt thereof per kg of body weight per patient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/05491

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/495 A61P37/00

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)

IPC 7 A61K A61P

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 MEDLINE BIOSIS EMBASE CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 06429 A (SEPRACOR INC) 31 March 1994 (1994-03-31) cited in the application page 1-7 page 15 page 20 -page 21	1-9
X	Xyza1 (Levocetirizine) launched in England for Allergic Rhinitis INTERNET Online! 1 October 2001 (2001-10-01) XP002240083 Retrieved from the Internet <URL http //www pslgroup com/dg/207766 htm http //www pslgroup com/dg/207766 htm> retrieved on 2003-05-05! the whole document	1-9

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 doubt 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

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 September 2003

Date of mailing of the international search report

23/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31 70) 340-3016

Authorized officer

Domingues H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05491

17

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Germany Approves Antihistamines Xyzal INTERNET Online 16 January 2001 (2001-01-16) XP002240084 Retrieved from the Internet <URL http://www.pslgroup.com/dg/lefc66.htm http://www.pslgroup.com/dg/lefc66.htm> retrieved on 2003-05-05 the whole document	1-9
X	GENSTHALER BM Levocetirizine R-enantiomer against allergies PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG vol 146 no 7 15 February 2001 (2001-02-15) pages 35-36 XP001147797 page 35 page 35 -page 36	1-9
Y	GRANT J ANDREW ET AL A double-blind randomized single-dose crossover comparison of levocetirizine with ebastine fexofenadine loratadine mizolastine and placebo suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY UNITED STATES FEB 2002 vol 88 no 2 February 2002 (2002-02) pages 190-197 XP009010299 ISSN 1081-1206 abstract page 195 -page 196	1-9
Y	GANDON J M ET AL Lack of effect of single and repeated doses of levocetirizine a new antihistamine drug on cognitive and psychomotor functions in healthy volunteers BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY vol 54 no 1 July 2002 (2002-07) pages 51-58 XP002240086 e=bjcp July 2002 ISSN 0306-5251 abstract page 52 page 56 -page 58	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05491

18

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9406429	A	31-03-1994	AT 170749 T 15-09-1998
		AU 4932093 A 12-04-1994	
		AU 711212 B2 07-10-1999	
		AU 5934398 A 21-05-1998	
		CA 2145410 A1 31-03-1994	
		DE 69320975 D1 15-10-1998	
		DE 69320975 T2 12-05-1999	
		DK 663828 T3 07-06-1999	
		EP 0663828 A1 26-07-1995	
		EP 0950412 A2 20-10-1999	
		ES 2122042 T3 16-12-1998	
		JP 8501561 T 20-02-1996	
		LU 90898 A9 08-04-2002	
		WO 9406429 A1 31-03-1994	
		US 5698558 A 16-12-1997	

19

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de junio de 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/050094 A1

- (51) Clasificación internacional de patentes⁷ A61K 31/495
A61P 37/00
- (21) Número de solicitud internacional PCT/EP2003/005491
- (22) Fecha de la presentación internacional
26 de mayo de 2003 (26 05 2003)
- (25) Idioma de presentación Inglés
- (26) Idioma de publicación Inglés
- (30) Datos relativos a la prioridad
2080064 5 3 de diciembre de 2002 (03 12 2002) EP
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US)
UCB S.A. [BE/BE] Allée de la Recherche 60 B 1070
Bruselas (BE)
- (72) Inventores e
- (75) Inventores/solicitantes (sólo US) REVIRRON Christophe
[FR/CH] Romustrasse 25 CH 1735 Giffers (CH)
- (74) Mandatario LECHIEN Monique UCB S.A. Intellectual
Property Dept. Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruselas
(BE)

- (81) Estados designados (nacionales) 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 EE 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 SK, SL,
TJ TM TN TR, TT TZ, UA, UG US UZ, VN YU
ZA, ZM ZW
- (84) Estados designados (regionales) patente ARIPO (GH
GM KE, LS MW MZ, SD SL, SZ, TZ, UG ZM,
ZW) patente euroasiática (AM AZ, BY KG KZ, MD
RU TJ TM) patente europea (AT BE, BG CH CY
CZ, DE, DK, EE ES FI FR, GB GR, HU IE, IT LU
MC NL, PT RO SE SI SK, TR), patente OAPI (BF
BJ CF CG CI CM GA, GN GQ GW ML, MR, NE,
SN TD TG)

Publicada
con informe de búsqueda internacional

Para obtener explicación de los códigos de dos letras y las
otras abreviaturas se hace referencia a las explicaciones
("Notas Explicativas sobre Códigos y Abreviaturas") al
principio de cada edición periódica de la Gaceta del PCT

WO 2004/050094 A1

Según impreso

- (54) Title- USE OF LEVOCETIRIZINE FOR THE TREATMENT OF PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS
- (54) Título USO DE LEVOCETIRICINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA PERSISTENTE
- (57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical use of levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis.
- (57) Resumen La presente invención se refiere al uso de la levocetiricina para la preparación de fármacos efectivos para el tratamiento de la rinitis alérgica persistente.

USO DE LEVOCETIRICINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS
ALÉRGICA PERSISTENTE

La presente invención se refiere al uso de la
5 levocetiricina para la preparación de fármacos
efectivos para el tratamiento de la rinitis alérgica
persistente

La solicitud de patente internacional 94/06429
describe un método que utiliza levocetiricina para el
10 tratamiento de la rinitis alérgica perenne y
estacional

Ahora ha sido sorprendentemente encontrado que la
levocetiricina posee propiedades terapéuticas las
cuales la hacen particularmente útil en el tratamiento
15 de la rinitis alérgica persistente. Estas actividades
no son observadas en la dextrocetiricina.

El propósito de la invención concierne al
tratamiento de la rinitis alérgica persistente.

La presente invención está basada en el
20 reconocimiento inesperado de que la administración de
composiciones farmacéuticas que comprenden
levocetiricina o una sal farmacéuticamente aceptable
de la misma a un paciente trata la rinitis alérgica
persistente.

25 La presente invención abarca un método para tratar
la rinitis alérgica persistente que comprende
administrar a un paciente una cantidad efectiva
terapéuticamente de levocetiricina o una sal
farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 La presente invención también abarca el uso de
levocetiricina o una sal farmacéuticamente aceptable de
la misma para la preparación de un medicamento
destinado para el tratamiento de la rinitis alérgica
persistente.

35 La presente invención se refiere al uso de
levocetiricina o una sal farmacéuticamente aceptable de
la misma para la preparación de un medicamento

destinado para disminuir los síntomas de la rinitis alérgica persistente y mejorar la calidad de vida

En otro aspecto la presente invención se refiere a un método de tratar en un paciente la rinitis alérgica persistente administrando una dosis efectiva
5 de levocetiricina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

El término cetiricina se refiere al racemato de [2-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-1-piperacini]etoxi]-
10 ácido acético y su sal de dihidrocloruro la cual es bien conocida como dihidrocloruro de cetiricina sus enantiómeros levorotatorio y dextrorotatorio son conocidos como levocetiricina y dextrocetiricina
Procesos para preparar cetiricina un isómero óptico
15 individual del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma han sido descritos en la Patente Europea 0 058 146 Patente de Gran Bretaña 2 225 320 Patente de Gran Bretaña 2 225 321 Patente de Estados Unidos 5 478 941 solicitud de Patente Europea
20 0 601 028 Solicitud de Patente Europea 0 801 064 y la Solicitud de Patente Internacional WO 97/37982

El término levocetiricina como es usado aquí significa el enantiómero levorotatorio de cetiricina. Más precisamente significa que la sustancia activa
25 comprende al menos 90% en peso preferiblemente al menos 95% en peso de un isómero óptico individual de cetiricina y a lo máximo 10% en peso preferiblemente a lo máximo 5% en peso del otro isómero óptico individual de cetiricina. Cada isómero óptico
30 individual puede ser obtenido por medios convencionales es decir resolución de la mezcla racémica correspondiente o por síntesis asimétrica. Cada isómero óptico individual puede ser obtenido de su mezcla racémica usando medios convencionales tales como
35 los descritos en la solicitud de patente Británica No 2 225 321. Adicionalmente cada isómero óptico individual puede ser preparado a partir de la mezcla racémica por resolución biocatalítica enzimática tal

como es descrito en las Patentes U S No 4 800 162 y 5 057 427

El término sales farmacéuticamente aceptables como es usado aquí se refiere no sólo a las sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables tales como los ácidos acético cítrico maleico succínico ascórbico clorhídrico bromhídrico sulfurico y fosfórico y semejantes sino también a sus sales de metal (por ejemplo sales de sodio o potasio) o sales de amonio las sales de amina y las sales de aminoácidos Los mejores resultados han sido obtenidos con dihidrocloruro de levocetiricina

Por paciente se entienden niños adolescentes y adultos

Por el término rinitis alérgica se entiende un trastorno sintomático de la nariz inducido por una inflamación mediada por IgE después de la exposición al alérgeno de la membrana de la nariz Los síntomas de la rinitis alérgica incluyen rinorrea obstrucción nasal comezón nasal estornudos prurito ocular El término rinitis alérgica persistente como es usado aquí se refiere a una enfermedad cuando los síntomas duran por más de 4 días por semana y por más de 4 semanas Está subdividida en rinitis ligera y moderada-severa Se le llama 'ligera cuando hay un sueño normal o sin deterioro de las actividades diarias normales deporte ocio trabajo normal y escuela o sin síntomas molestos Es llamada moderada-severa cuando hay un sueño anormal o deterioro de las actividades diarias deporte ocio o problemas causados en el trabajo o la escuela o síntomas molestos

Una cantidad terapéuticamente efectiva de levocetiricina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es usada para tratar o aliviar los efectos de la rinitis alérgica persistente La dosis depende esencialmente del método específico de administración y del propósito del tratamiento El tamaño de la dosis

individual y el programa de administración puede ser mejor determinado sobre la base de una apreciación individual del caso relevante. Los métodos requeridos para determinar los factores relevantes son familiares para el experto.

Una dosis diaria preferida suministra de alrededor de 0.0005 mg a alrededor de 2 mg de levocetiricina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma por kg de peso corporal por paciente. Una dosis diaria preferida particularmente es de alrededor de 0.001 a alrededor de 2 mg por kg de peso corporal por paciente. Los mejores resultados han sido obtenidos con una dosis diaria de alrededor de 0.005 a 1 mg por kg de peso corporal por paciente. La dosis puede ser administrada una vez por día de tratamiento o dividida en dosis más pequeñas por ejemplo 1 a 4 veces al día y preferiblemente 1 a 3 veces al día y administrada durante un período de tiempo de 24 horas para alcanzar la dosis total dada. Los mejores resultados que han sido obtenidos con una administración de una composición de la invención son dos veces al día para niños y 5 mg una vez al día para adultos. Las dosis exactas en las cuales las composiciones son administradas pueden variar de acuerdo al tipo de uso, el modo de uso, los requerimientos del paciente como es determinado por un médico experimentado. La dosis exacta para un paciente puede ser específicamente adaptada por una persona experimentada en vistas de la severidad de la condición, la formulación específica usada y otros fármacos que puedan estar involucrados.

Las composiciones farmacéuticas usadas de acuerdo a la presente invención pueden ser administradas por cualquier medio convencional. Las vías de administración incluyen las vías intradérmica, transdérmica, administración de liberación lenta, intramuscular, oral e intranasal. Cualquier otra vía conveniente de administración puede ser usada por

ejemplo la absorción a través del revestimiento epitelial o mucocutáneo

Las formas farmacéuticas de acuerdo a la presente invención pueden ser preparadas de acuerdo a los métodos convencionales usados por los farmacéuticos. Las formas pueden ser administradas junto con otros componentes o agentes activos biológicamente surfactantes excipientes portadores diluentes y vehículos farmacéuticamente aceptables

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen cualquier portador inerte terapéutico convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden contener aditivos inertes así como farmacodinámicamente activos. Las composiciones líquidas por ejemplo pueden tomar la forma de una solución estéril la cual es miscible en agua. Además sustancias convencionalmente usadas como preservantes estabilizadores retenedores de humedad y agentes emulsionantes así como sustancias tales como sales para variar la presión osmótica sustancias para variar el pH tales como buffer y otros aditivos pueden también estar presentes. Si se desea un antioxidante puede ser incluido en las composiciones farmacéuticas. Los excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables para las composiciones incluyen solución salina solución de buffer salino dextrosa o agua. Las composiciones pueden comprender también agentes estabilizantes específicos tales como azúcares incluyendo manosa y manitol. Sustancias portadoras y diluentes pueden ser sustancias orgánicas o inorgánicas por ejemplo agua gelatina lactosa almidón estearato de magnesio talco goma arábica polialquilenglicol y semejantes. Un pre-requisito es que todos los adyuvantes y sustancias usadas en la fabricación de las composiciones farmacéuticas no sean tóxicas.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas mediante inhalación por pulverización

Cualquier composición farmacéutica convencional para administración mediante inhalación por pulverización puede ser usada. Otro modo preferido de administración es mediante aerosol.

5 La composición farmacéutica de la invención puede ser también formulada para aplicación tópica. La composición para aplicación tópica puede estar en forma de una solución, loción o jalea acuosa, una solución o suspensión aceitosa o un ungüento en emulsión o graso.

10 La composición farmacéutica de la invención puede ser también usada para una liberación prolongada lenta con un sistema terapéutico transdérmico en matriz de polímero o con una formulación apropiada para una liberación oral lenta.

15 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la presente invención pueden ser también administradas oral o rectalmente. Ellas pueden también ser administradas por instilación nasal, aerosoles o en forma de ungüentos o cremas. Las composiciones
20 farmacéuticas las cuales pueden ser usadas para la administración oral pueden ser sólidas o líquidas, por ejemplo en forma de tabletas recubiertas o no recubiertas, píldoras, confites, cápsulas de gelatina, soluciones, siropes y semejantes. Para la
25 administración por vía rectal, las composiciones que contienen los compuestos de la presente invención son generalmente usadas en forma de supositorios.

Las formas farmacéuticas tales como tabletas, gotas, supositorios y semejantes son preparadas por
30 métodos farmacéuticos convencionales. Los compuestos de la presente invención son mezclados con un portador sólido o líquido, no tóxico y farmacéuticamente aceptable y posiblemente también mezclados con un agente de dispersión, un agente de desintegración, un
35 agente estabilizante y semejantes. Si es apropiado, es también posible adicionar agentes de preservación, edulcorantes, colorantes y semejantes.

Preferiblemente la composición farmacéutica de la invención es administrada en la forma tradicional para la administración oral como tabletas recubiertas con una película pastillas confites y preparación
5 líquida oral tal como sirope

Los mejores resultados han sido obtenidos con una forma de dosificación oral en particular formulaciones líquidas tales como sirope para niños y tableta recubierta con una película para adultos Por ejemplo
10 los pacientes pueden recibir 2 dosis de 0.25 mg/kg (dosis total diaria 0.50 mg/kg/día) de una solución oral de dihidrocloruro de levocetiricina de 10 mg/ml por día un ml de la solución contiene 20 gotas y una gota de la solución de dihidrocloruro de levocetiricina
15 contiene 0.5 mg

Como un Ejemplo de una composición de acuerdo a la presente invención la siguiente formulación de una tableta recubierta con una película es preferida dihidrocloruro de levocetiricina estearato de
20 magnesio celulosa lactosa y dióxido de sílica

Como un Ejemplo de una composición de acuerdo a la presente invención la siguiente formulación de un sirope es preferida dihidrocloruro de levocetiricina metil- y propilparabeno sacarina y agua purificada

25 Composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para tratar la rinitis alérgica persistente Estas composiciones pueden aliviar los efectos de la rinitis alérgica persistente

Otra ventaja de la invención es la capacidad del
30 proceso de mejorar la calidad de vida y todos los síntomas de la rinitis alérgica persistente

El método de la invención se cree que es apropiado particularmente para usar en pacientes susceptibles de sufrir de rinitis alérgica persistente

35 Otra ventaja de la invención es que el dihidrocloruro de levocetiricina tiene un efecto sobre la rinitis de hasta 6 meses

27

Es mostrado que el dihidrocloruro de levocetiricina tiene un efecto sobre la calidad de vida de hasta 6 meses

Es mostrado que el dihidrocloruro de levocetiricina tiene un efecto sobre la congestión nasal después de 3 meses Este perdura por espacio de 3 meses

La invención es además definida con referencia al siguiente ejemplo

10 Ejemplo

El propósito del estudio relativo a los efectos clínicos del dihidrocloruro de levocetiricina fue el de establecer en la población que se intenta tratar (población ITT) si un tratamiento con dihidrocloruro de levocetiricina durante 6 meses puede mejorar la calidad de vida y los síntomas clínicos de los pacientes adultos que sufren de rinitis alérgica persistente cuando se comparan al placebo Para los síntomas clínicos fue considerado que una reducción de 1 punto en el marcador es clínicamente relevante Para la calidad de vida relacionada con la salud fue considerado que una reducción de 0.36 puntos en el marcador es relevante Los parámetros secundarios de la eficacia incluyeron duraciones diferentes del tratamiento diferentes síntomas diferentes cuestionarios de calidad de vida la incidencia de comorbilidades sospechadas de estar vinculadas con la rinitis alérgica y variables farmacoeconómicas La seguridad de este tratamiento a largo plazo con dihidrocloruro de levocetiricina ha sido también evaluado

La población escogida para este ejemplo consistió en adultos de más de 18 años de edad que sufren de rinitis alérgica persistente [WHO Iniciativa sobre Rinitis Alérgica y su impacto en el Asma (ARIA) 2000 páginas S147-S149] Para ser admitidos los sujetos necesitaron tener síntomas suficientes de rinitis durante el período de selección Se excluyeron los

pacientes con ENT o infección en los ojos durante las 2 semanas que precedieron a la visita inicial

El estudio fue un estudio prospectivo aleatorio de doble ciego de grupo paralelo y controlado contra el placebo con dihidrocloruro de levocetiricina

La severidad de los síntomas clínicos fue medida por T5SS (estornudo rinorrea prurito nasal prurito ocular y congestión nasal) evaluado cada uno por un marcador de 1 a 3 El impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud fue medido usando el Cuestionario de Calidad de Vida de Rinoconjuntivitis (RQLQ) (E JUNIPER y G H GUYATT Desarrollo y prueba de una nueva medida del estado de salud para ensayos clínicos en rinoconjuntivitis Clinical and Experimental Allergy 1991 21 77-83 E JUNIPER Medida de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en rinitis J Allergy Clin Immunol 1997 99 S742-9)

El tratamiento de estudio duró 6 meses Después del período de tratamiento los pacientes entraron en un período de seguimiento de 1 semana

El punto final primario para la eficacia fue un decrecimiento del T5SS durante las primeras 4 semanas de al menos 1 unidad en el marcador El punto final primario para la calidad de vida fue un decrecimiento del RQLQ después de 4 semanas de al menos 0.36 unidades del marcador total

Los parámetros secundarios de la eficacia incluyeron el promedio T5SS el RQLQ y el cuestionario SF-36 en los diferentes puntos de tiempo del estudio y la incidencia y la duración de la medicación de rescate durante 6 meses

Parámetros exploratorios de la eficacia incluyeron el promedio de cada marcador de rinitis individual cada campo RQLQ y cada escala del cuestionario SF-36 en los diferentes puntos de tiempo del estudio la Escala de Evaluación Global después de 4 semanas y 6 meses la incidencia de co-morbilidades sospechadas de estar vinculadas con la rinitis alérgica y los costos

farmacoeconómicos directos e indirectos durante los 6 meses

En cada una de las ocho visitas entradas diarias en el libro (T5SS RQLQ SF-36 parámetros farmacoeconómicos de costo indirecto medicación concomitante consultas de paciente externo y eventos adversos) fueron verificadas y transferidas al Formulario de Registro Clínico y los parámetros farmacoeconómicos de costo directo fueron registrados

10 Los pacientes fueron sometidos a examen físico incluyendo la medición de los signos vitales Al comienzo y final del estudio ellos también fueron sometidos a una prueba de laboratorio de seguridad incluyendo prueba de embarazo para las mujeres y en

15 las Visitas 4 y 7 completaron una escala de evaluación Global

Eventos adversos fueron registrados por los pacientes en tarjetas diarias y discutidos con el investigador en cada visita Los eventos adversos de seriedad tenían que ser registrados inmediatamente

20

Tabletas orales de dihidrocloruro de levocetiricina (5 mg) y equiparación con el placebo similar en apariencia forma y gusto fueron usadas La dosificación del estudio recomendada fue de 1 tableta por día

25

El tamaño de la muestra estuvo basado en una mejora relativa de 40% sobre el placebo en el cuestionario RQLQ asumiendo una mejora a partir de la línea base para el placebo de 0.9 Para este cuestionario esto corresponde a una diferencia de 0.36 vs el placebo

30

Las características de la línea base de los dos grupos de tratamiento incluyendo los datos demográficos eran comparables

El estudio mostró que el tratamiento con dihidrocloruro de levocetiricina mejora los síntomas de la rinitis alérgica persistente (Diferencia de T5SS durante las primeras 4 semanas 1.14 $p < 0.001$ esta

35

2P

diferencia siendo mantenida durante el período de estudio completo) y la QOL (Cambio de la línea base del Marcador General RQLQ en las primeras 4 semanas 0 48 p < 0 001 esta diferencia siendo mantenida durante el período de estudio completo) Una mejora estadísticamente significativa es también observada en todos los puntos de tiempo para el estornudo rinorrea prurito nasal y prurito ocular Además una mejora de la obstrucción nasal es observada la cual se vuelve estadísticamente diferente a partir de 3 meses en adelante (diferencia vs el placebo 0 15 p = 0 009) Además la administración en un largo periodo de levocetiricina no incluyó aspectos de interés particular

Este estudio proporciona evidencia de la actividad de la levocetiricina en la rinitis alérgica persistente La levocetiricina muestra ser activa en la obstrucción nasal después de un largo período de tratamiento (igual o mayor que 3 meses)

Tabla I
Promedio T5SS durante las primeras cuatro semanas de tratamiento (población ITT)

Trata- miento	N	Promedio línea (SD) base	Promedio (SD)	Promedio ^(a) Ajustado (SE)	Dif Vs placebo ^(b) (95% CI)	Valor p ^(b)
Placebo	271	8 90 (2 26)	6 61 (2 47)	6 56 (0 15)		
Lctz 5 mg	276	9 02 (2 28)	5 53 (2 52)	5 43 (0 15)	1 14 [0 75 1 52]	< 0 001

^(a)Promedio ajustado para el marcador de línea base y país
^(b)Placebo sin dihidrocloruro de levocetiricina (Lctz) 5 mg

^(c)El valor p fue obtenido de un ANCOVA con marcador de línea base como covariable y país y tratamiento como factores

5 En la tabla I es mostrado que el tratamiento con dihidrocloruro de levocetiricina mejora los síntomas de rinitis alérgica persistente

Tabla II

10 Cambio de la línea base del Marcador General RQLQ después de las primeras 4 semanas de tratamiento (población ITT)

Tratam	N	Línea base	Cambio			
		Prome- dio (SD)	Prome- dio (SD)	Promed ^(a) Ajus- (SE) tado	Dif vs placebo ^(b) (95% CI)	Valor p ^(c)
Placebo	252	3 06 (0 94)	-0 99 (1 25)	-1 01 (0 07)		
Lctz 5 mg	257	3 04 (0 92)	-1 50 (1 18)	-1 49 (0 07)	0 48 [0 29 0 67]	< 0 001

15 ^(a)Promedio ajustado para marcador de linea base y país

^(b)Placebo sin dihidrocloruro de levocetiricina 5 mg

^(c)El valor p fue obtenido de un ANCOVA con marcador de línea base como covariable y país y tratamiento como factores

20

En la tabla II es mostrado que el tratamiento con dihidrocloruro de levocetiricina mejora la calidad de vida

Tabla III

Síntomas de congestión nasal evaluados durante las 24 horas durante la primera semana y las primeras 4 semanas 3 4 5 y 6 meses de tratamiento (población ITT)

5

Período	Tratamiento	N	Línea base Promedio (SD)	Promedio (SD)	Promedio ^(a) Ajustado (SE)	Dif vs (95% CI) ^(b)	Valor p ^(c)
1 semana	Placebo	270	1.85 (0.71)	1.64 (0.77)	1.65 (0.04)	0.07 [-0.04 0.18]	0.203
	Letz 5 mg	271	1.90 (0.69)	1.61 (0.83)	1.58 (0.04)		
Primeras 4 semanas	Placebo	271	1.85 (0.71)	1.49 (0.74)	1.48 (0.04)	0.08 [-0.02 0.19]	0.123
	Letz 5 mg	276	1.91 (0.69)	1.44 (0.78)	1.40 (0.04)		
3 meses	Placebo	270	1.85 (0.71)	1.33 (0.74)	1.31 (0.04)	0.15 [0.04 0.26]	0.009
	Letz 5 mg	276	1.91 (0.69)	1.22 (0.78)	1.16 (0.04)		
4 5 meses	Placebo	270	1.85 (0.71)	1.29 (0.74)	1.27 (0.04)	0.15 [0.04 0.26]	0.007
	Letz 5 mg	276	1.91 (0.69)	1.17 (0.77)	1.11 (0.04)		
6 meses	Placebo	270	1.85 (0.71)	1.26 (0.74)	1.24 (0.04)	0.16 [0.05 0.27]	0.005
	Letz 5 mg	276	1.91 (0.69)	1.18 (0.76)	1.08 (0.04)		

(a) En el estudio del Promedio ajustado para el marcador de línea base y país

10 (b) Placebo sin dihidrocloruro de levocetiricina

(c) El valor p fue obtenido de un ANCOVA con marcador de línea base como covariable y país y tratamiento como factores

15 En la tabla III es mostrado que el dihidrocloruro de levocetiricina muestra actividad sobre la obstrucción nasal después de un largo período de tratamiento

Las siguientes abreviaturas son usadas en el ejemplo

T5SS Marcador de 5 Síntomas en Total

- ITT Intención de Tratar
 N Número
 SD Desviación estándar
 SE Error estándar del Promedio
 5 Dif Diferencia
 vs contra
 CI Intervalo de seguridad
 P probabilidad que la diferencia observada es solamente por casualidad
 10 RQLQ Cuestionario de Calidad de Vida de Rinoconjuntivitis
 ANCOVA Análisis de Covarianza
 ENT Oído-Nariz-Garganta
 SF-36 Formulario abreviado 36 del Resultado del Examen Médico
 15 Lctz dihidrocloruro de levocetiricina
 Una larga duración del efecto es notada Lo positivo del ensayo es debido a la pérdida de taquifilaxia es decir no hay ajuste del programa de dosificación necesario durante 6 meses La dosis recomendada es efectiva constantemente a través del ensayo
 20 Una mejora de la calidad de vida (QoL) es claramente notada durante el ensayo Es fundamental para ARIA Es la primera vez que un fármaco es capaz de cambiar el QoL de los pacientes por tan larga duración La misma se acerca tanto como es posible a un efecto modificador de la enfermedad
 25 La congestión nasal es tratada durante el ensayo De manera interesante la congestión nasal es un síntoma aliviado que aparece durante el ensayo es decir el efecto es gradual esto es congruente con la observación de que la QoL es mejorada
 30 Es demostrado que el dihidrocloruro de levocetiricina es capaz de tratar la rinitis persistente cuando éste es administrado pero también es capaz de modificar las actividades diarias de los pacientes yendo más allá del alivio del síntoma simple
 35

WO 2004/050094

- 15 -

34 PCT/EP2003/005491

observado en ensayos de corta duración hasta el momento

REIVINDICACIONES

- 1 1 Uso de levocetiricina o una sal farmacéuticamente
5 aceptable de la misma para la preparación de un
 medicamento destinado para tratar la rinitis
 alérgica persistente
- 2 2 Uso de levocetiricina o una sal farmacéuticamente
 aceptable de la misma para la preparación de un
10 medicamento destinado para disminuir los síntomas
 de la rinistis alérgica persistente y mejorar la
 calidad de vida
- 3 3 Uso de levocetiricina o una sal farmacéuticamente
 aceptable de la misma para la preparación de un
 medicamento destinado para tratar la rinorrea
- 15 4 Uso de levocetiricina o una sal farmacéuticamente
 aceptable de la misma para la preparación de un
 medicamento destinado para tratar la obstrucción
 nasal
- 20 5 Uso de levocetiricina o una sal farmacéuticamente
 aceptable de la misma para la preparación de un
 medicamento destinado para tratar la comezón nasal
- 6 6 Uso de levocetiricina o una sal farmacéuticamente
 aceptable de la misma para la preparación de un
 medicamento destinado para tratar el estornudo
- 25 7 Uso de levocetiricina o una sal farmacéuticamente
 aceptable de la misma para la preparación de un
 medicamento destinado para tratar el prurito
 ocular
- 30 8 Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones
 1 a la reivindicación 7 donde la sal es el
 dihidrocloruro de levocetiricina
- 9 9 Uso de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones
 1 a 8 donde el medicamento es adaptado para la
35 administración de una dosis diaria de alrededor de
 0 0005 mg a alrededor de 2 mg de dicha
 levocetiricina o dicha sal farmacéuticamente
 aceptable de la misma por kg de peso corporal por
 paciente

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

LECHIEN Monique
UCB S.A.
Intellectual Property Dept
Allée de la Recherche 60
B 1070 Brussels
Belgium

Date of mailing (day/month/year)

24 July 2003 (24 07 03)

Applicant's or agent's file reference

17 62 WO

International application No

PCT/EP03/05491

International filing date (day/month/year)

26 May 2003 (26 05 03)

International publication date (day/month/year)

Not yet published

Priority date (day/month/year)

03 December 2002 (03 12 02)

Applicant

UCB S.A. et al

IMPORTANT NOTIFICATION

- 1 The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR" in the right hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- 2 This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- 3 An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 4 The letters "NR" appearing in the right hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau as provided by Rule 17.1(a) or (b) respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date

Priority application No.

Country or regional Office
or PCT receiving Office

Date of receipt
of priority document

03 Dec 2002 (03 12 02)

2080064 5

EP

08 July 2003 (08 07 03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Brigitte WYSS

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Telephone No. (41 22) 338 8368

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions Section 422)

To

LECHIEN Monique
UCB S.A.
Intellectual Property Dept
Allée de la Recherche 60
B 1070 Brussels
Belgium

Date of mailing (day/month/year)

16 December 2004 (16 12 2004)

Applicant's or agent's file reference

17 62 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2003/005491

International filing date (day/month/year)

26 May 2003 (26 05 2003)

1 The following indications appeared on record concerning

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

UCB S.A.
Allée de la Recherche 60
B 1070 Brussels
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

32 2 334 59 07

Facsimile No.

32 2 377 74 18

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

UCB FARCHIM S.A.
ZI Planchy
Chemin de la Croix Blanche 10
CP 411
CH 1630 Bulle
Switzerland

State of Nationality

CH

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary

Applicant identified in Box 1 has assigned his rights to applicant identified in Box 2.

4. A copy of this notification has been sent to

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ other UCB S.A.The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41 22) 338 70.80

Authorized officer

Carole GAUD

Telephone No. (41 22) 338 8227

24 DEC 2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions Section 422)

To

LECHIEN Monique
UCB S.A.
Intellectual Property Dept
Allée de la Recherche 60
B 1070 Brussels
Belgium

Date of mailing (day/month/year)

16 March 2005 (16 03 2005)

Applicant's or agent's file reference

17 62 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2003/005491

International filing date (day/month/year)

26 May 2003 (26 05 2003)

1 The following indications appeared on record concerning

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

REVIRON Christophe
Rossistrasse 25
CH 1735 Griffers
Switzerland

State of Nationality

FR

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

REVIRON Christophe
Au village 35
CH 1651 Villarvolard
Switzerland

State of Nationality

FR

State of Residence

CH

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary

4. A copy of this notification has been sent to

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ otherThe International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20 Switzerland

Authorized officer

Norbert RIGHETTO

Facsimile No. (41-22) 338 70.80

Telephone No. (41-22) 338 8888

1689(0
94436 84401
29

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTA COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Y (nosotros)

I (We) UCB Farchim SA (AG-Ltd)

domiciliado(s) en

domiciled in Z I Planchy Chemin
de Croix Blanche 10 C P 411 CH1630

Bulle (Switzerland)

N ombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o
HECTOR GOMEZ MEJIA de Santafé de Bogotá
Colombia apoderados verdaderos y legales con poder
especial amplio y suficiente para recibir de las
oficinas y autoridades colombianas administrativas
judicial y de policía cualquier instrucción o recibo
la obtención de patentes de invención registros de
marcas diseños industriales modelos de utilidad
depósitos de nombres comerciales y emblemas registros
de derechos de autor y contratos sobre los mismos
obtuvo de los certificados de obtención de variedades
vegetales así como sus prórrogas renovaciones
anotaciones de traspaso cambios de nombre y/o
domicilio elaborar tramitar y registrar contratos de
licencia y licencias de cualquier clase intervenir
como demandante o como demandado en cualquier
instancia y recibo ante cualquier juez corporación,
tribunal público o autoridad en acciones judiciales
administrativas y de policía tales como oposiciones al
registro de marcas acciones de caducidad cancelación
y nulidad acciones reivindicativas acciones derivadas
de la obtención o explotación de licencias acciones de
competencia desistimiento demandas penales acciones de
indemnización de perjuicios reclamos y observaciones
a solicitudes de patentes diseños industriales modelos
de utilidad en el ejercicio de medidas cautelares y en
otras acciones o medidas similares

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or
HECTOR GOMEZ MEJIA, of Santafé de Bogotá
Colombia my (our) true and lawful attorneys with
special ample and sufficient power to obtain from the
Colombian administrative judicial and police offices and
authorities in any instance privileges of patent of
invention, registration of trademarks industrial designs
and utility models registration of commercial names
and emblems registration of copyright and contracts
related thereto certificates of obtainment of vegetables
varieties as well as extensions renewals and records
of assignments and changes of name and domicile
related to the above to prepare prosecute and register
licenses of any kind to act as plaintiff or defendant in
any instance or recourse and before any judge
corporation public official or authority in judicial
administrative and police actions such as oppositions
to the registration of trademarks caducity cancellation
and nullity actions claim actions derived from the
obtaining or exploitation of licenses action of unfair
competition penal demands actions of indemnities for
damages claims or observations on patent
applications models industrial designs and utility
models in the exercise of preventive measures and in
other actions or similar proceedings

A este efecto lo(s) faculto(amos) para elevar
solicitudes formular descripciones enmiendas
protestas declaraciones oposiciones cancelaciones
nulidades apelaciones y reclamos pagar impuestos
cuotas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o
desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión
recibir toda clase de documentos y valores dando el
descargo respectivo y en general para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al efecto
indicado y tomar todas las medidas que creyeren
conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses
con todas las demás facultades legales necesarias

To that effect they hereby empowered to file
applications formulate descriptions amendments
protests declarations, oppositions cancellations
nullities appeals and claims to pay taxes quotas and
assessments prescribed by law renounce or waive the
rights granted or in the process of granting to receive
all kinds of documents and valuables giving the
respective release of receipt and in general to take
before said authorities the necessary steps to such
effect, and any measures that they may deem pertinent
to the safeguard of my (our) interest(s) with all the
other necessary legal powers

Est poder comprende la facultad de ratificar o
confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como
la facultad de desistirse transigir comprometer y la de
sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones
Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE
y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, domiciliado(s) en la
Carrera 7 No 18 58 Piso 9 más (nuestros) apoderados
en Colombia con facultades para recibir notificaciones
y designar apoderados judiciales o extrajudiciales

This power includes the faculty to ratify or confirm
desist settle and compromise on my (our) behalf and
to substitute this power in whole or in part and to
revoke substitutions At the same time I (We) hereby
appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or HECTOR
GOMEZ MEJIA, domiciled in Carrera 7 No 18-58 Piso
9 my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial
attorneys

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

hoy de

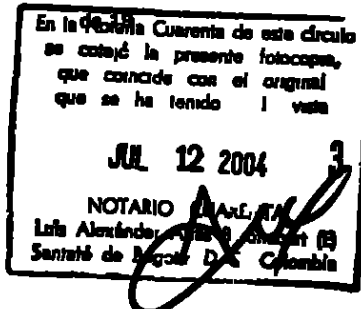
this 23 day February 2001

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Henriette Van Caenegem
Title
Proxy and Legal Representative



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

quien concuso, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró
que es el

de

Sociedad legalmente constituida para período de
duración que aún no ha terminado, que el documento
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder que el sello estampado por él al pie de tal poder
en nombre y representación de la expresada compañía,
en el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad

El suscrito Notario hace constar que tuvo la vista las
pruebas de la existencia la sociedad

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

hoy de de compareció ante mí

quien (en) concuso y me consta que subscritó (los)
personales firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorga el mismo para los
fines propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZATION ANT CONSUL COLOMBIEN EN
BOGOTÁ

On this day of of

Henriette van Caenegem

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the
Proxy and Legal Representative
of UCB Farchim SA (Ag Ltd)

Which is legally constituted for term not yet expired
that deponent is authorized by said Company to confer
this Power of Attorney that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof and that the
purpose for which this instrument is granted is included
within the corporate purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company

State of Belgium
under date of May 3rd 2001

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative

Public Notary (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 27th day of March of 2001

personally appeared before me
Mrs Henri tte Van Caenegem

who is/are known to me and who I attest executed the
foregoing document and he (they) declared he (they)
granted the document for the uses and purposes therein
expressed.

Notary Public (Sello)

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IN BRUSSELS



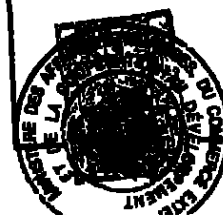
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Pays Belgique
- 2 Le présent acte public a été signé par T. Van Halteren
- 3 agissant en qualité de Notaire
- 4 est revêtu du sceau / timbre de Bruxelles

Attesté le 28-03-2001

- 5 à Bruxelles
- 6 par le Ministère des Affaires Etrangères du Commerce
- 7 Extérieur et de la Coopération au Développement
- 8 sous n 40192
- 9 Sceau / timbre
- 10 Signature



Signature

En la Notaría Cuarenta de este círculo
se cotejó la presente fotocopia,
que coincide con el original
que se ha tenido la vista
JUL 12 2004 3
NOTARIO CLAUDIO
Luis Alexander Alvarado Blancourt (B)
Santafé de Bogotá, D. C., Colombia

2 - 1

41

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un PODER otorgado por HCB Farchim SA (AG Ltd) sociedad domiciliada en Z.I Planchy Chemin de Croix Blanche 10 C P 411 CH1630 Bulle (Suiza) al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA, de Santafé de Bogotá Colombia y firmado por Henriette Van Caeneg Apoderado y Representante Legal el 23 de Febrero de 2001
El texto del poder no se traduce ya que se encuentra en Español

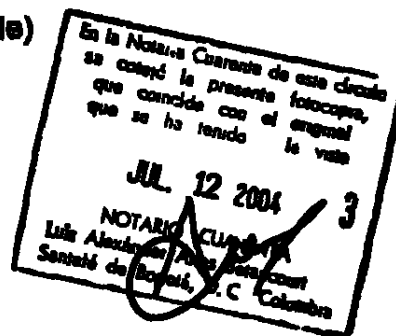
Y de un **CERTIFICADO NOTARIAL DE SOCIEDAD** otorgado a Henriette Van Caenegem en su calidad de Apoderado y Representante Legal de UCB Farchim SA (Ag-Ltd) por el Notario T VAN HALTEREN el 27 de Marzo de 2001
El texto de la certificación no se traduce ya que se encuentra en Español

EN FRANCES Sello y firma del Notario T VAN HALTEREN autenticando la firma de la Sra Henriette Van Caenegem
SELLO REDONDO del Ministerio de Relaciones Exteriores, de Comercio Exterior y de la Cooperación al Desarrollo

APOSTILLA
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1 País. Bélgica
- Este Documento Publico
- 2 Ha sido firmado por el Sr T VAN HALTEREN
- 3 actuando en su capacidad de NOTARIO
- 4 lleva el sello/timbre de BRUSELAS

- CERTIFICADO**
- 5 en Bruselas
 - 6 el 28/03/2001
 - 7 por el Ministerio de Relaciones Exteriores, de Comercio Exterior y de la Cooperación al Desarrollo
 - 8 bajo el No 40192
 - 9 Sello/Timbre Ministerio de Relaciones Exteriores, de Comercio Exterior y de la Cooperación al Desarrollo
 - 10 Firma (ilegible)





42
GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina	Registraduria	Notaria	X	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policia	Código 9795
País: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.							

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C C No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción País Departamento Municipio Corregimiento o Inspección de Policía COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D C			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375.
Luzada que acredita la presencia		Presunción de muerte	
Fecha de la sentencia		Fecha de la sentencia	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización judicial	Certificado Médico X	ANDRES DIAZ CAMPOS.- R M No. 79982662	

Datos del demandante	
Apellidos y nombres completos EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma
C C No 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Clase y número)	Firma

Fecha de inscripción		Notario y firma del notario que otorga	
Año 2004	Mes 11	Día 02	BLANCA DEL ROSARIO RESTREPO

PADRES: ALFON SO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE.		

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 56224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004

NOTARIA 32 DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO

NE'SON FIOR
SECRETARIO DE FADO PARA GIAB
ORDRETO 11105 2004

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL ^ TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	☒
MODELO DE UTILIDAD	()	☒
Indicacion 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 grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable 

Fecha

SECRETARIA Y COMISARIA
R 1 31110 8371271 8388888 F 1 10
Fech (MID) 2005-06-01 12:51:02
file 011 DTT-DOTENT 276 EDOF 4007 111 00000000
Recepcion 2005 01/01/01 DE 11111111 11111111

44

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá
2020

Doctor(a)
GOMEZ MEJIA HECTOR
Apoderado(a) y/o Representante de
UCB FARCHIM S A

REFERENCIA	Radicación No	05 53234
	Solicitud internacional	EP2003/005491
	Fecha inicio fase nacional	03/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	UU 8030

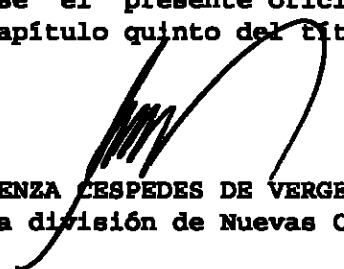
Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se le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

1 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 26 k) Decisión 486

2 Debe aclarar el nombre del solicitante por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional

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 Unica No 10 de 2001


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 SEI 2020
adpa1