



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Organización CSA Ltda

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-21715

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

BER COMPOSICIONES FARMACEUTICA FOTOESTABLE QUE CONTIENE BRIVUDINA

PARA EL TRATAMIENTO DE LA QUERATITIS HERPETICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A.G.K 9/08 ; 42/32

71. SOLICITANTE

BERLIN CHEMIE AG

DOMICILIO

BERLIN ALEMANIA

74. APODERADO

DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,

FEBRERO 29, 2008

(FORMA P-10)

Pub
29-04-2008

CS



FORMULARIO ÚNICO 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: BERLIN-CHEMIE AG

Dirección: Glienicke-Weg 125,
12489 Berlin, Alemania

Nacionalidad o domicilio: Berlin,
Alemania

Lugar de constitución: Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT: ☒

C.E. ☐

OTRO ☐

Cual _____

NÚMERO _____

Teléfono:

Fax:

E. Mail:

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6
Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 **Fax:** 6350824
E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT: ☐

C.E. ☐

OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1. WIHSMANN, Marc; 2. SCHMITZ, Reinhard
Dirección: 1. Zum Mühlenschlag 55, 15732 Schulzendorf,
Alemania; 2. Berchtesgadener Strasse 20, 10825 Berlin,
Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores, Alemanes

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/009383

Fecha: Sept. 27, 2006

Publicación Internacional No. WO2007/039201 A2

Fecha: Abril 12, 2007

**6) Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA FOTOESTABLE QUE CONTIENE
BRIVUDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA QUERATITIS HERPÉTICA**

7) Clasificación Internacional: A61K 9/08 A61K 47/32 A61K 31/7072 A61P 27/02

8) PRIORIDAD

33) País de Origen

(32) Fecha

**(31) Número de
Solicitud**

SI ☒

NO ☐

Alemania

Sept. 29, 2005

10 2005 046 769.5

9) Comprobante de pago N°. 08-17,591 de 27 de febrero de 2008

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
 - 1. Reporte internacional de búsqueda
 - 2. IB 304
 - 3. IPER

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021715-00000-0000

Fecha: 2008-02-29 16:22:04
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 65

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 17.591
FECHA : FEBRERO 27 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661312	27/02/2008	25,070,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P 1106

3

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date:
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/039201 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/009383

(22) International Filing Date:

27 September 2006 (27.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10 2005 046 769.5

29 September 2005 (29.09.2005) DE

(71) Applicant (for all designated States except US):
BERLIN-CHEMIE AG [DE/DE]; Glienicker-Weg
125, 12489 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WIHSMANN,
Marc [DE/DE]; Zum Mühlenschlag 55, 15732 Schulzen-
dorf (DE). SCHMITZ, Reinhard [DE/DE]; Berchtes-
gadener Strasse 20, 10825 Berlin (DE).

(74) Agents: MINOJA, Fabrizio et al.; Bianchetti Bracco Mi-
noja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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:

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

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

(54) Title: PHOTOSTABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING BRIVUDINE FOR THE TREATMENT OF
HERPETIC KERATITIS

(57) Abstract: Ophthalmic composition containing brivudine as active ingredient and a film-forming agent selected from the group
consisting of polyvinyl pyrrolidone (PVP), polyvinyl alcohol (PVA) and polyacrylate (PA).

WO 2007/039201 A2

**PHOTOSTABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING
BRIVUDINE FOR THE TREATMENT OF HERPETIC KERATITIS**

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to pharmaceutical compositions containing the antiviral brivudine, which are useful for the treatment of ocular inflammatory conditions, particularly stromal keratitis induced by Herpes Simplex Virus
5 Type 1 (HSV-1) or by Varicella-Zoster Herpes Virus (VZV). The compositions allow photo protection of the antiviral with excellent tolerability and long-lasting delivery of brivudine.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Inflammatory diseases of the eye can be initiated by viral, bacterial,
10 fungal, or parasitic infection and by autoimmunity. One particularly damaging kind of ocular inflammatory condition is the keratitis induced by HSV-1 or less commonly by HSV type 2. Corneal inflammation due to HSV is particularly severe and can persist for years even when treated. HSV keratitis can confine to the outer epithelial layer of the cornea (epithelial keratitis)
15 causing corneal ulcers with the potential to penetrate into deeper structures of the cornea (stromal keratitis) which may lead to corneal necrosis (necrotising stromal keratitis). A common sequela is corneal vascularization and scarring. Ocular complications of herpes zoster ophthalmicus, caused by Varicella Zoster Virus (VZV), may comprise non-specific conjunctivitis, dendritiform
20 epithelial or stromal keratitis, anterior keratouveitis, retinal hemorrhage or retinitis and may also affect the optic nerve .

Currently, HSV induced epithelial keratitis is treated with antivirals while HSV stromal keratitis is treated by topically applied corticosteroids with an antiviral cover (See, e.g., Wilhelmus, K.R. et al., Ophthalmology. 101:1883,
25 1994). However, corticosteroid therapy may prolong and possibly worsen the

CONFIRMATION COPY

5

disease as well as introduce other effects such as enhancement of viral replication, cataracts, glaucoma, corneal melting, secondary infection, and corticosteroid dependence. (See Liesegang, T.J., Mayo Clin. Proc. 63:1092, 1988).

Pharmaceutical compositions containing an antiviral agent such as
5 acyclovir, for ocular topical treatments, are described in several patents:

CN1342651 (CAplus AN: 2003:394238) describes the preparation, among others, of eye drop containing ganciclovir sodium dihydrate.

RU2158591 (CAplus, AN: 2002:13230) deals with the treatment of
herpetic eye diseases, in particular, herpetic keratitis, with acyclovir 0.1 g in
10 10 ml soln. of lacrisin.

In WO2000004884 topical treatment of herpetic keratitis was achieved with a lotion containing acyclovir and adenosine.

JP10287552 (Caplus, AN 1998:693384) describes eye drop with an acyclovir suspension.

15 WO96/24367 relates to a pharmaceutical composition for the treatment of herpes simplex virus infections, comprising a quaternary ammonium compound as a first component.

An antiviral agent which appears to be very promising, even in the treatment of herpetic keratitis, is brivudine. (E) -5-(2-bromovinyl)-2'-
20 deoxyuridine. Its *in vitro* efficacy against VZV is superior to both acyclovir and penciclovir [mean IC₅₀ in 13 clinical VZV strains: 0.001 µg/ml (brivudine), 0.2 µg/ml (acyclovir), and 0.91 µg/ml (penciclovir)] (Andrei G., Snoeck R., Reymen D. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*; 14; 318-319; 1995).

Furthermore, brivudine is a potent inhibitor of HSV-1 replication with a
25 superior *in vitro* efficacy compared to acyclovir and penciclovir: in a panel of 23 clinical HSV-1 strains, brivudine proved to be almost twice as effective as acyclovir [mean IC₅₀: 0.52 µg/ml (brivudine) vs. 0.92 µg/ml (acyclovir)] (Andrei G., Snoeck R., Goubau P. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*; 11;

143-151; 1992). In two similar assays in a panel of 20 clinical isolates penciclovir showed a mean IC_{50} of 0.6 $\mu\text{g/ml}$ and 0.8 $\mu\text{g/ml}$ (Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B. *Antimicrob. Agents Chemother.*; 36; 2037-2038; 1992).

5 Earlier investigations predominantly in HSV-1 laboratory strains demonstrate an even lower IC_{50} of brivudine between 0.004 $\mu\text{g/ml}$ and 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (depending on the viral strain and the cell system) (De Clercq E., Descamps J., Verhelst G., *J. Infect. Dis.*; 141; 563-574; 1980; De Clercq E., *Antimicrob. Agents Chemother.*; 21; 661-663; 1982).

10 The use of brivudine for the treatment of ocular viral diseases was described in several animal and clinical tests: e.g. Antiviral Research (1984 oct) 4(5) 281-291; Current eye Research. 1991 10 suppl, 193-9, but no commercial pharmaceutical composition for topical ocular use has so far appeared on the market, suggesting that some problems have still to be solved.

15 Brivudine, in fact, has revealed particularly unstable in the conditions normally used for topical preparations. In those conditions brivudine was found to undergo an extensive photodegradation, which reduces the concentration of the active principle, decreasing the ultimate effect of the treatment and determining a significant local irritation that can discourage
20 from using the pharmaceutical composition.

 Since promising drugs for the treatment of herpetic keratitis are not yet available (exception is acyclovir, but it is toxic in the epithelium) short term brivudine formulations are used in selected hospitals (see Krankenhauspharmazie 2002, 23, 174), but also these brivudine formulations
25 are characterised by a rapid lost of activity due to the degradation of the active.

 In WO02/056913 topical pharmaceutical formulations (not for ocular uses) containing brivudine have been described: the antiviral agent was here

stabilised with a high percentage of a metal oxide pigment, preferably TiO_2 .

When pigments are used in a pharmaceutical formulations they are normally part of a water in oil (W/O) resp. oil in water (O/W) suspension or -exceptionally- of a slurry; in these systems the pigments are still solid.

5 Since photo protection of brivudine needs amounts of pigment not less than 20% the viscosity of the formulation is very high. Considering that the sickened eye is much more sensitive towards outer influences, an ophthalmic use of this kind of formulation would generate aches and pains.

10 In a quite similar way, WO03051375 describes other topical formulations where the active compound, brivudine, was stabilized against photo degradation with an UV-filter, in particular with one selected in the group of derivatives of o-hydroxy-benzophenone.

The invented solutions are not suitable for ocular formulation, since chemical UV-filters are dissolved within the formulation. In this form this
15 substances are to be expected as eye-irritant. The sickened eye is markedly more sensitive and a remarkable protecting effect of the sunscreens is to be observed at concentrations higher than 5%. Therefore the use of dissolved sunscreens should be avoided.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

20 It has been surprisingly found that ophthalmic composition containing film-forming agents selected from polyvinyl pyrrolidones (PVP), polyvinyl alcohol (PVA) and polyacrylates (PA) prevent brivudine photodegradation allowing at the same time excellent tolerability and long-lasting local delivery of the drug.

25 In particular, it was observed that the film forming agents according to the invention ensure recovery rates of more than 85% brivudine (see Table 1), after irradiation with 8.9 J/cm^2 , in contrast to other thickeners, including alginats, xanthane gum, carrageenan, acacia gum, guar gum, cellulose derivatives

and agar gel (best observed result was 70 % recovery of brivudine after irradiation).

Formulations based on film formers are commonly used as artificial tear drops. They are approved since decades without any general or special adverse effects published. In additional studies performed by us to investigate the influence of brivudine on the drug product-tolerability, no deterioration of the pharmaceutical properties was observed. These studies also showed that brivudine remains for more than 2 hours in the ocular region without systemic absorption in the blood.

10 The invention therefore solves the problem of providing a brivudine-based ophthalmic product characterized by a low content of active substance and a noticeably increased stability against light-induced degradation in comparison with known formulations (without stabilising agent). In addition to the active substance, the composition may contain
15 excipients, adjuvants, carriers, solubilisers and especially preservatives.

According to a preferred embodiment, the ophthalmic pharmaceutical formulation contains.

0.05 to 2% by weight of brivudine, 0.5 to 10% by weight of film forming agents, 0 to 2.0% by weight of preservative and a residual content of
20 up to 100% by weight of pharmaceutically acceptable excipients, adjuvants, carriers, solubilisers.

In a particularly preferred embodiment of the invention, the ophthalmic formulation contains, besides the active principle, a film forming agent selected from the group consisting of PVP, PVA and polyacrylates, a
25 preservative selected from the group consisting of chlorhexidine, chlorbutanol and boric acid, an antioxidant selected from the group consisting of butylated hydroxytoluene (BHT), esters of gallic acid, esters of ascorbic acid and esters of α -tocopherole. Other suitable excipients include flavours, buffers,

surfactants and co-solvents.

The brivudine content may range from 0.05 to 2%, preferably from 0.05 to 1%, more preferably from 0.05 to 0.3% by the weight of the composition.

5 The amount of film former is preferably from 0.5 to 10%, more preferably from 1 to 5% by weight of the composition.

The amount of preservatives - if present - is preferably up to 2%, more preferably from 0.01 to 1.5% by weight of the composition.

The amount of antioxidants - if present - is preferably from 0.001 to 1%, more preferably from 0.001 to 0.1% by weight of the composition.

10 The formulations of this invention may contain further carriers/enhancers and adjuvants such as water, monovalent alcohols such as ethanol, colorants, thickeners, plasticizers, surfactants, polyols, esters, electrolytes, gel forming agents, polar and non-polar oils, polymers, copolymers, emulsifiers, emulsion stabilisers.

15 In addition, liposomes can be used to improve the delivery of the active principle.

Further adjuvants and active substances may be present, including for example vitamin A or vitamin-A derivatives; vitamin E or vitamin-E derivatives; complex vitamins, coloured or uncoloured plant extracts.

20 The preparation of the invention can be in the form of drops, solutions, gels or ointments, packaged in single dose or multiple dose containers.

A typical ocular preparation according to the present invention contains (%w/w):

- 0.1-0.3% of brivudine
- 25 1-7% of a film forming agent
- 0-2% of one or more preserving agents
- 0-2% buffer
- 0-0.9% NaCl

0-4% 0.1n NaOH (up to pH ranging from 5.5 to 6.5)

0-25% surfactant

0-0.003% antioxidant

0.01-0.05% Sodium-EDTA

5 ad 100%water

The manufacturing is performed in an aseptic area under sterile conditions. The formulation is prepared using well known methods (mixing, stirring, homogenising, filtering) and with well known instruments (homogenisers e.g. Ultra Turrax, Silverson mixer or similar devices, sterile
10 filters) - see, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, and U.S. Pharmacopeia and Voigt, Rudolf, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, 7th revised edition, Berlin (1993).

Ophthalmic formulations containing Brivudine can be used to treat several ocular pathologies, in particular HSV-epithelial keratitis, HSV-stromal
15 keratitis, ocular complications of herpes zoster ophthalmicus.

The effective amount of active ingredient may vary depending on factors such as the condition to be treated, the progression of the disease, the overall health conditions of the patient, the form, route and dose of administration and the severity of side effects. As used herein, the phrase
20 "therapeutically effective dose" means a dose sufficient to ameliorate a symptom or sign of ocular inflammation. The appropriate doses can be easily determined using methods known in the art.

In appropriate circumstances, the composition according to the invention can be used for combined therapy. Preferably, the combined
25 preparation will contain brivudine and an active ingredient selected from steroids, particularly prednisolone acetate and fluorometholone, and non-steroidal antiinflammatory agents such as flurbiprofen, for simultaneous, sequential or separate administration.

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

Examples

Unless otherwise specified, the classes or groups of compounds mentioned throughout the patent description and the examples should be intended as follows:

Polyvinyl pyrrolidones: compounds known under the INCI names 1-Ethenyl-2-pyrrolidinone homopolymer and PVP and the marked name Kollidon (BASF), e. g. Kollidon 12 (molecular weight appr. 2,000-3,000), Kollidon 17 (molecular weight appr. 7,000-11,000), Kollidon 25 (molecular weight appr. 28,000-34,000) and Kollidon 30 (molecular weight appr. 44,000-54,000), Kollidon 90 (molecular weight appr. 1,000,000-1,500,000); all qualities correspond to pharmaceutical Pharmacopoeias, see Ph.Eur. 01/2005:0685.

Polyvinyl alcohols: compounds known under the INCI names Ethenol homopolymer, PVA and the market name e.g. Kollicoat[®] Protect (BASF); e.g. PVA 72,000 or PVA 145,000; all used qualities correspond to pharmaceutical Pharmacopoeias, see Ph.Eur. 01/2005:1961.

Polyacrylates: compounds known under INCI names polyacrylic acid and the market name e.g. Carbopol 934P, 941, 971, 940 and 980 or Carbopol ETD 2001, 2020 and 2050, resp. Noveon AA-1; qualities used correspond to pharmaceutical Pharmacopoeias, Ph.Eur. (see 01/2005:1299).

Poloxamers: synthetic block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide. In principal all poloxamers described in European Pharmacopoeia (P 124, 188, 237, 338 and 407) can be used. The following types were found to be usable in particular: Poloxamer 407 (average molecule mass: 9840 - 14600) and Poloxamer 188 (average molecule mass: 7680 - 9510), see Ph.Eur. 01/2005:1464.

Example 1

The following eye drops formulation was prepared under aseptic conditions by mixing the ingredients at a temperature of 20°C for two hours, and then adding the active first and subsequently the preservative under moderate mixing. Finally the solution is filtered aseptically through a 0.2 µm filter. Primary packaging are e.g. sterile bottles for multiple dosage:

	Brivudine	0.1%
	Kollidon 25	2%
	Boric acid	1.5%
10	Chlorhexidin acetate	0.03%
	0.1n NaOH	up to pH= 6.5
	Sodium-EDTA	0.01%
	Water q.s.	ad 100%

Example 2 - The eye drops formulation was prepared according to a procedure similar to example 1

	Brivudine	0.1%
	Povidone K 25	5%
	NaCl	0.7%
	Chlorbutanol	0.5%
20	0.1n NaOH	up to pH= 5.5
	Sodium-EDTA	0.01%
	Propyl gallate	0.002%
	Water q.s.	ad 100%

Example 3 - The eye drops formulation was prepared according to a procedure similar to example 1

	Brivudine	0.1%
	Polyvinyl alcohol 72000	0.3%
	Boric acid	1.8%

10

	Chlorhexidin acetate	0.02%
	Chlorbutanol	0.3%
	0.1n NaOH	up to pH= 5.5
	Sodium-EDTA	0.01%
5	Butylated hydroxytoluene	0.001%
	Water q.s.	ad 100%

Example 4 - The eye drops formulation was prepared according to a procedure similar to example 1

	Brivudine	0.1%
10	Carbomer 980	6%
	Boric acid	1.8%
	Chlorhexidin acetate	0.02%
	Chlorbutanol	0.3%
	0.1n NaOH	up to pH= 5.5
15	Sodium-EDTA	0.01%
	Water q.s.	ad 100%

Example 5 - The eye drops formulation was prepared according to a procedure similar to example 1; the primary packaging in this case (not preserved formulation) are single dose containers

20	Brivudine	0.1%
	Povidone K 25	1.4%
	Na ₂ HPO ₄	0.65%
	NaH ₂ PO ₄	0.18%
	NaCl	0.23%
25	Sodium-EDTA	0.01%
	Water q.s.	ad 100%

Example 6 - The eye drops formulation was prepared according to a procedure similar to example 1

	Brivudine	0.3%
	Povidone K 25	2%
5	Poloxamer 407	10%
	Poloxamer 188	15%
	Boric acid	1.5%
	Chlorhexidin acetate	0.03%
	0.1n NaOH	up to pH= 6.5
10	Sodium-EDTA	0.01%
	Water q.s.	ad 100%

Example 7 - Photostability test

Irradiation time (min)	recovered brivudine [%]	
	Formulation without film former	formulation corresponding to example 1
0	99.8	101.5
10	96,7	99.8
20	87.9	98
30	77.4	93.5
67	33.4	85.5

Table 1: Exemplary recovery rate of brivudine in film former (PVP) containing solution ($25 \text{ Wh/m}^2 = 8.9 \text{ J/cm}^2$ (UVA/VIS) $\cong$ 67 min)

Table 1 shows the brivudine amount in formulations with and without film forming agent depending on the irradiation time. Here can be observed that after irradiation of one hour only 33.4% of the starting amount of brivudine is recovered if no film former is contained.

However, it can be seen that the film forming agent causes a significant stabilisation against light induced degradation.

The photo stability tests themselves have been performed using a SUNTEST CPS + instrument of the company Atlas. The applied irradiation
5 energy is indicated below:

Irradiation energy (time): 1.3 J/cm² (10 min), 2.6 J/cm² (20 min), 4.0 J/cm²
(30 min), 8.9 J/cm² (67 min), 26.7 J/cm² (201 min)

Wave length range: 320-800 nm

Table 2 reports a direct comparison between some representative
10 formulations containing 2% film forming agent and a formulation without film former. Just after approx. one hour the protected formulation contains 50% more brivudine than the unprotected drug.

In Table 3 the recovery of brivudine in formulation containing alternative film-forming agents is shown: These film-forming agents did not
15 appear as satisfactory solution for the present invention.

Finally Table 4 reports the results of an intra ocular bioavailability study in rabbit. The presence of the active substance in the cornea was observed even after 6 hours. In contrast, the active was never found in blood.

The results of this study indicate that the formulation should be applied
20 only 4 to 5 times daily and that the active is not absorbed systemically.

irradiation energy [J/cm²]	recovered brivudine [%]				
	formulation corresponding to example 1 (PVP, Chlorhexidin) [%]	formulation corresponding to example 2 (PVA, Chlorbutanol, Chlorhexidin) [%]	formulation corresponding to example 6 (PVP, without preservative) [%]	formulation corresponding to example 3 (PA, Chlorhexidin) [%]	formulation containing no film former [%]
0 [J/cm²]	101.5	100.2	100.4	99	99.8
8.9 [J/cm²] - 67 min irradiation	85.5	83.8	87.3	83.3	33.4

Table 2: Comparison of the brivudine photo stability in formulations with and without film forming agent (PVP)

irradiation energy [J/cm²]	recovered brivudine [%]			
	formulation containing agar gel as thickener	formulation containing hydroxyl propylcellulose	formulation containing sodium alginate	formulation containing carrageenan
0 [J/cm²]	100,8	100.3	102.4	101,1
8.9 [J/cm²] - 67 min irradiation	35,7	70,7	33,8	24,0

Table 3: Comparison of the brivudine photo stability in formulations containing alternative film forming agents

Biological test

Number of Animals	Time	BVDU in rabbit cornea [ng/cornea]	BVDU in rabbit aqueous humour [ng/ml]	BVDU in rabbit blood plasma [ng/0.5 ml]
4	15 min	36.15	23.35	0
4	30 min	21.1	30.97	0
4	60 min	57.57	59.55	0
4	2 h	11.99	19.62	0
4	4 h	3.81	5.6	0
4	6 h	2.69	0	0

Table 4: Brivudine (BVDU) mean concentration in the cornea, in the aqueous humour and in blood plasma after application of formulation corresponding to example 5

CLAIMS

1. Ophthalmic composition containing brivudine as active ingredient and a film-forming agent selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone (PVP), polyvinyl alcohol (PVA) and polyacrylate (PA).
2. A composition according to claim 1, in which the amount of brivudine ranges from 0.05 to 2% w/w.
3. A composition according to claim 2, in which said amount ranges from 0.05 to 1% w/w.
4. A composition according to claim 3, in which said ranges from 0.05 to 0.3% w/w.
5. A composition according to claim 1, in which the amount of the film-forming agent ranges from 0.5 to 10% w/w.
6. A composition according to claim 5, in which said amount ranges from 1 to 5% w/w.
7. A composition according to claim 1, further containing a preservative agent in amounts up to 2% w/w.
8. A composition according to claim 7, in which said amount ranges from 0.01 to 1.5% w/w.
9. A composition according to claim 1, further containing an antioxidant agent in amounts from 0.001 to 12% by weight.
10. A composition according to claim 9, in which said amount is from 0.001 to 0.1% w/w.
11. A composition according to claim 1, which is in form of eye-drops, solution, gel, ointment.
12. A composition according to claim 11, which is packaged in single dose or multiple dose containers.
13. A composition according claim 1, containing 0.1-0.3% w/w brivudine;

1-7% w/w film-forming agent; 0-2% w/w preserving agents ; 0-2% buffer; 0-0.9% NaCl; 0-4% 0.1N NaOH to give a pH ranging from 5.5 to 6.5; 0-25% surfactant; 0-0.003% antioxidant; 0.01-0.05% Sodium-EDTA; ad 100% water.

- 5 14. A combined preparation containing an ophthalmic composition in accordance with claims 1-13 and a steroidal or non-steroidal antiinflammatory drug for simultaneous, sequential or separate use in the treatment of ocular diseases.

- 10 15. A combined preparation according to claim 14, wherein the steroid is prednisolone acetate or fluorometholone and the non-steroidal antinflammatory drug is flurbiprofen.

16. The use of an ophthalmic composition according to claims 1-13 for the preparation of a medicament for the treatment of HSV-epithelial keratitis, HSV-stromal keratitis, ocular complications of herpes zoster ophthalmicus.

- 15 17. The use of a film-forming agent selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidones (PVP), polyvinyl alcohol (PVA), polyacrylates (PA), for the preparation of an ophthalmic composition containing brivudine as active principle.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/039201 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/009383

(22) International Filing Date:

27 September 2006 (27.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10 2005 046 769.5
29 September 2005 (29.09.2005) DE

(71) Applicant (for all designated States except US):
BERLIN-CHEMIE AG [DE/DE]; Glienicker-Weg
125, 12489 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WIHSMANN,**
Marc [DE/DE]; Zum Mühlenschlag 55, 15732 Schulzen-
dorf (DE). **SCHMITZ,** Reinhard [DE/DE]; Berchtes-
gadener Strasse 20, 10825 Berlin (DE).

(74) Agents: **MINOJA, Fabrizio** et al.; Bianchetti Bracco Mi-
noja S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
4 October 2007

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

(54) Title: PHOTOSTABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING BRIVUDINE FOR THE TREATMENT OF
HERPETIC KERATITIS

(57) Abstract: Ophthalmic composition containing brivudine as active ingredient and a film-forming agent selected from the group
consisting of polyvinyl pyrrolidone (PVP), polyvinyl alcohol (PVA) and polyacrylate (PA).

WO 2007/039201 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009383

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/08 A61K47/32 A61K31/7072 A61P27/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/051375 A (MENARINI RICERCHE SPA [IT]; BERLIN CHEMIE AG [DE]; SCHNITTKER CHRISTIA) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application page 2, line 19 - page 5, line 9 page 5, line 25 - line 26 page 6, line 18 - line 19 examples 12,13 claims 1,9,12,14 ----- -/--	1-3, 5-12, 14-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

11 July 2007

Date of mailing of the International search report

06/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Marchand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009383

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOHNE C ET AL: "Herstellung und Analytik von Brivudin-Augentropfen 0,1%" KRANKENHAUSPHARMAZIE, DEUTSCHER APOTHEKER VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 23, no. 4, 2002, page 174, XP008080972 ISSN: 0173-7597 cited in the application page 174, left-hand column, line 26 - column 2, line 18	1-17
A	WO 02/056913 A (BERLIN CHEMIE AG [DE]; MENARINI RICERCHE SPA [IT]; GEHLERT ULRIKE [DE]) 25 July 2002 (2002-07-25) cited in the application page 1, line 1 - line 5 page 3, line 13 - page 4, line 7 examples 1-10 claims 1,7-11	1-17
A	MAUDGAL P C ET AL: "Comparative evaluation of BVDU ((E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine) in the treatment of experimental herpes simplex keratitis in rabbits" BULLETIN DE LA SOCIETE BELGE D'OPHTALMOLOGIE, BRUXELLES, BE, vol. 186, 1979, pages 109-118, XP008080995 ISSN: 0081-0746 the whole document esp. page 111, lines 20-34	1-17
A	MAUDGAL P C ET AL: "Bromovinyldeoxyuridine treatment of herpetic keratitis clinically resistant to other antiviral agents" CURRENT EYE RESEARCH, IRL PRESS, OXFORD, GB, vol. 10 Suppl, 1991, pages 193-199, XP008080989 ISSN: 0271-3683 abstract page 193, right-hand column, line 24 - page 194, left-hand column, line 6 page 195, left-hand column, line 17 - line 20 ----- -/-	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009383

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE CLERCQ ERIK: "(E)5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU)" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, vol. 25, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 1-20, XP002442047 ISSN: 0198-6325 the whole document esp. page 3, lines 5-14 esp. page 8, lines 3-6	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009383

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051375	A	26-06-2003	AU 2002366273 A1	30-06-2003
			CA 2470629 A1	26-06-2003
			CN 1604782 A	06-04-2005
			DE 10162593 A1	03-07-2003
			EP 1463513 A1	06-10-2004
			JP 2005516929 T	09-06-2005
			US 2004259835 A1	23-12-2004
WO 02056913	A	25-07-2002	BG 107988 A	30-09-2004
			BR 0206478 A	30-12-2003
			CA 2434743 A1	25-07-2002
			CN 1486185 A	31-03-2004
			CZ 20031912 A3	14-01-2004
			EE 200300322 A	15-10-2003
			HR 20030559 A2	30-06-2005
			HU 0302741 A2	28-11-2003
			JP 2004519460 T	02-07-2004
			MA 26266 A1	01-09-2004
			MX PA03006307 A	16-09-2003
			NO 20033206 A	15-07-2003
			PL 365741 A1	10-01-2005
			RU 2280453 C2	27-07-2006
			SK 8992003 A3	04-11-2003
			US 2004087602 A1	06-05-2004
			YU 57103 A	17-08-2006
			ZA 200305437 A	15-07-2004

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA FOTOESTABLE QUE CONTIENE BRIVUDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA QUERATITIS HERPÉTICA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención concierne a composiciones farmacéuticas que contienen el antiviral brivudina, útiles para el tratamiento de condiciones inflamatorias oculares, particularmente la queratitis estromal inducida por el Virus del Herpes Simple Tipo 1 (HSV-1) o por el Virus de la Varicela-Zóster (VZV). Las composiciones permiten la fotoprotección del antiviral con excelente tolerancia y administración prolongada de la brivudina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades inflamatorias del ojo se pueden iniciar por infección viral, bacteriana, micótica o parasitaria y por autoinmunidad. Una forma particularmente perjudicial de condición inflamatoria ocular es la queratitis inducida por HSV-1 o, menos frecuentemente, por el HSV tipo 2. La inflamación corneal por HSV es particularmente severa y puede persistir durante años, aún con tratamiento. La queratitis por HSV puede limitarse a la capa epitelial externa de la córnea (queratitis epitelial), causando úlceras corneanas con potencial de penetrar las estructuras más profundas de la córnea (queratitis estromal), que puede conducir a la necrosis corneal (queratitis estromal necrotizante). Una secuela frecuente es la vascularización y la cicatrización corneal. Las complicaciones oculares del herpes zóster oftálmico, causado por el Virus de la Varicela Zóster (VZV), pueden comprender conjuntivitis inespecíficas, queratitis epitelial dendritiforme o estromal, queratouveítis anterior, hemorragia retiniana o retinitis y pueden afectar también al nervio óptico.

Actualmente la queratitis epitelial inducida por HSV se trata con antivirales, mientras que la queratitis estromal por HSV se trata con corticosteroides aplicados tópicamente con una cubierta antiviral (Ver, p. ej, Wilhelmus, K.R. et al., Ophthalmology. 101:1883, 1994). Sin embargo, la corticoterapia puede prolongar y, posiblemente, agravar la enfermedad, así como introducir otros efectos, tales como la potenciación de la replicación viral, cataratas, glaucoma, fusión de córnea, infecciones secundarias y dependencia de corticoesteroides. (Ver Liesegang, T.J., Mayo Clin. Proc. 63:1092, 1988).

En varias patentes se describen composiciones farmacéuticas que contienen un agente antiviral como aciclovir, para tratamientos oculares tópicos:

La CN1342651 (CAplus AN: 2003:394238) describe la preparación, entre otras, de gotas oftálmicas que contienen ganciclovir sódico dihidrato

La RU2158591 (CAplus, AN: 2002:13230) versa sobre el tratamiento de enfermedades oculares herpéticas, en particular la queratitis herpética, con aciclovir 0,1 g en 10 ml de solución de lacrisina.

En la WO2000004884 el tratamiento tópico de la queratitis herpética se realizó con una loción que contiene aciclovir y adenosina.

La JP10287552 (Caplus, AN 1998:693384) describe gotas oftálmicas con una suspensión de aciclovir.

La WO96/24367 se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de infecciones por virus del herpes simple, que comprenden como un primer componente un compuesto de amonio cuaternario.

Un agente antiviral que aparece muy prometedor, incluso en el tratamiento de la queratitis herpética, es la brivudina. (E) -5-(2-bromovinil)-2'-

deoxiuridina. Su eficacia in vitro contra el VZV es superior a la del aciclovir y la del penciclovir [IC₅₀ media en 13 cepas clínicas de VZV: 0,001 µg/ml (brivudina); 0,2 µg/ml (aciclovir), y 0,91 µg/ml (penciclovir)] (Andrei G., Snoeck R., Reymen D. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*; 14; 318-319; 1995).

Además, la brivudina es un potente inhibidor de la replicación del HSV-1 con una eficacia in vitro superior en comparación con aciclovir y penciclovir: en un panel de 23 cepas clínicas de HSV-1, la brivudina demostró una eficacia de casi el doble que la del aciclovir [IC₅₀ media: 0,52 µg/ml (brivudina) vs. 0,92 µg/ml (aciclovir)] (Andrei G., Snoeck R., Goubau P. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*; 11; 143-151; 1992). En dos ensayos similares en un panel de 20 colonias clínicas, penciclovir exhibió una media de IC₅₀ de 0,6 µg/ml y 0,8 µg/ml (Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B. *Antimicrob. Agents Chemother.*; 36; 2037-2038; 1992).

Investigaciones anteriores, principalmente con cepas de laboratorio de HSV-1, demuestran una IC₅₀ de la brivudina aún más baja, entre 0,004 µg/ml y 0,2 µg/ml (según la cepa viral y el sistema celular) (De Clercq E., Descamps J., Verhelst G., *J. Infect. Dis.*; 141; 563-574; 1980; De Clercq E., *Antimicrob. Agents Chemother.*; 21; 661-663; 1982).

El uso de brivudina para el tratamiento de enfermedades oculares virales fue descrito en varios ensayos con animales y clínicos: p. ej., *Antiviral Research* (1984 oct) 4(5) 281-291; *Current eye Research*. 1991 10 suppl, 193-9, pero hasta ahora no apareció en el mercado ninguna composición farmacéutica comercial, lo que indica que aún restan problemas a resolver.

De hecho, la brivudina se reveló particularmente inestable bajo las condiciones normalmente utilizadas para las preparaciones tópicas. En

dichas condiciones, se encontró que la brivudina sufre una amplia fotodegradación, que reduce la concentración del principio activo, disminuyendo el efecto final del tratamiento y determinando una significativa irritación local que puede desalentar su uso en una la composición farmacéutica.

Como todavía no están disponibles drogas prometedoras para el tratamiento de la queratitis herpética (la excepción es el aciclovir, pero es tóxico sobre el epitelio), en algunos hospitales se usan formulaciones de brivudina de acción corta (ver Krankenhauspharmazie 2002, 23, 174), pero también estas formulaciones de brivudina se caracterizan por la rápida pérdida de actividad debido a la degradación del principio activo.

En la WO02/056913 se describieron formulaciones farmacéuticas tópicas (no para uso oftálmico) que contienen brivudina: el agente antiviral se estabilizó aquí con un elevado porcentaje de un pigmento de óxido metálico, preferiblemente TiO_2 .

Cuando se usan pigmentos en formulaciones farmacéuticas, normalmente forman parte de una suspensión de agua en aceite (W/O) resp. aceite en agua (O/W) o, excepcionalmente, de una pasta; en estos sistemas, los pigmentos todavía están en estado sólido.

Como la fotoprotección de la brivudina requiere cantidades de pigmentos no inferiores al 20%, la viscosidad de la formulación es muy elevada. Si se tiene en cuenta que el ojo enfermo es mucho más sensible a las influencias externas, el uso oftálmico de este tipo de formulación generaría molestias y dolores.

De un modo muy similar, la WO03051375 describe otras formulaciones tópicas en las que el principio activo, brivudina, se estabilizó contra la fotodegradación con un filtro UV, en particular uno seleccionado del grupo de derivados de la o-hidroxi-benzofenona.

Las soluciones inventadas no son adecuadas para la formulación oftálmica, ya que los filtros UV químicos se disuelven en la formulación. De esta forma, estas sustancias previsiblemente son irritantes oculares. El ojo enfermo es marcadamente más sensible y un efecto protector marcado de las pantallas solares se observará a concentraciones por encima del 5%. Por lo tanto, deberá evitarse el uso de pantallas solares disueltas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Inesperadamente, se encontró que una composición oftálmica que contiene agentes formadores de película seleccionados entre polivinil pirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico (PVA) y poliacrilatos (PA), previenen la fotodegradación de la brivudina posibilitando al mismo tiempo una excelente tolerancia y la administración local prolongada de la droga.

En particular, se observó que los agentes formadores de película de acuerdo con la invención aseguran porcentajes de recuperación de más del 85 % de la brivudina (ver Tabla 1), después de la irradiación con 8,9 J/cm², a diferencia de otros espesantes, incluyendo alginatos, goma xantana, carraginan, goma acacia, goma guar, derivados celulósicos y agar gel (el mejor resultado observado fue una recuperación del 70 % de la brivudina después de la irradiación).

Las formulaciones basadas en formadores de película se usan habitualmente como lágrimas artificiales. Están aprobadas hace décadas, sin

que se hayan publicado efectos adversos generales ni especiales. En estudios adicionales que realizamos para investigar la influencia de la brivudina sobre la tolerancia del producto droga, no se observó deterioro de las propiedades farmacéuticas. Estos estudios mostraron también que la brivudina permanece durante más de 2 horas en la región ocular, sin absorción sistémica a la sangre.

La invención, por lo tanto, resuelve el problema de proveer un producto oftalmológico con brivudina, caracterizado por un bajo contenido del principio activo y un notable aumento de la estabilidad contra la degradación inducida por la luz en comparación con formulaciones conocidas (sin agente estabilizante). Además del principio activo, la composición puede contener excipientes, adyuvantes, vehículos, solubilizantes y especialmente conservantes.

De acuerdo con una realización preferente, la formulación farmacéutica oftálmica contiene del 0,05 al 2 % en peso de brivudina, del 0,5 al 10 % en peso de agentes formadores de película, del 0 al 2,0 % en peso de conservante y un contenido residual hasta el 100 % en peso de excipientes, adyuvantes, vehículos, solubilizantes adecuados para uso farmacéutico.

En una realización particularmente preferente de la invención, la formulación oftálmica contiene, además del principio activo, un agente formador de película seleccionado del grupo que consiste en PVP, PVA y poliacrilatos, un conservante seleccionado del grupo que consiste en clorhexidina, clorbutanol y ácido bórico, un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en hidroxitolúeno butilado (BHT), ésteres de ácido gálico, ésteres de ácido

ascórbico y ésteres de α -tocoferol. Otros excipientes adecuados incluyen saborizantes, amortiguadores, tensioactivos y cosolventes.

El contenido de brivudina puede ser del 0,05 al 2%, preferiblemente del 0,05 al 1%, más preferiblemente del 0,05 al 0,3% en peso de la composición.

La cantidad de formador de película es preferiblemente del 0,5 al 10%, más preferiblemente del 1 al 5% en peso de la composición.

La cantidad de conservantes – si están presentes – es preferiblemente de hasta el 2%, more preferiblemente del 0,01 al 1,5% en peso de la composición.

La cantidad de antioxidantes – si están presentes – es preferiblemente del 0,001 al 1%, más preferiblemente del 0,001 al 0,1% en peso de la composición.

Las formulaciones de la presente invención pueden contener además otros vehículos/mejoradores y adyuvantes, como agua, alcoholes monovalentes como etanol, colorantes, espesantes, plastificantes, tensioactivos, polioles, ésteres, electrolitos, agentes formadores de gel, aceites polares y no polares, polímeros, copolímeros, emulsificantes, estabilizadores de emulsión.

Además, se pueden usar liposomas para mejorar la administración del principio activo.

Pueden estar presentes otros adyuvantes y principios activos, incluyendo por ejemplo vitamina A o derivados de vitamina A; vitamina E o derivados de vitamina E; complejos vitamínicos, extractos vegetales coloreados o no coloreados.

La preparación de la invención puede estar en forma de gotas, soluciones, geles o ungüentos, envasados en envases con dosis únicas o dosis múltiples.

Una preparación ocular típica de acuerdo con la presente invención contiene (% p/p):

- 0,1-0,3 % de brivudina
- 1-7 % de un agente formador de película
- 0-2 % de uno o más agentes conservantes
- 0-2 % de amortiguador
- 0-0,9 % de NaCl
- 0-4 % de NaOH 0,1 N (hasta un pH entre 5,5 y 6,5)
- 0-25 % de tensioactivo
- 0-0,003 % de antioxidante
- 0,01-0,05 % de EDTA sódico
- agua hasta el 100 %

La fabricación se lleva a cabo en un área aséptica bajo condiciones de esterilidad. La formulación se prepara con métodos bien conocidos (mezclado, agitación, homogenización, filtrado) y con instrumentos bien conocidos (homogenizadores, p. ej., mezclador Ultra Turrax, Silverson o aparatos similares, filtros estériles) - ver, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, y U.S. Pharmacopeia y Voigt, Rudolf, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, 7th revised edition, Berlin (1993).

Las formulaciones oftálmicas que contienen Brivudina se pueden usar para tratar varias patologías oculares, en particular queratitis epitelial por HSV,

queratitis estromal por HSV, complicaciones oculares del herpes zóster oftálmico.

La cantidad eficaz del principio activo puede variar de acuerdo con factores tales como la condición a tratar, la progresión de la enfermedad, el estado general del paciente, la forma, vía y dosis de administración y la severidad de los efectos secundarios. Como se usa en la presente, la frase "dosis terapéuticamente eficaz" significa una dosis suficiente para mejorar un síntoma o signo de inflamación ocular. Las dosis adecuadas se pueden determinar fácilmente con métodos conocidos en el arte.

En circunstancias apropiadas, la composición de acuerdo con la invención se puede usar para tratamiento combinado. Preferiblemente, la preparación combinada deberá contener brivudina y un principio activo seleccionado entre esteroides, particularmente prednisolona acetato y fluometolona, y agentes antiinflamatorios no esteroides, como flurbiprofeno, para la administración simultánea, sucesiva o separada.

La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

A menos que se especifique lo contrario, las clases o grupos de compuestos mencionados en la memoria descriptiva y los ejemplos deben entenderse de la siguiente manera:

Polivinil pirrolidonas: compuestos conocidos bajo los nombres INCI 1-Etenil-2-pirrolidinona homopolímero y PVP y el nombre comercial Kollidon (BASF), p. ej., Kollidon 12 (peso molecular aprox. 2.000-3.000), Kollidon 17 (peso molecular aprox. 7.000-11.000), Kollidon 25 (peso molecular aprox.

28.000-34.000) y (Kollidon 30 (peso molecular aprox. 44.00-54.000), Kollidon 90 (peso molecular aprox. 1.000.000-1.500.000); cuyas calidades corresponden a las de las Farmacopeas farmacéuticas, ver Ph.Eur. 01/2005:0685

Polivinil alcoholes: compuestos conocidos bajo los nombres INCI Etenol homopolímero, PVA y el nombre comercial p. ej., Kollicoat® Protect (BASF); p. ej., PVA 72,000 o PVA 145,000; cuyas calidades usadas corresponden a las de las Farmacopeas farmacéuticas, ver Ph.Eur. 01/2005:1961

Poliacrilatos: compuestos conocidos bajo los nombres INCI ácido poliacrílico y el nombre comercial p. ej., Carbopol 934P, 941, 971, 940 y 980 o Carbopol ETD 2001, 2020 y 2050, resp. Noveon AA-1; cuyas calidades usadas corresponden a las de las Farmacopeas farmacéuticas, Ph.Eur. (ver 01/2005:1299)

Poloxámeros: copolímeros sintéticos con bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Principalmente, se pueden usar todos los poloxámeros descritos en la Farmacopea Europea (P 124, 188, 237, 338 y 407). Los siguientes tipos resultaron de particular utilidad: Poloxámero 407 (masa molecular promedio: 9840 – 14600) y Poloxámero 188 (masa molecular promedio: 7680 – 9510), ver Ph.Eur. 01/2005:1464.

Ejemplo 1

La siguiente formulación de gotas oftálmicas se preparó bajo condiciones asépticas mezclando los ingredientes a una temperatura de 20° C durante dos horas, y agregando después primero el principio activo y posteriormente el conservante bajo mezclado moderado. Finalmente, la

solución se filtra asépticamente por un filtro de 0,2 μm . El envase primario es, p. ej., frascos estériles para dosis múltiples:

Brivudina	0.1%
Kollidon 25	2%
Ácido bórico	1,5%
Clorhexidina acetato	0,03%
NaOH 0,1 N	hasta pH = 6,5
EDTA sódico	0,01%
Agua,	c.s.p. 100%

Ejemplo 2 - La formulación de gotas oftálmicas se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 1:

Brivudina	0,1%
Povidona K 25	5%
NaCl	0,7%
Clorbutanol	0,5%
NaOH 0,1 N	hasta pH = 5,5
EDTA sódico	0,01%
Propil galato	0,002%
Agua,	c.s.p. 100%

Ejemplo 3 - La formulación de gotas oftálmicas se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 1:

Brivudina	0,1%
Polivinil alcohol 72000	0,3%
Ácido bórico	1,8%
Clorhexidina acetato	0,02%

Clorbutanol	0,3%
NaOH 0,1 N	hasta pH = 5,5
EDTA sódico	0,01%
Hidroxitolueno butilado	0,001%
Agua,	c.s.p. 100%

Ejemplo 4 - La formulación de gotas oftálmicas se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 1:

Brivudina	0,1%
Carbomer 980	6%
Ácido bórico	1,8%
Clorhexidina acetato	0,02%
Clorbutanol	0,3%
NaOH 0,1 N	hasta pH = 5,5
EDTA sódico	0,01%
Agua,	c.s.p. 100%

Ejemplo 5 - La formulación de gotas oftálmicas se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 1; el envase primario en este caso (formulación sin conservante) son frascos con dosis únicas.

Brivudina	0,1%
Povidona K 25	1,4%
Na ₂ HPO ₄	0,65%
NaH ₂ PO ₄	0,18%
NaCl	0,23%
EDTA sódico	0,01%
Agua,	c.s.p. 100%

Ejemplo 6 - La formulación de gotas oftálmicas se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 1:

Brivudina	0,3%
Povidona K 25	2%
Poloxámero 407	10%
Poloxámero 188	15%
Ácido bórico	1,5%
Clorhexidina acetato	0,03%
NaOH 0,1 N	hasta pH = 6,5
EDTA sódico	0,01%
Agua,	c.s.p. 100%

Ejemplo 7 – Ensayo de fotoestabilidad

Tiempo de irradiación (min)	brivudina recuperada [%]	
	Formulación sin formador de película	Formulación correspondiente al ejemplo 1
0	99,8	101,5
10	96,7	99,8
20	87,9	98
30	77,4	93,5
67	33,4	85,5

Tabla 1: Ejemplo de tasa de recuperación de brivudina en solución que contiene formador de película (PVP) (25 Wh/m² = 8,9 J/cm² (UVA/VIS) ≅ 67 min)

La Tabla 1 muestra la cantidad de brivudina en formulaciones con y sin agente formador de película de acuerdo con el tiempo de irradiación. Aquí se puede observar que después de una hora de irradiación, solo se recupera el 33,4 % de la cantidad inicial de brivudina si no contiene formador de película.

En cambio, se puede ver que el agente formador de película causa una significativa estabilización contra la degradación inducida por la luz.

Los ensayos de fotoestabilidad se llevaron a cabo usando un instrumento SUNTEST CPS + de la compañía Atlas. La irradiación aplicada se indica a continuación:

Energía de irradiación (tiempo): 1,3 J/cm² (10 min); 2,6 J/cm² (20 min); 4,0 J/cm² (30 min); 8,9 J/cm² (67 min); 26,7 J/cm² (201 min)

Longitudes de onda: 320-800 nm

En la Tabla 2 se muestra una comparación directa entre algunas formulaciones representativas que contienen 2% de agente formador de película y una formulación sin formador de película. Al cabo de aproximadamente una hora, la formulación protegida contiene un 50% más de brivudina que la droga no protegida.

En la Tabla 3 se muestra la recuperación de brivudina en la formulación que contiene agentes formadores de película alternativos: estos agentes formadores de película no aparecieron como solución satisfactoria para la presente invención.

Por último, en la Tabla 4 se reportan los resultados de un estudio de biodisponibilidad intraocular en el conejo. La presencia del principio activo en la córnea se observó incluso al cabo de 6 horas. En cambio, nunca se encontró el principio activo en la sangre.

Los resultados de este estudio indican que la formulación deberá aplicarse solo 4 a 5 veces diarias y que el principio activo no se absorbe sistémicamente.

Brivudina recuperada [%]					
Energía de irradiación [J/cm²]	Formulación correspondiente al ejemplo 1 (PVP, Clorhexidina) [%]	Formulación correspondiente al ejemplo 2 (PVA, Clorbutanol, Clorhexidina) [%]	Formulación correspondiente al ejemplo 6 (PVP, sin conservante) [%]	Formulación correspondiente al ejemplo 3 (PA, Clorhexidina) [%]	Formulación que no contiene formador de película [%]
0 [J/cm²]	101,5	100,2	100,4	99	99,8
8,9 [J/cm²] - 67 min irradiación	85,5	83,8	87,3	83,3	33,4

Tabla 2: Comparación de la fotoestabilidad de la brivudina en formulaciones con y sin agente formador de película (PVP)

Brivudina recuperada [%]					
--------------------------	--	--	--	--	--

Energía de irradiación [J/cm²]	Formulación que contiene agar gel como espesante	Formulación que contiene hidroxil propilcelulosa	Formulación que contiene alginato de sodio	Formulación que contiene carraginan
0 [J/cm²]	100,8	100.3	102.4	101,1
8,9 [J/cm²] - 67 min irradiación	35,7	70,7	33,8	24,0

Tabla 3: Comparación de la fotoestabilidad de la brivudina en formulaciones que contienen agentes formadores de película alternativos

Ensayo biológico

Número de animales	Tiempo	BVDU en córnea de conejo [ng/córnea]	BVDU en humor acuoso de conejo [ng/ml]	BVDU en plasma sanguíneo de conejo [ng/0,5ml]
4	15 min	36,15	23,35	0
4	30 min	21,1	30,97	0
4	60 min	57,57	59,55	0
4	2 h	11,99	19,62	0
4	4 h	3,81	5,6	0
4	6 h	2,69	0	0

Tabla 4: Concentración media de Brivudina (BVDU) en la córnea, el humor acuoso y el plasma sanguíneo después de aplicar la formulación correspondiente al ejemplo 5

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica, CARACTERIZADA PORQUE contiene brivudina como principio activo y un agente formador de película seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA) y poliacrilato (PA).
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de brivudina es del 0,05 al 2 % p/p.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicha cantidad es del 0,05 al 1 % p/p.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE dicha cantidad es del 0,05 al 0,3 % p/p.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad del agente formador de película es del 0,5 al 10 % p/p.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE dicha cantidad es del 1 al 5 % p/p.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene además un agente conservante en cantidades de hasta el 2 % p/p.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE dicha cantidad es del 0,01 al 1,5 % p/p.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene además un agente antioxidante en cantidades del 0,001 al 12 % en peso.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE dicha cantidad es del 0,001 al 0,1 % p/p.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE está en forma de gotas oftálmicas, solución, gel, ungüento.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADA PORQUE está envasada en recipientes con dosis únicas o con dosis múltiples.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene 0,1-0,3 % p/p de brivudina; 1-7 % p/p de agente formador de película; 0-2 % p/p de agentes conservantes ; 0-2 % de amortiguador; 0-0,9 % de NaCl ; 0-4 % de NaOH 0,1 N para obtener un pH entre 5,5 y 6,5; 0-25 % de tensioactivo; 0-0,003 % de antioxidante ; 0,01-0,05 % de EDTA sódico; agua hasta el 100%.
14. Una preparación combinada, CARACTERIZADA PORQUE contiene una composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 y una droga antiinflamatoria esteroide o no esteroide para uso simultáneo, sucesivo o separado en el tratamiento de enfermedades oculares.
15. Una preparación combinada de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADA PORQUE el esteroide es prednisolona acetato o fluometolona y la droga antiinflamatoria no esteroide es flurbiprofeno.
16. El uso de una composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la queratitis epitelial por HSV, queratitis estromal por HSV, complicaciones oculares del herpes zóster oftálmico.

17. El uso de un agente formador de película seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico (PVA), poliacrilatos (PA), CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de una composición oftálmica que contiene brivudina como principio activo.

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA FOTOESTABLE QUE CONTIENE
BRIVUDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA QUERATITIS HERPÉTICA**

RESUMEN

Composiciones farmacéuticas que contienen el antiviral brivudina, útiles para el tratamiento de condiciones inflamatorias oculares, particularmente la queratitis estromal inducida por el Virus del Herpes Simple Tipo 1 (HSV-1) o por el Virus de la Varicela-Zóster (VZV). Las composiciones permiten la fotoprotección del antiviral con excelente tolerancia y administración prolongada de la brivudina.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

MINOJA, Fabrizio ET AL
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Plinio 63
I-20129 Milan
ITALIE

**RICEVUTO IL
RECEIVED ON**

27 DIC. 2007

BIANCHETTI-BRACCO-MINOJA s.r.l.

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY**

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(day/month/year)

21.12.2007

Applicant's or agent's file reference
SCB 1053 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/009383

International filing date (day/month/year)
27.09.2006

Priority date (day/month/year)
29.09.2005

Applicant
BERLIN-CHEMIE Aktiengesellschaft

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) to (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 inventions is patentable or not" (see also Article 27(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 international preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Rossi, Cinzia

Tel. +31 70 340-3322



46

PATENT COOPERATION TREATY

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 SCB 1053 PCT	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2006/009383	International filing date (day/month/year) 27.09.2006	Priority date (day/month/year) 29.09.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/08			
Applicant BERLIN-CHEMIE Aktiengesellschaft			
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. ☒ <i>sent to the applicant and to the International Bureau</i> a total of <u>2</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 607 of the Administrative Instructions). ☒ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an 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. ☐ <i>(sent to the International Bureau only)</i> 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 802 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 2007-10-30		Date of completion of this report 21.12.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3018		Authorized officer Marchand, Petra Telephone No. +31 70 340-9527 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2006/009383

Box No. I 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 , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(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 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-14 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 filed with the demand

- ☐ 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
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed 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. 1-15
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2006/009383

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)	Yes: Claims	<u>4,9,10,13-16</u>
	No: Claims	<u>1-3,5-8,11,12,17</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>4,13</u>
	No: Claims	<u>1-3,5-12,14-17</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-17</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

The International Preliminary Report on Patentability has been established on the basis of the claims as originally filed, because no basis could immediately be found in the application as originally filed for the amendment to claim 1 filed with de demand. A disclaimer in view of D1 cannot be introduced at this stage, because D1, which is in the same technical field and deals with a similar technical problem, cannot be considered an accidental disclosure.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents (D):

D1: WO 03/051375 A (MENARINI RICERCHE SPA [IT]; BERLIN CHEMIE AG [DE]; SCHNITTKER CHRISTIA) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application

D2: JOHNE C ET AL: "Herstellung und Analytik von Brivudin-Augentropfen 0,1%" KRANKENHAUSPHARMAZIE, DEUTSCHER APOTHEKER VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 23, no. 4, 2002, page 174, XP008080972 ISSN: 0173-7597 cited in the application

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3, 5-8, 11, 12, and 17 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.2 The document D1 discloses (examples 12 and 13) topical gels comprising 1-2,5% brivudine and 1-2% polyacrylic acid (carbomer). The gels are suitable for ophthalmic administration. The subject-matter of claims 1-3, 5-8, 11, 12, and 17 is therefore not new in view of D1.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

- 3.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3, 5-12, and 14-17 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.
- 3.2 The subject-matter of claims 1-3, 5-8, 11, 12, and 17 is not new and can therefore not involve an inventive step.
- 3.3 Dependent claims 9, 10, and 14-16 do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, are either new or involve an inventive step with respect to the prior art named in the present proceedings. The reasons therefor are that the additional features of the said dependent claims concern minor modifications which lie within the normal practice of the skilled person.
- 3.4 Dependent claims 4 and 13 are considered to involve an inventive step, for the following reasons: The concentration range of brivudine in the ophthalmic compositions of claims 4 and 13 is lower than that used in the topical formulations of D1; the claims are therefore novel in view of D1. D1 is further not prejudicial to the involvement for inventive step. D2 could therefore be considered as the closest prior art. D2 discloses (page 174, left column, line 26 - second column, line 18) an ophthalmic solution comprising brivudine and hydroxyethylcellulose. The idea to replace the hydroxyethylcellulose in D2 with a film-forming agent selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol and polyacrylate in order to improve the photo stability of the drug, is neither disclosed in D2 nor rendered obvious by the available prior art.

4 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

- 4.1 Claims 1-17 meet the criterion of industrial applicability in the sense of Article 33(4) PCT.

CLAIMS

- ✓ 1. Ophthalmic composition containing from 0.05 to less than 1% w/w of
brivudine as active ingredient and a film-forming agent selected from the group
5 consisting of polyvinyl pyrrolidone (PVP), polyvinyl alcohol (PVA) and
polyacrylate (PA).
- ✓ 2. A composition according to claim 1, in which the amount of brivudine
ranges from 0.05 to 0.3% w/w.
- ✓ 3. A composition according to claim 1, in which the amount of the film-
10 forming agent ranges from 0.5 to 10% w/w.
- ✓ 4. A composition according to claim 3, in which said amount ranges from 1 to
5% w/w.
- ✓ 5. A composition according to claim 1, further containing a preservative agent
in amounts up to 2% w/w.
- 15 ✓ 6. A composition according to claim 5, in which said amount ranges from 0.01
to 1.5% w/w.
- ✓ 7. A composition according to claim 1, further containing an antioxidant agent
in amounts from 0.001 to 12% by weight.
- ✓ 8. A composition according to claim 7, in which said amount is from 0.001 to
20 0.1% w/w.
- ✓ 9. A composition according to claim 1, which is in form of eye-drops,
solution, gel, ointment.
- ✓ 10. A composition according to claim 9, which is packaged in single dose or
multiple dose containers.
- 25 ✓ 11. A composition according claim 1, containing 0.1-0.3% w/w brivudine; 1-
7% w/w film-forming agent; 0-2% w/w preserving agents ; 0-2% buffer;
0-0.9% NaCl; 0-4% 0.1N NaOH to give a pH ranging from 5.5 to 6.5;

0-25% surfactant; 0-0.003% antioxidant; 0.01-0.05% Sodium-EDTA; ad 100% water.

12. A combined preparation containing an ophthalmic composition in accordance with claims 1-11 and a steroidal or non-steroidal antiinflammatory drug for simultaneous, sequential or separate use in the treatment of ocular diseases.

13. A combined preparation according to claim 12, wherein the steroid is prednisolone acetate or fluorometholone and the non-steroidal antinflammatory drug is flurbiprofen.

14. The use of an ophthalmic composition according to claims 1-11 for the preparation of a medicament for the treatment of HSV-epithelial keratitis, HSV-stromal keratitis, ocular complications of herpes zoster ophthalmicus.

15. The use of a film-forming agent selected from the group consisting of polyvinyl pyrrolidones (PVP), polyvinyl alcohol (PVA), polyacrylates (PA), for the preparation of an ophthalmic composition containing brivudine as active principle.

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica, CARACTERIZADA PORQUE contiene desde 0,05% a menos de 1% p/p de brivudina como ingrediente activo y un agente formador de película seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA) y poliacrilato (PA).
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de brivudina está en rango desde 0,05% a 0,3% p/p.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad del agente formador de película está en el rango desde 0,5% al 10% p/p.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE dicha cantidad está en el rango desde 1% al 5% p/p.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE además contiene un agente conservante en cantidades de has 2% p/p.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE dicha cantidad está en el rango desde 0,01% al 1,5 % p/p.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene además un agente antioxidante en cantidades desde 0,001% a 12 % en peso.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE dicha cantidad es del 0,001 al 0,1 % p/p.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE está en forma de gotas oftálmicas, solución, gel, ungüento.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADA PORQUE está envasada en recipientes con dosis únicas o con dosis múltiples.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene 0,1-0,3% p/p de brivudina; 1-7% p/p de agente formador de película; 0-2% p/p de agentes conservantes ; 0-2% de amortiguador; 0-0,9% de NaCl ; 0-4% de NaOH 0,1 N para obtener un pH entre 5,5 y 6,5; 0-25% de tensioactivo; 0-0,003% de antioxidante; 0,01-0,05% de EDTA sódico; y agua hasta el 100%.
12. Una preparación combinada, CARACTERIZADA PORQUE contiene una composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 y una droga antiinflamatoria esteroide o no esteroide para uso simultáneo, sucesivo o separado en el tratamiento de enfermedades oculares.
13. Una preparación combinada de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADA PORQUE el esteroide es prednisolona acetato o fluorometolona y la droga antiinflamatoria no esteroide es flurbiprofeno.
14. El uso de una composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la queratitis epitelial por HSV, queratitis estromal por HSV, complicaciones oculares del herpes zóster oftálmico.
15. El uso de un agente formador de película seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidonas (PVP), alcohol polivinílico (PVA), poliacrilatos (PA), CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de una composición oftálmica que contiene brivudina como principio activo.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

MINOJA, Fabrizio
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Plinio, 63
I-20129 Milano
ITALIEDate of mailing (day/month/year)
12 December 2006 (12.12.2006)Applicant's or agent's file reference
SCB 1053 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/009383International filing date (day/month/year)
27 September 2006 (27.09.2006)International publication date (day/month/year)
Not yet publishedPriority date (day/month/year)
29 September 2005 (29.09.2005)

Applicant

BERLIN-CHEMIE AG et al

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority datePriority application No.Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

29 September 2005 (29.09.2005)

10 2005 046 769.5

DE

21 November 2006 (21.11.2006)

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

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Telephone No. +41 22 338 90 12

3

P. 496

CLARKE, MODET & C^o - COLOMBIA

-COLOMBIA-

PROPIEDAD INDUSTRIAL Y
DERECHOS DE AUTOR

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

Dr. Reinhard Uppenkamp and
Thomas Olschewski

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

legal representative(s) of

BERLIN-CHEMIE AG

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

an organization existing under the laws of
GERMANY

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

and in present execution of its business activity, domiciled at
Glienicker-Weg 125-127 - BERLIN, Germany

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

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

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

a los

días de

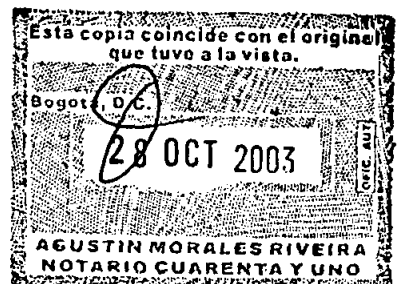
de

Granted and signed at

Berlin

on this 24th day of July of 2003

Firma / signature



CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)
(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

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

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

Notario Público

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

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

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

1. _____ (nombre de la persona que firma el poder) mayor de edad y domiciliado en _____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)
(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This _____ day of _____ the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____ (name of the person who signs the power of attorney) of legal age and domiciled in _____ set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of _____ of the juridical person _____
4. The mentioned juridical person with place of business in _____ is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

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

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

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

1. _____ (name of the person who signs the Power of Attorney) of legal age and domiciled at _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

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

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



58

UR-Nr. 618/2003 der Notarin Adelheid Hoese
dienstansässig: Schnellerstr. 128, 12439 Berlin

Vorstehende, heute vor mir vollzogene Unterschrift

1. des Herrn Dr. Reinhard Uppenkamp
geb. am: 14.04.1950
geschäftsansässig: 12489 Berlin, Glienicker Weg 125
2. des Herrn Thomas Olschewski
geb. am: 03.05.1964
geschäftsansässig: 12489 Berlin, Glienicker Weg 125

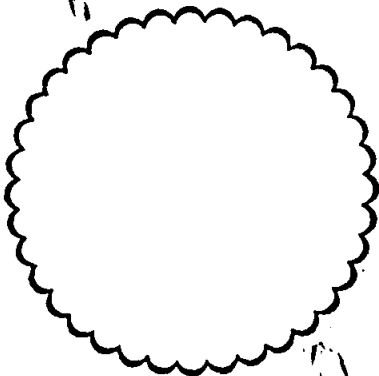
zur Gewißheit der Person ausgewiesen durch Vorlage ihrer gültigen und mit Lichtbild versehenen Personaldokumente

beglaubige ich hiermit.

Die Frage nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG wurde verneint.

Auf ausdrückliches Ersuchen der Erschienenen begab ich mich in die Geschäftsräume der Berlin-Chemie AG in 12489 Berlin, Glienicker Weg 125.

Berlin, 24.07.2003



Hoese
Notarin

Notarkostenberechnung (§§ 141, 154 KostO)

Geschäftswert: 50.000,00 €

Beglaubigung von Unterschriften §§ 32, 45 I

Geschäfte außerhalb der Geschäftsstelle §§ 32, 58 I 1

Zwischensumme netto

16 % Mehrwertsteuer § 151a

zu zahlender Betrag

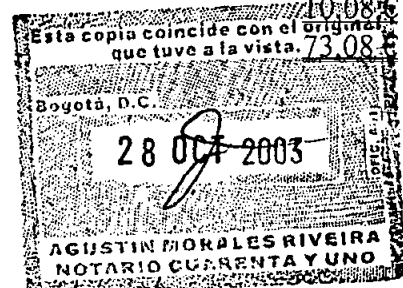
5/20 33,00 €

5/10 30,00 €

63,00 €

10,08 €

73,08 €



Notarin

9101 a E - F.

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Adelheid H o e s e

3. in ihrer Eigenschaft als Notarin

4. sie ist versehen mit dem Siegel
der Notarin

Bestätigt

5. in Berlin

6. am 29. Juli 2003

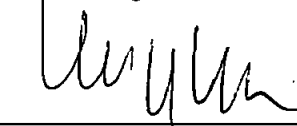
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101 a E - F. 2572/2003

9. Siegel

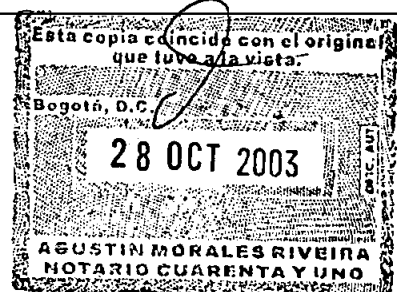
10. Unterschrift

Im Auftrage



(Kupfernagel)

Vorsitzender Richter am Landgericht



No. 217 P del Protocolo Notarial para 2003

Por el presente certifico las firmas anteriores, prestadas ante mí de los señores

- Dr. Karlheinz Schrader, nacido el 20 de enero de 1935
- Dr. Andreas Schrader, nacido el 27 de mayo de 1962

los dos con domicilio comercial en Max-Planck-Str. 6,37603 Holzminden.

La notaria había interrogado con respecto a la ocupación previa en los asuntos aquí tratados, en el sentido del § 3, parágrafo 1, numeral 7 de la Ley de Autenticaciones Notariales (BeurkG). Ésta ocupación previa fue negada:

Holzminden, 7 de julio de 2003

Hilo y Oblea: PETRA HABERMANN – NOTARIA EN HOLZMINDEN

Firmado (Firma ilegible)

Notaria

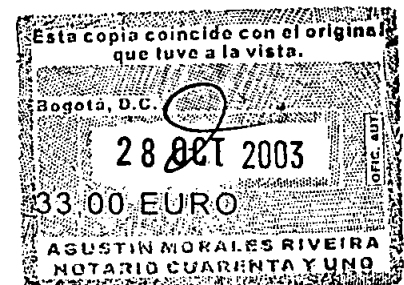
Cálculo de gastos notariales § 154 de la KostO (Reglamento de Gastos) con respecto al documento No. 217P/03 según Reglamento de gastos en la versión de 26 de julio de 1957, modificado por última vez por la Ley del 27 de abril de 2001 (Diario Oficial Alemán Parte I, página 751 y ss.)

Protocolo Notarial No. 217P/03

Valor Comercial según § 18 I KostO 50.000,00 EURO

§§ 141, 32, 45 KostO


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



§§ 137, 152, parágrafo 2 KostO	<u>3,00 EURO</u>
Sub-total	36,00 EURO
16% IVA según § 151a KostO	<u>5,76 EURO</u>
Total Protocolo Notarial No. 217P/03	<u>41.76 EURO</u>

Firmado (Firma Ilegible)

Notaria

Sello: PETRA HABERMANN – NOTARIA EN HOLZMINDEN

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por Petra Habermann

3. Actuando en calidad de notaria en Holzminden

4. Lleva el sello de la notaria

Certificado

5. en Hildesheim

6. El 14 de julio de 2003

7. por el presidente del Tribunal Regional Hildesheim Hupka

8. bajo el No. E9101 a LG - 332/2003

9. Sello:

EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL - HILDESHEIM

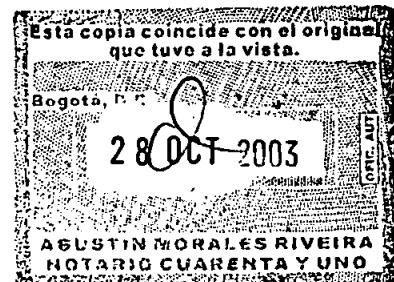
10. Firma:

Firmado (Firma Ilegible)

Hupka

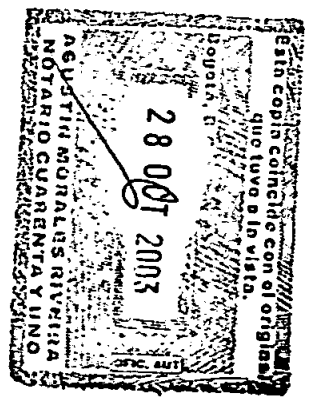
Presidente del Tribunal Regional

Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998



SECRET
SERVICIO DE INTELIGENCIA
CALLE V. 22 000 000
DIRECCION GENERAL DE INTELIGENCIA
SINCE 30.03

SECRET
SERVICIO DE INTELIGENCIA
CALLE V. 22 000 000
DIRECCION GENERAL DE INTELIGENCIA
SINCE 30.03



Protocolo Notarial No. 618/2003 de la notaria Adelheid Hoese
en ejercicio de sus funciones en: Schnellerstr. 128, 12439 Berlin

Por el presente certifico la firma anterior, prestada hoy ante mí

1. del señor Dr. Reinhard Uppenkamp
nacido el 14 de abril de 1950
con domicilio comercial: 12489 Berlín, Glienicker Weg 125
2. del señor Thomas Olschewski
nacido el 3 de mayo de 1964
con domicilio comercial: 12489 Berlín, Glienicker Weg 125

identificados, para certeza de la persona, mediante la presentación de sus documentos personales válidos y provistos de la respectiva fotografía.

Se negó la pregunta concerniente a la ocupación previa en los asuntos aquí tratados, en el sentido del § 3, parágrafo 1, numeral 7 de la Ley de Autenticaciones Notariales (BeurkG). A solicitud expresa de los comparecientes me dirigí a las oficinas de la Berlin-Chemie AG en 12489 Berlín, Glienicker Weg 125.

Berlín, 24 de julio de 2003

Hilo y oblea notarial: Adelheid Hoese – Notaria en Berlín

Firmado (Firma ilegible)
Hoese
Notaria



Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

Cálculo de gastos notariales (§§ 141, 154 del Reglamento de Gastos – KostO)

Valor Comercial: 50.000,00 €

Autenticación de firmas §§ 32, 45 I	5/20 33,00 €
Trámites fuera del tribunal §§ 32, 58 I 1	5/20 <u>30,00 €</u>
Sub-total neto	63,00 €
16% IVA § 151a	<u>10,08 €</u>
Suma a pagar	<u>73.08 €</u>

Firmado (Firma Ilegible)

Notario Suplente

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Adelheid Hoese

3. Actuando en calidad notaria

4. Lleva el sello de la notaria

Certificado

5. en Berlín 6. El 29 de julio de 2003

7. por el presidente del Tribunal Regional en Berlín

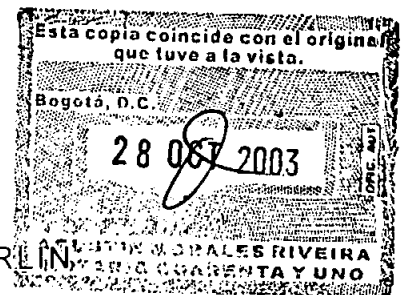
8. bajo el No. 9101 a E-F 2572/2003

9. Sello:

EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL - BERLÍN

10. Firma:

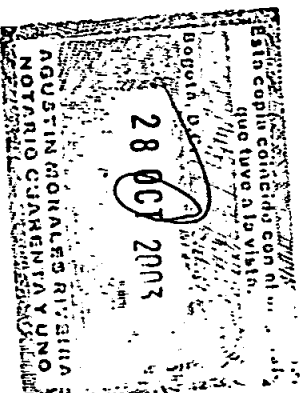
por autorización



Hernando Torres Barrera
HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

146 V 62 00177
GUATEMALA
SECRETARIA DE JUSTICIA

SECRETARIA DE JUSTICIA
GUATEMALA



Firmado (Firma Ilegible)

(Kupfernagel)

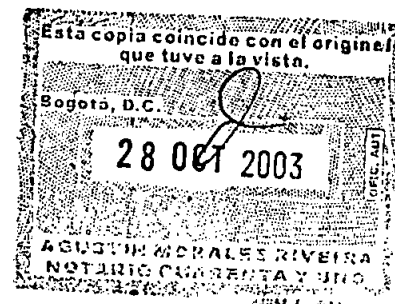
Juez Presidente en el Tribunal Regional

Hilo y Oblea: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL - BERLÍN

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el
archivo del traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C., 22 de septiembre de 2003


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [X]

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 []

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@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia