

192
192

000001

Señora

Alix Curmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 05-122742-00002-0000 Fax: 2008-04-20 16:43:28

Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra: 11 PATENTEYI Ene 378 FASENACIONALI

Act 444 RESPUESTAREQIC Folios: 100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 05.122.742

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Composiciones antisépticas,
métodos y sistemas"

Solicitante: Tyco healthcare Group LP

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 79
DEL 24 DE FEBRERO DE 2008, OFICIO NO. 2128 (EXAMEN DE FORMA)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. En respuesta a su primer requerimiento anexo nuevo capítulo reivindicatorio, presentado durante la fase internacional, el cual, entre otras cosas, corrige la numeración.
2. Presento copia debidamente legalizada del documento de cesión de los inventores a la solicitante. Adicionalmente, presento documento de cesión de Aseptica, Inc., primera solicitante, a Tyco Healthcare Group LP.
3. Finalmente deseo aclarar que la presente solicitud no es capítulo I, como se informó originalmente, sino capítulo II. Por lo tanto también presento copia de los anexos

presentados como respuesta al reporte preliminar internacional sobre patentabilidad junto con la traducción simple de los mismos.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Documento de Cesión de Inventores
Documento de cesión de la primera solicitante a Tyco
Anexos presentados como respuesta al IPRP

REGISTRADO EN EL REGISTRO DE PATENTES

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2812051 de un documento escrito en inglés,
efectuada el día 29 de diciembre de 2005 por Jaime Armando Garavito Burgos,
c.c. N° 18.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N°
034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

Detalles de la Cesionaria de Patente

NOTA: Se muestran resultados únicamente para solicitudes de patentes
expedidas y publicadas. Para solicitudes pendientes o abandonadas sírvase
consultar al personal de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.

Nombre de la Cesionaria: ASEPTICA, INC.

Total de cesiones: 2

Cesión: 1

Carrete/Marco: 014317/0443

Registrada: Feb. 09, 2004

Páginas: 4

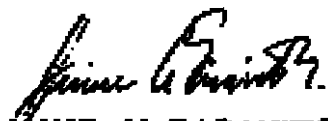
Traspaso: CESIÓN DEL INTERÉS DE LA CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA
DETALLES)

Cedentes

- | | | |
|----|---------------|-------------------|
| 1. | KITE, PETER | Fecha: 01/30/2004 |
| 2. | HATTON, DAVID | Fecha: 01/29/2004 |

Cesionaria

ASEPTICA, INC.
1 4803 N.E. UNIVERSITY VILLAGE, NO. 183
SEATTLE, WASHINGTON 98105


JAIME A. GARAVITO B.
PATENT & TRADEMARK SPECIALIST
Reg. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

Propiedad

Patente #	Publicación #	Solicitud #
NINGUNA	US20040110841	10659413

Nombre y dirección de correspondencia

SPECKMAN LAW GROUP
LISA N. BENADO

1501 WESTERN AVENUE, SUITE 100
SEATTLE, WASHINGTON 98101

ESTADO DE MASSACHUSETTS
CONDADO DE BRISTOL

Hoy 16 de diciembre de 2005, ante mí, certifico que el documento anexo es una copia auténtica, exacta, completa e íntegra de la Cesión de los Derechos de Invención a Aseptica, Inc. presentada a mí por Anita Donnellan.

(Firmado) Julie D. Parker, Notario Público
Estado de Massachusetts
Mi comisión vence: _____

(Aparece sello redondo en tinta negra que dice: "Julie D. Parker, Notario Público, Estado de Massachusetts. Mi comisión vence el 28 de abril de 2011")

(Sello en tinta que dice: "Julie D. Parker, Notario Público, E Estado de Massachusetts. Mi comisión vence el 28 de abril de 2011")

SOLICITUD DE PATENTE

CESION

CONSIDERANDO QUE nosotros, Meter KITE y David Hatton, hemos inventado el asunto objeto del presente el cual se describe y reivindica en la solicitud de patente titulada ANTISEPTIC COMPOSITIONS METHODS AND SYSTEMS, cuya especificación se presentó el 10 de septiembre de 2003 ante la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos bajo el número de serie 10/669,413 y se le asignó el Archivo de Apoderado N° 13317, 1001clp de la firma de abogados SPECKMAN LAW GROUP; y

Jaime A. Garayto B.
JAIME A. GARAYTO B.
TRANSCRIBA E INSCRIBA EN EL
LIBRO 034 de Tomo 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

186
144

CONSIDERANDO QUE, ASEPTICA, INC., una sociedad de Washington, con sede en 4603 NE University Village, N° 183, Seattle, WA 98105, desea adquirir un Interés sobre el mismo.

EN CONSECUENCIA, por una contraprestación legalmente válida y suficiente, cuyo recibo y suficiencia se acusa por medio del presente, nosotros, Meter Kite y David Hatton, por medio del presente vendemos, cedemos y transferimos a Aseptica, Inc. el derecho, título e intereses completos y exclusivos en y a dicha invención, solicitud de patente y derechos de patente en el mundo, incluyendo los derechos extranjeros de prioridad de patente; dicha invención, solicitud y patentes en este o en cualquier país extranjero y todas las divisiones, continuaciones, reexpediciones, certificaciones de re-examen y prórrogas de cualquier tipo, que ha de tener y disfrutar ASEPTICA, INC. para su propio uso y beneficio, y para todos sus sucesores y cesionarios hasta el la finalización cabal del término para el cual puedan otorgarse patentes en este o en cualquier país extranjero, en forma tan completa y cabal como si los mismos hubieran sido poseídos por nosotros si esta asignación y venta no se hubieran hecho y acordamos que tenemos pleno derecho a hacerlo y a acordar que comunicaremos a ASEPTICA INC., o sus sucesores y cesionarios, cualesquier hechos conocidos a nosotros relativos a dicha solicitud de patente y al objeto descrito en la misma, y testificaremos en cualquier proceso legal, firmaremos todos los documentos legales, suscribiremos todas las solicitudes divisionales, continuas y de reexpedición, prestaremos todos los juramentos legales y haremos todo lo posible para ayudar a ASEPTICA, INC.


JAIME A. GARAVITO B
REGISTRAR GENERAL
Por Acta de Date 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

127
840063
195

así como a sus sucesores y cesionarios a obtener y hacer valer la protección de patente para dicha invención en este país o en cualquier país extranjero.

Firmado en Leeds hoy 30 de enero de 2004

(Firmado) Meter Kite

Firmado en 4603 NE U Villa. # 183, Seattle, WA 98105 hoy 29 de enero de 2004.

(Firmado) David Hatton

Estado de Massachussets
William Francis Galván
Secretario del Estado

APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por Julie D. Parker
3. Quien actúa en calidad de Notario Público
4. En el Estado de Massachussets, cuya comisión vence el 28 de abril de 2011

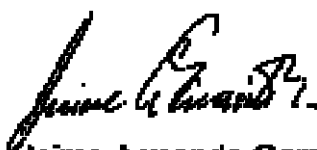
CERTIFICADO

5. En Boston, Massachussets
6. El 21 de diciembre de 2005

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRANSCRIPCION E INTERPRETACION
Por Ley 134 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

- 5 498
- 001007 126
7. Por el Secretario del Estado
 8. N° 1115943
 9. Firmado bajo el Gran Sello del Estado (Aparece adherido sello dorado con cinta azul)
 10. Firma: (firmado) William Francis Galvin, Secretario del Estado

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 38725



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by: Julie D. Parker
3. acting in the capacity of: Notary Public
4. bears the seal/stamp of: the State of Massachusetts
whose commission expires on: April 28, 2011

Certified

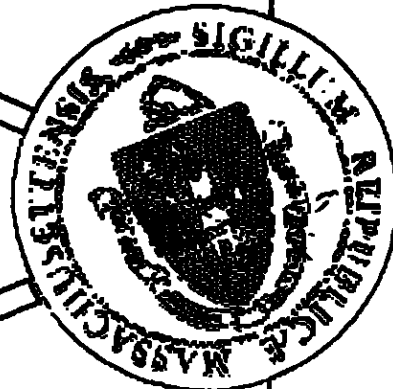
5. at: Boston, Massachusetts
6. the: 21 December, 2005
7. by: the Secretary of the Commonwealth
8. No.: 1115843
9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:



William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



000009

280
193

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
COUNTY OF BRISTOL

On this 16th day of December, 2008, before me, I certify that the attached document is a true, exact, complete and unaltered copy of the Assignment of Invention Rights to Aseptica, Inc. presented to me by Anita Donnellan.

Julie D. Parker
NOTARY PUBLIC

State of: Massachusetts

My Commission Expires: _____



JULIE D. PARKER
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
April 28, 2011



Patent Assignment Assignee Details

NOTE: Results display only for issued patents and published applications. For pending or abandoned applications please consult USPTO staff.

Assignee Name : ASEPTICA, INC.

Total Assignments: 2

Assignment: 1

Reel/Frame: 014317/0443

Recorded: 02/09/2004

Pages: 4

Conveyance: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

Assignors

1 KITE, PETER

Exec Dt: 01/30/2004

2 HATTON, DAVID

Exec Dt: 01/29/2004

Assignee

ASEPTICA, INC.

**1 4603 N.E. UNIVERSITY VILLAGE, NO. 183
SEATTLE, WASHINGTON 98105**

Property

Pat #

Pub #

App #

NONE

US20040110841

10659413

Correspondence name and address

SPECKMAN LAW GROUP

LISA N. BENADO

1501 WESTERN AVENUE, SUITE 100

SEATTLE, WASHINGTON 98101

28

PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

WHEREAS, we, Peter KITE and David HATTON, have invented the subject matter which is described and claimed in the patent application entitled ANTISEPTIC COMPOSITIONS METHODS AND SYSTEMS, the specification of which was filed September 10, 2003 with the U.S. Patent and Trademark Office under Serial No. 10/659,413, and is assigned Attorney Docket No. 13317, 1001q of the law firm SPECKMAN LAW GROUP; and

WHEREAS, ASEPTICA, INC., a Washington corporation, having a place of business at 4603 NE University Village, No. 183, Seattle, WA 98105, is desirous of acquiring an interest therein;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, we, Peter KITE and David HATTON, hereby sell, assign and transfer to ASEPTICA, INC., the full and exclusive right, title and interest in and to said subject matter, patent application, and patent rights throughout the world, including foreign patent priority rights; said subject matter, application and patents in this or any foreign country and all divisions, continuations, renewals, reexamination certificates and extensions of any type, to be held and enjoyed by ASEPTICA, INC., for its own use and benefit, and for its successors and assigns to the full end of the term for which patents may be granted in this or any foreign country, as fully and entirely as the same would have been held by us had this assignment and sale not been made, and covenant that we have the full right to do so, and agree that we will communicate

to ASEPICA, INC., or its successors and assigns, say facts known to us respecting said patent application and the subject matter described therein, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers, execute all divisions, continuing and related applications, make all rightful oaths, and do everything possible to aid ASEPICA, INC., and its successors and assigns to obtain and enforce patent protection for said subject matter in this or any foreign country.

Executed at Leeds this 30th day of January, 2004.

PKR

Peter Kitz

Executed at 4601 NE 4. Way this 29 day of Jan., 2004.

5113
Seattle, WA
98105

David Hatton

David HATTON

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 291205 de un documento escrito en Inglés, efectuada el día 29 de diciembre de 2006 por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

CESIÓN DE PATENTES

CONSIDERANDO QUE, Aseptica, Inc., una compañía constituida en Washington, con lugar principal de negocios en 2366 Eastlake Ave. East, Suite 437, Seattle, Washington 98102, Estados Unidos de América (en adelante "la CEDENTE"), ha desarrollado, concebido, adquirido, o de otro modo posee cierta propiedad intelectual que incluye todas las patentes nacionales y extranjeras al igual que todas las solicitudes de patente (incluyendo entre otros, todos los ejemplares de las mismas en cualquier otro país así como todas las re-expediciones, re-exámenes, sustituciones, divisiones, continuaciones, continuaciones parciales y prórrogas de las anteriores)(colectivamente "las PATENTES"), incluyendo el derecho de reivindicar el beneficio de cualesquier fechas de prioridad o solicitudes provisionales relativas a ellas bajo cualesquier leyes aplicables y cualquier renovación, sustitución o reexpedición de las mismas, por el término completo para el cual puedan ser otorgadas, incluyendo específicamente entre otros, las patentes y solicitudes de patente identificadas en el Anexo A.

CONSIDERANDO QUE, la CEDENTE desea ceder la totalidad de sus intereses en dichas patentes a Tyco Healthcare Group LP, una sociedad limitada de Delaware, Estados Unidos, con lugar principal de negocios en 15 Hampshire


JAIME A. GARAVITO B

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Seg. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

~~000014~~

7

204
203

Street, Mansfield, Massachusetts 02048 Estados Unidos de América (en adelante "la CESIONARIA") sujeto a y de acuerdo con las disposiciones de un Contrato de Compra y de Licenciamiento celebrado por separado y la CESIONARIA desea aceptar la cesión de dichas PATENTES;

EN CONSECUENCIA, A TODOS AQUELLOS A QUIENES PUEDA INTERESAR: Sépase que con vigencia julio 25 de 2005 por una contraprestación legalmente válida y suficiente, cuyo recibo se acusa por medio del presente, la CEDENTE cede y transfiere a la CESIONARIA la totalidad de su derecho, título e interés en y a dichas PATENTES mundialmente, incluyendo ciertos derechos de buscar y obtener para el beneficio de la CESIONARIA, alivio en forma de medidas cautelares, resarcimiento de perjuicios por infracciones, incluyendo perjuicios aumentados y/o honorarios de abogado por infracción dolosa, sujeto a y de acuerdo con las disposiciones del Contrato de Compra y de Licenciamiento celebrado por separado.

La CEDENTE declara y acuerda además que no se ha hecho ni se hará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que esté en conflicto con esta cesión y venta.

La CEDENTE acuerda además que cuando así lo solicite la CESIONARIA firmará y entregará con prontitud a esta última o a su representante legal todos y cada uno de los papeles o instrumentos requeridos para mantener y hacer valer los derechos sobre dichas PATENTES que puedan ser necesarios o aconsejables para llevar a cabo los fines del presente.

EN FE DE LO CUAL, la CEDENTE y la CESIONARIA se han encargado de que se firme esta cesión en la fecha arriba mencionada.

Finis E. L. L.

000015

3

205
209

Lugar:
Fecha:

CEDENTE: Aseptica, Inc.

(Firmado) Presidente
Nombre: David Hapton
Cargo: Presidente

Notario: Teresa A. McIntyre

(Aparece sello redondo en tinta negra que dice: "Teresa A. McIntyre, Notario Público. Estado de Washington. Mi comisión vence el 21 de julio de 2006")

Lugar:
Fecha:

Jaime A. Garavito

CESIONARIA: Tyco Healthcare Group LP

(Firmado)
Nombre: Jeffrey C. Hunt
Cargo: Vicepresidente/Gerente General, SharpSafety Division

JAIME A. GARAVITO B.
ABOGADO EN LA LEY
E. ESTADO DE MASSACHUSETTS
MILITARY PLAZA 1000

Notario: Julie D. Parker

(Aparece sello redondo en tinta negra que dice: "Julie D. Parker, Notario Público. Estado de Massachusetts. Mi comisión vence el 28 de abril de 2011")

(Sello en tinta que dice: "Julie D. Parker, Notario Público. E Estado de Massachusetts. Mi comisión vence el 28 de abril de 2011")

Aparece cuadro con título ANEXO A el cual contiene títulos, números y fechas. Se han omitido los números en 3 columnas de la traducción debido a que no son completamente legibles en el original.

Jaime A. Garavito

JAIME A. GARAVITO B
ABOGADO EN LA LEY
E. ESTADO DE MASSACHUSETTS
MILITARY PLAZA 1000

Estado de Massachussets
William Francis Galván
Secretario del Estado

APOSTILLA

1. País: **Estados Unidos de América**
Este documento público
2. Ha sido firmado por **Julia D. Parker**
3. Quien actúa en calidad de **Notario Público**
4. En el Estado de **Massachussets**, cuya comisión vence el **28 de abril de 2011**

CERTIFICADO

5. En **Boston, Massachussets**
6. El **21 de diciembre de 2005**
7. Por el **Secretario del Estado**
8. N° **1115942**
9. Firmado bajo el **Gran Sello del Estado** (Aparece adherido sello dorado con cinta azul)
10. Firma: (firmado) **William Francis Galvin, Secretario del Estado**

Jaime A. Garavito B

JAIME A. GARAVITO B

REGISTRO E INVENTARIO 1914
Ley 134 de Enero 11 de 1910
MINISTERIO DE JUSTICIA

700
207

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

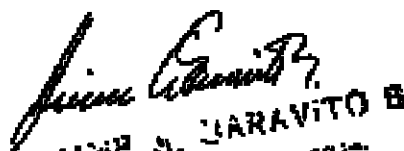


Jaime Armando Garavito Burgos

c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 38693



JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
DEL QUES EN DICIEMBRE 11 DE 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

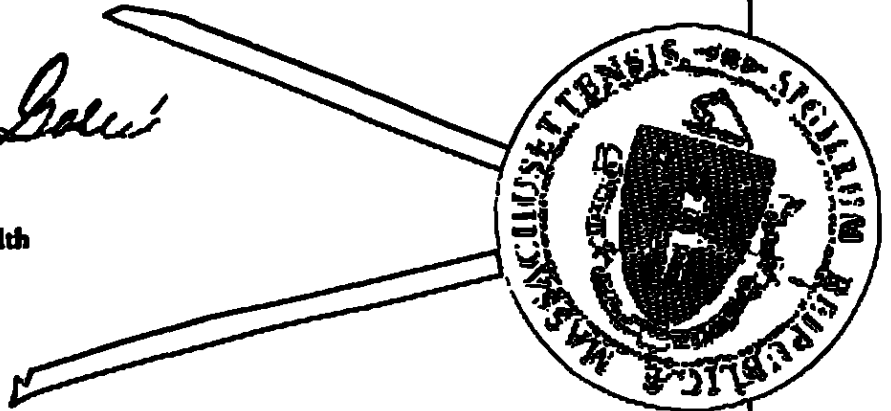
1. **Country:** United States of America
This public document
2. **has been signed by:** Julie D. Parker
3. **acting in the capacity of:** Notary Public
4. **bears the seal/stamp of:** the State of Massachusetts
whose commission expires on: April 28, 2011

Certified

5. **at:** Boston, Massachusetts
6. **the:** 21 December, 2005
7. **by:** the Secretary of the Commonwealth
8. **No.:** 1115942
9. **Seal/stamp:** *Great Seal of the Commonwealth*

10. Signature:

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



000020

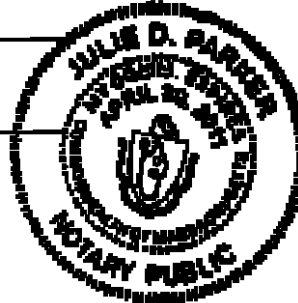
20th 200

COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
COUNTY OF BRISTOL

On this ^{18th} day of December, 2006, before me, I certify that the attached document is a true, exact, complete and unaltered copy of the Assignment of Patents from Aseptica, Inc. to Tyco Healthcare Group LP presented to me by Anita Donnellan.

Julie D. Parker

NOTARY PUBLIC
State of: Massachusetts
My Commission Expires: _____



JULIE D. PARKER
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
April 28, 2011

217
215**ASSIGNMENT OF PATENTS**

WHEREAS, Aseptica, Inc., a company incorporated in Washington with a principal place of business at 2388 Eastlake Ave. East, Suite 437, Seattle, Washington 98102 U.S.A. (hereinafter referred to as "ASSIGNOR"), has developed, conceived, acquired or otherwise owns certain intellectual property which includes all domestic and foreign patents and patent applications (including without limitation, all counterparts thereof in any other country and all reissues, reexaminations, substitutions, divisions, continuations, continuations-in-part, and extensions of the foregoing) (collectively "PATENTS"), including the right to claim the benefit of any priority dates or provisional applications relating thereto under any applicable laws, and any renewal, substitute or reissue thereof, for the full term for which the same may be granted, specifically including, without limitation, the patents and patent applications identified in Schedule A attached hereto;

WHEREAS, ASSIGNOR wishes to assign its entire interests in such PATENTS to Tyco Healthcare Group LP, a United States limited partnership of Delaware, with a principal place of business at 15 Hampshire Street, Mansfield, Massachusetts 02048 U.S.A. (hereinafter referred to as "ASSIGNEE") subject to and in accordance with the provisions of a separately executed Purchase Agreement and License Agreement, and ASSIGNEE wishes to accept the assignment of such PATENTS;

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN: Be it known that effective July 25, 2005 for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR assigns and transfers to ASSIGNEE all right, title and interest of ASSIGNOR in and to said PATENTS, worldwide, including certain rights to seek and obtain for ASSIGNEE's own benefit injunctive relief, recovery of damages for infringements, including enhanced damages and/or attorneys' fees for willful infringement, subject to and in accordance with the provisions of the separately executed Purchase Agreement and License Agreement.

ASSIGNOR further covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale.

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNOR will, upon ASSIGNEE's request, promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers or instruments required to maintain and enforce said PATENTS which may be necessary or desirable to carry out the purposes hereof.

950

212
11

IN WITNESS WHEREOF, ASSIGNOR and ASSIGNEE have caused this assignment to be signed effective on the date set forth above.

Place:
Date:

ASSIGNOR: Aseptica, Inc.

By:

David Harrison

Name: DAVID HARRISON
Title: President

Notary: *Julie D. Parker*



Place:
Date:

ASSIGNEE: Tyco Healthcare Group LP

By:

Jeffrey C. Hunt

Name: Jeffrey C. Hunt
Title: Vice President/General Manager, Sharp Safety Division

Notary: *Julie D. Parker*



JULIE D. PARKER
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
April 28, 2011



SCHEDULE A

US	1	PCT	Anti-microbial systems and methods	60315306	12/8/2001				12/8/2001
US	1	USP	Anti-microbial systems and methods	10313844	12/8/2002	20040047763	3/11/2004	60315306	12/8/2001
WO	1	PCT	Anti-microbial systems and methods	PCT/US02/38863	12/8/2002	WO2003047341	8/13/2003	60315306	12/8/2001
EP	1	PCT	Anti-microbial systems and methods	473631.5	12/8/2002	1478226	11/24/2004	PCT/US02/38863 60338639	12/8/02 12/8/01
CA	1	PCT	Anti-microbial systems and methods	2448419	12/8/2002			PCT/US02/38863 60338639	12/8/02 12/8/01
AU	1	PCT	Anti-microbial systems and methods	2002 353 081	12/8/2002			PCT/US02/38863 60338639	12/8/02 12/8/01
JP	1	PCT	Anti-microbial systems and methods	2003-548614	12/8/2002	P.2005-510328A	4/21/2005	PCT/US02/38863 60338639	12/8/02 12/8/01
US	2	USP	Antipodetic compositions, methods and systems	60476274	6/4/2003				
US	2	USP	Antipodetic compositions, methods and systems	104689413	9/16/2003	20040110841	9/15/2004	60476274 10413844 60338639	6/4/03 12/8/02 12/8/01
WO	2	PCT	Antipodetic compositions, methods and systems	PCT/US04/10009	6/4/2004	WO2004/106085	12/18/2004	104689413 60476274	6/10/04 6/4/03

000023

28

3)

28

000024

214
213

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
JANET BLEATH
SPECKMAN LAW GROUP
1501 WESTERN AVENUE, SUITE 100
SEATTLE, WA 98101

RECEIVED

FEB 21 2006

SPECKMAN LAW GROUP

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(Part II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

16 FEB 2006

Applicant's or agent's file reference

13377.5000PC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US2004/18009

04 June 2004 (04.06.2004)

04 June 2003 (04.06.2003)

Applicant

ASERTICA, INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) or (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 37(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/ US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1416
Alexandria, Virginia 22313-1416

Facsimile No. (571) 272-3301

Authorized officer

James P. Marmann

Telephone No. 571-272-0600

Form PCT/PEPA/416 (January 2004)

Case No. H-KU-00379

Action Code

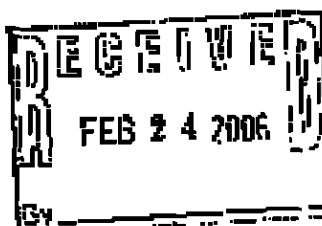
Base Date

Due Date

Final Date

By

on



285
2/4

880025

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty) (PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 13317.10021PC	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/US04/12009	International filing date (day/month/year) 04 June 2004 (04.06.2004)	Priority date (day/month/year) 04 June 2003 (04.06.2003)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(B): A61K 31/05; A61K 31/045 and 15% Cl.: 514/566; 514/724		
Applicant ASEPTICA, INC.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>17</u> sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain no amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 812 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 06 September 2005 (06.09.2005)	Date of completion of this report 31 January 2006 (31.01.2006)	
Name and mailing address of the (PEA) US Mail Stop PCT, Attn: PPA/416 Commissioner for Patent P.O. Box 1460 Alexandria, Virginia 22313-1450 FusionRe No. (571) 273-3201	Authorized officer Sreeni Padmanabhan <i>J. Roberts for</i> Telephone No. 571-272-6000	
Form PCT/PEA/402 (cover sheet) (April 2003)		

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
- ☐ a translation of the international application into English, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 29.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 19 and referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report:

- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description:
pages 1-3, 7-8, 11-18, 21, 27-29, 32, 33, 36, 38 and 40 as originally filed/furnished
pages* 6, 8, 10, 20, 22, 23, 26, 31, 33, 34, 37 and 39 received by this Authority on 06 September 2005

(06.09.2005)

pages* NONE received by this Authority on _____

- ☒ the claims:
pages NONE as originally filed/furnished
pages* NONE as amended (together with any statements) under Article 19
pages* 44-47 received by this Authority on 06 September 2005 (06.09.2005)
pages* NONE received by this Authority on _____

- ☒ the drawings:
pages 1-15 as originally filed/furnished
pages* 16 received by this Authority on 06 September 2005 (06.09.2005)
pages* NONE received by this Authority on _____

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages NONE
- ☒ the claims, Nos. 31-38
- ☒ the drawings, sheets/figs NONE
- ☒ the sequence listing (specify): NONE
- ☒ any table(s) related to the sequence listing (specify): NONE

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and filed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If Item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

PCT/US04/18119

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims 1-32 YES

Claims NONE NO

Inventive Step (IS)

Claims 12-30, 29, 31-32 YES

Claims 1-10, 37-39, 3) NO

Industrial Applicability (IA)

Claims 1-32 YES

Claims NONE NO

2. Citations and Explanations (Rule 70.7)

Please See Continuation Sheet

248
2/13

~~097038~~

Supplemental Text

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient,

Continuation of:

V. 2. Citations and Explanations

NEW CITATIONS

US 6,510,851 B1 (WILDER et al) 31 December 2002 (31.12.2002), see column 1, lines 8-20; column 2, lines 30-34; column 4, lines 10-14; column 6, lines 9-10; column 7, lines 31-35.

W/O 01/13456 A1 (AJMED) 16 March 2000 (16.03.2000), see abstract.

Claims 1-16, 27-34, and 30 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Kurginskiy (W/O 1293148) in view of Wilder (US 6,500,361).

Kurginskiy discloses a method for cleaning soils that accumulate in urban and sanitary facilities due to bacterial and fungal growth by applying to the surface a cleaning composition. See page 1, lines 12-15, lines 61-64. The composition comprises a chelating agent such as alkali metal salts or partial salts of ethylenediaminetetraacetic acids (EDTA) in an amount of 0.25 to 15 parts by weight i.e. 0.25-15 %, a lowmolecular of 1 to 4 carbon atoms in the amount of 1 to 5 parts i.e. less than 10 %, such as methanol, ethanol etc., an alcoholamine in an amount of 0.5 to 8 parts, a mixture of two or more different low-molecular ether alcohols in an amount of 1 to 5 parts, and the rest is water in an amount to complete said composition. The PH of the composition is from 7 to 12. See page 2, lines 17-22, lines 48-52, lines 59-60, page 4, claims 1, 4, 5. See WPA/FILE 1, page 4, wherein tetrasodium salt of ethylenediaminetetraacetic acid is used.

Kurginskiy does not specifically teach that the composition is packaged in a sterile, pyrogen free form.

Wilder teaches antimicrobial compositions for eliminating infections from various surfaces and materials including the surface of the body. It is also taught that the antimicrobial compositions can be administered as a liquid either orally or through a suitable delivery system, such as a catheter. See column 1, lines 8-20, column 2, lines 30-34, and column 4, lines 10-14. It is further taught that the antimicrobial compositions are packaged in a sterile and pyrogen free form, and can be introduced into the rhinomeatal cavity through a catheter. See column 6, lines 9-11, column 7, lines 31-35.

279
213

000029

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

PCT/USAPP/10000

Supplemental Box

It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art to employ the antimicrobial composition of Kurgitski in a sterile pyrogen free condition because Wider teaches antimicrobial compositions as packaged in a sterile and pyrogen free form. Thus from the teachings of Kurgitski, and Wider, one of ordinary skill in the art at the time of invention would have been motivated to employ the claimed antiseptic compositions in a sterile pyrogen free form as conventional with antimicrobial compositions with the expectation of using the composition in catheters, nasal tubes, throat tubes.

Claims 1-10 lack inventive step under PCT Article 35(3) as being obvious over Merck Index, Ninth Edition, 1976, page 8366, in view of Wider (US 6,910,861).

Merck Index discloses the known claimed tetra-sodium EDTA or salt, well known and useful for various pharmaceutical uses. This compound is taught as an aqueous solution of 103 grams in 100 ml of water, yielding a 51.5% (w/v) solution. A 1% aqueous solution of this compound is taught as possessing a pH of 11, meeting those limitations herein recited.

Merck Index does not specifically teach that the composition is packaged in a sterile, pyrogen free form.

Wider is as discussed above.

It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art to employ the antimicrobial composition of Merck in a sterile pyrogen free condition because Wider teaches antimicrobial compositions as packaged in a sterile and pyrogen free form. Thus from the teachings of Merck, and Wider, one of ordinary skill in the art at the time of invention would have been motivated to employ the claimed antiseptic compositions in a sterile pyrogen free form as conventional with antimicrobial compositions with the expectation of using the composition in catheters.

Claims 9-16, 27-28, and 30 lack inventive step under PCT Article 35(3) as being obvious over Fuhim (WO 00/13656) in view of Wider (US 6,910,861).

Fuhim discloses antimicrobial compositions comprising about 0.025 to about 8.0 % by weight of a salt of EDTA such as tetra sodium EDTA, and the composition has a pH from about 5.0 to about 11.0. See page 10, lines 10-23; and page 11, lines 6-10. It is taught that the viscosity of the composition can be adjusted by adding sodium chloride. See page lines 13-16. The antimicrobial properties of the compositions were also reported. It is further taught that by increasing the EDTA-Na⁴ concentration from 2 to 3.0 % by weight provided a substantial increase in bacteria reduction. See page 23, Table 8, prototype 10, wherein the composition comprises 3 % by weight of tetra sodium EDTA, NaCl, water and a pH of 9.5. The antimicrobial compositions comprising tetra-sodium EDTA taught by Fuhim are used for cleansing skin. See page 41, claims 35-37.

Fuhim does not specifically teach that the composition is packaged in a sterile, pyrogen free form.

Wider et al is as discussed above.

It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art to employ the antimicrobial composition of Fuhim in a sterile pyrogen free condition because Wider teaches antimicrobial compositions as packaged in a sterile and pyrogen free form. One of ordinary skill in the art at the time of invention would have been motivated to employ the claimed antiseptic compositions in a sterile pyrogen free form as conventional with antimicrobial compositions with the expectation of using the composition in catheters, and other medical devices.

Claims 1-32 meet the criteria set out in PCT Article 35(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

220
21a

000039

5 EDTA has traditionally been useful as a metal chelator and has been used, in
PCT/US04/10009, 0150920C1
combination with other active compounds, for a variety of purposes. EDTA is often used,
in low concentrations, as an *in vitro* anticoagulant for blood specimen collection and
testing and as an antioxidant synergist, and is also added to solutions, for example, as a
chelator, a stabilizer, or a preservative for pharmaceutical preparations. EDTA may exist
10 in a variety of forms, some of which are sodium salt forms, such as disodium, trisodium,
and tetrasodium salts, and others of which are metal chelates such as iron, copper,
magnesium, etc. Certain forms of EDTA have been utilized, in conjunction with other
substances as an adjuvant, in compositions for treating infected catheters. When used in a
clinical setting, or in a composition employed with humans or animals, the solutions are
15 generally adjusted to a physiological, or neutral, pH range.

A combination of an alcohol with an additive, such as a non-sodium salt form of
EDTA, is described in PCT publication WO 02/05188. PCT publication WO 00/72906
A1 describes a lyophilized mixture of an antimicrobial agent, e.g. an antibiotic, and a
second agent, that may be a non-sodium salt form of EDTA, as a chelating agent for
20 catheter flushing. In U.S. Patent No. 5,688,516, compositions having an anticoagulant, a
chelating agent, such as EDTA, and an antimicrobial agent, such as Minocycline, are
described for coating medical devices and inhibiting catheter infection. In particular
described examples, a disodium form of EDTA is brought to a physiological pH of 7.4
and is used in the composition. PCT publication WO 99/09997 describes the treatment of
25 fungal infection with a combination of an antifungal agent and a chelator, such as EDTA.

Other areas in which infections present a problem include medical devices and
materials used in connection with the eyes, such as contact lenses, scleral buckles, suture
materials, intraocular lenses, and the like. In particular, there has been emphasis on the
development of methods to disinfect ocular prostheses, e.g. contact lenses. Bacterial
30 biofilms may participate in ocular infections and allow bacteria to persist on abiotic
surfaces that come in contact with, or are implanted in, the eye. Biofilms may also form
on the biotic surfaces of the eye. Zegans *et al.*, *DNA Cell Biol.*, 21:415-20 (2002). A
severe form of keratitis can also be initiated by a protozoan amoeba which can
contaminate lens disinfectant fluids. An ophthalmic formulation of tetrasodium EDTA
35 and alkali salts, buffered to a pH of 6-8, for the disinfection of contact lenses is described
in U.S. Patent No. 5,300,296. U.S. Patent No. 5,998,488 describes an ophthalmic
composition of EDTA and other substances, such as cyclodextrin and boric acid.

are suitable for these purposes. In one embodiment, an antiseptic solution comprising, consisting of or consisting essentially of one or more sodium EDTA salt(s) at a pH higher than physiological pH is employed to maintain the patency of in-dwelling intravascular access devices. Methods for sanitizing catheters and other medical tubes, such as nasal tubes, throat tubes and the like, are also provided and involve contacting the catheter or other medical tube with a sanitizing composition of the present invention.

In another embodiment, antiseptic compositions of the present invention comprising, consisting of or consisting essentially of one or more sodium salt(s) of EDTA at a pH greater than physiological pH are provided as sanitizing solutions for medical devices such as dentures and other dental, orthodontic and/or periodontal devices, for contact lenses and other optical devices, for medical and veterinary instruments, devices and the like, and as sanitizing solutions for sanitizing surfaces and objects. Methods of sanitizing such devices are also provided, the methods comprising contacting a device with an antiseptic composition of the present invention. In general, antiseptic compositions of the present invention may be used as soaking solutions for dental, orthodontic and periodontal devices, including toothbrushes, and may also used as soaking solutions for contact lenses and other optical devices, as well as medical and veterinary instruments, devices and the like. For these applications, antiseptic compositions of the present invention are generally formulated as solutions, or are provided in a dry form which, upon addition of a suitable solvent, forms a solution.

In yet another embodiment, antiseptic compositions of the present invention are formulated for use in solutions, gels, creams and other preparations designed for topical use as antiseptic agents, wipes, antibacterial treatments and the like. Antiseptic compositions of the present invention may also be used as anti-bacterial agents in connection with bandages, dressings, wound healing agents and devices, and the like. In related embodiments, coverings for use in wound healing, such as bandages and dressings, are provided wherein the covering is impregnated with one or more of the compositions of the present invention.

Antiseptic compositions of the present invention may also be employed in industrial settings such as water storage and distribution systems, water purification, humidification and dehumidification devices, and in food preparation, handling and packaging settings, to inhibit, reduce or substantially eliminate microbial populations in both free floating and sessile forms, as well as many fungal, amoebic and protozoan populations. Industrial equipment and surfaces may be contacted with, flushed with, or

22
22

40753

-- 400

- PCT/0304/13019 Rev 02/03
- Collect 20 sterile (125mL) glass bottles and allocate 100mL of the nutrient agar to each one. To this add 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 and 100mg/mL of Tetra-sodium EDTA (or other EDTA salt or EDTA salt combination being tested), using a stock solution at 200mg/mL.
- Pour 20mL agar into a sterile petri dish and allow to set. Pour 3 further plates. Label the plates with the concentration of EDTA they contain. Do this for each concentration.
 - These plates can then be stored, until they are needed, in a 4°C fridge.

Inoculating the plates

- Grow overnight cultures of 23 Gram-positive organisms and 19 Gram-negative organisms in nutrient broth.
- Dilute each culture to 10^4 cfu/mL, using phosphate buffered saline (PBS).
- Use an automatic plate inoculator to inoculate each plate with 21 organisms.
- Incubate the plates overnight at 37°C.
- Next day score + or - for growth.
- Use sterile filter paper to transfer the growth from the initial plates to fresh Cled agar plates to determine the MBC's.
- Incubate the replica plates overnight at 37°C.
- Next day score + or - for growth. The MIC and MBC were described as the lowest concentration at which there was no growth.

The results are shown in Figs. 1A-5C. Figs. 1A-1D show MIC and MBC data (presented as mg/ml EDTA solution, w/v) for many gram-positive and gram-negative organisms against EDTA salt solutions consisting essentially of: di-potassium EDTA; di-ammonium EDTA; di-sodium EDTA; tri-sodium EDTA and tetra-sodium EDTA.

Fig. 2 shows MIC and MBC data (presented as mg/ml EDTA solution, w/v) for yeasts against EDTA salt solutions consisting essentially of: tetra-sodium EDTA; di-potassium EDTA; and di-ammonium EDTA.

Figs. 3A and 3B show MIC and MBC data (presented as mg/ml EDTA solution, w/v) for gram-positive and gram-negative organisms against EDTA salt solutions consisting essentially of: cupric di-sodium EDTA; magnesium di-sodium EDTA and ferric sodium EDTA.

AMENDED SHEET

" WYUO

PCT/US84/18009 **FIGS. 4A-4C** show MIC and MBC data (presented as mg/ml EDTA solution, w/v) for gram-positive and gram-negative organisms against combination EDTA salt solutions consisting essentially of: cupric di-sodium and tetra-sodium EDTA; cupric di-sodium and di-potassium EDTA; and cupric di-sodium and di-ammonium EDTA.

FIGS. 5A-5C show MIC and MBC data (presented as mg/ml EDTA solution, w/v) for gram-positive and gram-negative organisms against combination EDTA salt solutions consisting essentially of: tetra-sodium and di-ammonium EDTA; tetra-sodium and di-potassium EDTA; and di-ammonium and di-potassium EDTA.

Several of the EDTA salts and EDTA salt combinations were effective in inhibiting and/or eliminating a broad spectrum of bacterial strains at reasonable concentrations. Prior medical testing and use has established good biocompatibility profiles for the use of sodium EDTA salts in humans and animals, while the biocompatibility of other EDTA salts has not yet been established. Tetra- and tri-sodium EDTA salts appeared to be the most efficacious against a broad spectrum of pathogenic bacteria. In addition, they have been, or could easily be, established to be biocompatible for human and veterinary use, and they are cost effective and stable. Tetra-sodium EDTA salt is additionally active as an anticoagulant and is highly soluble in aqueous solvents. Based on these factors and the experiments outlined above, tetra- and tri-sodium EDTA salts were chosen as the most promising candidates for antiseptic compositions of the present invention.

25

Example 2

Minimum biofilm eradication concentration (MBEC) data for organisms against Tetra-sodium EDTA, using the modified Calgary device method

Biofilm formation is an important factor in bacterial contamination. An effective antiseptic composition preferably has the ability to reduce the proliferation of biofilm, or prevent or inhibit the formation of biofilms. We therefore tested our candidate tetra-sodium EDTA antiseptic solution to determine whether it could prevent or inhibit the formation of biofilms. The minimum biofilm eradication concentration (MBEC) for various organisms against tetra-sodium EDTA was established using a modified Calgary device method. The Calgary method is described in Olsen *et al.*, *Canadian Journal of Veterinary Research*, 66:86-92 (2002) and in U.S. Patent 6,599,714. The method and results are described below.

224
223

070024

IPEA/US
PCT/US04/18007-05072005
Table 3: Organism: 292 *Enterobacter cloacae*

Conc. EDTA mg/mL	Colony count/mL after 1 hour	Colony count/mL after 3 hours	Colony count/mL after 6 hours	Colony count/mL after 24 hours
0	1.00E+06	103704	94444	91241
	1.00E+06	118519	131481	116667
	1.00E+06	107407	100000	131481
5	69343	35036	36496	0
	67153	15974	32197	0
	67153	19697	39416	0
10	38686	12035	80	0
	42336	17803	219	0
	40909	18561	0	0
15	8000	8133	379	0
	8533	8133	219	0
	7467	8267	133	0
20	13786	2840	0	0
	12473	2820	0	0
	14661	2600	0	0

For 292 *Enterobacter cloacae*, the MBEC = < 5 mg/mL tetra-sodium EDTA.

10

Table 4: Organism: *H. Enterococcus* sp.

Conc. EDTA mg/mL	Colony count/mL after 1 hour	Colony count/mL after 3 hours	Colony count/mL after 6 hours	Colony count/mL after 24 hours
0	5600	3520	4000	6133
	8133	3980	3440	4720
	6800	3920	3760	4640
5	1380	780	80	0
	1160	580	100	0
	1140	500	120	0
10	40	0	0	0
	100	0	0	0
	20	0	0	0
15	40	0	20	0
	0	0	0	0
	80	0	20	0
20	1480	730	160	0
	1560	379	160	0
	2000	320	140	0

For *H. Enterococcus* sp., the MBEC = < 5 mg/mL tetra-sodium EDTA.

AMENDED SHEET

IPEA/US

PCT/US04/18009-06092005

Example 3

***In vitro* catheter lock treatment procedure on patient positive catheters**

A catheter lock treatment procedure using the candidate 40 mg/ml (4% w/v) tetra-sodium EDTA solution was developed and used for sample patient hemodialysis catheters that tested positive for various microbial infections. Catheters that were determined to have microbial infections were subjected to the catheter lock treatment using tetra-sodium EDTA, and colony counts were taken at various time points. In a first experiment, all catheters were treated with a 4% w/v tetra-sodium EDTA solution while in a second experiment, catheters were treated with tetra-sodium EDTA solutions at various concentrations. Tetra-sodium EDTA solutions were prepared and stored as described above in Examples 1 and 2. The procedure and results are described below.

Method:

- Renal hemodialysis catheters removed on suspicion of infection were screened, by flushing 1mL of sterile phosphate buffered saline down each lumen. Quantitative culture was performed using 1 and 10 uL aliquots spread onto blood agar plates and incubated.
- The catheters were initially stored at 4°C until after screening and the external lumen sterilized with an alcohol wipe.
- Prior to lock treatment testing, the screened positive catheters were locked with nutrient broth using a 5 mL syringe and incubated overnight at 37°C to ensure biofilm viability and to ensure total colonization of all the endoluminal surfaces with the infecting organism.
- After overnight incubation, each catheter lumen was flushed with 5 mL of sterile saline and two 1cm pieces were cut from the distal end, each placed in 1 mL of 1M sterile calcium chloride, (for neutralization of agent) one for Scanning electron microscopy (SEM) and the other for culture, in sterile universal containers.
- For the culture procedure, the universal was placed in a sonication bath for 15 mins at room temperature and then vortexed for 20 secs.
- Quantitative culture was performed using aliquots of 1 µl and 10 µl plated on blood agar plates and spread by means of sterile plastic L shaped rods, incubated at 37°C overnight, and colonies counted next day.

RESULTS

The catheter was flushed and locked with the appropriate concentration of tetra-sodium EDTA lock fluid and incubated at 37°C for 18 hrs.

- At 3, 6 and 18 hrs incubation two 1 cm pieces of the distal end of the catheter were cut off and neutralized in 1 mL of 1M sterile calcium chloride solution.
- The quantitative count procedure was followed, at each time interval, as previously described and one piece retained for SEM.

Seventeen (17) infected renal hemodialysis catheters were treated with an antiseptic composition consisting of tetra-sodium EDTA at a concentration of 40 mg/ml (4% w/v). The results are shown in Fig. 7. Ten additional infected renal hemodialysis catheters, as well as one arterial and one venous catheter, were treated with an antiseptic composition consisting of tetra-sodium EDTA at concentrations of 20-100 mg/ml (2-10% w/v). The results are shown in Fig. 8.

The results demonstrate that 40 mg/ml (4% w/v) tetra-sodium EDTA is efficacious in killing, or dramatically reducing, the population of most organisms after a 24 hour treatment. This concentration of tetra-sodium EDTA is safe for use in connection with humans and other animals and is considered to be efficacious, and thus is a desired concentration for antiseptic compositions and methods of the present invention.

Example 4

The effect of tetra-sodium EDTA on *Acanthamoeba* and the effect of tetra-sodium EDTA treated *Klebsiella* on *Acanthamoeba*

Several species of *Acanthamoeba* are capable of infecting humans. *Acanthamoebic* infections often result as a consequence of improper storage of contact lenses and other medical devices that come into contact with the human body. *Acanthamoebae* feed on bacterial populations and are resistant to many treatments. The effect of tetra-sodium EDTA, prepared as described above, on *Acanthamoeba* populations was tested as follows. Tetra-sodium EDTA compositions were also prepared using Ringers saline and physiological saline as solvents. The effect of tetra-sodium EDTA-treated *Klebsiella* on *Acanthamoeba* was also tested experimentally using the following methodology.

227
226

- 15

20

25

25

13317.1002PCT

IRCA/US
~~PCT/US04/13019 DISPOSED~~
 After 30 minutes, remove 2 sections of each type and rinse in 2 X 30mL sterile PBS. Air dry as before. Using separate washes and drying vessels for each type prevent contamination.

- Place each section into 1mL PBS in a centrifuge tube, sonicated in a sonicating water bath for 15 minutes.
- 10 • Plate out each tube, in duplicate, on the automatic plate inoculator, 50uL on a log dilution.
- Plate out duplicates of each tube diluted 1/10.
- Incubate the plates at 37°C overnight. Read colony counts on automatic plate reader ProtoCOL. Repeat after 6 hours.

15

The results for control and EDTA-treated catheter sections are shown below.

Table 12

Type of catheter section	Time of incubation	Number of catheter section	Colony count in NEAT (cfu/mL)	Colony count in 1/10 (cfu/mL)
Control	30 min	1	240 220	0 0
Control	30 min	2	280 140	1 0
Control	6 hours	1	1480 1120	0 0
Control	6 hours	2	5200 5467	7800 5800
Air-dried EDTA	30 min	1	240 400	1333 800
Air-dried EDTA	30 min	2	267 720	0 0
Air-dried EDTA	6 hours	1	1280 1120	16800 8800
Air-dried EDTA	6 hours	2	2240 2340	21333 16000
Rinsed EDTA	30 min	1	267 379	0 0
Rinsed EDTA	30 min	2	1040 0	0 0
Rinsed EDTA	6 hours	1	1980 1740	9600 12800
Rinsed EDTA	6 hours	2	3600 3660	19000 8600

IPEA/US

PCT/US04/18009.06092005

The results for the neat EDTA solution were found to be more reproducible, and these were therefore analysed further. As sections were placed in 1 mL solution, counts per mL are equal to counts per section.

10

Table 13

Type of catheter section	Mean colony count after 30 minutes (cfu/section)	Mean colony count after 6 hours (cfu/section)
Control	880	3317
Air-dried EDTA	407	1745
Rinsed EDTA	421	2745

Table 14

15

Type of catheter section	Mean % reduction in cfu/section from the control after 30 minutes	Mean % reduction in cfu/section from the control after 6 hours
Air-dried EDTA	53.8 %	47.4 %
Rinsed EDTA	52.2 %	17.3 %

Repeated over 24 hours with Klebsiella + CNS:

Table 15

Type of catheter section	Mean colony count after 30 minutes (cfu/section)	Mean colony count after 6 hours (cfu/section)	Mean colony count after 24 hours (cfu/section)
Control	377	9205	105806
Air-dried EDTA	273	3720	70370
Rinsed EDTA	474	9499	77051

20

Table 16

Type of catheter section	Mean % reduction in cfu/section from the control after 30 minutes	Mean % reduction in cfu/section from the control after 6 hours	Mean % reduction in cfu/section from the control after 24 hours
Air-dried EDTA	27.4%	59.6%	33.5%
Rinsed EDTA	+25.7%	+31.9%	27.2%

+ Denotes increase in mean cfu/section from control

25

and vortexed for 30s
PET/0504/10009.06092005

- To the duplicate set of weighed tetra-sodium EDTA, 0.5 ml sterile distilled water was added and vortex mixed, followed by 0.5 ml of 74% ethanol.
- Each of the tubes of tetra-sodium EDTA was tested for pH where solubility was observed.

10

The experimental results demonstrated that tetra-sodium EDTA was completely insoluble in a 74% ethanol solution. The results furthermore demonstrated that, when tetra-sodium was dissolved in distilled water in concentrations in the range of 10 - 100 mg/ml, w/v, the tetra-sodium EDTA remained in solution upon addition of ethanol. A preferred technique thus involves solubilizing EDTA salt(s) in an aqueous solution first, and then adding ethanol or another solvent in which the EDTA salt(s) are less soluble or insoluble. Prepared in this fashion, EDTA salt solutions are expected to be stable over time. The measured pH values for various solutions were as follows:

15

20

74% ethanol, alone	pH 7.8
Water	pH 7.1
+ 10 mg tetra-sodium EDTA	pH 9.0
+ 20 mg tetra-sodium EDTA	pH 10.8
+ 40 mg tetra-sodium EDTA	pH 11
+ 80 mg tetra-sodium EDTA	pH 11.15
+ 100 mg tetra-sodium EDTA	pH 11.25

25

Example 6

30

Effect of autoclaving at 121°C on tetra-sodium EDTA solutions

We tested the effect of autoclaving on tetra-sodium EDTA solutions to determine whether autoclaving could be used to sterilize tetra-sodium EDTA solutions prior to use. The methodology used and results are described below.

35

Method:

- Make duplicates of 0, 20, 80 and 100mg/mL of tetra-sodium EDTA in sterile water and sterile, molten nutrient agar at 50°C.
- Leave one set at room temperature (not heated) and autoclave one set (heated).
- Next day place all agar bottles in a steamer to melt for 40 minutes.

40

731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

110000

PCT/USC4/13009 . 06092005

Example 9

Effect of autoclaving at 121°C on different formulations of EDTA

We tested the effect of autoclaving on different formulations of EDTA solutions to determine whether autoclaving could be used to sterilize various EDTA solutions prior to use. The methodology used and results are described below.

10

Method:

Make up the agar

- Place 50 mL of Nutrient agar solution into 7X 100mL sterile glass bottles.
- Add no EDTA powder to the first bottle (labeled 0)
- 15 • Add 2000 mg of EDTA powder to the second bottle (labeled 40mg/mL auto)
- Add 4000 mg of EDTA powder to the third bottle (labeled 80mg/mL auto)
- Add 5000 mg of EDTA powder to the fourth bottle (labeled 100mg/mL auto)
- Add no EDTA to bottles five, six and seven (but label them 40, 80 and 100mg/mL, NON autoclaved), leave at room temperature.
- 20 • Do this for each EDTA formulation to test, and autoclave all bottles, marker auto, at 121°C for 20 minutes.
- Next day, place all bottles in a steam bath to melt the agar for pouring.
- Once melted, allow to cool to 50 °C before adding the appropriate amount of EDTA to the bottles labeled NON autoclaved. All bottles are now ready to be tested.

25

Measuring the zones of diffusion

- Using a cork borer, punch out 2 holes in 7 fresh blood agar plates.
- Make a 0.5 McFarland suspension of CNS and spread using a sterile swab over the plates to create a lawn.
- 30 • Pipette 150 ul of each bottle into 2 separate 'punched out holes' and incubate at 37°C overnight.
- Do this for each EDTA formulation.
- Next day measure the zones of diffusion and record results. Duplicate holes were used and 2 measurements per zone were made.

33

Cupric and ferric EDTA solutions did not produce any zones. The effect of heat upon these solutions therefore cannot be measured using this method. The zone sizes

IPC400

PCT/US04/18009 . 05092005

We claim:

1. An antiseptic composition comprising at least one salt of ethylen diamine tetraacetic acid (EDTA) in solution, wherein the at least one EDTA salt comprises tetra-sodium EDTA at a concentration of at least 0.01% (w/v) and less than 15% (w/v), wherein the antiseptic composition has a bactericidal effect over a broad spectrum of bacteria, wherein the antiseptic composition has a pH of at least 9.5, and wherein the antiseptic composition is packaged in a sterile, pyrogen-free form.
2. The composition of claim 1, wherein the composition has a pH between 9.5 and 11.5
3. The composition of claim 2, wherein the composition has a pH between 10.5 and 11.5
4. The composition of claim 1, wherein the at least one salt of EDTA is present at a concentration of 0.2% w/v to 10.0% w/v.
5. The composition of claim 4, wherein the at least one salt of EDTA is present in a concentration of 0.2% to 6.0% w/v.
6. The composition of claim 5, wherein the at least one salt of EDTA is present at a concentration of 0.2% to 4.0% w/v.
7. The composition of claim 1, wherein the solution is selected from the group consisting of: water, saline, alcohols, and combinations thereof.
8. The composition of claim 7, wherein the solution is a combination of water and ethanol.
9. The composition of claim 8, wherein the solution comprises ethanol in an amount of 0.1% to 10% w/v.
10. The composition of claim 1, wherein the composition possesses bactericidal activity against bacteria in planktonic forms and in sessile forms.
11. The composition of claim 1, wherein the composition further possesses at least one property selected from the group consisting of:

AMENDED SHEET

" LVVQ

PCT/US04/18009 . 05092005

- (a) anticoagulant activity;
- (b) fungicidal activity against fungal pathogens;
- (c) inhibitory activity against protozoan infections; and
- (d) inhibitory activity against anaerobic infections.

12. A dry form of the antiseptic composition of claim 1 that, upon reconstitution with a solution, forms the composition of claim 1.

13. A formulation of the composition of claim 1 that is suitable for topical application to surfaces and objects.

14. A time release formulation of the composition of claim 1 that provides antiseptic activity over an extended period of time.

15. A lock flush composition comprising at least one salt of ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) in solution, wherein the at least one EDTA salt comprises tetrasodium EDTA at a concentration of at least 0.01% (w/v) and less than 15% (w/v), wherein the lock flush composition has a pH of at least 9.5, wherein the lock flush composition is packaged in a sterile, pyrogen-free form, and wherein the lock flush composition is biocompatible for use in in-dwelling access catheters, urinary catheters, nasal tubes and throat tubes.

16. The composition of claim 12, wherein the solution is selected from the group consisting of: water, saline, alcohols, and combinations thereof.

17. An antiseptic composition comprising tri-sodium and tetra-sodium ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) in solution at a concentration of at least 0.01% (w/v) and less than 15% (w/v), wherein the antiseptic composition has a bactericidal effect over a broad spectrum of bacteria, wherein the antiseptic composition has a pH of at least 9.5, and wherein the antiseptic composition is packaged in a sterile, pyrogen-free form.

18. The composition of claim 17, wherein the composition has a pH between 9.5 and 11.5

IN WYVW

PCT/US04/18009 . 06092005

19. The composition of claim 17, wherein the composition has a pH between 10.5 and 11.5

20. The composition of claim 17, wherein the at least one salt of EDTA is present at a concentration of 0.02% w/v to 10.0% w/v.

21. The composition of claim 20, wherein the at least one salt of EDTA is present at a concentration of 0.02% to 6.0% w/v.

22. The composition of claim 21, wherein the at least one salt of EDTA is present at a concentration of 0.02% to 4.0% w/v.

23. The composition of claim 17, wherein the solution is selected from the group consisting of: water, saline, alcohols, and combinations thereof.

24. The composition of claim 23, wherein the solution is a combination of water and ethanol.

25. The composition of claim 23, wherein the solution comprises ethanol in an amount of 0.1% to 10% w/v.

26. The composition of claim 17, wherein the composition possesses bactericidal activity against bacteria in planktonic forms and in sessile forms.

27. A method for inhibiting the growth and proliferation of a population of at least one undesirable microorganism on a surface or on or within an object, comprising contacting the surface or object with a composition of any one of claims 1-26.

28. The method of claim 27, wherein the undesirable microorganism is selected from the group consisting of: microbial populations, fungal pathogens, protozoan populations, and amoebic populations.

29. The method of claim 28, wherein the undesirable microorganism is *Acanthamoeba*.

AMENDED SHEET

235
234

~~000005~~

. - - - -

PCT/US04/18009 .06092005

30. The method of claim 27, wherein the surface or object is selected from the group consisting of: catheters, medical tubes and conduits, intravascular devices, implanted medical devices, medical and veterinary instruments, contact lenses, optical implants, dental, orthodontic and periodontal devices; water storage, distribution and treatment facilities; industrial equipment; and food preparation and processing equipment.

31. A method for inhibiting the growth and proliferation of a biofilm, comprising contacting the biofilm with a composition of any one of claims 1-26.

32. A covering for use in wound healing, wherein the covering is impregnated with a composition of any one of claims 1-26.

AMENDED SHEET

FIGURE 8

Catheter ID	EDTA Conc. (mg/mL)	Colony count at 0 hours (cfu/mL)	Colony count at 3 hours (cfu/mL)	Colony count at 6 hours (cfu/mL)	Colony count at 24 hours (cfu/mL)	Organisms Present
A	100	1000000	0	0	0	CNS
B	100	1000000	100	200	0	CNS
C	50	1000000	0	0	0	Mixed coliforms
D	20	>100000	250000	100000	0	Mixed Gram-ve and Gram+ve cultures
E	30	>100000	400000	360000	0	Mixed Gram-ve and Gram+ve cultures
F	30	300000	57000	2000	0	Mixed Gram-ve and Gram+ve cultures
L	60	600000	5000	4000	0	Enterococcus sp.
M	60	>500000	300000	17000	17000	Proteus sp. and CNS
O	50	500000	30000	130000	0	Staphylococcus aureus
N (arterial)	50	500000	10000	0	0	CNS
N (venous)	50	300000	10000 (CNS only)	60000 (CNS only)	0	Klebsiella pneumoniae + CNS

IFLYU03
PCT/US04/18000-06.09.2005

16/16

AMENDED SHEET

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

**NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(Regla 71.1 PCT)

De la

AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

JANET SLEATH
SPECKMAN LAW GROUP
1501 WESTERN AVENUE, SUITE 100
SEATTLE, WA 98101

Fecha de correspondencia (día/mes/año)

16 FEBRERO 2006

Archivo de referencia del agente o solicitante

13317.1002PC

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional No.

PCT/US04/18009

Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)

04 Junio 2004 (04.06.2004)

Fecha de la prioridad (día/mes/año)

04 Junio 2003 (04.06.2003)

Solicitante

ASEPTICA, INC.

238
238

1. Por medio de la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional transmite junto con este el reporte preliminar internacional sobre patentabilidad y sus anexos, si existen, establecidos en la solicitud internacional.
2. Una copia del reporte y sus anexos, si existen, está siendo transmitida a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas elegidas, la Oficina Internacional preparará una traducción en Inglés del reporte (pero no de cualesquier anexo) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.
4. **ADVERTENCIA**

El solicitante debe entrar a la fase nacional antes que cada Oficina elegida mediante el desarrollo de ciertos actos (presentar traducciones y pago de tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de la prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (ver también la advertencia enviada por la Oficina Internacional con la Forma PCT/IB/301).

Donde se debe presentar una traducción de la solicitud internacional en una Oficina elegida, la traducción debe contener una traducción de cualesquier anexos al reporte preliminar internacional sobre patentabilidad. Es de responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada una de las Oficinas elegidas concernientes.

234
233

Para detalles adicionales sobre los límites de tiempo aplicables y requerimientos de las Oficinas elegidas, ver Volumen II de la *Guía del Solicitante PCT*.

Se dirige la atención del solicitante al Artículo 33(5), que suministra el criterio de novedad, nivel inventivo, y aplicabilidad industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirve solamente a los propósitos de examen preliminar internacional y que "cualquier Estado Contratante puede aplicar criterios diferentes o adicionales para los propósitos de decidir si, en qué Estado, la invención reivindicada es patentable o no" (ver también el Artículo 27(5)). Tal criterio adicional se puede relacionar con, por ejemplo, las excepciones de patentabilidad, requerimientos para permitir la descripción, claridad y apoyo a las reivindicaciones.

Nombre y dirección del IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsímiles No. (571) 273-3201

KENSSIV

Funcionario Autorizado

Sreeni Padmanabhan

(Aparece firma ilegible)

Teléfono No. 571-272-0600

Caso No. H-KN 00319
Código de Acción _____
Datos de Base _____
Fecha vencimiento _____
Fecha Final _____
Por _____ en _____

RECIBIDO

Febrero 24 de 2006

Por _____

246
239

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE

PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

Archivo de referencia del agente o solicitante

13317.1002PC

PARA ACCIÓN COMPLEMENTARIA

Ver Forma PCT/IPEA/416

Solicitud Internacional No.

PCT/US04/18009

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)

04 Junio 2004 (04.06.2004)

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

04 Junio 2003 (04.06.2003)

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC

IPC(8): A61K 31/195; A61K 31/045 y Cl. US.: 514/566; 514/724

Solicitante

ASEPTICA, INC.

1. Este Reporte de Examen Preliminar Internacional, se establece por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional de acuerdo con el Artículo 35 y se remite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consiste de un total de 5 hojas, incluyendo esta hoja de portada.
3. Este reporte también se acompaña por ANEXOS, que comprenden:

a. ☒ *Enviado al solicitante y a la Oficina Internacional*) un total de 17 hojas, como sigue:

☐ Hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se han corregido y son la base para este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

☐ Hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que esta Autoridad considera contienen una corrección que va más allá de la descripción en la solicitud Internacional como se presentó, como se indica en el ítem 4 de la Casilla No. 1 y la Casilla Complementaria.

b. ☐ *(enviar solo a la Oficina Internacional)* un total de (Indique tipo y número de portador(es) electrónicos), que contienen un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con esto, solo en forma legible por computador, como se indicó en la casilla complementaria que se

000052

242
241

relaciona con el listado de secuencias (ver Sección 602 de Instrucciones Administrativas)

4. Este Reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla I Base del Concepto
- ☐ Casilla II Prioridad
- ☐ Casilla III Concepto de sin fundamento con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☐ Casilla IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla V Declaración motivada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración
- ☒ Casilla VI Ciertos documentos citados
- ☒ Casilla VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición

06 Septiembre de 2005 (06.09.2005)

Fecha de terminación de este reporte

31 Enero 2006 (31.01.2006)

Nombre y dirección de correspondencia IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimiles No. (571) 273-3201

Funcionario Autorizado

... 09/08/53

Sreeni Padmanabhan
(Aparece firma ilegible)
Teléfono No. 571-272-0600

Forma PCT/IPEA/409 (hoja de portada)(Abril 2005)

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/US04/18009

Casilla No. 1 Bases del Reporte

1. Con respecto al idioma, este reporte se basa en:

☒ la solicitud internacional en el idioma en que este fue presentado

☐ Una traducción de la solicitud internacional en inglés, que es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (de acuerdo con las Regla 12.3 y 23.1(b))

☐ publicación de la solicitud internacional (de acuerdo con la Regla 12.4(a))

☐ examen preliminar internacional (de acuerdo con las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en: *(reemplazo de las hojas que han sido suministradas a la Oficina de recepción en respuesta a una invitación de acuerdo con el Artículo 14 se*

refieren a en este reporte como "presentadas originalmente" y no se anexen a este reporte):

☐ la solicitud internacional como se presentó/suministró originalmente

☒ la descripción :

Páginas:

1-5, 7-9, 11-18, 21, 22, 24, 27-30, 32, 35, 36 38 y 40
como se presentó/suministró originalmente

Páginas* 6, 10, 19, 20, 23, 25, 26, 31, 33, 34, 37 y 39 recibido por esta
Autoridad en Septiembre 06 de 2005 (06.09.2005)

Páginas NINGUNA recibida por esta autoridad en _____

☒ Las reivindicaciones:

Páginas NINGUNA como se presentó/suministró originalmente

Páginas* NINGUNA como se corrigió (junto con cualquier declaración) de
acuerdo con el artículo 19

Páginas* 44-47 recibida por esta Autoridad en Septiembre 2005
(06.09.2005)

Páginas* NINGUNA recibida por esta Autoridad en _____

☒ Los Dibujos, Hojas:

Páginas 1-15 como se presentó/suministró originalmente

Páginas* 16 recibida por esta Autoridad en Septiembre 06 de 2005
(06.09.2005)

Páginas* Ninguna recibida por esta Autoridad en _____

☐ una lista de secuencias y/o cualquier tabla(s) relacionada – ver Casilla
Complementaria Relacionada con la Lista de Secuencias

3. ☒ Las correcciones han resultado en la cancelación de:

245
244

- ☒ La descripción, páginas: NINGUNO .
- ☒ Las reivindicaciones, Nos.: 33-38
- ☒ Los dibujos, hojas/figuras NINGUNO
- ☒ La lista de secuencias (*Especifique*) NINGUNO
- ☒ Cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias (*especifique*): NINGUNO

4. ☐ Este reporte ha sido emitido como si (algunas de) las correcciones no hubieran sido hechas, ya que ellas han sido consideradas que van más allá de la descripción como se presentó, como se indicó en la Casilla Complementaria (Regla 70.2(c)):

- ☐ La descripción, páginas:
- ☐ Las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ Los dibujos, hojas/figuras
- ☐ La lista de secuencias (*Especifique*)
- ☐ Cualquier tabla(s) relacionada con la lista de secuencias (*especifique*)

* si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazado".

000056 246
245

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
PCT/LIS04/18009

Casilla No. V **Declaración motivada de acuerdo con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; las citaciones y explicaciones ayudan a dicha declaración**

1. Declaración

Novedad (N)

Si:	Reivindicaciones	1-32
No:	Reivindicaciones	NINGUNA

Nivel Inventivo (IS)

Si:	Reivindicaciones	17-26, 29, 31-32
No:	Reivindicaciones	1-16, 27-28, 30

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si:	Reivindicaciones	1-32
No:	Reivindicaciones	NINGUNO

2. Citaciones y Explicaciones (Regla 70.7):

Por favor ver hoja separada

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/US04/18009

Casilla Complementaria

En el caso en que cualquiera de las casillas precedentes no sea suficiente.

Continuación de:

V. 2. Citaciones y Explicaciones:

NUEVAS CITACIONES

La US 6,500,861 B1 (WIDER et al) Diciembre 31 de 2002 (31.12.2002), ver columna 1, líneas 9-20; columna 2, líneas 30-34; columna 4 líneas 10-14; columna 6, líneas 9-10; columna 7, líneas 51-55.

NO 00/13656 A1 (AHMED) Marzo 16 de 2002 (16.03.2002), ver resumen.

Las reivindicaciones 1-16, 27-28, y 30 les faltan nivel inventivo de acuerdo con el artículo 33 (3) del PCT como es obvio sobre Kurginsky (GB 1279148) en vista de Wilder (US 6,500,861).

249
248

Kurginski describe un método para limpiar tierras que se acumulan en retretes e instalaciones sanitarias debido al crecimiento de hongos y bacterias al aplicar sobre la superficie una composición limpiadora. Ver página 1, líneas 12-15, líneas 61-64. La composición comprende un agente quelante tal como sales de metal alcali o sales parciales de Ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) en una cantidad de 0.25 a 15 partes por peso es decir 0.25-15%, un alcohol inferior de 1 a 4 átomos de carbono en la cantidad de 1 a 5 partes es decir menos del 10%, (tal como metanol, etanol etc.), una alcoholamina en una cantidad de 0.8 a 6 partes, una mezcla de 2 o más alcoholes de éter alquilo inferior en una cantidad de 1 a 5 partes, y el resto es agua en una cantidad para completar dicha composición. El pH de la composición es 7 a 12. Ver página 2, líneas 17-22, líneas 48-52, líneas 59-60, página 4, reivindicaciones 1, 4, 5. Ver EJEMPLO 1, página 4, en donde la sal de tetra sodio de Ácido etilenodiaminotetracético se utiliza.

Kurginski no enseña específicamente que la composición se empaca en una forma estéril libre de pirógenos.

Wilder enseña composiciones antimicrobiales para eliminar infecciones de varias superficies y materiales que incluyen la superficie del cuerpo. También se piensa que las composiciones antimicrobiales se pueden administrar como un

243
244

líquido u oralmente o a través de un sistema de administración adecuado, tal como un catéter. Ver columna 1, líneas 8-20', columna 2, líneas 30-34., y columna 4, líneas 10-14. También se piensa adicionalmente que las composiciones antimicrobiales se empacan en una forma estéril y libre de pirógenos, y se puede introducir dentro de la cavidad abdominal a través de un catéter. Ver columna 6, líneas 9-10., columna 7, líneas 51-55.

Sería obvio para una persona experta en la técnica emplear la composición antimicrobial de Kurginski en una condición libre de pirógenos estéril debido a que Wilder enseña las composiciones antimicrobiales como empacadas en una forma estéril y libre de pirógenos. Así a partir de las enseñanzas de Kurginski y Wilder, una persona experta en la técnica al tiempo de la invención podría haber sido motivada para emplear las composiciones antisépticas reivindicadas en una forma estéril libre de pirógenos como convencional con composiciones antimicrobiales con la expectativa de utilizar la composición en catéteres, tubos nasales tubos de garganta.

Las reivindicaciones 1-10 les falta nivel inventivo de acuerdo con el artículo 33 (3) PCT ya que es obvio sobre Merck Index, novena edición, 1976, página 8366, en vista de Wilder (US 6,500,861).

250
249

Merck Index describe el EDTA tetra sodio reivindicado actualmente como viejo, bien conocido y útil para varios usos farmacéuticos. Este compuesto se piensa como una solución acuosa de 103 g en 100 ml de agua; produciendo una solución 51.5% (p/v). Una solución acuosa al 1% de este compuesto se piensa que posee un pH de 11, que cumpla aquellas limitaciones descritas aquí.

Merck Index no enseña específicamente que la composición se empaque en una forma estéril libre de pirógenos.

Wilder es como se discutió anteriormente.

Podría ser obvio para una persona medianamente versada en la técnica emplear la composición antimicrobiana de Merck en una condición estéril libre de pirógenos debido a que Wilder enseña las composiciones antimicrobianas como empacadas en una forma estéril y libre de pirógenos. Así a partir de las enseñanzas de Merck, y Wilder, una persona experta en la técnica al tiempo de la invención se podría motivar para emplear las composiciones antisépticas reivindicadas en una forma estéril libre de pirógenos como composiciones antimicrobianas convencionales con la expectativa de usar la composición en catéteres.

Las reivindicaciones 1-16, 27-28, y 30 le faltan inventivo de acuerdo con el artículo 33 (3) PCT por ser obvias sobre Fahim (WO 00/13656) en vista de Wilder (US 6,500,861).

Fahim describe composiciones antimicrobiales que comprenden ceros de 0.025 a cerca 8.0% en peso de una sal de EDTA tal como EDTA tetra sodio, y la composición tiene un pH de cerca de 5.0 a cerca de 11.0. Ver página 10, líneas 10-25; y página 11 líneas 5-10. Se enseña que la viscosidad de la composición se puede ajustar al agregar cloruro de sodio. Ver página líneas 15-16. Las propiedades antimicrobiales de las composiciones también se reportan. Se piensa adicionalmente que al incrementar la concentración de EDTA-Na4 de 2 a 3.0% en peso suministra un incremento substancial en la reducción de bacterias. Ver página 23, tabla 8, prototipo 10, en donde la composición comprende 3% en peso de EDTA tetra sodio, NaCl, agua y un pH de 9.5. Las composiciones antimicrobiales que comprenden EDTA tetra sodio enseñadas por Fahim se utilizan para limpiar la piel. Ver página 41 reivindicaciones 35-37.

Fahim no enseña específicamente que la composición se empaque en una forma estéril libre de pirógenos.

Wilder es como se discutió anteriormente.

Podría ser obvio para una persona medianamente versada en la materia emplear la composición antimicrobial de Fahin en una condición estéril libre de pirógenos debido a que Wilder enseña las composiciones antimicrobiales como empacadas en una forma estéril y libre de pirógenos. Una persona experta en la técnica al tiempo de la invención se podría motivar a emplear las composiciones analiséticas reivindicadas en una forma estéril libre de pirógenos como convencional con composiciones antimicrobianas con la expectativa de utilizar la composición en catéteres, y otros dispositivos médicos.

Las reivindicaciones 1-32 cumplen el criterio establecido en el artículo 33 (4) ECT, y así tiene aplicabilidad industrial debido a que la materia objeto reivindicada se puede hacer usar en la industria.

El EDTA ha sido útil tradicionalmente como un quelante de metal y ha sido utilizado en combinación con otros componentes activos, para una variedad de propósitos. El EDTA es a menudo usado, en bajas concentraciones, como un anticoagulante in Vitro para muestra de especímenes de sangre y ensayo y un sinergista antioxidante, y es también agregado a soluciones, por ejemplo, quelante, un estabilizador, o un preservativo para preparaciones farmacéuticas. El EDTA puede existir en una variedad de formas, algunas de las cuales son formas de sales de sodio, tales como sales de sodio, disodio, tetrasodio, y otras de las cuales son quelatos no metal tales como hierro, cobre, magnesio, etc. Ciertas formas de EDTA han sido utilizadas, en conjunto con otras sustancias como un adyudante, en composiciones para tratar catéteres infectados. Cuando son usadas en establecimientos químicos, o en composiciones empleadas con humanos o animales, las soluciones son ajustadas generalmente a un pH de rango fisiológico, o neutro.

Una combinación de un alcohol con un aditivo, tal como una forma de sal sin sodio de EDTA, se ha descrito en la publicación PCT WO02/05188. La publicación PCT WO 00/72906 A1 describe una mezcla liofilizada de un agente antimicrobiano, por ejemplo, un antibiótico, y un segundo agente, que puede ser una forma de sal sin sodio de EDTA, como un agente quelante para el lavado de catéteres. En la patente

estadounidenses No. 5,686,516, composiciones que tienen un agente anticoagulante y uno quelante, tal como EDTA, y un agente antimicrobiano, tal como la aminociclina, se describe para recubrir dispositivos médicos e inhibir la infección en los catéteres. En particular los ejemplos describen, una forma de disodio EDTA que es llevada a un pH fisiológico de 7,4 y es usada en la composición. La publicación PCT WO99/09397 describe el tratamiento de la infección fúngica con una combinación de un agente antifúngico y un quelante, tal como el EDTA.

Otras áreas en las cuales las infecciones presentan un problema incluyen los dispositivos médicos y los materiales usados en conexión con los ojos, tales como lentes de contacto, bucles esclerales, materiales de sutura, lentes intraoculares y similares. En particular, se ha dado énfasis en el desarrollo de métodos para desinfectar prótesis oculares, tal como lentes de contacto. Las biopelículas bacterianas pueden participar en infecciones oculares y permitir que las bacterias persistan en superficies abióticas que entran en contacto con, o están implementadas en el ojo. Las biopelículas también pueden formarse sobre superficies bióticas del ojo. Megans et al., DNA cell Bio., 21: 415-20 (2002). Una forma severa de queratitis puede ser iniciada por una ameba protozoaria que puede contaminar los fluidos desinfectantes de los lentes. Una formulación oftálmica de

255
254

tetrasodio EDTA y sales alcali, amortiguadas a un pH de 6-8, para la desinfección de lentes de contacto se describe en la patente estadounidense No, 5,300,296. La patente U.S. No. 5,998,488 describe una composición oftálmica de EDTA y otras sustancias, como ciclodextrina y ácido bórico.

256
255

son adecuados para estos propósitos. En una modalidad, una solución antiséptica comprende, consiste de o consiste esencialmente de uno o mas sales de sodio EDTA a un pH mayor que el pH fisiológico es empleado para mantener la permanencia de dispositivos de acceso permanente intravascular. Los métodos para catéteres sanitarios y otros tubos médicos, tales como tubos nasales, tubos de garganta y similares, también se suministran e involucran el contacto del catéter u otro tubo médico con una composición sanitaria de la presente invención.

En otra modalidad, la composiciones antisépticas de la presente invención comprende, consiste de o consisten esencialmente de uno o mas sales de sodio de EDTA a un pH mayor que el pH fisiológico y son suministradas como soluciones sanitarias para dispositivos médicos tales como cajas dentales u otros dispositivos dentales, ortodónticos y/o periodónticos, para lentes de contacto u otros dispositivos ópticos, para instrumentos médicos o veterinarios, dispositivos y similares, y como soluciones sanitarias para superficie y objetos sanitarios. Los métodos de higiene de tales dispositivos son también provistos, los métodos comprenden poner en contacto un dispositivo con una composición antiséptica de la presente invención. En general, las composiciones antisépticas de la presente invención

pueden ser usadas como soluciones de enjuague, para dispositivos dentales, ortodónticos o periodónticos, incluyendo cepillos de dientes, y también pueden ser usados como soluciones de enjuague para lentes de contacto u otros dispositivos ópticos, lo mismo que instrumentos médicos y veterinarios, dispositivos médicos y veterinarios y similares. Para estas aplicaciones las composiciones antisépticas de la presente invención son formuladas generalmente como soluciones, o son provistas en una forma seca que luego de la disolución de un solvente adecuado forman una solución.

En todavía otra modalidad, las composiciones antisépticas de la presente invención son formuladas para uso en soluciones, gels, cremas u otras preparaciones diseñadas para uso tópico como agentes antisépticos, limpiadores, tratamientos antibacteriales y similares. Las composiciones antisépticas de la presente invención también pueden ser usadas como agentes antibacteriales en conexión con vendajes, bandas, curas, agentes de curación de heridas y dispositivos de curación de heridas y similares. En modalidades relacionadas, cubrimientos en uso para curación de heridas, tales como vendajes, vendas se suministran en donde el cubrimiento es impregnado con uno o más composiciones de la presente invención.

258
253

Composiciones antisépticas de la presente invención también pueden ser empleadas en establecimientos industriales tales como sistemas de almacenamiento y distribución de agua, purificación de agua, humidificación y dispositivos de deshumidificación de agua, y en preparaciones de alimentos, establecimiento de manejo y empaque, para inhibir, reducir o sustancialmente eliminar poblaciones microbianas tanto de formas de libre explotación como sésiles, lo mismo que muchos hongos, amebas y poblaciones de protozoarios. El equipo y las superficies industriales pueden estar en contacto con, ser lavadas con, o

- Recolectar 20 botellas de vidrio estéril (125 mL) y localizar 100 mL de agar nutriente en cada uno. A este se puede agregar 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 y 100 mg/mL de EDTA tetrasodio (u otra sal de EDTA o combinación de sal de EDTA que se ensaya) utilizando una solución depositada a 200 mg/mL.
- Verter 200 mL de agar en una caja petri estéril y permitirle asentarse. Verter 3 platos adicionales. Marcar los platos con la concentración de EDTA que ellos contienen. Hacer esto para cada concentración.
- Estos platos pueden ser entonces almacenados, hasta que ellos se necesiten, en un refrigerador a 4°C.

Inoculación de los platos

- Hacer crecer cultivos durante toda la noche de 23 organismos Gram positivos y 19 organismos Gram negativos en un cultivo de nutriente.
- Diluir cada cultivo a 10^6 cfu/mL, utilizando solución salina amortiguada de fosfato (PBS).

- Utilizar un inoculador de plato automático para inocular cada plato con 21 organismos.
- Incubar el plato durante toda la noche a 37°C.
- Al siguiente día calificar más o menos el crecimiento.
- Utilizar papel de filtro estéril para transferir el crecimiento de los platos iniciales a platos de agar Cled frescos para determinar el MIC o los MBC.
- Incubar los platos replica durante la noche a 37°C.
- Al siguiente día calificar más o menos el crecimiento. Los MIC y los MBC fueron descritos como las concentraciones más bajas en las cuales no hubo crecimiento.

Los resultados son mostrados en la figura 1A-5C. Las figuras 1A-1D muestran los datos del MIC y el MBC (presentados en solución de EDTA mg/ml, g/v) para muchos organismos gram positivos y gram negativos contra soluciones de sal de EDTA que consisten esencialmente de EDTA de disodio; EDTA de diamonio, EDTA de disodio, EDTA de trisodi, y EDTA tetrasodio.

La figura 2 muestra los datos MIC y MBC (presentados como una solución EDTA mg/ml, p/v) para levaduras contra soluciones de sal de EDTA que consisten esencialmente de: EDTA tetrasodio; EDTA de dipotasio; y EDTA de diamonio.

La figura 3A y la figura 3B muestran los datos MIC y el MBC (presentados como una solución de EDTA mg/ml, p/v) para organismos gram positivos y gram negativos contra soluciones de sal de EDTA que consisten esencialmente de EDTA de disodio cúprico; EDTA de disodio de magnesio y EDTA de sodio férrico.

La figura 4A -4C muestran los datos MIC y MBC (presentados como solución de EDTA mg/ml, p/v) para organismos gram positivos y gram negativos contra combinación de soluciones de sal EDTA que consisten esencialmente de: disodio cúprico y EDTA tetrasodio; disodio cúprico y EDTA de dipotasio; y EDTA de disodio cúprico y de diamonio.

Las figuras 5A-5C muestran los datos MIC Y MBC (presentados como una solución de EDTA mg/ml, p/v) para organismos gram positivos y gram negativos o contra combinación de soluciones de sal de EDTA que consisten esencialmente de: EDTA tetrasodio y diamonio; EDTA tetrasodio y dipotasio; y EDTA de diamonio y dipotasio.

Varias de las combinaciones de sal de EDTA y sales de EDTA fueron efectivas para inhibirlas o eliminar un amplio espectro de cepas bacterianas a concentraciones razonables. Antes del ensayo médico y el uso se ha establecido buenos perfiles de biocompatibilidad para el uso de las sales de EDTA de sodio en humanos y animales, aunque la biocompatibilidad de otras sales de EDTA no se ha establecido. Las sales de EDTA de tetra y disodio parecen ser las más eficaces contra un amplio espectro de bacterias patógenas. Además ellas han sido o podían ser fácilmente establecidas como biocompatibles para uso de humano y veterinario, y ellas son efectivas en costo y estables. La sal de EDTA tetrasodio es adicionalmente activa como un anticoagulante y es altamente soluble en solventes acuosos. Con base en estos factores y en los experimentos subrayados anteriormente, las sales de EDTA de tetra y trisodio fueron escogidas como los candidatos más prometedores para composiciones antisépticas de la presente invención.

Ejemplo 2

Datos de concentración de erradicación de biopelícula mínima (MBEC) para organismos contra EDTA tetrasodio, utilizando el método dispositivo Calgary modificado.

La formación de biopelícula es un factor importante en la contaminación bacteriana. Una composición antiséptica

efectiva tiene preferiblemente la capacidad de reducir la proliferación de biopelícula, o evitar o inhibir la formación de biopelículas. Nuestra solución antiséptica EDTA tetrasódico para determinar si esta podría evitar o inhibir la formación de biopelículas. La concentración de erradicación de biopelícula mínima (MBEC) para varios organismos contra EDTA tetrasódico se estableció utilizando un método dispositivo Calgary modificado. El método Calgary se describe en Olsen et al., Canadian Journal of Veterinary Research, 66:86-92 (2002) el método y los resultados se describen adelante.

Tabla 3: Organismo: *Enterobacter cloacae* 292

Conc. EDTA mg/mL	Conteo de colonia/mL después de 1 hora	Conteo de colonia/mL después de 3 horas	Conteo de colonia/mL después de 6 horas	Conteo de colonia/mL después de 24 horas
0	1.00E+06	103704	94444	91241
	1.00E+06	118519	131481	116667
	1.00E+06	107407	100000	131481
5	69343	35036	36496	0
	67153	15974	32137	0
	67153	19697	35416	0
10	38686	12035	80	0
	42336	17803	219	0
	40909	18561	0	0
15	8000	8133	379	0
	8533	8133	219	0
	7467	8267	133	0
20	13786	2840	0	0
	12473	2820	0	0
	14661	2600	0	0

Para *Enterobacter cloacae* 292, el MEBC = < 5 mg/mL de EDTA
tetrasodio

Tabla 4: organismo: *H. Enterococcus* sp.

Conc. EDTA mg/mL	Conteo de colonia/mL después de 1 hora	Conteo de colonia/mL después de 3 horas	Conteo de colonia/mL después de 6 horas	Conteo de colonia/mL después de 24 horas
---------------------	---	--	--	---

0	5600	3520	4000	6133
	8133	3980	3440	4720
	6800	3920	3760	4640
5	1350	780	80	0
	1160	580	100	0
	1140	500	120	0
10	40	0	0	0
	100	0	0	0
	20	0	0	0
15	40	0	20	0
	0	0	0	0
	80	0	20	0
20	1480	730	160	0
	1560	379	160	0
	2000	320	140	0

Para *H. Enterococcus* sp., la MBEC $\leq$ 5 mg/mL de EDTA de tetrasodio.

... ~~000070~~ 266
265

Ejemplo 3

Procedimiento de tratamiento para asegurar catéter In vitro en catéteres positivos de paciente

Un procedimiento para asegurar catéter que utilice la solución candidata EDTA tetrasodio (4% p/v) 40 mg/ml se desarrollo y utilizo para catéteres de hemodiálisis de paciente que son ensayados positivos para varias infecciones microbianas. Los catéteres se determinaron por tener infecciones microbianas que se sometieron al tratamiento de aseguramiento de catéter que utiliza EDTA tetrasodio y conteos de colonias se tomaron en varios puntos de tiempo. En un primer experimento, todos los catéteres se trataron con solución EDTA de tetrasodio 4% p/v mientras en un segundo experimento, los catéteres se trataron con soluciones EDTA de tetrasodio en varias concentraciones. Las soluciones de EDTA tetrasodio se prepararon y almacenaron como se describió anteriormente en los ejemplos 1 y 2. Los procedimientos y resultados se describen adelante.

Método:

- Catéteres de hemodiálisis renal removidos por sospecha de infección se seleccionaron, mediante lavado con 1mL de salina amortiguada con fosfato

estéril debajo de cada lumen. Se desarrollo el cultivo cuantitativo utilizando alicuotas de 1 y 10 uL que se extienden sobre placas de agar con sangre y se encubran.

- Los catéteres se almacenan inicialmente a 4°C hasta después de selección y se esteriliza el lumen con un trapo con alcohol.
- Antes de ensayar el tratamiento de aseguramiento, los catéteres positivos seleccionados se aseguran con nutrientes fundido utilizando una jeringa de 5 mL e incubados durante la noche a 37°C para asegurar la viabilidad de la biopelícula y asegurar la colonización total de todas las superficies endoluminales con el organismo infectado.
- Después de incubación durante la noche, cada lumen de catéter se lavo con 5 mL de solución salina estéril y se cortaron dos piezas de 1 cm desde el extremo distal, cada pieza se coloco en cloruro de calcio estéril en 1 mL de cloruro de calcio estéril 1 M, (para neutralización de agentes) una para microscopia de exploración de electrones (SEM) y la otra para cultivo, en contenedores universales estériles.
- Para cada procedimiento de cultivo, el universal se coloco en un baño de sonicación durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se centrifugo durante 20 segundos.

- El cultivo cuantitativo se desarrollo utilizando alícuotas de 1 μ l y 10 μ l colocadas sobre placas de agar con sangre y se extendieron por medio de varillas en forma de L plásticas estéril, incubadas durante 37°C o durante la noche y las colonias se contaron al siguiente día.
- El catéter se lavo y se aseguro con la concentración apropiada del fluido asegurado de EDTA tetrasodio e incubado a 37°C durante 18 horas.
- A 3, 6 y 18 horas de incubación dos piezas de 1 cm del extremo distal del catéter se cortaron y neutralizaron en 1 mL de solución de cloruro de calcio estéril 1 M.
- Se siguió el procedimiento de conteo cuantitativo, en cada intervalo de tiempo como se describió anteriormente y se retuvo una pieza para SEM.

Diecisiete (17) catéteres de hemodiálisis renal infectados se trataron con una composición antiséptica que consiste en EDTA tetrasodio en una concentración de 40 mg/mL (4% p/v). Los resultados se muestran en la figura 7. Diez catéteres de hemodiálisis renal infectados adicionales, así como también un catéter venoso y uno arterial, se trataron con composición antiséptica que consiste de EDTA tetrasodio en

concentraciones de 20-100 mg/ml (2-10% p/b). Los resultados se muestran en la Figura 8.

Los resultados demuestran que 40 mg/ml de EDTA tetrasodio (4% p/v) es eficaz al matar, o reducir dramáticamente, la población de la mayoría de organismos después de 24 horas de tratamiento. Esta concentración de EDTA tetrasodio es segura para uso en relación con humanos y otros animales y se considera eficaz, y es así una concentración deseada para composiciones antisépticas y métodos de la presente invención.

Ejemplo 4

El efecto del EDTA tetrasodio en *Acanthamoeba* y el efecto del *Klebsiella* tratada con EDTA tetrasodio en *Acanthamoeba*

Varias especies de *Acanthamoeba* son capaces de infectar humanos. Las infecciones acanthamoebicas a menudo resultan como una consecuencia de almacenamiento inadecuado de lentes de contacto y otros dispositivos médicos que entran en contacto con el cuerpo humano. La alimentación del *Acanthamoeba* en poblaciones bacteriales es resistente a muchos tratamientos. El efecto del EDTA tetrasodio, preparado como se describió anteriormente, sobre poblaciones de *Acanthamoeba* se ensayo como sigue. Las composiciones de EDTA tetrasodio también se prepararon utilizando solución salina Page y solución salina fisiológica, como solventes. El efecto

de la *Klebsiella* tratada con EDTA tetrasodio en *Acanthamoeba* también se ensayo experimentalmente utilizando la siguiente metodología.

271
272

- Incubar los tubos a 30°C durante la noche.
- Después de incubación centrifugar cada universal durante 10 minutos a 3000 rpm.
- Verter el supernadante y resuspender el granulo.
- Colocar 10 uL de duplicado de cada dilución y el control sobre una placa de agar sin nutrientes con un pasto de klebsialla (no incubado con EDTA). Cortar una ranura hacia abajo del centro de cada placa para evitar la migración y colocar 10 uL de la dilución que se ensaya en cada lado.
- Marcar cada sitio de inoculación con un esfero o un marcador negro.
- Incubar placas a 30°C.
- Marcar el crecimiento de la Acanthamoeba mediante visualización directa de las placas utilizando microscopio de luz de pieza de ojo de magnificación X10, partiendo en cada sitio de inoculación.

Tabla 10: crecimiento de Acanthamoeba después de 24 horas de incubación con Klebsiella (previamente incubada con EDTA)

Concentración de EDTA mg/mL en (solución)	Crecimiento de Acanthamoeba
0 (salina page)	+++

0 (salina page)	--
20 (salina page)	++
20 (salina page)	++
40 (salina page)	++
40 (salina page)	-
0 (salina fisiológica)	+++
0 (salina fisiológica)	+++
20 (salina fisiológica)	++
20 (salina fisiológica)	++
40 (salina fisiológica)	-
40 (salina fisiológica)	-

Tabla 11: crecimiento de Acanthamoeba después de 48 horas de incubación con Klebsiella (previamente incubada con EDTA)

Concentración de EDTA mg/mL en (solución)	Crecimiento de Acanthamoeba
0 (salina page)	+++
0 (salina page)	+++
20 (salina page)	+
20 (salina page)	-
40 (salina page)	-
40 (salina page)	-
0 (salina fisiológica)	+++

~~800089~~

277
232

0 (salina fisiológica)	+++
20 (salina fisiológica)	-
20 (salina fisiológica)	-
40 (salina fisiológica)	-
40 (salina fisiológica)	-

- Después de 30 minutos se remueven 2 secciones de cada tipo y se enjuagan en 2 x 30 mL de PBS estéril. Se seca al aire como se hizo anteriormente. Se utilizan lavados separados y frascos de secado para evitar cada tipo de contaminación.
- Coloque cada sección dentro de 1 mL de PBS en un tubo se centrifugado, se sonica en un baño de agua de sonicación durante 15 minutos.
- Se coloca cada tubo en duplicado en el inoculador de placa automático, 50 μ L en una distribución log.
- Se colocan duplicados de placa en cada tubo diluido 1/10.
- Se incuban las placas a 37°C durante la noche. Se leen conteos de colonia en un lector de placa automático PROTOCOL. Se repite después de 6 horas.

Los resultados para el control y las secciones de carácter tratadas con EDTA se muestran adelante.

Tabla 12

Tipo de sección de catéter	Tipo de incubación	Número de secciones de catéter	Conteo de colonia en NEAT (cfu/mL)	Conteo de colonia en 1/10 (cfu/mL)
----------------------------	--------------------	--------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

225
224

Control	30 min.	1	240 220	0 0
control	30 min	2	280 140	2 0
Control	6 horas	1	1480 1120	0 0
control	6 horas	2	5200 5467	7800 5800
EDTA Secado con aire	30 min.	1	240 400	1333 800
EDTA Secado con aire	30 min.	2	267 720	0 0
EDTA Secado con aire	6 horas	1	1280 1120	16800 8800
EDTA Secado con aire	6 horas	2	2240 2340	21333 16000
EDTA Enjuagado	30 min.	1	267 379	0 0
EDTA Enjuagado	30 min.	2	1040 0	0 0
EDTA Enjuagado	6 horas	1	1980 1740	9600 12800
EDTA Enjuagado	6 horas	2	3600 3660	19000 8600

Los resultados de la solución EDTA pura se encontraron ser más reproducibles, y estas fueron por lo tanto analizadas adicionalmente. Como las secciones se colocaron en 1 mL de solución, los conteos por mL son iguales a los conteos por sección.

Tabla 13

Tipo de sección de catéter	Conteo medio de colonia después de 30 minutos (cfu/sección)	Conteo medio de colonia después de 6 horas (cfu/sección)
Control	860	3317
EDTA secado al aire	437	1745
EDTA enjuagado	421	2745

Tabla 14

Tipo de sección de catéter	% de reducción media en cfu/sección del control después de 30 minutos	% de reducción media en cfu/sección del control después de 6 horas
EDTA secado al aire	53.8%	47.4%
EDTA enjuagado	52.2%	17.3%

Se repite durante 24 horas con Klebsiella+CNS:

Tabla 15

Tipo de sección de catéter	Conteo medio de colonia después de 30 minutos	Conteo medio de colonia después de 6 horas	Conteo medio de colonia después de 24 horas
----------------------------	---	--	---

227
276

	(cfu/sección)	(cfu/sección)	(cfu/sección)
Control	377	9205	105806
EDTA secado del aire	273	3720	70370
EDTA enjuagado	474	9499	77051

Tabla 16

Tipo de sección de catéter	Porcentaje % de reducción medio en cfu/sección de control después de 30 minutos	Porcentaje % de reducción medio en cfu/sección de control después de 6.horas	Porcentaje % de reducción medio en cfu/sección de control después de 24 horas
EDTA secado del aire	27.4%	59.6%	33.5%
EDTA enjuagado	+25.7%	+31.9%	27.2%

+denota incremento en el medio cfu/sección de control

270
273~~000000~~

tubo y se centrifugado durante 30s.

- Para el conjunto duplicado de EDTA tetrasodio pesado, 0.5 mL de agua destilada estéril se agregó y se centrifugo, seguido por 0.5 mL de 74% de etanol.
- Cada uno de los tubos de EDTA tetrasodio se ensayo para pH en donde se observo solubilidad.

Los resultados experimentales de mostraron que el EDTA tetrasodio era completamente insoluble en 74% de solución de etanol. Los resultados demostraron adicionalmente que, cuando se disolvió el tetrasodio en agua destilada en concentraciones en el rango de 10-100 mg/mL, p/v, el EDTA de tetrasodio restante se mantuvo en la solución luego de la adición de etanol. Una técnica preferida involucra así solubilizar las sales de EDTA en una primera solución acuosa, y luego agregar etanol u otro solvente en el que las sales de EDTA son menos solubles o insolubles. Preparado de esta forma, las soluciones de sal de EDTA se esperan que sean estables durante el tiempo. Los valores de pH medidos para varias soluciones fueron son como sigue:

74% de etanol, solo	pH 7.8
Agua	pH 7.1
+ 10 mg de EDTA tetrasodio	pH 9.0
+ 20 mg de EDTA tetrasodio	pH 10.8

+ 40 mg de EDTA tetrasodio	pH 11
+ 80 mg de EDTA tetrasodio	pH 11.15
+ 100 mg de EDTA tetrasodio	pH 11.25

Ejemplo 8

Efecto de auto a 121°C en soluciones EDTA tetrasodio

Se ensayo el efecto de la auto clave en soluciones de EDTA tetrasodio para determinar si el autoclave puede ser utilizado para esterilizar soluciones de EDTA tetrasodio antes de uso. La metodología utilizada y los resultados se describen adelante.

Método:

- Fabricar duplicados de 0, 20, 80 y 100 mg/mL de EDTA tetrasodio en agua estéril y nutriente de agar fundido estéril a 50°C.
- Dejar un conjunto a temperatura ambiente (sin calentar) y un conjunto en autoclave (caliente).
- Colocar al siguiente día todas botellas de agar en un vaporizador para fundir durante 40 minutos.

Ejemplo 9**Efecto de autoclave en 121°C en diferentes formulaciones de
EDTA**

Ensayamos el efecto de la autoclave en diferentes formulaciones de soluciones EDTA para determinar si el autoclave puede ser utilizado para esterilizar varias soluciones de EDTA antes de uso. La metodología utilizada y los resultados se describen adelante.

Método:**Construcción del agar:**

- Colocar 50 mL de solución de agar nutriente dentro de botellas de vidrio estéril 7x100 mL.
- No agregar EDTA en polvo a la primera solución (marcada 0).
- Agregar 2000 mg de EDTA en polvo a la segunda botella (marcada 40 mg/mL auto).
- Agregar 4000 mg de EDTA en polvo a la tercera botella (marcada 80 mg/mg auto).
- Agregar 500 mg de EDTA en polvo a la Cuarta botella (marcada 100 mg/mL auto).

- No agregar EDTA a las botellas 5, 6 y 7 (pero etiquetar las 40, 80 y 100 mg/mL 100 autoclaves), dejarlas a temperatura ambiente.
- Hacer esto para cada formulación EDTA para ensayo, y autoclave para todas las botellas, marcar auto, a 121°C durante 20 minutos.
- Al siguiente día, colocar todas las botellas en un baño de vapor para fundir el agar para vertido.
- Una vez fundido, permitir enfriarse a 50°C antes de agregar la cantidad apropiada de EDTA a las botellas etiquetadas SIN autoclave. Todas las botellas están listas ahora para ser ensayadas.

Medición de las zonas de difusión

- Utilizar un perforador de corcho, perforar dos agujeros en 7 placas agar con sangre fresca.
- Hacer una suspensión McFarland 0.5 de CNS y extenderla utilizando una compresa estéril sobre las placas para crear un linón.
- 150 µL de pipetas de cada botella dentro de dos agujeros separados e. incubado a 37°C durante la noche.
- Hacer esto para cada formulación EDTA.

- Al siguiente día se miden las zonas de difusión y se registran los resultados. Los agujeros duplicados se utilizan y se hacen dos mediciones por zona.

Soluciones EDTA férricas y cúpricas no producen ninguna zona. El efecto de calentar luego estas soluciones no puede ser por lo tanto medido al utilizar este método. La medición de los tamaños de zona para soluciones EDTA di-amonio, EDTA di-potasio y EDTA magnesio se suministran adelante. Los tamaños de zona

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Una composición antiséptica que comprende al menos una sal de ácido diaminoetileno tetraacético (EDTA) en solución en donde por los menos una sal de EDTA comprende tetrasodio de EDTA en una concentración de por lo menos 0.01% (p/v) y menos de 15% (p/v), en donde la composición antiséptica tiene un efecto bactericida sobre un amplio espectro de bacterias, en donde la composición antiséptica tiene un pH de al menos 9.5 y en donde la composición antiséptica es empacada en una forma estéril libre de pirógenos.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición tiene un pH entre 9.5 y 11.5.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde la composición tiene un pH entre 10.5 y 11.5.
4. La composición de la reivindicación 1, en donde por lo menos una sal de EDTA está presente en una concentración de 0.2% p/v a 10.0% p/v.

5. La composición de la reivindicación 4, en donde por lo menos una sal de EDTA está presente en una concentración de 0.2% a 6.0% p/v.
6. La composición de la reivindicación 5, en donde por lo menos una sal de EDTA está presente en una concentración de 0.2% a 4.0% p/v.
7. La composición de la reivindicación 1, en donde la solución se selecciona del grupo que consiste de: agua, solución salina, alcoholes, y combinaciones de ellos.
8. La composición de la reivindicación 7, en donde la solución es una combinación de agua y etanol.
9. La composición de la reivindicación 8, en donde la solución comprende etanol en una cantidad de 0.1% a 10% p/v.
10. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición posee actividad bactericida contra bacterias en forma planctónica y en forma nasal.

205
134

11. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición posee adicionalmente por lo menos una propiedad seleccionada del grupo que consiste de:

- (a) Actividad anticoagulante;
- (b) Actividad fungicida contra patógenos de hongos;
- (c) Actividad inhibidora contra infecciones contra protozoarios; y
- (d) Actividad inhibidora contra infecciones por amibas.

12. Una forma seca de composición antiséptica de la reivindicación 1 que, luego de la reconstitución con una solución, forma la composición de la reivindicación 1.

13. Una formulación de la composición de la reivindicación 1, que es adecuada para aplicación tópica a superficies y objetos.

14. Una formulación de liberación en el tiempo de la composición de la reivindicación 1 que suministra actividad antiséptica durante un periodo extendido de tiempo.

15. Una composición de enjuague de bloqueo que comprende por lo menos una sal de ácido de etilendiaminatetraacético (EDTA) en solución, en donde por lo menos una sal de EDTA comprende tetrasodio de EDTA en una concentración de por lo menos 0.01% (p/v) y menos del 15% (p/v), en donde la composición de lavado de bloqueo tiene un pH de por lo menos 9.5, en donde la composición de lavado de bloqueo se empaca en una forma estéril libre de pirógenos, y en donde la composición de lavado de bloqueo es biocompatible para el uso en catéteres de acceso dual, catéteres urinarios, tubos nasales y tubos de garganta.

16. La composición de la reivindicación 12, en donde la solución se selecciona del grupo que consiste de: agua, solución salina, alcoholes, y combinaciones de estos.

17. Una composición antiséptica que comprende trisodio y tetrasodio de ácido dietilenamina tetraacético (EDTA) en solución en una concentración de al menos 0.01% (p/v) y por lo menos 15% (p/v), en donde la composición antiséptica tiene un efecto bactericida sobre un amplio espectro de bacterias, en donde la composición antiséptica tiene un pH de por lo menos

287
286

9.5, y en donde la composición antiséptica se empaca en una forma estéril, libre de pirógenos.

18. La composición de la reivindicación 17, en donde la composición tiene un pH entre 9.5 y 11.5.

19. La composición de la reivindicación 17, en donde la composición tiene un pH entre 10.5 y 11.5.

20. La composición de la reivindicación 17, en donde al menos una sal de EDTA esté presente en una concentración de 0.02% p/v a 10.0% p/v.

21. La composición de la reivindicación 20, en donde al menos una sal de EDTA esté presente en una concentración de 0.02% a 6.0% p/v.

22. La composición de la reivindicación 21, en donde al menos una sal de EDTA está presente en una concentración de 0.02% a 4.0% p/v.

23. La composición de la reivindicación 17, en donde la solución se selecciona del grupo que consiste de: agua, solución salina, alcoholes, y combinaciones de estos.

24. La composición de la reivindicación 23, en donde el solvente es una combinación de agua y etanol.
25. La composición de la reivindicación 23, en donde la solución comprende etanol en una cantidad de 0.1% a 10% p/v.
26. La composición de la reivindicación 17, en donde la composición posee actividad bactericida contra bacterias en formas planctónicas y en formas sesiles.
27. Un método para inhibir el crecimiento y proliferación de una población de al menos un microorganismo indeseado sobre una superficie o sobre o dentro de un objeto, que comprende poner en contacto la superficie u objeto con una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26.
28. El método de la reivindicación 27, en donde el microorganismo indeseado se selecciona a partir de los grupos que consisten de: poblaciones microbianas, patógenos fúngicos, poblaciones de protozoos, y poblaciones de amebas.
29. El método de la reivindicación 29, en donde el microorganismo indeseado es *Acanthamoeba*.

30. El método de la reivindicación 27, en donde la superficie u objeto se seleccionan a partir del grupo que consiste de: catéteres, tubos y conductos médicos, dispositivos intravasculares, dispositivos médicos implantados, instrumentos médicos y veterinarios, lentes de contacto, implantes ópticos, dispositivos dentales, ortodónticos y periodónticos; instalaciones para almacenamiento, distribución y tratamiento de agua; equipo industrial; y equipo para preparación y procesamiento de alimentos.

31. Un método para inhibir el crecimiento y proliferación de una biopelícula, que comprende poner en contacto la biopelícula con una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

32. Un recubrimiento para uso en la curación de heridas, en donde el recubrimiento se impregna con una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-26.

28A

ICTVUS2004/018009

1616

WO 2004/108093

FIGURA 8

ID Caléier	Conc. EDTA (mg/ml)	Conteo de Colonias a 0 horas (cfu/ml.)	Conteo de Colonias a 3 horas (cfu/ml.)	Conteo de Colonias a 6 horas (cfu/ml.)	Conteo de Colonias a 24 horas (cfu/ml.)	Organismos Presentes
A	100	10800000	0	0	0	CNS
B	100	10800000	100	200	0	CNS
C	50	10800000	0	0	0	Cultivos mezclados
D	20	>160000	250000	180000	0	Cultivos Gram+ve y Gram-ve Mezlados
E	30	>160000	400000	340000	0	Cultivos Gram+ve y Gram-ve Mezlados
F	30	300000	57000	2000	0	Cultivos Gram+ve y Gram-ve Mezlados
L	60	600000	5000	4000	0	Enterococcus sp.
M	60	>600000	380000	17000	17000	Proteus sp. CNS
O	30	500000	38000	130000	0	Streptococcus aureus
N (actual)	50	500000	10000	0	0	CNS
N (Vencido)	50	300000	10000 (Solo CNS)	60000 (Solo CNS)	0	Staphylococcus pneumoniae + CNS

290

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 291

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDÓÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
FYCO HEALTHCARE GROUP LP.

REFERENCIA	Radicación No.	05 122742
	Solicitud internacional	US2004/018009
	Fecha inicio fase nacional	04/01/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1243
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cumplase

Dado en Bogotá DC:

12 SET 2006

ALEX CARMENGA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpc10