



No. 08-090141- -00004-0000

Fecha: 2010-04-27 11:05:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVER Folios: 60

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A :

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 08 090 141

Solicitante: BAYER ANIMAL HEALTH GMBH

Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Título de la nueva creación o denominación del signo: MEDICAMENTOS QUE
CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS

Gaceta: 612

③ OPOSICIÓN PRESENTADA POR:

SOLICITANTE

Nombre: PROCAPS S.A.

Dirección: CALLE 80 No. 78b-201

Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA
Lugar de Constitución: BARRANQUILLA

Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 08 18
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 890.106.527-5

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CIELO ANGELA PEÑA
RODRIGUEZ

Dirección: CARRERA 13 No. 119-95

Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79
E-mail: negocios@optimum-co.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 51.940.252 TP 82701

④ FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

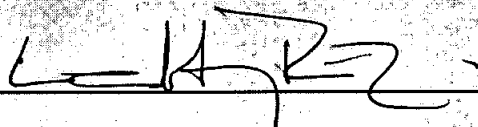
⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

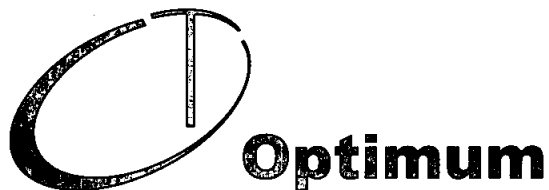
- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZFIRMA: 

C.C. 51.940.252

TP. 82701



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 090141 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN
FLUOROQUINOLONAS."
Solicitante : BAYER ANIMAL HEALTH GMBH.
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 612 del 29 de enero de 2010 ✓

Yo, *CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. *82701* del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS", cuyo titular es **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular **FLUOROQUINOLONAS**. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 08 de septiembre de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud DE200610010643 del 2006-03-08; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 612 del 29 de enero de 2010, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008/025380 del 06/03/2008.

2.2. La solicitud colombiana 08 090141 objeto de la presente oposición, se refiere al uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones, así como a medicamentos estables compatibles, particularmente adecuados para aplicación parenteral, que

contienen una fluoroquinolona y un compuesto de amonio cuaternario en forma disuelta.

2.3. Con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN que consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afectan la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO9902130 publicada el 21 de enero de 1999.
- D2: WO0064429 publicada el 02 de noviembre de 2000.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la en su descripción se refiere en la página 4, párrafo 5 y en la reivindicación 8 a formulaciones oftálmicas estables que contienen diclofenaco o sales del mismo y ofloxacin en una cantidad de entre 0.1 - 0.3 (% peso), un enantiómero, en particular levofloxacin, o el hidrocloreto correspondiente de la misma, y cloruro de benzalconio que es un derivado de amonio cuaternario, en una cantidad de entre 0 y 1.0 (% peso), y agua. Esta preparación de ofloxacin contiene lecturas en tiempo de almacenamiento donde no hubo formación de precipitados. Adicionalmente el documento D2, particularmente en la página 14, tabla 7, y en la página 15 cuadro 8 se refiere a que el Floxal [R] comprende un bactericida farmacéutico cuya composición tiene en 1 ml, 3 mg de ofloxacin que es una fluoroquinolona. Según D2, otros ingredientes son 0,0025 % por peso de cloruro

de benzalconio que es un compuesto de amonio cuaternario y agua. Igualmente, se refiere a que el ciloxan [R] es un bactericida farmacéutico cuya composición tiene en 1 ml, 3,5 mg de hidrocloreto de ciprofloxacina (3,5 mg = 3 mg de ciprofloxacina que es una fluoroquinolona) e igualmente define que comprende otros ingredientes tales como 0,0025 % por peso de cloruro de benzalconio (compuesto de amonio cuaternario) y agua.

2.5. Ahora bien, considerando los documentos D1 y D2, no es posible reconocer novedad ya que el uso de compuestos amonio cuaternario para impedir precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones, como las libres de precipitados que contienen levofloxacina y cloruro de benzalconio presentadas en D1 o como las referidas en D2 con ofloxacina, ciprofloxacina, cloruro de benzalconio y agua, eran ampliamente conocidas a la fecha de prioridad. Por lo tanto, la solicitud objeto de la presente oposición no puede comprender patente toda vez que no cumple con el requisito más importante, la NOVEDAD, dado que lo que pretende ya es ampliamente conocido en el arte anterior.

2.6. Por último, tomando los documentos D1 y D2, tampoco es posible reconocer altura inventiva, ya que sería obvio para un experto en la materia a partir del documento D1, por sí solo, apoyado en el hecho de encontrar una solución libre de precipitados con fluoroquinolonas y un compuesto de amonio cuaternario y del documento D2, que se refiere a soluciones de fluoroquinolonas y derivados de amonio cuaternario, concebir el uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones, así como medicamentos estables compatibles, particularmente adecuados para aplicación parenteral, que contienen una fluoroquinolona y un compuesto de amonio

cuaternario en forma disuelta. Así entonces las reivindicaciones de la solicitud objeto de la presente oposición, carecen de altura inventiva.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 090141 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.8. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.8.1. CARECE DE NOVEDAD: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 08 de marzo de 2006 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en los documentos D1 y D2”, el uso de compuestos de amonio cuaternario para impedir precipitaciones de fluoroquinolonas a partir de sus soluciones, así como medicamentos estables compatibles, particularmente adecuados para aplicación parenteral, que contienen una fluoroquinolona y un compuesto de amonio cuaternario en forma disuelta, sobre los cuales busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención*



tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”. A la fecha de prioridad, 08 de marzo de 2006, a partir del documento D1 por sí solo, o por la combinación de D1 y D2, puede llegar de manera evidente a medicamentos estables compatibles, particularmente adecuados para aplicación parenteral, que contienen una fluoroquinolona y un compuesto de amonio cuaternario en forma disuelta, sobre los cuales busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.9. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14. *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS”**, cuyo titular es **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 612 del 29 de enero de 2010.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO9902130 publicada el 21 de enero de 1999.
- D2: WO0064429 publicada el 02 de noviembre de 2000.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

- D1: WO9902130 publicada el 21 de enero de 1999.
- D2: WO0064429 publicada el 02 de noviembre de 2000.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,633
 FECHA : ABRIL 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-090141- -00004-0000

Fecha: 2010-04-27 11:05:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174684996	07/04/2010	590,000.00
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	174685000	07/04/2010	1,475,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
	TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 08 090.141, titulada "**MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FLUOROQUINOLONAS**", cuyo titular es **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**, publicada en la gaceta No. 612 del 29 de enero de 2010.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 12 días del mes de abril de 2010.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

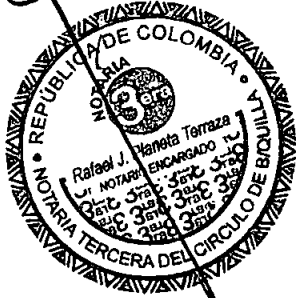
CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

NOTARIA
NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Ante el Notario Tercero de Barranquilla se presento:
WALTER TANAKA TITEKAWA
identificado con: CC 16.257.923 PALMIRA
Y declaro que el contenido del anterior Documento es cierto
y suya la firma que lo representa. **14 ABR. 2010**
Barranquilla:

[Handwritten signature]





***** Pag. 1
C A M A R A D E C O M E R C I O
D E B A R R A N Q U I L L A
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890106.527-5

EN JUNIO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303718-3303716.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A..

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI - MITADA".

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A..

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. ---
NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A. -----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Número	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452	1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a. de Barranquilla.	13,112	1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533	1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416	1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554	1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230	1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad	24,995	1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a. de Barranquilla.	33,909	1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla.	36,101	1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a. de Barranquilla	43,993	1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428	1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a. de Barranquilla	50,582	1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798	1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a. de Barranquilla	67,218	1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a. de Barranquilla	67,704	1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627	1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813	1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628	1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502	2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a. de Barranquilla	95,771	2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2. de Barranquilla	112,999	2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364	2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322	2005/08/18
710	2009/05/05	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30
1,054	2009/06/25	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130	2009/06/30

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:
DENOMINACION O RAZON SOCIAL:



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

PROCAPS S.A.

SIGLA: PROCAPS

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.

C E R T I F I C A

Dirección para notificaciones judiciales:

CL 80-No 78 B-201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricación, importación y comercialización de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricación de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigación, desarrollo y fabricación de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricación de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercialización interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importación, exportación y distribución de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportación, fabricación, importación, distribución de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realización de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e), antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas,

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5.

de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, alimenticios, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables, comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles, designar representantes apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de sus obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.

CERTIFICA

CAPITAL	Nro Acciones	Valor Accion
Autorizado		
\$*****2,000,000,000	*****2,000,000	*****1,000
Suscrito		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000
Pagado		
\$*****1,229,071,000	*****1,229,071	*****1,000

CERTIFICA

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad correspondera a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transaccion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios, se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva.

***** CONTINUA *****



***** Pag. 3
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras: Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como

***** CONTINUA *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. ---
NIT: 890.106.527-5.

Representante legal por disposicion de la ley de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de intereses, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A. ---

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo

y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A. ---

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

1. Minski Gontovnik Ruben

CC. *****7,463,982

2. Minski Gontovnik Meyer

CC. *****7,461,324

3. Minski Gontovnik Jose

CC. *****8,671,834

Suplentes

1. Minski Zirberblum Elliot

CC. *****72,219,541

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4

CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA

10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

2. Minski Deitel Daniel

3. Minski Sharon

PA. *990,212,082,805

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.---

NIT: 890.106.527-5.

La Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Revisor Fiscal Ppal.	
Vargas Pertuz Ana Isabel	CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 151 del 31 de Marzo de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 30 de Julio de 2009 bajo el No. 151,129 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Revisor Fiscal.	
Duarte Diaz David	CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2.784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaría 2ª de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3.492 del libro respectivo,

y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, 3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506,

3.507. Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, obrando como Presidente y Representante legal de la sociedad C.I. NATURMEGA S.A., que obrando en su condición de Presidente y

Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A. el presidente debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo Organó Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder

general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA DEL CARMEN MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con

las facultades que se transcriben a continuacion: a.- Para que representen a la sociedad PROCAPS S.A. ante todo tipo de autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de

naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria, tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar

pruebas, recibir, notificarse, ejercer la accion de tutela, tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en

los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir, renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de conciliar, por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, transaccionales, judiciales o extrajudiciales o extrajudiciales

cualquiera que sea su cuantia, para lo cual las apoderadas deben aportar la autorizacion simple y escrita del Representante legal de la sociedad. d.- Podran presentar solicitudes de devolucion y/o

compensacion de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por



***** Pag. 5
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
10*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5

las devoluciones y adelantar todo tramite o proceso administrativo ante la DIAN de tal forma que en ningun momento quede sin representacion legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se confiere poder especial amplio y suficiente a las personas que se determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el dia que se realice la respectiva transaccion. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto, quedan facultados para firmarlas, como tambien los demas documentos relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.

c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier documento relacionado con los tramites o registros de Comercio Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d) Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., endosen los titulos valores de la sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: EI representante legal de la sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de las disposiciones legales y estatutarias.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCIÓN DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. ---
NIT: 890.106.527-5.

bajo el No. 3,748 del libro respectivo, Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condición de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento publico Poder Especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y representación de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda facultada para firmar, como tambien los demas documentos relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias.

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 27 de Marzo de 2009.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

m. Rojas



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/02130 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 21. Januar 1999 (21.01.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/04267 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Juli 1998 (09.07.98) (30) Prioritätsdaten: 197 29 879.6 11. Juli 1997 (11.07.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. GERHARD MANN CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH [DE/DE]; Brunsbütteler Damm 165-173, D-13581 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BELLMANN, Günther [DE/DE]; Semmländerweg 31b, D-13593 Berlin (DE). CLAUS-HERZ, Gudrun [DE/DE]; Laehr'scher Jagdweg 14, D-14167 Berlin (DE). KESSLER, Christoph [DE/DE]; Goethestrasse 81, D-10625 Berlin (DE). (74) Anwalt: MAIWALD, Walter; Maiwald GmbH, Elisenhof, Elisenstrasse 3, D-80335 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: STORAGE-STABLE OPHTHALMIC COMPOSITIONS COMPRISING DICLOFENAC AND OFLOXACIN (54) Bezeichnung: LAGERSTABILE OPHTHALMISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN, UMFASSEND DICLOFENAC UND OFLOXACIN (57) Abstract The invention relates to stable ophthalmic preparations including the penetrant antiphlogistic diclofenac or salts thereof and the penetrant antibiotic ofloxacin present in the form of the racemate, an enantiomer, particularly levofloxacin, or the corresponding hydrochloride thereof. The preparations may be used for treating eye infections and/or inflammations and for preventing infections before and after eye surgery.		
(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft stabile ophthalmische Präparate, umfassend das penetrierende Antiphlogistikum Diclofenac bzw. dessen Salze und das ebenfalls penetrierende Antibiotikum Ofloxacin, das in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacins, oder des entsprechenden Hydrochlorids vorliegt. Die Zusammensetzungen können zur Behandlung von Infektionen und/oder Entzündungen des Auges sowie zur Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge verwendet werden.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

- 1 -

Lagerstabile ophthalmische Zusammensetzungen, umfassend
Diclofenac und Ofloxacin

- 5 Die Erfindung betrifft lagerstabile ophthalmische Zusammensetzungen, umfassend Diclofenac bzw. dessen Salze und Ofloxacin in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung derartiger ophthalmischer Zusammensetzungen zur Behandlung von Entzündungen und/oder Infektionen des Auges sowie zur Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge.
- 10
- 15 Sowohl die einzelne als auch die kombinierte Verabreichung von Antibiotika und Antiphlogistika zur gleichzeitigen Behandlung von Entzündungen und Infektionen des vorderen Augenabschnitts sind seit langem bekannt. Dabei hat sich insbesondere die Verabreichung von entsprechenden Kombinationspräparaten als vorteilhaft erwiesen.
- 20 Bei derartigen Kombinationspräparaten muß sichergestellt sein, daß sich die Inhaltsstoffe hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und auch hinsichtlich ihrer Stabilität nicht gegenseitig negativ beeinflussen oder gar chemische Reaktionen miteinander eingehen, die zu unerwünschten Nebenprodukten führen könnten.
- 25 In der PCT-Anmeldung WO90/01933 werden ophthalmische Kombinationspräparate aus Antibiotika und steroidal Antiphlogistika offenbart, die diesen Kriterien gerecht werden. Als Wirkstoffe werden u.a. Ofloxacin in Kombination mit Dexamethason oder Rimexolon genannt. Wenngleich diese Zusammensetzungen hinsichtlich der Kompatibilität ihrer Inhaltsstoffe und der Lagerstabilität zufriedenstellend sind, sind
- 30

- 2 -

sie mit den durch die Steroidkomponente bedingten, bekannten nachteiligen Effekten, wie beispielsweise dem Anstieg des intraokularen Druckes, behaftet. Darüber hinaus handelt es sich bei Dexamethason um ein nur schwach-penetrierendes Antiphlogistikum.

5

Um die durch die Steroidkomponente bedingten nachteiligen Effekte vorbekannter Kombinationspräparate zu überwinden, wurde in der spanischen Patentschrift ES 2065846 vorgeschlagen, anstelle eines steroidalen Antiphlogistikums ein nicht-steroidales Antiphlogistikum mit einem Antibiotikum aus der Gruppe der Gyrase-Inhibitoren zu kombinieren. Exemplifiziert werden ophthalmische Suspensionen und Salben, umfassend die Wirkstoffkombinationen Clobetason/Lomefloxacin, Fluorometholon/Norfloxacin, Dexamethason/Ciprofloxacin sowie Indomethacin/Norfloxacin.

10

15

In der europäischen Patentanmeldung EP 0 711 546 werden Kombinationspräparate für die Ophthalmologie und Otologie offenbart, die das nicht-steroidale Antiphlogistikum Diclofenac bzw. dessen Salze und das Antibiotikum Tobramycin umfassen. Die beschriebenen Formulierungen sind mit erheblichen Stabilitätsproblemen behaftet, die zum einen auf die schlechte Löslichkeit des Diclofenacs und zum anderen auf chemische Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen zurückgeführt werden. Die beobachteten Stabilitätsprobleme konnten durch sorgfältige Einstellung der Wirkstoffkonzentrationen und des pH-Wertes sowie durch Verwendung geeigneter Lösungsvermittler überwunden werden. Ein Nachteil dieser Zusammensetzung ist darin zu sehen, daß das Tobramycin nicht in das Auge penetrieren kann, also nur zur Be-

20

25

- 3 -

handlung oberflächiger Infektionen geeignet ist.

- 5 Aus therapeutischer Sicht ist ein ophthalmisches Kombinationspräparat aus einen penetrierenden Antiphlogistikum und einem penetrierenden Antibiotikum wünschenswert. Als geeignete Wirkstoffe kämen hier vor allem Diclofenac bzw. dessen Salze und Ofloxacin in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids in Betracht.
- 10 Bei den ersten Basisuntersuchungen zur vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß bei der Formulierung eines Kombinationsarzneimittels mit den Wirkstoffen Diclofenac und Ofloxacin unerwartete Stabilitätsprobleme auftreten, dergestalt, daß sich ein Zersetzungsprodukt des Ofloxacin, das Ofloxacin-N-oxid, in stärkerem Maße bildet, als es bei
- 15 Ofloxacin in Monopräparaten der Fall ist. Schon nach einer Lagerzeit von 6 Monaten bildet sich das Ofloxacin-N-oxid in Anwesenheit von Diclofenac zu ca. 2 %, während bei reinen Lösungen von Ofloxacin, also in Abwesenheit von Diclofenac, der Gehalt des Oxids selbst nach längerer Lagerzeit unter 0,2 % liegt.
- 20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein stabiles Kombinationspräparat, umfassend Diclofenac bzw. dessen Salze und Ofloxacin in Form seines Racemats oder eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids bereitzustellen, das zur Behandlung von Entzündungen und/oder Infektionen
- 25 des Auges sowie zur Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge verwendet werden kann.

- 4 -

Die Lösung dieser Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche ermöglicht.

5 Die abhängigen Ansprüche definieren vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung.

Es wurde überraschend festgestellt, daß sich die zuvor beschriebene Bildung von Ofloxacin-N-oxid bzw. Levofloxacin-N-oxid durch die Verwendung von üblicherweise in ophthalmischen Präparaten verwen-

10 deten Antioxidationsmitteln zurückdrängen läßt.

Um das Diclofenac in Lösung zu halten, ist ein stabiler pH-Wert größer 7 einzuhalten. Üblicherweise erfolgt die Einstellung des pH-Wertes ophthalmischer Präparate mit Puffersystemen.

15

Im vorliegenden Fall wurde jedoch beobachtet, daß es bei der Pufferung von Diclofenac- und Ofloxacin-haltigen Lösungen auch in Anwesenheit eines Oxidationsmittels während der Lagerzeit zur Bildung von Ausfällungen kam, die vermutlich auf die hohe Salzkonzentration des gepufferten Systems zurückzuführen sind. Diese Ausfällungen konnten

20 auch durch den Zusatz üblicher Lösungsvermittler nicht verhindert werden.

Erfindungsgemäß wurde nun gefunden, daß stabile Kombinationspräparate, umfassend die Wirkstoffe Diclofenac bzw. dessen Salze und Ofloxacin in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomeren oder des entsprechenden Hydrochlorids erhalten werden können, indem

25

- 5 -

übliche Antioxidantien zugesetzt werden und auf ein Puffersystem verzichtet wird, d.h. die Einstellung des pH-Wertes allein mit Säure bzw. Alkalien erfolgt.

5 Die erfindungsgemäßen Formulierungen enthalten 0,001-0,15 Gew.%, vorzugsweise 0,01-0,13 Gew.-%, bevorzugt 0,08-0,12 Gew.-% Diclofenac bzw. dessen Salze und 0,001-0,5 Gew.-%, vorzugsweise 0,01-0,35 Gew.-%, bevorzugt 0,1-0,3 Gew.-% Ofloxacin in Form
10 seines Racemats, eines seiner Enantiomeren, insbesondere des Levofloxacin, oder des entsprechenden Hydrochlorids.

Als geeignete Antioxidantien enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Natriumsulfit oder Natriumdisulfit in einer Menge von 0,001-0,02 Gew.-%, vorzugsweise 0,005-0,015 Gew.-%, bevorzugt 0,008-0,012 Gew.-%. Besonders
15 bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Natriumdisulfit in einer Konzentration zwischen 0,008 und 0,012 Gew.-%.

Zur Einstellung des pH-Wertes werden bevorzugt HCl und NaOH verwendet. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können übliche Lösungsvermittler, wie Polyvidon, etc. in einer Konzentration von
20 1-5 Gew.-%, vorzugsweise 2-4 Gew.-% und bevorzugt 2,5-3,5 Gew.-% und/oder Polysorbat, etc. in einer Konzentration von 0,05-2 Gew.-%, vorzugsweise 0,1-1 Gew.-% und bevorzugt 0,3-0,7 Gew.-%
25 enthalten.

Als weitere übliche Zusatzstoffe können die erfindungsgemäßen Zu-

- 6 -

sammensetzungen enthalten:

- 5 - Isotonisierungsmittel, wie Natriumchlorid in einer Menge von 0,1-5 Gew.-%, vorzugsweise 0,3-2 Gew.-%, bevorzugt 0,5-1,25 Gew.-% oder Sorbitol in einer Menge von 1-10 Gew.-%, vorzugsweise 2-6 Gew.-%, bevorzugt 3-5 Gew.-%;
 - 10 - chelatisierende Mittel, wie EDTA oder dessen Natriumsalz in einer Menge von 0,0001-0,002 Gew.-%, bevorzugt 0,0008-0,0012 Gew.-%;
 - 15 - Konservierungsmittel, wie Benzalkoniumchlorid in einer Menge von 0,005-1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,01-0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,02-0,04 Gew.-%.
- Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate können als Augentropfen, Suspensionen, Salben oder Gele formuliert werden. Besonders bevorzugt ist die Formulierung als Augentropfen.
- 20 Die folgenden Ausführungsbeispiele dienen nur der Erläuterung der Erfindung und stellen keinerlei Einschränkung dar.

- 7 -

BEISPIEL 1

Ansatzgröße: 20 l

	<u>Bestandteile</u>	<u>Menge</u>
	Diclofenac-Natrium	0,020 kg
5	Ofloxacin	0,060 kg
	Kollidon 25	0,600 kg
	Natriumdisulfit	0,002 kg
	Natriumchlorid	0,150 kg
	1 N HCl zur pH-Werteinstellung	
10	1 N NaOH zur pH-Werteinstellung	
	Wasser	19,404 kg

BEISPIEL 2

Ansatzgröße: 20 l

	<u>Bestandteile</u>	<u>Menge</u>
	Diclofenac-Natrium	0,020 kg
	Levofloxacin	0,060 kg
	Natriumedetat	0,002 kg
	Kollidon 25	0,600 kg
20	Natriumdisulfit	0,002 kg
	Natriumchlorid	0,150 kg
	Polysorbat	0,100 kg
	1 N HCl zur pH-Werteinstellung	
	1 N NaOH zur pH-Werteinstellung	
25	Wasser	19,304 kg

- 8 -

BEISPIEL 3

Ansatzgröße: 20 l

	<u>Bestandteile</u>	<u>Menge</u>
	Diclofenac-Natrium	0,020 kg
5	Ofloxacin	0,060 kg
	Kollidon 25	0,600 kg
	Natriumdisulfit	0,002 kg
	Sorbitol	0,800 kg
	Polysorbat	0,100 kg
10	1 N HCl zur pH-Werteinstellung	
	1 N NaOH zur pH-Werteinstellung	
	Wasser	18,838 kg

BEISPIEL 4

15 Ansatzgröße: 20 l

	<u>Bestandteile</u>	<u>Menge</u>
	Diclofenac-Natrium	0,020 kg
	Ofloxacin	0,060 kg
	Kollidon 25	0,600 kg
20	Natriumdisulfit	0,002 kg
	Sorbitol	0,800 kg
	Benzalkoniumchlorid	0,006 kg
	Polysorbat	0,100 kg
	1 N HCl zur pH-Werteinstellung	
25	1 N NaOH zur pH-Werteinstellung	
	Wasser	18,832 kg

Die exemplifizierten Zusammensetzungen waren über lange Zeit stabil und wiesen nur niedrige Gehalte Ofloxacin-N-oxid auf, die im Laufe der Lagerzeit nicht zunahmen.

- 5 Die erfindungsgemäßen stabilen Zusammensetzungen können zur Behandlung von Infektionen und/oder Entzündungen des Auges sowie zur Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge verwendet werden.
- 10 In der folgenden Tabelle I werden die Ergebnisse verschiedener Versuchsreihen gegenübergestellt.

- 10 -

TABELLE 1:
Versuchsreihen mit verschiedenen
Rezepturvarianten

Rezeptur, Inhaltsstoffe in %	Versuch 1, Ch.-Bez.: # 950501 # 950502 # 950503	Versuch 2, Ch.-Bez.: # 960107 # 960108 # 960109	Versuch 3, Ch.-Bez.: # 970201 # 970202 # 970203	Versuch 4, Ch.-Bez.: # 970817	Versuch 5, Ch.-Bez.: # 971203
Diclofenac-Na	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ofloxacin	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Borsäure	1,5	1,5	-	-	-
Natriumtetraborat x 10 H ₂ O	0,45	0,45	-	-	-
Kollidon 25	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Tween 80 SD	0,5	0,5	-	0,5	0,5
Natriumdisulfit	-	0,01	0,01	0,01	0,01
NaCl	-	-	0,75	0,7	0,7
N-Oxidform t = x, 21°C, max. 1%	t = 4 Monate, 1,6 - 1,9 %	t = 6 Monate, 0,4 %	t = 3 Monate, 0,4 %	t = 8 Monate, 0,48 %	t = 4 Monate, 0,34 %
Ausssehen T = x	t = 19 Monate Lösung: klar	t = 6 Monate Niederschlag	t = 3 Monate Lösung: klar	t = 8 Monate klar	t = 4 Monate klar
Bemerkung	Versuchsabbruch	Versuchsabbruch	-	-	-

- 11 -

5 In der Versuchsreihe 1 wurde eine Zusammensetzung untersucht, die neben den Wirkstoffen Diclofenac-Na und Ofloxacin das Puffersystem Borsäure/Natriumtetraborat sowie die Hilfsstoffe Kollidon 25 und Tween 80 SD enthält. Zwar wurde eine klare Lösung erhalten, allerdings wurden bereits nach 4 Monaten 1,6 - 1,9% des Ofloxacin-N-oxids gebildet.

10 Wie aus der Versuchsreihe 2 hervorgeht, konnte die Bildung des Ofloxacin-N-oxids durch Zusatz von Natriumdisulfit deutlich zurückgedrängt werden, allerdings kam es bei den in dieser Versuchsreihe untersuchten Zusammensetzungen zur Bildung eines Niederschlags.

15 Wie die Versuchsreihen 3, 4 und 5 zeigen, können erfindungsgemäß klare Lösungen mit geringen Gehalten an Ofloxacin-N-oxid erhalten werden, wenn man Natriumdisulfit zusetzt und gleichzeitig auf das Puffersystem verzichtet.

- 12 -

ANSPRÜCHE

- 5 1. Stabile ophthalmische Zusammensetzung für die topische Verabreichung,
dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH-Wert größer ca. 7 aufweist und Diclofenac bzw. eines seiner Salze, Ofloxacin in Form seines Racemats, eines seiner Enantiomere, insbesondere des Levofloxacin,
10 oder des entsprechenden Hydrochlorids sowie mindestens ein Antioxidationsmittel umfaßt.
2. Ophthalmische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert zwischen ca. 7 und ca. 7,4
15 liegt.
3. Ophthalmische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß das Antioxidationsmittel aus der Gruppe, umfassend Ascorbinsäure, Citronensäure, Weinsäure, Natriumsulfit und Natriumdisulfit ausgewählt ist.
20
4. Ophthalmische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet, daß das Antioxidationsmittel Natriumdisulfit ist.
25
5. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,

- 13 -

dadurch gekennzeichnet, daß sie weiterhin ein Isotonisierungsmittel und/oder einen Lösungsvermittler und/oder ein chelatisierendes Mittel und/oder ein Konservierungsmittel umfaßt.

5 6. Ophthalmische Zusammensetzung gemäß Anspruch 5, wobei der Lösungsvermittler Polyvidon und/oder Polysorbat ist.

7. Ophthalmische Zusammensetzung gemäß Anspruch 5 oder Anspruch 6,
10 **dadurch gekennzeichnet**, daß das chelatisierende Mittel EDTA oder dessen Natriumsalz ist.

8. Ophthalmische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
15 **dadurch gekennzeichnet**, daß sie 0,001-0,15 Gew.-%, vorzugsweise 0,01-0,13 Gew.-%, bevorzugt 0,08-0,12 Gew.-% Diclofenac oder dessen Natriumsalz,
0,01-0,5 Gew.-%, vorzugsweise 0,01-0,35 Gew.-%, bevorzugt 0,1-0,3 Gew.-% Ofloxacin, oder eines seiner Enantiomeren, insbesondere
20 Levofloxacin, oder das entsprechende Hydrochlorid,
0,001-0,02 Gew.-%, vorzugsweise 0,005-0,015 Gew.-%, bevorzugt 0,008-0,012 Gew.-% Natriumdisulfit,
0-5 Gew.-%, vorzugsweise 2-4 Gew.-%, bevorzugt 2,5-3,5 Gew.-% Polyvidon und/oder Polysorbat in einer Konzentration von
25 0-2 Gew.-%, vorzugsweise 0,1-1 Gew.-% und bevorzugt 0,3-0,7 Gew.-%,
0-5 Gew.-%, vorzugsweise 0,3-2 Gew.-%, bevorzugt 0,5-1,25 Gew.-%

- 14 -

- Natriumchlorid, oder 0-10 Gew.-%, vorzugsweise 2-6 Gew.-%, bevorzugt 3-5 Gew.-% Sorbitol,
0-1,0 Gew.-%, vorzugsweise 0,01-0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,02-0,04 Gew.-% Benzalkoniumchlorid,
5 0-0,002 Gew.-%, bevorzugt 0,0008-0,0012 Gew.-% Natriumedetat, sowie Alkalihydroxid bzw. -säure zur Einstellung des pH-Wertes und im übrigen Wasser umfaßt.

9. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 für die Behandlung von Entzündungen und/oder Infektionen des Auges oder die Infektionsprophylaxe vor und nach Operationen am Auge.
10

ANEXO 2



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/14, A61P 27/02	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/64429 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. November 2000 (02.11.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00191 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Januar 2000 (13.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 18 324.4 22. April 1999 (22.04.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. GERHARD MANN CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH [DE/DE]; Brunsbütteler Damm 165-173, D-13581 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CLAUS-HERZ, Gudrun [DE/DE]; Laehr'scher Jagdweg 14, D-14167 Berlin (DE). KESSLER, Christoph [DE/DE]; Goethestrasse 81, D-10625 Berlin (DE). BELLMANN, Günther [DE/DE]; Semmelländerweg 31 B, D-13593 Berlin (DE). (74) Anwalt: MAIWALD, Walter; Maiwald Patentanwalts-GmbH, Elisenhof - Elisenstrasse 3, D-80335 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Mit geänderten Ansprüchen.</i>	
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION EFFECTIVE AGAINST PATHOLOGICAL CONDITIONS CAUSED BY BACTERIA, VIRUSES, FUNGI, YEASTS AND PROTOZOA (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG WIRKSAM GEGEN DURCH BAKTERIEN, VIREN, PILZE, HEFEN UND PROTOZOEN VERURSACHTE KRANKHEITZUSTÄNDE (57) Abstract The invention relates to a pharmaceutical composition effective against pathological conditions caused by bacteria, viruses, fungi, yeasts and/or protozoa. The inventive composition is especially provided in the form of an aqueous solution, of a gel capable of dripping, of an ointment or the like. The invention also relates to the use of the pharmaceutical composition in order to produce a medicament for treating the pathological conditions caused by the aforementioned pathogens. The invention additionally relates to the use of the pharmaceutically active substances for producing ophthalmic compositions. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung wirksam gegen durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen verursachte Krankheitszustände, insbesondere in Form einer wässrigen Lösung, eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder dergleichen. Ausserdem betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der durch die vorgenannten Krankheitserreger verursachten Krankheitszustände. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutisch wirksamen Stoffe zur Herstellung von ophthalmischen Zusammensetzungen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5

Pharmazeutische Zusammensetzung wirksam gegen durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und Protozoen verursachte Krankheitszustände

10

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung wirksam gegen durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen verursachte Krankheitszustände, insbesondere in Form einer wäßrigen Lösung, eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder dergleichen. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der durch die vorgenannten Krankheitserreger verursachten Krankheitszustände. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung der pharmazeutisch wirksamen Stoffe zur Herstellung von ophthalmischen Zusammensetzungen.

20

Im Stand der Technik sind zahlreiche antibiotisch wirksame Substanzen aus Pflanzen und Tieren sowie chemische oder biosynthetisch hergestellte Derivate davon bekannt, die eine Wachstumshemmung von Mikroorganismen bewirken. Beispiele hierfür sind Ofloxacin und Ciprofloxacin. So werden beispielsweise Ofloxacin und Ciprofloxacin als Antibiotika in der Ophthalmologie verwendet. Bekannte Präparate, die diese Wirkstoffe enthalten, sind Floxal® der Dr. Mann Pharma und Ciloxan® der Firma Alcon.

30

Ferner sind eine Vielzahl von Virustatika bekannt. Zu den gebräuchlichsten Virustatika gehören Aciclovir, Ganciclovir, Vidarabin und Interferon. Bekanntermaßen treten bei häufiger Anwendung von Antibiotika und Virustatika bei den zu behandelnden Patienten Resistenzen gegen diese Wirkstoffe auf. Dies hat den großen Nachteil, daß Bakterien und/oder Virus bedingte Krankheitszustände bei Verabreichung von Wirkstoffen, gegen die der Patient bereits eine Resistenz ausgebildet hat, nicht mehr vollständig ausgeheilt werden können, so daß sogar schlimmstenfalls eine Verschlechterung des Krankheitszustandes eintritt.

Es ist außerdem Stand der Technik, daß Benzalkoniumchlorid in pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verwendung als Konservierungsmittel geeignet ist, insbesondere um die Sterilität und die Lagerfähigkeit von ophthalmischen Präparaten, die nicht zum sofortigen Gebrauch bestimmt sind, zu erhöhen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung

- 2 -

- 5 mit verbesserten bakteriziden und viruziden Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die auch gegen Pilze, Hefen und/oder Protozoen wirksam ist.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz ein pharmazeutisch hoch wirksames Bakterizid und Viruzid ist, das darüber hinaus auch
 10 gegen Pilze, Hefen und Protozoen wirkt.

- Obwohl die Verwendung von Benzalkoniumsalzen in pharmazeutischen Zusammen-
 setzungen als Konservierungsmittel seit langem bekannt ist, wurde bisher nicht
 erkannt, daß Benzalkoniumsalz bzw. Benzalkoniumsalze als pharmazeutischer
 15 Wirkstoff gegenüber einer Reihe von Antibiotika eine gesteigerte Aktivität aufweist und gegen durch die vorgenannten Erreger verursachten Krankheitszustände hoch wirksam ist und praktisch keine Resistenzen ausbildet.

- Die erfindungsgemäß gestellte Aufgabe wird insbesondere durch eine
 20 pharmazeutische Zusammensetzung mit bakterizider, viruzider, fungizider und protozoer Wirkung gelöst, indem diese pharmazeutische Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamen Stoff eine Verbindung der allgemeinen Formel oder ein Gemisch davon:



- 30 umfaßt, in der R ein Alkylrest von C₈-C₁₈, vorzugsweise C₁₂ und X ein Anion, vorzugsweise ein Halogenid ist, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung ggf. einen Puffer enthält, vorzugsweise einen Phosphat- oder Boratpuffer sowie ggf. weitere Zusätze wie Wasser, Konservierungsmittel, EDTA und/oder
 35 Isotonierungsmittel umfaßt.

Weitere vorteilhafte pharmazeutische Zusammensetzungen und Verwendungen sind in den Unteransprüchen aufgeführt.

- 3 -

- 5 Besonders bevorzugt ist wenn X ein Chlorid und/oder Bromid ist.

- Als Benzalkoniumchloride, die unter die oben angegebene allgemeine Formel fallen, werden Gemische von Alkylbenzyltrimethylammoniumchloriden mit
- 10 unterschiedlichen Alkyl-Resten im C-Zahlenbereich von 8-18 bezeichnet. Die Verwendung solcher Gemische hat den Nachteil, daß insbesondere bei wiederholter Anwendung oder bei Verabreichung über einen längeren Zeitraum, insbesondere bei einer verlängerten Verweilzeit auf der Haut- und Schleimhaut Irritationen wie Rötungen etc. auftreten können. So können Benzalkoniumchlorid-Gemische bei
- 15 Verwendung als Konservierungsmittel am Auge Irritationen und sogar Gewebeschädigungen verursachen. Es ist daher erfindungsgemäß bevorzugt, eine pharmazeutische Zusammensetzung zu verwenden, die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Benzyltrimethylammonium-Salz aufweist. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung von Benzyltrimethylammoniumchlorid und/oder
- 20 Benzyltrimethylammoniumbromid, wobei das Chloridsalz am meisten bevorzugt ist.

- Besonders vorteilhaft sind Arzneimittelzusammensetzungen, die Benzalkoniumsalz oder Benzalkoniumsalze als alleinigen pharmazeutisch wirksamen Stoff enthalten.

- 25 Eine weitere erfindungsgemäß bevorzugte Ausführungsform umfaßt eine pharmazeutische Zusammensetzung, die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz in einer Konzentration von ≤ 1 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Gesamtzusammensetzung, vorzugsweise im
- 30 Bereich zwischen 0,00005 Gew.-% - 0,2 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von zwischen 0,001 Gew.-% - 0,05 Gew.-% umfaßt.

- In einer weiteren erfindungsgemäß bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung Substanzen mit osmotischen Eigenschaften wie
- 35 Natrium Chlorid, Natriumnitrat, Kaliumnitrat, Glukose, Glycerol und/oder Sorbitol.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße pharmazeutische Benzalkoniumsalz-Zusammensetzung unviskosierte.

- 5 Weitere geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen können auch eine Viskosierung aufweisen. Bevorzugt ist, daß die viskosierte pharmazeutischen Zusammensetzungen wenigstens einen die Viskosität erhöhenden Stoff wie synthetisches oder natürliches Polymer, vorzugsweise ein Cellulosederivat, Hydroxypropylmethylcellulose, Carbomer, Xanthan, Dextran, Carboxyvinylpolymer, 10 insbesondere Carboxypolymethylen und/oder ein Ethylen-Maleinanhydrid-Copolymer und/oder Hydroxyethylcellulose oder Derivate sowie Mischungen davon, besonders bevorzugt in wäßriger Lösung oder Dispersion umfaßt. Weitere erfindungsgemäß geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen liegen in Form einer unviskosierten Lösung vor. Die Lösungen können auch eine Viskosierung 15 aufweisen, wobei diese Lösungen vorzugsweise eine Viskosität im Bereich von zwischen 0-7000 mPa.s, vorzugsweise zwischen 2-8 mPa.s aufweisen. Erfindungsgemäß geeignet sind außerdem Gele, vorzugsweise mit einer Viskosität im Bereich von zwischen 1000-7000 mPa.s.
- 20 Außerdem sind ophthalmische Zusammensetzungen erfindungsgemäß geeignet, die in Form eines tropfbaren Gels, einer Salbe oder einer Lösung vorliegen und als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz aufweisen. Gegebenenfalls können diese ophthalmischen Zusammensetzungen weitere Wirkstoffe und übliche Zusätze wie Isotonierungsmittel und Substanzen zur 25 Einstellung des pH-Wertes, wie Phosphatpuffer, Boratpuffer, Alkylhydroxid und/oder Säure aufweisen.

- Die vorgenannten pharmazeutischen Zusammensetzungen sind insbesondere zur Behandlung von durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen bedingter 30 Krankheitszustände geeignet. Insbesondere lassen sich die als pharmazeutisch wirksamen Stoff Alkylbenzyltrimethylammonium-Salz enthaltenen Zusammensetzungen zur Behandlung von durch Bakterien, Viren, Pilze, Hefen und/oder Protozoen verursachte Krankheitszustände am und/oder im Auge verwenden. Als pharmazeutischer Wirkstoff in ophthalmischen Zusammensetzungen 35 sind insbesondere Benzyl-lauryldimethylammoniumbromid und das Benzyl-lauryldimethylammoniumchlorid bevorzugt.

5

Untersuchung verschiedener Testsubstanzen**Eingesetzte Teststämme:**

- Escherichia (E.coli)
10 Staphylococcus (S.aureus)
Streptococcus (Sc.)
Pneumoniae
Pseudomonas (P.aeruginosa)
Staphylococcus (S. epidermidis)
15 Haemophilus (H. influenzae)

Bezugsquelle: Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ)

Anzucht der Teststämme:

20

Die verschiedenen Testkeime wurde jeweils aus einem Lyophilisat in NaCl-Peptonpuffer homogenisiert und auf Caseinpepton-Sojymehlpepton (Caso-) Agar (Fa. bioMérieux; Art. Nr. 43019) bez. Kochblut-Agar (Fa. bioMérieux; Art. Nr. 43109) subkultiviert. Die Teststämme wurden vor Versuchsbeginn durch Erstellen
25 eines biochemischen Profils mittels ATB/Vitek-System (Fa. bioMérieux, Nürtingen) auf Reinheit und Identität überprüft.

Ausgangskeimzahl:

- 30 Die Ausgangskeimzahl wurde im Oberflächenverfahren mit Hilfe eines Spiralplaters (Fa. Meintrup, Löhden) ermittelt und ist im einzelnen den Tabellen 1-12 zu entnehmen.

35 Testsubstanzen:

- a. Benzalkoniumchlorid 0,0025%
- b. Benzalkoniumchlorid 0,001%
- c. Benzalkoniumchlorid 0,006%

- 5 d. Benzododeciniumchlorid 0,005%
- e. Benzododeciniumchlorid 0,01%
- f. Benzododeciniumchlorid 0,02%
- g. Floxal®
- h. Ciloxan®
- 10 i. Ofloxacin 0,3%
- j. Ciprofloxacin HCl 0,35%

Versuchsdurchführung:

- 15 Die verschiedenen Testsubstanzen a. bis j. wurden jeweils zu 5 ml in sterile Zentrifugenröhrchen abgefüllt und mit ca. 10^5 KBE*/ml (* = koloniebildende Einheiten) der oben genannten Testkeime kontaminiert. Pro Substanz wurde für jeden Testkeim und jede zu prüfende Testzeit ein separater Ansatz angeimpft, d.h. 10 Testsubstanzen zu jeweils 7 Testzeiten und 6 Testkeime (= insgesamt 502
- 20 Testansätze). Nach 2, 6, 8, 24, 32, 48 und 72 Stunden wurde dann der jeweilige Testansatz 10 Minuten bei 3000 rpm abzentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Pellet in 5 ml NaCl Peptonpuffer aufgenommen und resuspendiert. Die Suspension wurde erneut 10 Minuten bei 3000 rpm abzentrifugiert und 5 ml NaCl-Peptonpuffer aufgenommen und mittels Vortex homogenisiert.

25

Quantitative Keimzahlbestimmung:

- Die anschließende Keimzahlbestimmung erfolgte im Oberflächenverfahren durch Ausspiralisieren eines 100µl Aliquots auf Caso-Agar bzw. für H. influenzae auf
- 30 Kochblut-Agar. Die Platten wurden bei $33 \pm 2^\circ\text{C}$ für max. 4 Tage bebrütet. Die Nachweisgrenze des Verfahrens liegt bei 100 KBE/ml.

Qualitative Untersuchung:

- 35 Jeweils 2 ml der Testansätze wurden in 20 ml Caso-Bouillon oder für H. influenzae, in Fildes-Medium der Firma Becton Dickinson, Art. Nr. 0349-739, angereichert und ebenfalls maximal 4 Tage bei $33 \pm 2^\circ\text{C}$ bebrütet. Ein negatives Ergebnis der Anreicherung belegt die Elimination der inokulierten Keime.

- 7 -

- 5 Die Ergebnisse der Keimzählung sowie der Anreicherungen sind nachfolgend in den Tabellen 1 bis 10 zusammengestellt.

Versuchsergebnisse:

- 8 -

5

Testsubstanz

a) Benzalkoniumchlorid 0,0025 Gew.-%

	Testkeime	Ausgangskeimzahl	Positivkontrolle (angeimpfte Pufferlösung)
10	A E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
	F H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

15

Tabelle 1

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

5 **Testsubstanz**
b) **Benzalkoniumchlorid 0,001 Gew.-%**

		Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskonzentration	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 2

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

- 10 -

5

Testsubstanz

c) Benzalkoniumchlorid 0,006 Gew.-%

	Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskonzentration	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 3

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind praktisch 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

20

- 11 -

5 Testsubstanz

d) Benzalkoniumchlorid 0,005 Gew.-%

	Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskonzentration	Positivkontrolle (angeimpfte
10 A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15 F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 4

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

5

Testsubstanz

e) Benzododeciniumchlorid 0,01 Gew.-%

		Testkeime (Pufferlösung)	Ausgangskonz. Zahl	Positivkontrolle (angeimpfte)
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabelle 5

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Keisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

20

5	Testsubstanz
---	--------------

f) **Benzododeciniumchlorid 0,02 Gew.-%**

		Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskonz.zahl	Positivkontrolle (angeimpfte
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Table 6

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml) sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Festkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

- 14 -

5

Vergleichstest

	g)	Floxa®	
		Testkeime	Ausgangskonzentr. in Pufferlösung
		Positivkontrolle (angeimpfte)	
	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml
10	C	Sc. pneumoniae	$3,7 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml
	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml
			$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
			$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
			$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
			$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
			$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
			$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

15

Tabelle 7

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reisolierung (in KBE/ml sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Floxa® = Zusammensetzung: 1 ml enth. Oxloxacin 1 mg. Weitere Bestandteile: 0,0025 Gew.-%

20

Benalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, Natriumchlorid, Salzsäure und Natriumhydroxid zur pH-Wert Einstellung und Wasser.

- 15 -

5

Vergleichstest

h) Ciloxan®

Testkeime

Ausgangskonzentration

Positivkontrolle (angeworfte

Pufferlösung)

10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

15

Tabelle 8

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Reinkultivierung (n KBE/ml sowie qualitat. (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind bereits 2 h nach Inkubation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar.

Ciloxan® = Zusammensetzung: 1 ml enth. 3,5 mg Ciprofloxacin-H₂O (3,5 mg = 3 mg Ciprofloxacin).

20

Weitere Bestandteile sind 0,006 g Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, 0,06 mg Edestinsäure, Dinatriumcitrat 2H₂O, Mannitol, Essig (10%), Natriumacetat und Wasser.

5

Vergleichstest

i) Ofloxacin 0,3 Gew.-%

		Testkeime Pufferlösung)	Ausgangskonzentration	Positivkontrolle (angewandte)
10	A	E.coli	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	S.aureus	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	Sc. pneumoniae	$3,2 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	P.aeruginosa	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	S.epidermidis	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	H.influenzae	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tabell 9

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	+	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	+	+	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	+	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Kultivierung (in KBE/ml) sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:

Beurteilung: Alle Testkeime sind spätestens 24 h nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar

20

- 17 -

5

Vergleichstest

j) Ciprofloxacin HCl 0,1% Gew.-G

	Testkeime	Ausgangskonz. (in Zahl)	Positivkontrolle (angewandte)
	Pufferlösung		
10	A	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,5 \times 10^5$ KBE/ml
	B	$2,6 \times 10^5$ KBE/ml	$2,3 \times 10^5$ KBE/ml
	C	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$2,4 \times 10^5$ KBE/ml
	D	$2,7 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml
	E	$2,1 \times 10^5$ KBE/ml	$1,9 \times 10^5$ KBE/ml
15	F	$2,8 \times 10^5$ KBE/ml	$1,4 \times 10^5$ KBE/ml

Tab. 10

Zeit	A	B	C	D	E	F
2 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	+	-
4 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	+	-
6 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	+	-
8 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
24 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
32 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
48 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-
72 h	<100	<100	<100	<100	<100	<100
	-	-	-	-	-	-

Ergebnis der Zählung ($0 < 50$ /ml) sowie qualitativ (+/-) nach Anreicherung:
 Beurteilung: Alle Testkeime waren spätestens 24 h nach Inokulation der Zubereitung
 auch qualitativ nachweisbar

20

5

Die Versuchsergebnisse der Tabellen 1 bis 6 belegen eindeutig, daß Benzalkoniumchlorid (a) bis (c) und Benzaldehydchlorid (d) bis (f) gegenüber den pharmazeutischen Wirkstoffen Ofloxacin und Ciprofloxacin HCl eine deutlich verbesserte antibiotische Wirkung aufweisen. So sind bereits alle Testkeime bei den Testsubstanzen (a) bis (f) 2 Stunden nach Inokulation der Zubereitung auch qualitativ nicht mehr nachweisbar. Demgegenüber sind bei der Testsubstanz Ofloxacin erst 24 Stunden nach Inokulation noch feststellbar, die Festkeit der auch qualitativ nicht mehr nachweisbar. Bei Verwendung der Testsubstanz Ciprofloxacin HCl konnten ebenfalls erst nach 24 Stunden nach Inokulation der Zubereitung keine Testkeime qualitativ mehr nachgewiesen werden. Darüber hinaus belegen die Vergleichsversuche mit den Testsubstanzen (g) und (h), daß Benzalkoniumchlorid a) bis (f) eine höhere pharmazeutische Wirksamkeit besitzt als Ofloxacin und Ciprofloxacin.

20

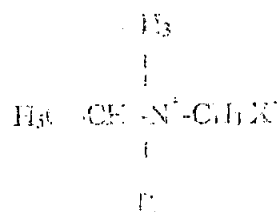
- (9) -

5

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung mit bakterizider, viruzider, fungizider und/oder proteozider Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamer Bestandteil eine Verbindung der allgemeinen Formel oder ein Gemisch daraus

15



20

umfaßt, in der Klammer Alkylen mit C_2 - C_{12} , vorzugsweise C_2 und X ein Anion, vorzugsweise ein Halogenid ist, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung ggf. einen Puffer, vorzugsweise einen Phosphat-, oder Boratpuffer sowie ggf. weitere Zusatzstoffe wie Wasser, Kolloidierungsmittel, EDTA und/oder Isotonisierungsmittel aufweist.

25

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung als pharmazeutisch wirksamer Bestandteil 1-Benzyl- oder 1-Methyl-4-methyl-4-phenyl-2-butan-1-ol-Salz umfaßt.

30

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Anion vorzugsweise ein Chlorid und/oder Bromid ist.

35

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Alkyl der 1-Methyl-4-methyl-4-phenyl-2-butan-1-ol-Salz in einer Konzentration von 1-C₁₂ vorzugsweise in der pharmazeutischen Gesamtzusammensetzung in vorzugsweise im Bereich zwischen 0,0005 Gew.-% - 0,2 Gew.-% und besonders bevorzugt im Bereich von 0,001 Gew.-% - 0,05 Gew.-% vorliegt.

- 11 -

- 5 durch Bakterien, virale Phagen oder Protozoen bedingter
Krankheitszustände, wobei es sich um eine Verbindung als pharmazeutisch wirksamen
Stoff oder als pharmazeutisch wirksamen Salz nach Anspruch 1 oder ein Gemisch
davon umfasst.
- 10 10. Verwendung eines Alkyldiarylmethylenonium-Salzes als
pharmazeutisch wirksamer Bestandteil in einem Arzneimittel, wobei
Zusammensetzungen nach Anspruch 1 oder 9 umfasst sind.
- 11 Verwendung eines Benzylarylmethylenonium-Salzes gemäß
15 Anspruch 10, vorzugsweise des Chlorid- und/oder Bromidsalzes davon.

- 5 Verdacht, von einem anderen Arzneimittel her, wobei die Molekulargewichte 1000-7000
 nicht überschritten werden.
8. In Abhängigkeit von der Art des Zellsatzes, bestehend aus einem der
 Artenische (10-12)
- 10 d) durch gelbes, weißes oder gelblich weißes Pulver, Gel, einer Salbe oder
 einer Lösung, die in einem Behälter, wie z.B. einem Glas, einer
 Aluminiumfolie, einer Kunststoff- oder Glasflasche, einer Kunststoff- und
 Glasflasche, einer Kunststoff- und Glasflasche, einer Kunststoff- und Glasflasche,
 in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle,
 Verfahren, wie in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle,
 Alle Hydrolyse- und/oder Säure.
- 15 9. In Abhängigkeit von der Art des Zellsatzes, bestehend aus einem der
 Artenische (10-12)
- 20 d) durch gelbes, weißes oder gelblich weißes Pulver, Gel, einer Salbe oder
 einer Lösung, die in einem Behälter, wie z.B. einem Glas, einer
 Aluminiumfolie, einer Kunststoff- oder Glasflasche, einer Kunststoff- und
 Glasflasche, einer Kunststoff- und Glasflasche, einer Kunststoff- und Glasflasche,
 in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle,
 Verfahren, wie in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle, wie in der Zelle,
 Alle Hydrolyse- und/oder Säure.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jaime Eduardo Delgado Villegas
Apoderado

Oficio N°: 09211

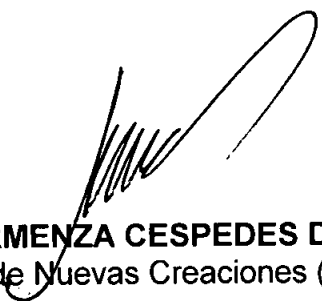
ASUNTO:

Radicación PCT N°	08-90141
Trámite	011
Evento	378
Actuación	440
Folios	010

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Cielo Ángela Peña Rodríguez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

23 JUL. 2010

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

202021