(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. November 2014 (20.11.2014)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/184223 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/133 (2006.01) *A61P 31/22* (2006.01)
A61K 31/78 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/059813

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Mai 2014 (14.05.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
13167597.7 14. Mai 2013 (14.05.2013) EP

(71) Anmelder: **NAJÖPHARM GMBH** [DE/DE]; Lessingstraße 7, 22087 Hamburg (DE).

(72) Erfinder: **HEISER, Nadine**; Lessingstraße 7, 22087 Hamburg (DE).

(74) Anwalt: **GLAWE DELFS MOLLPARTNERSCHAFT MBB VON PATENT- UND RECHTSANWÄLTEN**; Postfach 13 03 91, 20103 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i)*

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

(54) **Title**: AGENT AND METHOD FOR TREATING HERPES

(54) **Bezeichnung** : MITTEL UND VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON HERPES

(57) **Abstract**: The invention relates to a therapeutic active substance combination comprising polyacrylic acid and 2-amino-2-methylpropanol for use as a drug, especially for the prophylactic and/or therapeutic treatment of herpes infections.

(57) **Zusammenfassung**: Gegenstand der Erfindung ist eine therapeutische Wirkstoffkombination umfassend Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol zur Verwendung als Medikament, insbesondere zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Herpes-Infektionen.

WO 2014/184223 A1

Mittel und Verfahren zur Behandlung von Herpes

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung und eine therapeutische Wirkstoffkombination mit Aktivität gegen Viren der Herpesfamilie, sowie ein Verfahren zur Verwendung dieser Zusammensetzung oder therapeutischen Wirkstoffkombination zur Behandlung bei der prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Herpes-Infektionen.

Hintergrund der Erfindung

Die Familie der Herpesviren umfasst die Herpes-simplex-Viren vom Typ HSV 1 und HSV 2 sowie das Varicella-Zoster-Virus (VZV). Die Primärinfektion mit dem HSV verursacht typischerweise Läsionen am Ort der Infektion, die in der Regel innerhalb von 2-3 Wochen abheilen, wonach das Virus zu den Ganglien wandert, in denen es in einer Latenzphase bis zur Aktivierung verbleibt. Die durch einen Reiz wie beispielsweise Stress, Erkältung, Fieber, Immunschwäche, übermäßige Sonnenbestrahlung, unzulängliche Ernährung, Menstruation etc. ausgelöste Aktivierung führt zu sekundären Ausbrüchen (rezidivierende Infektion), die sich bei HSV 1 typischerweise an den Lippen als Herpes labialis manifestiert und bei HSV 2 typischerweise Läsionen an den Genitalien oder in deren Umgebungsbereich verursacht. Infektionen mit den HSV Serotypen sind weit verbreitet. So tragen schätzungsweise rund 90% der Menschen HSV 1 in sich und viele der Virusträger erleben mindestens einmal im Leben die schmerzhaften Fieberbläschen an den Lippen [W. Hellenbrand *et al.*: Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 (HSV-1)

and type 2 (HSV-2) in former East and West Germany, 1997-1998; Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. (2005) 24(2): S. 131-135].

Die Heilung vorgenannter Herpes-Infektionen ist nach aktuellem Wissenstand nicht möglich. Antivirale Therapien verringern die Symptome bei sekundären Ausbrüchen bei den Patienten in unbefriedigendem Maße. Besonders betroffen sind davon „austherapierte" Patienten, bei denen sich im Zuge der Behandlung mit beispielsweise dem derzeit gebräuchlichsten Virustatika Aciclovir [2-Amino-9-(2-hydroxyethoxy)methyl-1,9-dihydro-6H-purin-6-on, im Handel unter Zovirax® u.a.] aciclovirresistente Herpesstämme isolieren ließen.

Es besteht folglich Bedarf an neuen Stoffen und Verfahren zur Behandlung von Herpes-Infektionen.

Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein wirksames Mittel als Alternative oder Ergänzung zu aus dem Stand der Technik bekannten Behandlungsmöglichkeiten von Herpes-Infektion zur Verfügung zu stellen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch eine anspruchsgemäße Zusammensetzung und therapeutische Wirkstoffkombination umfassend Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol zur Verwendung als Medikament, insbesondere zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Herpes-Infektionen gemäß den unabhängigen Ansprüchen. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen offenbart. Überraschend hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung bzw. therapeutische Wirkstoffkombination die Dauer einer Herpes-Infektion verringern

kann und ebenfalls zur Prophylaxe zur Unterdrückung von rezidivierendem Herpes geeignet ist.

Zunächst seien einige im Rahmen der Erfindung verwendete Begriffe erläutert.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung bzw. therapeutische Wirkstoffkombination wird zur Behandlung eines Objekts oder Individuums eingesetzt, das an einer Herpes-Infektion, insbesondere *Herpes labialis* (Lippenherpes), *Gingivostomatitis herpetica* (Mundfäule) oder *Herpes simplex genitalis* (Genitalherpes), leidet. Die zu behandelnde Herpes-Infektion kann durch den Herpes-simplex-Virus vom Typ 1 oder 2 oder Varicella-Zoster-Virus (Herpes zoster) ausgelöst sein. Der Begriff „Objekt" umfasst lebende Tiere und Menschen. Der Zweck dieser Behandlung ist die zumindest teilweise Linderung der Symptome der Herpes-Infektion und insbesondere die Verkürzung der rezidiven Phasen, wie sie nachfolgend für den Lippenherpes (Herpes labialis) kurz zusammengefasst sind:
In der Prodromalphase (Tag 0-1) treten üblicherweise die folgenden Symptome auf: Schmerzen, Kribbeln, Brennen, Spannungsgefühl und Jucken, die zeitlich mit der frühen Phase der Virusreplikation in der Haut korrelieren, die hauptsächlich in den ersten 48h stattfindet. In der sich anschließenden Papelphase (Tag 2-3) rötet sich zunächst die Haut, bevor am Lippenrand mehr oder weniger dicke gerötete und für den Patienten schmerzhafte Pappeln am Lippenrand bilden, die sich in der Vesikelphase zu flüssigkeitsgefüllten Bläschen mit einem Durchmesser zwischen 2-5 mm entwickeln und anschließend in der Ulzerationsphase (Tag 4) aufbrechen und sich zu schmerzhaft nässenden Wunden verbinden. Zum Ende der Infektion folgt dann die Verkrustungs- (Tag 5-8) und Abheilungsphase (Tag 9-14) in der sich unter der Kruste neue Haut bildet. Unbehandelt ist der Lippenherpes meist nach 2 Wochen abgeheilt. Eine gefürch-

tete Variante des Lippenherpes ist eine Beteiligung des Auges, insbesondere der Hornhaut, als Folge derer Hornhauttrübungen und Hornhautnarben mit einhergehenden Sehstörungen bis hin zur Erblindung auftreten können.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf die Behandlung eines an einer Herpes-Infektion leidenden Objekts, wobei dem Objekt eine therapeutisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Zusammensetzung oder Wirkstoffkombination verabreicht wird.

Der Begriff „Behandlung" bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung das ganze oder teilweise Erreichen der nachfolgend genannten Ergebnisse: Ganze oder teilweise Reduktion des Krankheitsbildes; Verbesserung mindestens eines der klinischen Symptome oder mit der Krankheit assoziierten Indikatoren; Verzögerung, Unterdrückung oder Schutz vor dem Fortschreiten der Krankheit; oder ganze oder teilweise Verzögerung, Unterdrückung oder Schutz vor dem Ausbrechen oder Entstehung der Krankheit. Das zu behandelnde Objekt ist ein Mensch oder Tier, vorzugsweise ein Säugetier.

Der Begriff „Zusammensetzung umfassend Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol" schließt die Zusammensetzung als Kombinationspräparat aus den beiden genannten therapeutisch aktiven Komponenten ohne weitere therapeutisch aktive Komponenten ein. In Ergänzung zu den therapeutisch aktiven Wirkstoffen Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol kann die Zusammensetzung jedoch auch mindestens eine weitere therapeutisch aktive Substanz umfassen. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann allein oder in Kombination mit mindestens einer anderen therapeutischen Substanz zur Verringerung eines oder mehrerer Symptome der Herpes-Infektion verabreicht werden. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann gleichzeitig mit der anderen therapeutischen Substanz (z.B. ätherische Öle, wie bei-

spielsweise aus Melisse, Pfefferminze; Braunelle, Rosmarin, Salbei oder Thymian, Teebaum und Eukalyptus), welche Bestandteil derselben Zusammensetzung sein kann oder in einer anderen Zusammensetzung bereitgestellt wird, verabreicht werden. Alternativ kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung vor oder nach der Verabreichung der anderen therapeutischen Substanz verabreicht werden. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann über den gleichen oder einen anderen Verabreichungsweg wie die andere therapeutische Substanz verabreicht werden.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird vorzugsweise als pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt und verabreicht. Der Begriff „pharmazeutische Zusammensetzung" umfasst die Wirkstoffkombination Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol und ein oder mehrere innerte Inhaltstoffe, die als Träger für die Wirkstoffe fungieren.

Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol sind aus dem Stand der Technik, beispielsweise WO-A-2011/015628 und US-A-2013/0072575 bekannt, nicht hingegen als therapeutisch aktive Wirkstoffkombination im Sinne vorliegender Erfindung.

Die pharmazeutische Zusammensetzung ist vorzugsweise so formuliert, dass sie im Rahmen einer Lokaltherapie oder topischen Therapie angewendet werden kann. Die Wirkstoffe wirken damit nur dort, wo sie benötigt werden, während die infektionsfreien Bereiche geschont werden. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann direkt auf die von der Herpes-Infektion befallenen Bereiche aufgetragen werden. Alternativ oder in Ergänzung dazu kann die pharmazeutische Zusammensetzung auch über ein auf den befallenen Bereichen aufliegenden Depot, beispielsweise ein mit der pharmazeutischen Zusammensetzung beschichteten oder getränkten Depotpflaster, verabreicht werden.

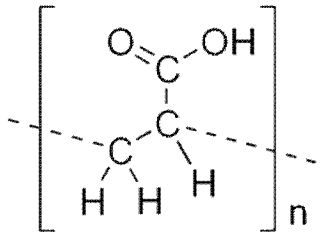
Eine Verabreichungsform kann beispielsweise eine Tinktur, ein Aerosol, eine Lösung, Creme, Paste, Lotion, Gel oder Salbe sein. Entsprechende Techniken für die Formulierung und Verabreichung sind aus dem Stand der Technik bekannt, siehe beispielsweise „Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co, Easton Pa.). Im Allgemeinen wird das Mittel von den Patienten 1 bis 20 mal täglich, vorzugsweise mehr als 3 mal täglich, besonders bevorzugt 5 bis 15 mal täglich auf die befallenen Bereiche aufgetragen. Besonders bevorzugt ist ein filmdünner Auftrag. Eine Antrocknung des Films ist empfehlenswert. Zur prophylaktischen Behandlung wird ein mindestens einmaliges wöchentliches Auftragen auf ehemalige Befallstellen empfohlen. Im Behandlungsverlauf wird der Befall im Prodomalstadium verhindert, während bei Anwendung im Erythemstadium das Ziel in der Symptomreduktion und Verhinderung der Bläschenbildung liegt bzw. bei bereits vorhandenen Pappeln, Vesikeln oder Ulcera das Abklingen der Infektion und die schnelle Abheilung der Hautläsionen durch Aufstreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung erzielt wird.

Der Anteil der aktiven Wirkstoffe Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol in der pharmazeutischen Zusammensetzung kann variieren und liegt üblicherweise bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung bei 0,05-15 Gew.-%, vorzugsweise 0,1-5 Gew.-%, weiter vorzugsweise 0,5-2,5 Gew.-%, weiter vorzugsweise 0,75-1,25 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 Gew.-% Polyacrylsäure und 0,05-15 Gew.-%, vorzugsweise 0,1-5 Gew.-%, weiter vorzugsweise 0,5-2,5 Gew.-%, weiter vorzugsweise 0,75-1,25 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 Gew.-% 2-Amino-2-methylpropanol. Der Wirkstoffanteil ist entsprechend so ausgewählt, dass eine wirksame Dosis erreicht wird.

Die Polyacrylsäure und das 2-Amino-2-methylpropanol kann in „Reinform" oder „gereinigt" verwendet werden, was bedeutet,

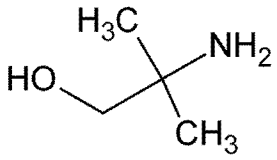
dass ungewünschte Komponenten, beispielsweise das im Rahmen der Herstellung von Polyacrylsäure verwendete giftige Lösungsmittel Benzol, entfernt wurden.

„Polyacrylsäure" (CAS-Nummer 9007-20-9, Merck Index 11, Dezember 1989, ISBN 0-911910-28-X) weist die nachfolgend wiedergegebene Grundstruktur auf



und ist eine synthetisch hergestellte Verbindung und hochmolekulares Polymer der Acrylsäure das in verschiedenen Polymerisationsgraden (Molmasse) vorkommt die alle für die Zwecke vorliegender Erfindung geeignet sind. Beispielhaft genannt seinen die benzolfreien Handelstypen Carbopol 981, Carbopol 971, Carbopol 71G, Carbopol 974P, Carbopol 984, Carbopol 5984, Carbopol 980, Carbopol 934P, Carbopol 941, Carbopol 971, Carbopol 940 oder Carbopol ETD 2001, 2020 und 2050. Die genannten Handelswaren entsprechen den pharmazeutischen Pharmakopöen, s. Ph.Eur. 01/2005:1299. Polyacrylsäure ist gut hautverträglich und auch auf Schleimhäuten anwendbar. Polyacrylsäure wird durch radikalische Polymerisation in Gegenwart von Peroxiden mit Azoverbindungen oder anderen Radikalbildnern als Polymerisationsstartern synthetisiert. Die Herstellung von Polyacrylsäure ist dem Fachmann geläufig und beispielsweise in Bracher *et al.*, Arzneibuch-Kommentar (2010), ISBN 3-8047-2115-X, beschrieben.

2-Amino-2-methylpropanol (CAS-Nummer 124-68-5) weist die nachfolgend wiedergegebene Struktur auf:



2-Amino-2-methylpropanol kann durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung gewonnen werden, wie beispielsweise in dem US-Patent 2,174,242 beschrieben.

Die oben beschriebenen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen umfassen die beiden therapeutischen Wirkstoffe Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol als Bestandteile **einer** Zusammensetzung. Dies ist jedoch nicht zwingend erforderlich, d.h. beide therapeutischen Wirkstoffe können voneinander räumlich getrennt in verschiedenen (d.h. mindestens 2) Zusammensetzungen vorliegen und dennoch ihre therapeutische Wirkung bei Kombination beider therapeutischer Wirkstoffe entfalten, beispielsweise bei gleichzeitiger oder aufeinander folgender Behandlung der Herpes-Infektion mit den Zusammensetzungen, die jeweils eine der beiden Komponenten (Polyacrylsäure einerseits und 2-Amino-2-methylpropanol andererseits) der therapeutischen Wirkstoffkombination umfassen. Der therapeutische Wirkstoff Polyacrylsäure kann Bestandteil einer ersten Zusammensetzung und der therapeutische Wirkstoff 2-Amino-2-methylpropanol Bestandteil einer zweiten Zusammensetzung sein, wobei beide Zusammensetzungen als so genannter „kit-of-parts" voneinander räumlich getrennt als Kollektion vorliegen und ihre therapeutische Wirkung bei der Applikation beider Zusammensetzungen entfalten. Beide Zusammensetzungen des kit-of-parts können gleichzeitig (voneinander getrennt oder als zuvor hergestellte Mischung beider Zusammensetzungen) oder zeitlich abgestuft zur Anwendung kommen. Eine zeitlich abgestufte Anwendung schließt eine unmittelbar aufeinander folgende Applikation der Zusammensetzungen ein.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die pharmazeutisch aktive Wirkstoffkombination aus Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol in einer galenischen Zubereitung eingesetzt, die ein oder mehrere pharmazeutische Hilfs- und/oder Zusatzstoffe, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, Füllstoffe, Geruchstoffe und Stabilisatoren enthalten kann. Die Galenik des Medikaments erlaubt vorzugsweise eine kontrollierte und/oder zeitverzögerte Freisetzung der pharmazeutisch aktiven Wirkstoffe. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst die Zusammensetzung neben der pharmazeutisch aktiven Wirkstoffkombination Polyacrylsäure und 2-Amino-2-methylpropanol die galenischen Hilfsstoffe Ethanol, Glycerin und Wasser, vorzugsweise destilliertes Wasser. Bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung können enthalten sein

- 20-70 Gew.-%, vorzugsweise 30-60 Gew.-%, weiter vorzugsweise 40-50 Gew.-%, besonders bevorzugt 45 Gew.-% Ethanol,
- 5-45 Gew.-%, vorzugsweise 15-35 Gew.-%, weiter vorzugsweise 20-30 Gew.-%, besonders bevorzugt 25 Gew.-% Glycerin und
- 5-45 Gew.-%, vorzugsweise 15-35 Gew.-%, weiter vorzugsweise 20-30 Gew.-%, besonders bevorzugt 25 Gew.-% Wasser.

Eine Reihe von beispielhaften Kombinationen der Mengen der Einzelkomponenten, wie sie von der erfindungsgemäßen Zusammensetzung umfasst sein können, sind nachfolgend tabellarisch gegeben. Es ist für den Fachmann selbstverständlich, dass sich die einzelnen Komponenten auf maximal 100 aufsummieren können, d.h. in der Praxis nicht von den oberen Endbereichen aller für die Galenik mit verwendeten Komponenten (Ethanol, Glycerin und Wasser) gleichzeitig gebraucht gemacht wird.

Komponenten	Beispiele [Angaben in Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung]				
	1	2	3	4	5
Polyacrylsäure	0,05-15	0,1-10	0,1-5	0,5-2,5	0,75-1,25
2-Amino-2-methylpropanol	0,05-15	0,1-10	0,1-5	0,5-2,5	0,75-1,25
Ethanol	20-70	30-60	30-60	40-50	40-50
Glycerin	5-45	15-35	15-35	20-30	20-30
Wasser	5-45	15-35	15-35	20-30	20-30

Komponenten	Beispiele [Angaben in Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung]				
	6	7	8	9	10
Polyacrylsäure	0,05-15	0,1-10	0,2-5	0,5-2,5	0,75-1,25
2-Amino-2-methylpropanol	0,05-15	0,1-10	0,2-5	0,5-2,5	0,75-1,25
Ethanol	30-60	30-60	30-60	30-60	30-60
Glycerin	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35
Wasser	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35

Komponenten	Beispiele [Angaben in Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung]				
	11	12	13	14	15
Polyacrylsäure	0,05-15	0,1-10	0,2-5	0,5-2,5	0,75-1,25
2-Amino-2-methylpropanol	0,05-15	0,1-10	0,2-5	0,5-2,5	0,75-1,25
Ethanol	40-50	40-50	40-50	40-50	40-50
Glycerin	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35
Wasser	15-35	15-35	15-35	15-35	15-35

Komponenten	Beispiele [Angaben in Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung]				
	16	17	18	19	20
Polyacrylsäure	0,05-15	0,1-10	0,2-5	0,5-2,5	0,75-1,25
2-Amino-2-methylpropanol	0,05-15	0,1-10	0,2-5	0,5-2,5	0,75-1,25
Ethanol	30-60	30-60	30-60	30-60	30-60
Glycerin	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30
Wasser	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30

Komponenten	Beispiele [Angaben in Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung]				
	21	22	23	24	25
Polyacrylsäure	0,05-15	0,1-10	0,2-5	0,5-2,5	0,75-1,25
2-Amino-2-methylpropanol	0,05-15	0,1-10	0,2-5	0,5-2,5	0,75-1,25
Ethanol	40-50	40-50	40-50	40-50	40-50
Glycerin	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30
Wasser	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30

Die Ethanol-Komponente der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann zumindest teilweise mit einem Vergällungsmittel vergällt sein, wobei das Vergällungsmittel vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Propanon, Butanon, Denatoniumbenzoat, Minzöl, Petrolether, Toluol, Cyclohexan, Phthalsäurediethylester und Pyridin.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann des weiteren penetrationsfördernde Hilfstoffe, wie z.B. Propylenglycol oder Dimethylsulfoxid umfassen.

Besonders bevorzugt ist es im Rahmen der Erfindung, wenn der pH-Wert der für die Anwendung fertigen Zusammensetzung in wässriger Lösung 7-9, vorzugsweise 7,5-8,5, weiter vorzugsweise 7,75-8,25 und besonders bevorzugt 8 beträgt (Messung nach DIN ISO 10390:2005-12). Die Herstellung der erfindungemäßen Zusammensetzung erfolgt unter sterilen Bedingungen. Dabei werden bekannte und eingeführte Verfahren (Mischen, Rühren, Homogenisieren und Filtrieren) mit ebenfalls üblichen Geräten angewendet (s. z.B. Remington's Pharmaceutical Sciences und U.S. Pharmacopeia und Viogt, Rudolf, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, 7. Auflage, Berlin (1993). Im Rahmen der Herstellung kann das Vermischen der Bestandteile vorzugsweise durch Rühren geschehen. Bevorzugte Zeiträume für das Vermischen sind 1 bis 20h.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann als Einzel- oder Mehrfachdosis verpackt sein. Die bestmögliche Dosierung für den einzelnen Patienten wird bestimmt von z.B. dem Allgemeinzustand des Patienten, Krankheitsfortschritt und der Applikationsform. Bei Personen, deren Herpes sehr häufig, üblicherweise mehr als sechsmal pro Jahr, rezidiviert und deshalb in ihrem Wohlbefinden stark beeinträchtigt sind, kommt eine prophylaktische Langzeit-Suppresionstherapie mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Betracht, die dem Patienten vorzugsweise in einer Mehrfachdosisverpackung zur Selbstmedikation Verfügung gestellt wird.

Die Erfindung soll nun im Folgenden weiter in den Beispielen beschrieben werden, ohne auf diese beschränkt zu sein.

Beispiele

Beispiel 1

Die nachfolgend genannte erfindungsgemäße Formulierung mit einem schwach alkalischen pH-Wert von 7,8 wurde unter Reinraumbedingungen unter zweistündigen mischen der Komponenten bei 20°C hergestellt. Die gelige Lösung und in sterile Behältnisse abgefüllt um am Patienten später mit Pinsel, Spatel oder Finger auf die Haut aufgetragen zu werden (s. Beispiel 2).

Polyacrylsäure (CAS-Nr. 9007-20-9)	1 Gew.-%
2-Amino-2-methylpropanol (CAS-Nr. 124-68-5)	1 Gew.-%
Alkohol denat. (CAS-Nr. 64-17-5)	ca. 45 Gew.-%
Glycerin (CAS-Nr. 56-81-5)	ca. 25 Gew.-%
Aqua dest. (CAS-Nr. 7732-18-5)	ca. 25 Gew.-%

Beispiel 2

Die nachfolgenden Anwendungsberichte basieren auf ärztlichen Fallbeispielen (Fälle 1-3) sowie Eigenerfahrungen von Patienten denen die erfindungsgemäße Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 zur Selbstmedikation überlassen wurde (Fälle 4-8).

Fall 1:

♀, 31 Jahre alt,

Diagnose: Herpes labialis chronisch
glgt. Herpes genitalis

1. Visite 15.03.2013
Typischer Lippenbefall in Pappelphase
Typischer linkslateraler Befall der Labia minora
Anleitung zur Behandlung

2. Visite 18.03.2013
Lippe größtenteils nur noch schwach rot
Genitalbefall flächig in Abheilung

3. Visite 22.03.2013
Keine Symptome mehr nachweisbar

Fall 2:

♂, 21 Jahre alt,

Diagnose: Herpes labialis nach 4. Schub im ersten Jahr

1. Visite 22.03.2013
Erythemphase
Anleitung zur Behandlung

2. Visite 25.03.2013
Keine Symptome

Fall 3:

♀, 51 Jahre alt,

Diagnose: Zustand nach Tuberkulosebehandlung vor 2 Jahren
Jetzt ca. 6. Schub eines Herpes labialis

1. Visite 03.04.2013
Prodomalstadium Lippe mit Kribbeln in ehemaligem Hautareal rechts unten
Anleitung zur Behandlung

2. Visite 06.04.2013
Keine Symptome mehr nachweisbar

Fall 4:

Versuchsperson
Geschlecht: männlich
Alter: 42

Erkrankung

Bezeichnung:	herpes labialis (Lippenherpes)
Stadium/Symptome:	erste Bläschenbildung; Juckreiz/Entzündungsschmerz

Anwendung

Form:	äußerliche Anwendung unmittelbar auf die erkrankte Hautstelle
Häufigkeit:	mindestens 10 Mal täglich

Heilungsverlauf

Kein weiteres Bläschenwachstum; Rückgang des Juckreizes/Entzündungsschmerzes; Bläschen trocknete binnen weniger Stunden aus; sämtliche Symptome waren nach drei Tagen verschwunden

Fall 5:

Versuchsperson

Geschlecht:	männlich
Alter:	42

Erkrankung

Bezeichnung:	herpes labialis (Lippenherpes)
Stadium/Symptome:	erste Rötung und punktueller Juckreiz/Entzündungsschmerz; noch keine Bläschenbildung

Anwendung

Form:	äußerliche Anwendung unmittelbar auf die erkrankte Hautstelle
Häufigkeit:	mindestens 10 Mal täglich

Heilungsverlauf
Keine Bläschenbildung; Rückgang des Juckreizes/Entzündungsschmerz; sämtliche Symptome waren nach einem Tag verschwunden

Fall 6:

Versuchsperson

Geschlecht:	weiblich
Alter:	39

Erkrankung

Bezeichnung:	herpes labialis (Lippenherpes)
Stadium/Symptome:	erste Bläschenbildung; Juckreiz/Entzündungsschmerz

Anwendung

Form:	äußerliche Anwendung unmittelbar auf die erkrankte Hautstelle
Häufigkeit:	mindestens 10 Mal täglich

Heilungsverlauf
Kein weiteres Bläschenwachstum; Rückgang des Juckreizes/Entzündungsschmerzes; Bläschen trocknete binnen weniger Stunden aus; sämtliche Symptome waren nach drei Tagen verschwunden

Fall 7:

Versuchsperson

Geschlecht:	weiblich
Alter:	40

Erkrankung

Bezeichnung:	herpes labialis (Lippenherpes)
Stadium/Symptome:	fortgeschrittene Blasenbildung; Juckreiz/Entzündungsschmerz

Anwendung

Form:	äußerliche Anwendung unmittelbar auf die erkrankte Hautstelle
Häufigkeit:	mindestens 10 Mal täglich

Heilungsverlauf

Kein weiteres Bläschenwachstum; Rückgang des Juckreizes/Entzündungsschmerzes; Bläschen trocknete binnen weniger Stunden aus; sämtliche Symptome waren nach drei Tagen verschwunden

Fall 8:

Versuchsperson

Geschlecht:	weiblich
Alter:	32

Erkrankung

Bezeichnung:	herpes labialis (Lippenherpes)
Stadium/Symptome:	erste Bläschenbildung; Juckreiz/Entzündungsschmerz

Anwendung

Form:	äußerliche Anwendung unmittelbar auf die erkrankte Hautstelle
Häufigkeit:	mindestens 10 Mal täglich

Heilungsverlauf
Kein weiteres Bläschenwachstum; Rückgang des Juckreizes/Entzündungsschmerzes; Bläschen trocknete binnen weniger Stunden aus; sämtliche Symptome waren nach drei/vier Tagen verschwunden

Es konnte festgestellt werden, dass durch die Verabreichung der erfindungemäßen Zusammensetzung gemäß Beispiel 1 eine deutliche Verringerung der Dauer der Ausbrüche erzielt werden konnte. Die Dauer des vesikularen Stadiums verkürzte sich, die Läsionen heilten schneller ab und die Schmerzen, Juckreiz und Brennen wurden günstig beeinflusst. Gegenanzeigen oder Nebenwirkungen traten keine auf. Vergleicht man die Resultate bei frühem Therapiebeginn (Prodromal- oder Erythemstadium) mit denjenigen bei spätem Therapiebeginn (Pappel- und Bläschen-Stadium), so lässt sich daraus schließen, dass die Abheilung unabhängig vom Stadium zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beschleunigt wurde. Auch bei späten Applikationen in der Pappel- und Bläschenphase zeigte die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine signifikante Wirkung auf die Abheilungszeit der Läsionen. Die Beispiele zeigen also einen vom Behandlungsbeginn weitgehend unabhängigen therapeutischen Effekt.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung umfassend
   a) Polyacrylsäure und
   b) 2-Amino-2-methylpropanol
   als therapeutische Wirkstoffe zur Verwendung als Medikament.

2. Zusammensetzung umfassend
   a) Polyacrylsäure und
   b) 2-Amino-2-methylpropanol
   als therapeutische Wirkstoffe zur Verwendung bei der prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Herpes-Infektionen.

3. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die zu behandelnden Herpes-Infektion *Herpes simplex labialis* (Lippenherpes), *Gingivostomatitis herpetica* (Mundfäule) oder *Herpes simplex genitalis* (Genitalherpes) sind.

4. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die zu behandelnde Herpes-Infektion eine Infektion mit einem Virus ist, ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
   - Herpes-simplex-Virus Typ 1,
   - Herpes-simplex-Virus Typ 2 und
   - Varicella-Zoster-Virus (Herpes zoster).

5. Zusammensetzung zur Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung enthält:

a) 0,05-15 Gew.-%, vorzugsweise 0,1-5 Gew.-%, weiter vorzugsweise 0,5-2,5 Gew.-%, weiter vorzugsweise 0,75-1,25 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 Gew.-% Polyacrylsäure und
b) 0,05-15 Gew.-%, vorzugsweise 0,1-5 Gew.-%, weiter vorzugsweise 0,5-2,5 Gew.-%, weiter vorzugsweise 0,75-1,25 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 Gew.-% 2-Amino-2-methylpropanol.

6. Zusammensetzung zur Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, des weiteren umfassend ein oder mehrere pharmazeutische Hilfs- und/oder Zusatzstoffe, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, Füllstoffe, Geruchsstoffe und Stabilisatoren.

7. Zusammensetzung zur Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche umfassend
c) Ethanol,
d) Glycerin und
e) Wasser.

8. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung enthält:
c) 20-70 Gew.-%, vorzugsweise 30-60 Gew.-%, weiter vorzugsweise 40-50 Gew.-%, besonders bevorzugt 45 Gew.-% Ethanol,
d) 5-45 Gew.-%, vorzugsweise 15-35 Gew.-%, weiter vorzugsweise 20-30 Gew.-%, besonders bevorzugt 25 Gew.-% Glycerin und
e) 5-45 Gew.-%, vorzugsweise 15-35 Gew.-%, weiter vorzugsweise 20-30 Gew.-%, besonders bevorzugt 25 Gew.-% Wasser.

9. Zusammensetzung zur Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente c) zumindest teilweise mit einem Vergällungsmittel vergällt ist, wobei das Vergällungsmittel vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Propanon, Butanon, Denatoniumbenzoat, Minzöl, Petrolether, Toluol, Cyclohexan, Phthalsäurediethylester und Pyridin.

10. Zusammensetzung zur Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung zur topischen Verabreichung formuliert ist.

11. Zusammensetzung zur Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verabreichungsform ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tinktur, Gel, Paste, Lotion, Salbe, Creme oder Aerosol.

12. Zusammensetzung zur Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in wässriger Lösung einen pH-Wert von 7-9, vorzugsweise 7,5-8,5, weiter vorzugsweise 7,75-8,25, besonders bevorzugt 8 aufweist.

13. Zusammensetzung zur Verwendung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung als Einzel- oder Mehrfachdosis verpackt ist.

14. Therapeutische Wirkstoffkombination umfassend
    a) Polyacrylsäure und
    b) 2-Amino-2-methylpropanol
    zur Verwendung als Medikament, wobei die besagte Polyacrylsäure Bestandteil einer ersten Zusammensetzung ist und das besagte 2-Amino-2-methylpropanol Bestandteil einer zweiten Zusammensetzung ist und die erste und die zweite Zusammen-

setzung voneinander räumlich getrennt als eine Kollektion (kit-of-parts) vorliegen.

15. Therapeutische Wirkstoffkombination umfassend
a) Polyacrylsäure und
b) 2-Amino-2-methylpropanol
zur Verwendung bei der prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung von Herpes-Infektionen,
wobei die besagte Polyacrylsäure Bestandteil einer ersten Zusammensetzung ist und das besagte 2-Amino-2-methylpropanol Bestandteil einer zweiten Zusammensetzung ist und die erste und die zweite Zusammensetzung voneinander räumlich getrennt als eine Kollektion (kit-of-parts) vorliegen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/059813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/133 A61K31/78 A61K45/06 A61P31/22 A61P43/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/015628 A1 (SPIDERBIOTECH S R L [IT]; GIULIANI ANDREA [IT]; PIRRI GIOVANNA [IT]; P) 10 February 2011 (2011-02-10) claims 1, 6, 7, 15, 17, 18, 21	1-15
Y	US 2013/072575 A1 (CHIN JENNIFER K [US] ET AL) 21 March 2013 (2013-03-21) paragraph [0065]	1-15
A	WO 95/11663 A1 (NURTURE INC [US]) 4 May 1995 (1995-05-04) Appendix II; claim 1	1-15
A	WO 2012/004669 A1 (DEVIREX AG [CH]; VITINS PETER [CH]; LANGENAUER MARCEL [CH]; SCHERER PA) 12 January 2012 (2012-01-12) claim 1	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 July 2014	15/07/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baumgärtner, Heike

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; April 2005 (2005-04), OSTUNI P ET AL: "[Efficacy of Carbopol 974P (Siccafluid) in the treatment of severe to moderate keratoconjunctivitis sicca in patients with primary Sjögren's syndrome not responding to standard treatment with artificial tears].", XP002726362, Database accession no. NLM15983636 abstract & REUMATISMO 2005 APR-JUN, vol. 57, no. 2, April 2005 (2005-04), pages 119-124, ISSN: 0048-7449 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/059813

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011015628 A1	10-02-2011	AU 2010280682 A1	19-01-2012
		CA 2768748 A1	10-02-2011
		CN 102574893 A	11-07-2012
		EP 2462155 A1	13-06-2012
		JP 2013501030 A	10-01-2013
		US 2012121623 A1	17-05-2012
		WO 2011015628 A1	10-02-2011
US 2013072575 A1	21-03-2013	CA 2849078 A1	28-03-2013
		EP 2758033 A1	30-07-2014
		US 2013072575 A1	21-03-2013
		WO 2013043637 A1	28-03-2013
WO 9511663 A1	04-05-1995	AU 8092494 A	22-05-1995
		CA 2203916 A1	04-05-1995
		EP 0788345 A1	13-08-1997
		US 5622690 A	22-04-1997
		WO 9511663 A1	04-05-1995
WO 2012004669 A1	12-01-2012	AU 2011275458 A1	28-02-2013
		CA 2803228 A1	12-01-2012
		CN 103079574 A	01-05-2013
		DK 2563374 T3	20-01-2014
		EP 2563374 A1	06-03-2013
		ES 2442928 T3	14-02-2014
		HK 1180969 A1	21-03-2014
		HR P20140135 T1	28-03-2014
		JP 2013530208 A	25-07-2013
		KR 20130142992 A	30-12-2013
		PT 2563374 E	23-01-2014
		SG 186937 A1	28-02-2013
		SI 2563374 T1	31-01-2014
		US 2013090389 A1	11-04-2013
		WO 2012004669 A1	12-01-2012

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/059813

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/133 A61K31/78 A61K45/06 A61P31/22 A61P43/00
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A61P

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2011/015628 A1 (SPIDERBIOTECH S R L [IT]; GIULIANI ANDREA [IT]; PIRRI GIOVANNA [IT]; P) 10. Februar 2011 (2011-02-10) Ansprüche 1, 6, 7, 15, 17, 18, 21	1-15
Y	US 2013/072575 A1 (CHIN JENNIFER K [US] ET AL) 21. März 2013 (2013-03-21) Absatz [0065]	1-15
A	WO 95/11663 A1 (NURTURE INC [US]) 4. Mai 1995 (1995-05-04) Appendix II; Anspruch 1	1-15
A	WO 2012/004669 A1 (DEVIREX AG [CH]; VITINS PETER [CH]; LANGENAUER MARCEL [CH]; SCHERER PA) 12. Januar 2012 (2012-01-12) Anspruch 1	1-15

-/--

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

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

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Juli 2014	15/07/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baumgärtner, Heike

3

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; April 2005 (2005-04), OSTUNI P ET AL: "[Efficacy of Carbopol 974P (Siccafluid) in the treatment of severe to moderate keratoconjunctivitis sicca in patients with primary Sjögren's syndrome not responding to standard treatment with artificial tears].", XP002726362, Database accession no. NLM15983636 Zusammenfassung & REUMATISMO 2005 APR-JUN, Bd. 57, Nr. 2, April 2005 (2005-04), Seiten 119-124, ISSN: 0048-7449 -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/059813

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2011015628 A1	10-02-2011	AU 2010280682 A1	19-01-2012
		CA 2768748 A1	10-02-2011
		CN 102574893 A	11-07-2012
		EP 2462155 A1	13-06-2012
		JP 2013501030 A	10-01-2013
		US 2012121623 A1	17-05-2012
		WO 2011015628 A1	10-02-2011
US 2013072575 A1	21-03-2013	CA 2849078 A1	28-03-2013
		EP 2758033 A1	30-07-2014
		US 2013072575 A1	21-03-2013
		WO 2013043637 A1	28-03-2013
WO 9511663 A1	04-05-1995	AU 8092494 A	22-05-1995
		CA 2203916 A1	04-05-1995
		EP 0788345 A1	13-08-1997
		US 5622690 A	22-04-1997
		WO 9511663 A1	04-05-1995
WO 2012004669 A1	12-01-2012	AU 2011275458 A1	28-02-2013
		CA 2803228 A1	12-01-2012
		CN 103079574 A	01-05-2013
		DK 2563374 T3	20-01-2014
		EP 2563374 A1	06-03-2013
		ES 2442928 T3	14-02-2014
		HK 1180969 A1	21-03-2014
		HR P20140135 T1	28-03-2014
		JP 2013530208 A	25-07-2013
		KR 20130142992 A	30-12-2013
		PT 2563374 E	23-01-2014
		SG 186937 A1	28-02-2013
		SI 2563374 T1	31-01-2014
		US 2013090389 A1	11-04-2013
		WO 2012004669 A1	12-01-2012