Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 07-33824

54. **TÍTULO** NUEVO USO PARA LOS SIMPATOMIMETICOS ALFA CON ESTRUCTURA DE 2-IMIDAZOLINA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/4174. A61P 11/02

71. **SOLICITANTE** MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO DARMSTADT 64293, ALEMANIA

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 03/04/2007.

Fav 05-05-2007

(FORMA P-10)

96374 -Imprenta nacional de Colombia- 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Rad. 07-000024 -00000-0000
Fec. 2007-04-03 17:45:34 Dep. 2020 NUEVE CREACIONES
Tra. 11 PATENTEY
Ene. 373 FASE NACIONAL
Act. 911 PRESENTACION Folios 49

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **MERCK PATENT GMBH,** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Frankfurter Stasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania.

Domicilio: 64293 Darmstadt, Alemania.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ___
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Fritz SACHER,** Kaiser-Karl-Strasse 27, 55435 Gau-Algesheim, Alemania.
2. **Marion TSCHAIKIN,** Pfungstaedter Strasse 11, 64297 Darmstadt, Alemania.
3. **Stephan KOELSCH,** Dirolfstrasse 14, 67549 Worms, Alemania.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/010026 Fecha: Septiembre 16 de 2005
Publicación Internacional No. WO 2006/037452 A1 Fecha: Abril 13 de 2006

6 Título (54)

NUEVO USO PARA LOS SIMPATOMIMÉTICOS ALFA CON ESTRUCTURA DE 2-IMIDAZOLINA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/4174 A61P 11/02 //

8 Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
DE	Octubre 05 de 2004	102004049008.2

9 Comprobante de pago No.: 07-24,403 **Fecha:** Marzo 26 de 2007

10 Anex s:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 482.000.oo.
- [] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [] Traducción de los anexos del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [] Arte final 12x12
- [] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11 Figura Característica

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

MGT

D cumentos an x s

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/037452 A1
 Páginas en el idioma original 10
 Páginas en español 10
 Reivindicaciones: Número (s) 10
 Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N°.72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias. 005

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

9266
0105

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

MERCK PATENT GMBH

domiciliado (s) en/of Frankfurter Strasse 250, 64293

Darmstadt, República Federal de Alemania

Hereby ratify the patent applications numbers 05.099.907 and 05.105.366 filed by Emilio Ferrero on October 3 and 14, 2005, respectively, and

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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall cease upon the

JUAN MANUEL CANO
NOTARIO

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters

estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admi the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this_____

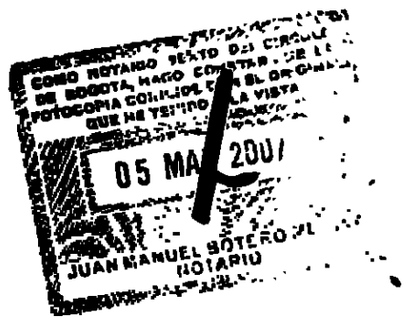
en/in_____

por/by_____

Firma Signature

Merck Patent GmbH
i.V. i.V.

Dr. Eiermann Dr. Lang



6

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de Dr. Volker Biermann y Dr. Ulrich Lang es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Representantes de la compañía MERCK PATENT GMBH, sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de la República Federal de Alemania, que la dirección de dicha compañía es Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, República Federal de Alemania, y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Darmstadt

El 14 noviembre 2005

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Dr. Volker Biermann and Dr. Ulrich Lang is authentic, that the signatory currently acts in the position of Representatives of the company MERCK PATENT GMBH, a company currently existing and organized under the laws of Germany, that the address is Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany, and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Darmstadt

On 14. NOV. 2005

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
 This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature

.....

CONSULADO DE COLOMBIA
05 MAR 2007
JUAN MANUEL OTERO MEDINA
NOTARIO

7

File No. 580/2005

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today at Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

1) Mr. Dr. Volker **E l e r m a n n**

2) Mr. Dr. Ulrich **L a n g**

business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,
both identified by German identity card.

The notary public asked the appeared whether he or any member of his firm hat acted in the matter which is the subject of this instrument, except in a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, the 14th day of November 2005

- Pfeiffer -
notary Public

CONSULADO DE COLOMBIA
CONSUL SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 MAR 2007
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA

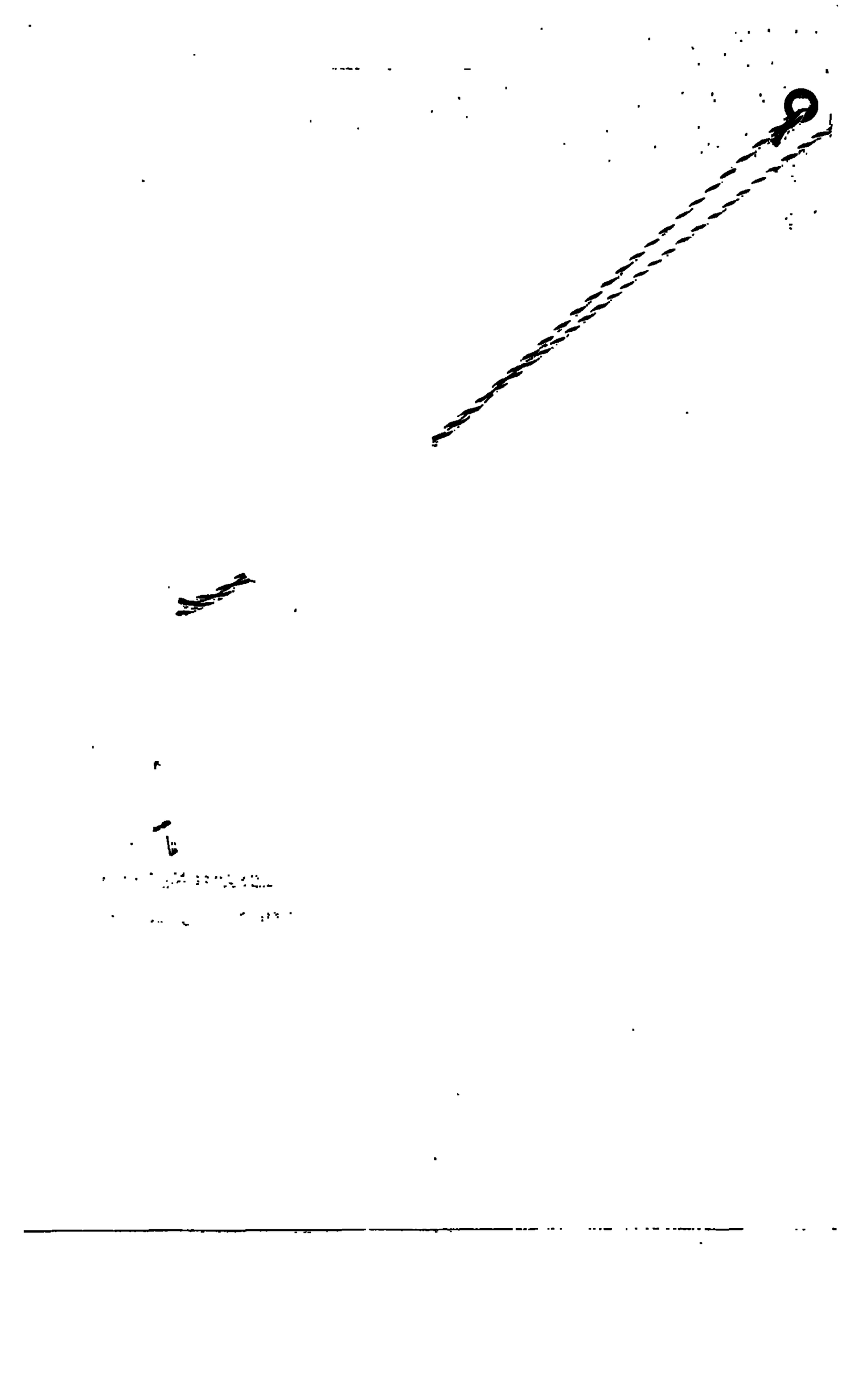
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Alexander Pfeiffer
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem ~~Siegel~~/Stempel des Notars
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt
5. in Darmstadt
6. am 16. Nov. 2005
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter 910 E 2/1 - 1930/05
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

Der Präsident des Landgerichts in Darmstadt

In Vertretung
Schichor
Vizepräsidentin



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 03.12/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1999 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español, por el cual **MERCK PATENT GMBH,** domiciliada en Frankfurter Strasse 250,64293, Darmstadt, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patente números 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio FERRERO los días 3 y 14 de octubre, respectivamente, de 2005, y otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ y GERMÁN CAVELIER.**

Merck Patent GmbH

I.V.	i.V
(Firma ilegible)	(Firma ilegible)
Dr. Eiermann	Dr. Lang

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) otorgada en inglés y español con respecto a autenticidad de las firmas del Dr. Volker Eiermann y del Dr. Ulrich Lang y la existencia legal de MERCK PATENT GMBH.

Dado en Darmstadt el 14 de noviembre de 2005

Por el presente certifico que las anteriores son las firmas genuinas, otorgadas hoy en Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, en presencia por

1. Sr. **Dr. Volker Eiermann**
2. Sr. **Dr. Ulrich Lang**

Dirección comercial: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, ambos identificados con tarjeta de identidad de Alemania.

DESPACHO COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
Expediente No. 680/2005
05 MAR 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

El notario público preguntó a cada uno de los comparecientes si él o algún miembro de su firma había actuado en el asunto objeto de este instrumento de alguna forma diferente a un asunto notarial: Los comparecientes respondieron que no.

Darmstadt, 14 de noviembre de 2005

(Firma ilegible)

(Sello del Sr. ALEXANDER PFEIFFER, Pfeiffer

NOTARIO DE DARMSTADT Notario público

Apostilla otorgada en la República Federal de Alemania el 16 de noviembre de 2005 bajo el No. **910 E 2/1 – 1930/05.**

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

TRADUCCION No.: 03
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2579 Min. Justicia

COLO 09266-841-011-8

WPCL 9266 - ID 405

DIC 07/05

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 MAR 2007

JUAN MANUEL BOTERO NEGINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Sara Elvira Hortelo
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 12 DIC 2005

NOTARIA
PABLO MENDEZ
BARADA

DE LA ASAMBLEA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 12 P 2:45

JEFE DE LA DELEGACIÓN
MISIÓN

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

39638

COTEJA FIRMA ANTE QUIEN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES NOTARIALES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 MAR 2007

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

(10

TRADUCCION OFICIAL No. 11059

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de la legalización y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de un documento de ratificación, representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, República Federal de Alemania, ratifica las solicitudes de patentes No. 05.099.907 y 05.105.366 presentadas por Emilio Ferrero el 3 y 14 de octubre 2005, respectivamente, y nombra como sus representantes a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4. No. 72-35, Bogotá. Dado y firmado por los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, representantes legales de dicha firma. Hay dos firmas ilegible de los mencionados señores.

Sigue certificación notarial en español e inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstad, y de la existencia de la sociedad, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt.

Sigue certificación solamente en inglés de las firmas de los señores Dr. Eiermann y Dr. Lang, como representantes legales de MERCK PATENT GMBH, por el notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer, el 14 de noviembre de 2005.- Fdo.: firma ilegible.- (sello redondo en tinta) Alexander Pfeiffer – notario de Darmstadt, bajo el No. 580/2005, del 14 de noviembre de 2005.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
No 599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA

05 MAR 2007

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
 Este documento público
2. Ha sido firmado por Alexander Pfeiffer
3. Actuando en calidad de notario
4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

Certificado

5. en Darmstadt — 6. el 16 de noviembre de 2005
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No 910 E 2/1 1930/05
9. Sello (sello redondo No.3, en tinta – El Presidente del Tribunal Regional de Darmstadt)
10. Firma Fdo.: ilegible Schichor Vicepresidente

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 9 de diciembre de 2005
C. 2013

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 MAR 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Briceño de Heber

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 13 DIC 2005

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

DIC 13 P 2:00

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

320b3

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

5 MAR 2007

1832-P
44
12

DECLARATION OF INVENTORSHIP

WITH ASSIGNMENT

We, the undersigned

Fritz Sacher
Marion Tschaikin
Stephan Koelsch

citizens of

Germany

residing at

Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt

by these presents declare under oath to be the sole and true inventors of the invention titled:

novel use of α_2-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure

and to transfer in full property without reservation or limitation whatsoever all our rights on same to

Merck Patent GmbH
Darmstadt

residing at

Darmstadt

who may apply for and obtain its own name the registration of the corresponding patent in the Republic of Columbia, holding all the corresponding rights.

Granted and signed at

on

INVENTORS:

Fritz Sacher

Marion Tschaikin

Stephan Koelsch

DECLARACION DE INVENTORES

CON TRANSFERENCIA

Nosotros, LOS FIRMANTES

de nacionalidad TODOS DE ALEMANIA

domiciliados en TODOS EN DARMSTADT, ALEMANIA.

por el presente documento declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención titulada: NUEVO USO PARA LOS SIMPATOMIMÉTICOS ALFA CONSTRUCTURA DE 2-IMIDAZOLINA.

y que cedemos en plena propiedad y sin reserva ni limitación alguna todos nuestros derechos sobre la misma a

MERCK PATENT GmbH.

domiciliada en DARMSTADT, ALEMANIA.

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el registro de la patente correspondiente en la República de Columbia ejerciendo todos los derechos que a ello corresponde.

Dado y firmado en

a los días del mes de de 20

INVENTORES:

Roll of Deeds No. 123 for 2007

I hereby certify, that the above are the true signatures, subscribed today at Frankfurter Straße 250 in Darmstadt in my presence, of

1) Mr. **Fritz Sacher**
2) Mrs. **Marion Tschaikin**
and
3) Mr. **Stephan Koelsch**

business address: Frankfurter Straße 250 in 64293 Darmstadt / Germany
- who are personally known to me -.

The notary representative asked the appeared whether he or any member of his firm had acted in the matter which is the subject of this instrument, except in a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, this 19 February 2007

Rechtsanwalt Ulf Linder
as the officially public
appointed representative
of Notary Alexander Pfeiffer

ALEXANDER PFEIFFER NOTAR IN DARMSTADT

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
 Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von ~~Rechtsanwältin/~~Rechtsanwalt
 Ulf Linder
3. in ~~ihrer~~/seiner Eigenschaft als ~~amtlich bestellte Vertreterin/~~
 amtlich bestellter Vertreter des Notars/~~der Notarin~~
 Alexander Pfeiffer in Darmstadt
4. sie ist versehen mit dem ~~Siegel~~/Stempel des Notars/~~der Notarin~~
 Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt

5. in Darmstadt
6. am 20. Feb. 2007
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 E 2/3 - 232/07
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

Der Präsident des Landgerichts in Darmstadt

Im Auftrag

Flammenschmidt
Richterin am Landgericht

TRADUCCION OFICIAL No. 11912
de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los señores

Sacher. Tschalkln y Koelsch

domiciliados en Darmstadt, Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

NUEVO USO PARA LOS SIMPATOMIMÉTICOS ALFA CON ESTRUCTURA DE 2-IMIDAZOLINA

y que ceden en plena propiedad y sin reserva ni limitación alguna todos sus derechos sobre la misma a la sociedad Merck Patent GmbH, domiciliada en Darmstadt, Alemania, la cual podrá solicitar y obtener a su nombre el registro de la patente correspondiente en la República de Colombia, ejerciendo todos los derechos que a ello corresponde. Hay tres firmas ilegibles de los mencionados señores.

Sigue certificación en inglés de las firmas antecedentes por el notario Ulf Linder, suplente del notario Alexander Pfeiffer en Darmstadt, el 19 de febrero de 2007 bajo el No. 123 de 2007. –

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 599 Minjusticia

(dorso)
(hilo y oblea notarial)

APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
 Este documento público
2. Ha sido firmado por el abogado Ulf Linder
3. Actuando en calidad de notario suplente del notario de Darmstad, Alexander Pfeiffer
4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

Certificado

5. en Darmstadt
6. el 20 de febrero de 2007
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 910 E 2/3 232/07
9. Sello
(sello redondo No.3, - en tinta –)
El Presidente del Tribunal Regional

10. Firma

Fdo.: ilegible
p.e.
Pfannenschmidt
Juez del Tribunal Regional

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de marzo de 2007
C. 1591

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) QUE
APARECE(N) EN EL DOCUMENTO ADJUNTO
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 29 MAR 2007

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
29 MAR 2007
-BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
585775
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCCIÓN OFICIAL 073/2007 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA. DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO FRITZ SACHER, MARION TSCHAIKIN Y STEPHAN KOELSCH, TODOS DE NACIONALIDAD ALEMANA, Y DOMICILIADOS TODOS EN FRANKFURTER STR. 250, 64283 DARMSTADT POR LA PRESENTE DECLARAMOS BAJO JURAMENTO SER LOS ÚNICOS Y VERDADEROS INVENTORES DEL INVENTO TITULADO: NUEVO USO PARA LOS SIMPATOMIMÉTICOS ALFA CON ESTRUCTURA DE 2-IMIDAZOLINA Y QUE CEDEMOS EN PLENA PROPIEDAD Y SIN RESERVA NI LIMITACIÓN ALGUNA TODOS NUESTROS DERECHOS SOBRE LA MISMA A MERCK PATENT GMBH, DOMICILIADA EN DARMSTADT, ALEMANIA, Y QUE DICHA COMPAÑÍA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA. DADO Y FIRMADO POR FRITZ SACHER, MARION TSCHAIKIN Y STEPHAN KOELSCH.

REGISTRO DE ESCRITURAS NO 123 DE 2007

Por la presente certifico que las anteriores son las firmas verídicas escritas hoy en Frankfurter Strasse 250 en Darmstadt en mi presencia de

1) EL SEÑOR FRITZ SACHER

2) LA SEÑORA MARION TSCHAIKIN

Y

3) EL SEÑOR STEPHAN KOELSCH

DIRECCIÓN EMPRESARIAL: FRANKFURTER STRASSE 250, 64293 DARMSTADT/ ALEMANIA, A QUIENES CONOZCO PERSONALMENTE

El representante del notario preguntó al compareciente si él o cualquier miembro de su firma había actuado en el asunto de que trata este documento, excepto en asuntos notariales. El compareciente negó esto.

Darmstadt, 19 de febrero de 2007.

Firma ilegible, en su capacidad de representante oficialmente nombrado del notario Alexander Pfeiffer.

Apostilla Número 910 E2/3-232/07.

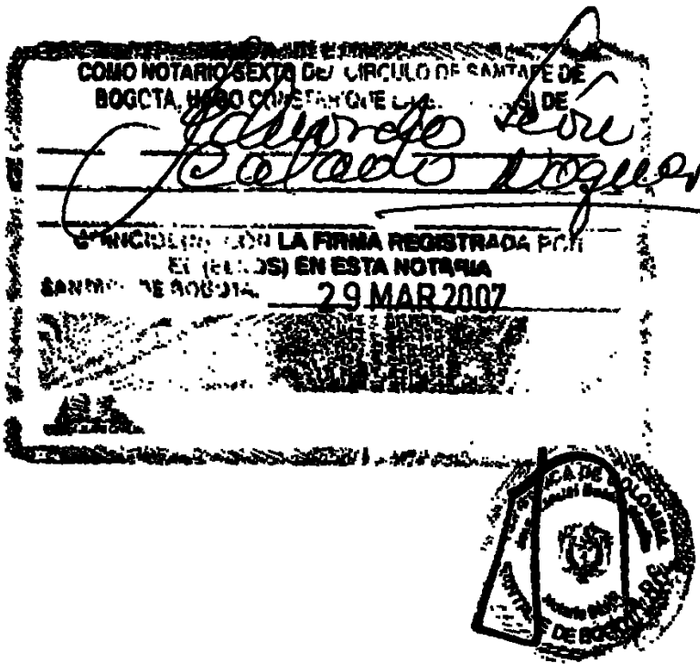
COLO-9266-841-018-3

WPCL002G ID.8683.

Bogotá, 28 de marzo de 2007.

Eduardo Calatayud
Eduardo Calatayud Rogers
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLES - ESPAÑOL
Nos. 541. Febrero de 1979

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
8375988
EDUARDO CALATAYUD
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
2007 MAR 29 A 11:00
NO ASUME RESPONSABILIDAD SOBRE EL TEXTO
LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
DE
Eduardo Rodríguez
Eduardo Rodríguez
LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (LOS) EN ESTA NOTARIA
DE BOGOTA. 29 MAR 2007

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

18

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 April 2006 (13.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number:
WO 2006/037452 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4174 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)

(21) International Application Number: PCT/EP2005/010026

(22) International Filing Date:
16 September 2005 (16.09.2005)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2004 049 008.2 5 October 2004 (05.10.2004) DE

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: SACHER, Fritz [DE/DE]; Kaiser-Karl-Strasse 27, 55435 Gau-Algesheim (DE). TSCHAIKIN, Marlon [DE/DE]; Pfungstaedter Strasse 11, 64297 Darmstadt (DE). KOELSCH, Stephan [DE/DE]; Dirolfstrasse 14, 67549 Worms (DE)

(74) Common Representative: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

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

(84) Designated states *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

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

(54) Title: NOVEL USE FOR α-SYMPATHOMIMETICS HAVING A 2-IMIDAZOLINE STRUCTURE

(57) Abstract: The invention relates to the use of α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure for the preparation of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases

Novel use for α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure

The invention relates to the use of α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure for the preparation of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases.

α-Sympathomimetics having a 2-imidazoline structure are employed for the local treatment of swellings of the nasal mucous membrane, for example in acute rhinitis and allergic rhinitis. α-Sympathomimetics stimulate α-receptors in the vessels and thus have a strong vasoconstrictory action. On local administration into the nose, a significant constriction of the vessels in the nasal mucous membrane occurs, which then results in a reduction in mucous secretion and decongestion of the mucous membranes. This improves the passage of air and eliminates the impedance to nasal breathing.

Acute rhinitis, also known as the common cold, is an acute inflammation of the nasal mucous membrane which is caused by viruses. The above-described use of α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure in acute rhinitis for decongestion of the mucous membrane is based on their vasoconstrictory action described above. Their use in the treatment of acute rhinitis is thus not directed against the disease acute rhinitis per se, but instead is only a palliative treatment which is directed against the (nonspecific) symptom of mucous membrane swelling which also occurs in acute rhinitis.

Surprisingly, it has been found that α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure have an antiviral action and can thus be employed for the causal prophylaxis and/or treatment of viral diseases. The invention therefore relates to the use of α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure for the preparation of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases.

α-Sympathomimetics having a 2-imidazoline structure which can be used in accordance with the present invention are all active ingredients having an α-sympathomimetic action which contain a terminal 2-substituted imidazoline

ring, such as, for example, naphazoline, tramazoline, tetryzoline, fenoxazoline, xylometazoline or oxymetazoline. The medicament according to the invention which is intended for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases may comprise one or more α-sympathomimetic(s) having a 2-imidazoline structure. Particular preference is given to the use of oxymetazoline and/or xylometazoline, very particularly preferably oxymetazoline.

For the purposes of the invention, viral diseases are all diseases which are caused by viruses, such as, for example, herpes (herpes simplex virus), pneumonia (Sendai virus), inclusion disease (cytomegalovirus), influenza (influenza and parainfluenza viruses), infectious mononucleosis/Pfeiffer's disease (Epstein-Barr virus), AIDS (human immunodeficiency virus/HIV), enteritis (rotaviruses, Norwalk virus, adenoviruses, enteroviruses), hepatitis (hepatitis viruses), meningitis (Coxsackie viruses, ECHO viruses, inter alia) encephalitis (arboviruses, ECHO viruses, inter alia), follicular conjunctivitis (adenoviruses, herpes viruses, inter alia), respiratory tract infections (rhinoviruses, parainfluenza, respiratory syncytial virus, adenoviruses, inter alia), such as acute rhinitis, medial otitis, sinusitis, tonsillitis, pharyngitis, laryngitis, bronchitis. Viral diseases for the prophylaxis and/or treatment of which α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure are preferably employed are acute rhinitis, influenza, parainfluenza, conjunctivitis, medial otitis and sinusitis.

The medicament comprising one or more α-sympathomimetics can be administered preventatively, i.e. prophylactically. In this case, the viruses causing the disease are combated immediately after infection, so that the disease does not occur at all. The medicament comprising one or more α-sympathomimetic(s) can likewise also be employed after onset of the disease, i.e. for combating the viruses when they have already resulted in the disease, and thus for the treatment of the viral disease.

Depending on the use, the medicament comprising one or more α-sympathomimetic(s) can be administered systemically or topically. Systemic administration is taken to mean all administration methods which result in the active ingredient(s) being absorbed by the body after administration and distributed throughout

the body via the bloodstream. This is, in particular, oral and parenteral administration, but also other types of administration, such as, for example, transdermal or pulmonary administration.

Topical administration is taken to mean all administration methods by means of which the medicaments comprising the active ingredient(s) are administered directly to body surfaces or into hollow organs on or in which they are to develop their action. Particularly suitable is administration to the skin, including the skin lining body orifices, such as, for example, in the ear, or to mucous membranes, for example in the eye, in the nose, in the throat region or in the rectal region.

Topical administration is preferred. The invention therefore relates to the use of α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure for the preparation of a medicament for the prophylaxis and/or preparation of viral diseases, which is characterised in that the medicament is intended for topical use.

Particular preference is given to topical use of the medicament according to the invention on mucous membranes. The invention therefore also relates to the use of α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure for the preparation of a medicament for the prophylaxis and/or therapy of viral diseases, which is characterised in that the medicament is intended for use on mucous membranes.

According to an advantageous embodiment of the invention, the medicament comprising one or more α-sympathomimetic(s) having a 2-imidazoline structure is employed against viral diseases in the nose/throat region, the respiratory tract, the ear, the skin and/or the eye. The invention therefore furthermore relates to the use of α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure for the preparation of a medicament for the prophylaxis and/or preparation of viral diseases, which is characterised in that the latter is a disease in the nose/throat region, the respiratory tract, the ear, the skin and/or the eye. The medicament is preferably employed for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases in the nose/throat region, the ear and/or the eye. Particular preference is given to the use of the medicament for the prophylaxis and/or treatment of acute rhinitis, influenza, parainfluenza, conjunctivitis, medial otitis, sinusitis. The use of the medicament

for the prophylaxis and/or treatment of acute rhinitis and/or influenza is very particularly preferred.

It goes without saying that the form of the medicament must in each case be matched to the administration method. Suitable oral administration forms can be, for example, tablets, capsules, dragees, granules or liquids, parenterals, for example solutions, emulsions or suspensions, topical administration forms, for example gels, ointments, lotions, creams, solutions, emulsions, suspensions, powders, suppositories or aerosols. The administration forms which are suitable for the particular application, the composition and preparation thereof are well known to the person skilled in the art and do not require further explanation here. Reference is made to the relevant standard works, for example H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, "Pharmazeutische Technologie" [Pharmaceutical Technology], Stuttgart 1978 or K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, "Pharmazeutische Technologie" [Pharmaceutical Technology], Stuttgart 1986. These are incorporated herein by way of reference and are thus part of the disclosure.

The α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure can be employed as the base or also as the acid-addition salts thereof with inorganic acids, for example sulfuric acid, sulfurous acid, dithionic acid, nitric acid, hydrohalic acids, such as hydrochloric acid or hydrobromic acid, phosphoric acids, such as, for example, orthophosphoric acid, or sulfamic acid, or with organic acids, such as, for example, formic acid, acetic acid, pivalic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid or citric acid. Particular preference is given to the use of the acid-addition salts and in turn here the hydrochlorides. This applies, in particular, if use is made of aqueous solutions, which are preferred.

According to an advantageous embodiment of the invention, use is made of a medicament which additionally comprises one or more zinc salts. Zinc salts which may be present are in principle all pharmaceutically acceptable zinc salts, preferably zinc chloride, zinc lactate, zinc sulfate, zinc citrate, zinc acetate, zinc histidinate, zinc orotate, zinc aspartate and/or zinc gluconate. The medicament particularly preferably comprises zinc gluconate.

According to a preferred embodiment of the invention, use is made of a medicament which is characterised in that the α-sympathomimetic(s) is (are) present in an aqueous solvent. Aqueous solutions are, for example, particularly suitable for topical use on mucous membranes, such as, for example, in the eye in the nose/throat region or in the rectal region, and are particularly preferably employed in the nose for the treatment of acute rhinitis.

The aqueous solutions may comprise adjuvants, such as, for example, buffers and preservatives. Suitable buffers are in principle all physiologically tolerated substances which are suitable for setting the desired pH, such as, for example, citrate salts, acetate salts, histidine salts succinate salts, malate salts, phosphate salts or lactate salts, and/or the respective free acids or bases thereof as well as mixtures of the various salts and/or acids or bases thereof. Aqueous solutions comprising α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure particularly preferably comprise phosphate or citrate buffer, in particular if oxymetazoline and/or xylometazoline is/are present as active ingredient. According to a particularly preferred embodiment of the invention, the medicament that comprises one or more α-sympathomimetic(s) and is intended for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases is in the form of an aqueous solution and comprises at least one buffer, preferably phosphate or citrate buffer.

Suitable phosphate buffers are solutions of the mono- and/or disodium and potassium salts of phosphoric acid, such as disodium hydrogenphosphate or potassium dihydrogenphosphate, and mixtures of the sodium and potassium salts, such as, for example, mixtures of disodium hydrogenphosphate and potassium dihydrogenphosphate.

Suitable citrate buffers are mixtures of one or more citrate salt(s) and/or the free acid thereof (for example citric acid, citric acid monohydrate, trisodium citrate dihydrate, tripotassium citrate monohydrate).

The pH of the aqueous solution is in the range from 4.0 to 8.0, preference is given to a pH of 5.5 to 7.0. If the aqueous solution comprises phosphate buffer, this is advantageously present in a concentration of 5 to 180 mmol/l, preferably

140 to 145 mmol/l. If citrate buffer is present, this is advantageously present in a concentration of 1 to 50 mmol/l, preferably 5 to 20 mmol/l.

Suitable preservatives are, for example, phenol, m-cresol, methyl- or propyl-paraben, chlorobutanol, thiomersal or benzalkonium chloride, of which benzalkonium chloride is preferred, in particular if an aqueous solution is intended for topical use on mucous membranes and here in particular for use in the nose. According to a further preferred embodiment of the invention, the medicament that comprises one or more α-sympathomimetic(s) and is intended for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases is in the form of an aqueous solution and comprises at least one preservative, preferably benzalkonium chloride.

If the solution is not already isotonic due to the osmotic properties of the active ingredient and the adjuvants furthermore present, an isotonic agent, preferably a physiologically tolerated salt, such as, for example, sodium chloride or potassium chloride, or a physiologically tolerated polyol, such as, for example, glucose or glycerol, may advantageously furthermore be present in an amount necessary for isotonicisation. The isotonic agent is particularly preferably glycerol.

Depending on the α-sympathomimetic present, the administration form and the particular viral disease, the medicament may be intended for administration one or more times weekly to one or more times daily. According to an embodiment of the invention, the medicament is intended for administration twice, three times or more than three times daily.

The examples explain the invention without being restricted thereto.

Example

Antiviral activity

The antiviral activity of the α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure is investigated in a series of in-vitro experiments with the example of oxymetazo-

line against the viral strains HRV 2 and HRV 14 (human rhinovirus) and influenza A. The investigations are carried out on HeLa cells infected with HRV 2 or HRV 14 or MDCK cells infected with influenza A. Here, the influence of oxymetazoline on virus replication/virus reproduction is demonstrated by the plaque reduction assay (see Cooper, P.D., 1955: A method for producing plaques in agar suspensions of animal cells. Virologiy 1:397-409) and on the infectiousness of viruses (determination of the residual infectiousness by virus titration). In addition, antiviral action properties were measured by the so-called high-throughput cytopathic effect inhibitory assay (CPE) (Schmidtke M., Schnittler U., Jahn B., Dahse H.-M. and Stelzner A. 2001: A rapid assay for evaluation of antiviral activity against coxsackie virus B3, influenza virus A, and herpes simplex virus type 1. J Virol Methods 95: 133-143).

Virus strains HRV 2 and HRV 14

In order to exclude cytotoxic effects caused by the active ingredient, firstly the active-ingredient concentration at which no influence on the HeLa cells present arises under the given in-vitro test conditions is determined by addition of a dilution series of aqueous active-ingredient solutions (see Mosmann, T., 1983: Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. J. Immunol.Meth. 65:55-63). The active-ingredient concentration at which no effects caused by the test substances which reduce the metabolism of the HeLa cells arise is between 0.005 and 0.003125% (W/V).

The infection of the HeLa cells with HRV 14 is carried out using an average infection dose (M.O.I., multiplicity of infection) of 0.0004. For infection of the HeLa cells with HRV 2, a virus dose was selected which resulted in complete CPE in the untreated virus controls 72 hours after infection. The test substance is added in dilutions (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32) of the determined non-cytotoxic substance concentration of 0.003125% (W/V) to the infected cells. The antiviral activity is measured with the aid of the plaque reduction test and/or the high-throughput cytopathic effect inhibitory assay (CPE). The residual infectiousness

($TCID_{50}$/ml) is determined by means of virus titration. The HRV 14results are shown in Tables 1 and 2.

HRV 14

Dilution (1/X)	Plaque reduction rel. inhibition [%]	Residual infectiousness rel. inhibition [%]	Rel. total inhibition
2	44.26	33.33	38.79
4	32.98	20.83	26.91
8	25.74	18.75	22.25
16	17.66	18.75	18.20
32	14.26	12.50	13.38

Table 1

The results show by way of example for oxymetazoline the antiviral action of the α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure (here against virus strain HRV 14).

Dilution (1/X)	CPE inhibition [%]
2	50.5
4	53.6
8	37.5
16	5.9

Table 2

Results of a second series of experiments with virus strain HRV 14 (measurement by means of CPE assay)

The results for HRV 2 are shown in Table 3.

HRV 2

Dilution (1/X)	CPE inhibition [%]
2	40.5
4	23.2

Table 3

The results show by way of example for oxymetazoline the antiviral action of the α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure (here against virus strain HRV 2).

Influenza A virus

Analogously to the process described for the two rhinoviruses (HRV 2, HRV 14), firstly the active-ingredient concentration at which no influence on the MDCK cells used arises under the given in-vitro test conditions is determined by addition of a dilution series of aqueous active-ingredient solutions. The active-ingredient concentration at which no effects caused by the test substances which reduce the metabolism of the MDCK cells arise is 0.005% (W/V). The test substance is added in dilutions (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32) of the determined non-cytotoxic substance concentration of 0.005% (W/V) to the infected cells. The antiviral activity is quantified with the aid of the high-throughput cytopathic effect inhibitory assay (CPE). The results are shown in Table 4.

Dilution (1/X)	CPE inhibition [%]
2	52.8
4	35.5
8	23.1
16	9.1

Table 4

The results show by way of example for oxymetazoline the antiviral action of the α-sympathomimetics against the influenza A virus strain (CPE assay)

Patent Claims

1. Use of α-sympathomimetics having a 2-imidazoline structure for the preparation of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of viral diseases.

2. Use according to Claim 1, characterised in that the α-sympathomimetic(s) having a 2-imidazoline structure that is used is oxymetazoline and/or xylometazoline.

3. Use according to Claim 1 and/or 2, characterised in that the medicament is intended for topical use.

4. Use according to Claim 3, characterised in that the medicament is intended for use on mucous membranes.

5. Use according to one or more of Claims 1 to 4, characterised in that the viral disease is a disease in the nose/throat region, the respiratory tract, the ear, the skin and/or the eye.

6. Use according to Claim 5, characterised in that the viral disease is a disease in the nose/throat area, the ear, and/or the eye.

7. Use according to Claim 6, characterised in that the viral disease is acute rhinitis, influenza, parainfluenza, conjunctivitis, medial otitis, sinusitis.

8. Use according to one or more of Claims 1 to 7, characterised in that the α-sympathomimetic(s) is (are) present in an aqueous solvent.

9. Use according to Claim 8, characterised in that the aqueous solution comprises at least one buffer, preferably phosphate or citrate buffer.

10. Use according to Claim 8 and/or 9, characterised in that the aqueous solution comprises at least one preservative, preferably benzalkonium chloride.

Nuevo uso para los simpatomiméticos alfa con estructura de 2- imidazolina

El invento se refiere al uso de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas.

Los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina se utilizan para el tratamiento local de inflamaciones de la membrana mucosa de la nariz, por ejemplo, la rinitis aguda y la rinitis alérgica. Los simpatomiméticos alfa estimulan los receptores alfa situados en los vasos y tienen un efecto altamente vasoconstrictor. Aplicándolos localmente en la nariz se obtiene una clara constricción de los vasos de la membrana mucosa de la nariz, lo cual produce una reducción de la secreción de mucosa y una desinflamación de la membrana. De este modo se mejora el paso de aire y se eliminan las dificultades para respirar por la nariz.

La rinitis aguda, también denominada resfriado o catarro, es una infección aguda de origen vírico de la membrana mucosa de la nariz. El uso de los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina, ya descrito en caso de rinitis aguda para desinflamar la membrana mucosa, se basa en el efecto vasoconstrictor que se describe más arriba. De esta manera, su uso para el tratamiento de la rinitis aguda no va dirigido contra esta enfermedad en sí, sino que se trata únicamente de un tratamiento paliativo contra el síntoma (no específico) de la inflamación de la membrana mucosa que también aparece en la rinitis aguda.

Sorprendentemente, se comprobó que los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina tienen un efecto antivírico, por lo que pueden utilizarse para la profilaxis causal y/o el tratamiento de las enfermedades víricas. Por ello, el objeto del invento es el uso de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina en la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas.

Todos los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina que pueden utilizarse con arreglo al presente invento son sustancias activas con efectos

simpatomiméticos alfa, que contienen en su estado terminal un anillo de imidazolina en segunda posición como, por ejemplo, la nafazolina, la tramazolina, la tetrizolina, la fenoxazolina, la xilometazolina o la oximetazolina. El medicamento destinado a la profilaxis y/o al tratamiento de enfermedades víricas que contempla el invento puede contener uno o varios simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina. Se prefiere el uso de oximetazolina y/o xilometazolina y, en particular, de oximetazolina.

Las enfermedades víricas contempladas por el invento son todas las enfermedades provocadas por virus como, por ejemplo, el herpes (virus Herpes simplex), la neumonía (virus Sendai), la citomegalia de los cuerpos de inclusión intranucleares (virus Cytomegalic), la gripe (virus Influenza y Parainfluenza), la mononucleosis infecciosa/fiebre glandular de Pfeiffer (virus Epstein-Barr), el SIDA (virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida/VIH), la enteritis (rotavirus, virus de Norwalk, adenovirus y enterovirus), la hepatitis (virus de la hepatitis), la meningitis (virus Coxsackie, virus ECHO y otros), la encefalitis (arbovirus, virus ECHO y otros), la conjuntivitis folicular (adenovirus, virus del herpes y otros), las infecciones de las vías respiratorias (rinovirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus y otros), así como la rinitis aguda, la otitis media, la sinusitis, la tonsilitis, la faringitis, la laringitis y la bronquitis. Las enfermedades víricas para cuya profilaxis y/o tratamiento se utilizan preferentemente simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina son la rinitis aguda, la influenza, la parainfluenza, la conjuntivitis, la otitis media y la sinusitis.

El medicamento o medicamentos con simpatomiméticos alfa pueden administrarse con fines preventivos, es decir, profilácticos. En tal caso, los virus que causan la enfermedad son combatidos inmediatamente después de la infección, de forma que la enfermedad ni siquiera aparece. De modo similar, el medicamento o medicamentos con simpatomiméticos alfa pueden utilizarse tras el brote de la enfermedad, es decir, para combatir los virus cuando estos ya han provocado la enfermedad y, por ende, para el tratamiento de la enfermedad vírica.

Dependiendo de su uso, el medicamento o medicamentos con simpatomiméticos alfa pueden administrarse de forma sistémica o tópica. Por aplicación sistémica se entienden todas las vías de aplicación que provocan la reabsorción de la sustancia o sustancias activas tras su administración y su distribución por todo el cuerpo a través del sistema circulatorio. En particular, se refiere a la administración oral y parenteral, pero también a otros tipos de aplicaciones como, por ejemplo, la aplicación transdérmica o la aplicación pulmonar.

Por aplicación tópica se entienden todas las vías de aplicación mediante las cuales el medicamento que contiene la sustancia o sustancias activas se administra directamente sobre la superficie o las cavidades corporales o en las cuales debe desarrollar su efecto. Se trata especialmente de la administración del medicamento sobre la piel, incluida la aplicación sobre la piel que recubre los orificios corporales como, por ejemplo, la oreja, o sobre membranas mucosas como, por ejemplo, el ojo, la nariz, la zona de la garganta, la faringe o el recto.

Se prefiere la aplicación tópica. Por ello, el objeto del invento es el uso de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas caracterizado por su aplicación tópica.

Se prefiere en particular la aplicación tópica del medicamento contemplado en el invento sobre las membranas mucosas. Por ello, el objeto del invento es igualmente el uso de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades víricas, que se caracteriza por que el medicamento está destinado a su aplicación sobre las membranas mucosas.

Un aspecto particularmente ventajoso del invento consiste en utilizar un medicamento que contenga uno o varios simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina contra enfermedades víricas en la zona de la garganta, la nariz y la faringe, las vías respiratorias, el oído, la piel y/o los ojos. Por consiguiente, otro fin del invento es el empleo de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o tra-

tamiento de enfermedades víricas cuando estas enfermedades afecten a la zona de la garganta, la nariz y la faringe, las vías respiratorias, el oído, la piel y/o los ojos. El medicamento se utiliza preferentemente para la profilaxis y/o tratamiento de las enfermedades de la zona de la garganta, la nariz y la faringe, el oído y/o los ojos, y en particular para la profilaxis y/o tratamiento de la rinitis aguda, la influenza, la parainfluenza, la conjuntivitis, la otitis media y la sinusitis, y muy especialmente para el tratamiento de la rinitis aguda y/o de la influenza.

Lógicamente, la forma del medicamento debe adaptarse a la vía de aplicación prevista. Formas de administración recomendadas: orales, por ejemplo, pastillas, cápsulas, grageas, granulados o líquidos; parenterales, por ejemplo, soluciones, emulsiones o suspensiones; tópicas, por ejemplo, geles, ungüentos, lociones, cremas, soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, supositorios o aerosoles. La composición y elaboración de las formas de aplicación destinadas a cada fin son conocidas perfectamente por las personas versadas en la materia, por lo que no es necesario exponerlas aquí. Se remite a las obras de consulta correspondientes como, por ejemplo, H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, "Pharmazeutische Technologie", Stuttgart 1978, o bien K.H. Bauer, K.H. Frömming, C. Führer, "Pharmazeutische Technologie", Stuttgart 1986. De este modo, dichas obras se introducen como referencia y forman parte de la exposición del invento.

Los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina pueden utilizarse en forma de bases o de sus sales aditivas de ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido hiposulfuroso, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como, por ejemplo, el ácido ortofosfórico, o ácidos sulfamínicos, o bien ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido pivalínico, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico o ácido cítrico. Se prefiere la utilización de las sales aditivas de ácidos y, entre éstas, las de los hidrocloruros, en particular cuando se utilizan soluciones acuosas, que son las que se emplean preferentemente.

Una forma de ejecución particularmente ventajosa del invento consiste en utilizar un medicamento que contiene asimismo una o varias sales de zinc. Pueden utilizarse como sales de zinc, en principio, todas las sales de zinc farmacéuticamente aceptables, preferiblemente cloruro de cinc, lactato de zinc, sulfato de zinc, citrato de zinc, acetato de zinc, histidinato de zinc, corotato de zinc, aspartato de zinc y/o gluconato de zinc, y especialmente el gluconato de zinc.

Una forma de ejecución particularmente ventajosa del invento consiste en utilizar un medicamento que se caracterice por contener el simpatomimético o simpatomiméticos alfa en una solución acuosa. Así, por ejemplo, las soluciones acuosas se prestan muy bien a la aplicación tópica sobre membranas mucosas como, por ejemplo, en la zona de los ojos, la garganta, la nariz y la laringe o el recto, y se usan preferentemente en la nariz para el tratamiento de la rinitis aguda.

Estas soluciones acuosas pueden contener sustancias auxiliares como, por ejemplo, tampones y conservantes. Pueden utilizarse como tampones todas las sustancias fisiológicamente compatibles que permitan alcanzar el valor de pH deseado, como por ejemplo citratos, acetatos, histidinatos, succinatos, malatos, fosfatos o lactatos y/o sus correspondientes ácidos o bases libres, así como mezclas de diversas sales y/o sus ácidos o bases. Preferentemente, las soluciones acuosas de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina contienen tampones de fosfatos o citratos, en particular si la sustancia activa es la oximetazolina y/o la xilometazolina. Una forma de ejecución especialmente recomendada del invento consiste en que el medicamento que contiene uno o varios simpatomiméticos alfa y que está destinado a la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades virales adopte la forma de una solución acuosa y contenga al menos un tampón, preferentemente tampones de fosfatos o citratos.

Los tampones de fosfatos adecuados son las soluciones de sales monosódicas, disódicas y potásicas, como el hidrofosfato disódico o el hidrofosfato de potasio, así como mezclas de sales de sodio y potasio como, por ejemplo, mezclas de hidrofosfato disódico o de hidrofosfato de potasio.

Pueden utilizarse como tampones de citratos las mezclas de uno o varios citratos y/o sus ácidos libres (por ejemplo, ácido cítrico, monohidrato de ácido cítrico, dihidrato tricitrato de sodio, monohidrato tricitrato de potasio).

El valor del pH de la solución acuosa se sitúa entre 4,0 y 8,0, y preferentemente entre 5,5 y 7,0. Si la solución acuosa contiene un tampón de fosfato, la concentración de éste oscilará entre 5 y 180 mmol/l y preferentemente entre 140 y 145 mmol/l. Si contiene un tampón de citrato, la concentración de éste será entre 1 y 50 mmol/l y preferentemente entre 5 y 20 mmol/l

Pueden utilizarse como conservantes preferentes fenol, m-cresol, parabenos de metilo o propilo, clorbutanol, tiomersal o cloruro de benzalconio, éste último especialmente cuando se prevé una solución acuosa para aplicación tópica sobre las membranas mucosas y, en este caso, para la aplicación en la nariz. Otra forma de ejecución especialmente recomendada del invento consiste en que el medicamento que contiene uno o varios simpatomiméticos alfa y que está destinado a la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades virales adopte la forma de una solución acuosa y contenga al menos un conservante, preferentemente cloruro de benzalconio.

Si la solución no es isotónica debido a las propiedades osmóticas de la sustancia activa y de los demás productos auxiliares que contiene, conviene agregar una sustancia isotonizante, preferentemente una sal fisiológicamente compatible como, por ejemplo, cloruro de sodio o cloruro de potasio, o bien un polialcohol fisiológicamente compatible como, por ejemplo, glucosa o glicerina, en la cantidad necesaria para producir la isotonización. Como agente isotonizante se prefiere la glicerina.

Dependiendo del simpatomimético alfa contenido, la forma de administración y la enfermedad vírica de que se trate, el medicamento puede administrarse desde una a varias veces a la semana hasta varias veces diarias. Una forma de ejecución especialmente recomendada del invento consiste en la administración del medicamento dos, tres o más veces diarias.

Los ejemplos que se presentan a continuación, aunque no son exhaustivos, explican el invento.

Ejemplo

Actividad antivírica

La actividad antivírica de los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina se investiga en una serie de experimentos *in vitro* con oximetazolina y cepas de virus HRV 14 (rinovirus humano 14), así como de influenza A. Los experimentos se realizan con células HeLa infectadas por HRV 14 o con células MDCK infectadas por influenza A. En ellos se demuestra la influencia de la oximetazolina sobre la reproducción/replicación del virus mediante la prueba de reducción de placas (véase Cooper, P.D., 1955: A method for producing plaques in agar suspensions of animal cells. Virology 1:397-409), así como sobre la infecciosidad de los virus (determinación de la infecciosidad residual mediante tritración vírica). Asimismo se midieron propiedades antivíricas mediante el denominado "high–throughput cytopathic effect inhibitory assay" (CPE) (Schmidtke M., Schnittler U., Jahn B., Dahse H.-M. y Stelzner A. 2001: A rapid assay for evaluation of antiviral activity against coxsackie virus B3, influenza virus A, and herpes simplex virus type 1. J Virol Methods 95: 133-143).

Cepa de virus HRV 14

Para excluir la posibilidad de efectos citotóxicos provocados por la sustancia activa se determina la concentración de esta última realizando una serie de diluciones con soluciones acuosas de la sustancia activa, en las que no se observa, en las condiciones de la prueba *in vitro*, influencia alguna sobre las células HeLa (véase Mosmann, T., 1983: Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. J. Immunol.Meth. 65:55-63). La concentración de la sustancia activa en la que no se observan efectos causados por las sustancias de la prueba ni reducidos por el metabolismo de las células HeLa se sitúa entre 0,005% y 0,003125% (en peso por volumen).

La infección de las células HeLa con HRV se efectúa con una dosis media de infección (M.O.I., *multiplicity of infection*) de 0,0004. La sustancia de prueba se administra a las células infectadas en diluciones (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32) de la concentración no citotóxica determinada para la sustancia, que es del 0,003125 % (peso por volumen). La actividad antivírica se mide por medio de la prueba de reducción de placas y/o del "high–throughput cytopathic effect inhibitory assay" (CPE). La infecciosidad residual ($TCID_{50}$/ml) se determina mediante titración vírica. Los resultados se resumen en los Cuadros 1 y 2.

Dilución (1/X)	Inhibición relativa de la reducción de placas [%] PFU/ml	Inhibición relativa de la infecciosidad residual [%] $TCID_{50}$	Inhibición total relativa PFU/$TCID_{50}$
2	44,26	33,33	38,79
4	32,98	20,83	26,91
8	25,74	18,75	22,25
16	17,66	18,75	18,20
32	14,26	12,50	13,38

Cuadro 1

Los resultados muestran ejemplos del efecto antivírico de los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina de la oximetazolina (en este caso respecto a la cepa de virus HRV 14).

Dilución (1/X)	Inhibición del efecto citopático [%]
2	50,5
4	53,6
8	37,5
16	5,9

Cuadro 2

Resultados de la segunda serie de experimentos con la cepa de virus HRV 14 (medición por medio de CPE).

Virus de la influenza A

De forma análoga al procedimiento descrito en el caso de HRV 14, primero se determina la concentración de la sustancia activa realizando una serie de diluciones con soluciones acuosas de la sustancia activa en las que no se observa, en las condiciones de prueba *in vitro*, influencia alguna sobre las células MDCK utilizadas. La concentración de la sustancia activa en la que no se observan efectos causados por las sustancias de la prueba ni reducidos por el metabolismo de las células MDCK es de 0,005% (en peso por volumen). La sustancia de prueba se administra a las células infectadas en diluciones (1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32) de la concentración no citotóxica determinada para la sustancia, que es del 0,005% (peso por volumen). La actividad antivírica se cuantifica por medio de la prueba de reducción de placas y/o del "high–throughput cytopathic effect inhibitory assay" (CPE). Los resultados se resumen en el Cuadro 4.Los resultados correspondientes al HRV 2 se resumen en el Cuadro 3.

Dilución (1/X)	Inhibición del efecto citopático [%]
2	52,8
4	35,5
8	23,1
16	9,1

Cuadro 3

Los resultados muestran ejemplos del efecto antivírico de los simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina de la oximetazolina respecto de la cepa del virus de la influenza A (CPE).

Reivindicaciones

1. Uso de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas.

2. Uso con arreglo a la reivindicación 1 que se caracteriza por la utilización como simpatomimético o simpatomiméticos con estructura de 2-imidazolina de oximetazolina y/o xilometazolina.

3. Uso con arreglo a las reivindicaciones 1 y 2 que se caracteriza porque el medicamento está destinado a su aplicación tópica.

4. Uso con arreglo a la reivindicación 3 que se caracteriza por que el medicamento está destinado a su aplicación sobre las membranas mucosas.

5. Uso con arreglo a una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 que se caracteriza por que la enfermedad vírica se sitúa en la zona de la garganta, la nariz y la faringe, las vías respiratorias, el oído, la piel y/o los ojos.

6. Uso con arreglo a la reivindicación 5 que se caracteriza por que la enfermedad vírica es una enfermedad situada en la zona de la garganta, la nariz y la faringe, el oído y/o los ojos.

7. Uso con arreglo a la reivindicación 6 que se caracteriza por que la enfermedad vírica es la rinitis aguda, la influenza, la parainfluenza, la conjuntivitis, la otitis media y/o la sinusitis.

8. Uso con arreglo a una o varias de las reivindicaciones 1 a 7 que se caracteriza por que los simpatomiméticos alfa se encuentran en una solución acuosa.

9. Uso con arreglo a la reivindicación 8 que se caracteriza por que la solución acuosa contiene al menos un tampón, preferentemente un tampón de fos-

fato o un tampón de citrato.

10. Uso con arreglo a la reivindicación 8 y/ó 9 que se caracteriza por que la solución acuosa contiene al menos un conservante, preferentemente cloruro de benzalconio.

Resumen

El invento se refiere al uso de simpatomiméticos alfa con estructura de 2-imidazolina para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades víricas.

736

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P 04/147-lg/jl	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/010026	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)* 16/09/2005	(Frühestes) Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)* 05/10/2004
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

[X] Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**
 a. Hinsichtlich der Sprache ist die Internationale Recherche auf der Grundlage der Internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 [] Die Internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der Internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
 b. [] *Hinsichtlich der in der Internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1.*

2. [] **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).**

3. [] **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).**

4. **Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**
 [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 [] wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. **Hinsichtlich der Zusammenfassung**
 [X] wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 [] wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses Internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. **Hinsichtlich der Zeichnungen**
 a. *Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr.* _____
 [] wie vom Anmelder vorgeschlagen
 [] wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
 [] wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
 b. [] wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/010026

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
A61K31/4174 A61P31/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61P A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, PAJ, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
(1) X	WO 96/25163 A (GEBHARDT, BRYAN, M) 22. August 1996 (1996-08-22) Seite 7, Zeilen 4-24; Ansprüche 1,4,14	1-10
(2) X	- DATABASE WPI Section Ch, Week 199435 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1994-283256 XP002354491 & JP 06 211659 A (KOWA CO LTD) 2. August 1994 (1994-08-02) Zusammenfassung	1-10
(3) X	WO 99/15203 A (ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT) 1. April 1999 (1999-04-01) Seite 1, "Technical field"	1-10

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
17. November 2005	02/12/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	**Bevollmächtigter Bediensteter** Rodriguez-Palmero, M

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/010026

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
(4) X	US 6 423 724 B1 (CUPPS THOMAS LEE ET AL) 23. Juli 2002 (2002-07-23) Spalte 1, Zeilen 10-15 Spalte 2, Zeilen 15-31	1-10
(5) X	WO 03/024433 A (NYCOMED DANMARK A/S; MOESGAARD, HANNE, ANETTE; CHRISTENSEN, KARIN, LOE) 27. März 2003 (2003-03-27) Seite 1, Zeilen 32-34 Seite 4, Zeilen 25-27	1-10
(6) P,X	SACHER F ET AL: "The mechanism of the antiviral action of oxymetazoline" DEUTSCHE APOTHEKER ZEITUNG 03 FEB 2005 GERMANY, Bd. 145, Nr. 5, 3. Februar 2005 (2005-02-03), Seiten 111-112, XP001207744 ISSN: 0011-9857 das ganze Dokument	1-10

1

INTERNATIONALER RECRERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/010026

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9625163	A	22-08-1996	KEINE		
JP 6211659	A	02-08-1994	KEINE		
WO 9915203	A	01-04-1999	AU	9540098 A	12-04-1999
			BR	9812361 A	19-09-2000
			CA	2304162 A1	01-04-1999
			DE	19882573 T0	26-10-2000
			EP	0903151 A1	24-03-1999
			ES	2171356 A1	01-09-2002
			JP	2001517639 T	09-10-2001
			NO	20001459 A	21-03-2000
			PL	339541 A1	18-12-2000
			ZA	9808638 A	23-03-1999
US 6423724	B1	23-07-2002	KEINE		
WO 03024433	A	27-03-2003	BR	0212586 A	13-10-2004
			CA	2460140 A1	27-03-2003
			CN	1555263 A	15-12-2004
			EP	1446119 A2	18-08-2004
			HU	0402075 A2	28-02-2005
			JP	2005505569 T	24-02-2005
			NO	20041070 A	18-05-2004
			US	2004248924 A1	09-12-2004

49
48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Rad: 07 000324 20080 0000
Fec. 2007-MAR-30 11:43:34 Dep. 2020 NOTIFICACIONES
Fol. 11 PATENTES
Cod. 370 ASESORIA JURI
Cod. 111 PRESENTACION Folios 49

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 24,403
FECHA : MARZO 26 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55800346	26/03/2007	20,043,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLO 09266 841018 3

Rad. 07-033824 -00000 0000
Fec. 2007-04-03 17:45:34 Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
Tip. 11 PATENTES
Fol. 373 PRESENACIONAL
Act 111 PRESENTACION Folios 49

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la Invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

Claudia M Nava Cortes
Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

50

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 51

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK PATENT GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	07 33824
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/010026
	Fecha inicio fase nacional	05/05/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3340
	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.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 16 JUL 2007

CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpa11