



Industria y Comercio Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-34647

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Composición Farmacéutica de Liberación Prolongada de Hidralazina y su uso como apoyo para el tratamiento del cáncer

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE PSICOFARMA, S.A. DE C.V.

DOMICILIO Torralbo Guerra, C.P. Mexico

74. APODERADO Dilia Rodriguez O'Alamán

22. BOGOTÁ, D. C., Abril 9/2007

701

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capitulo I.		☐ Capitulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: PSICOFARMA, S.A. DE C.V. Dirección: Calzada de Tlalpan 4369, Col. Torielo Guerra, C.P. 14050 México Nacionalidad o domicilio: Torielo Guerra, C.P. México Lugar de constitución: México		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. ESTRADA FLORES, Luis; 2. DUEÑAS GONZÁLEZ, Alfonso; 3. BORBOLLA GARCÍA, Arturo; 4. SERNA MARTÍNEZ, Raúl; 4. RIVERA HERNÁNDEZ, Alfredo; 5. MOHAR BETANCOURT, Alejandro Dirección: Todos los anteriores, Calzada de Tlalpan 4369, Col. Torielo Guerra, C.P. 14050 México Nacionalidad o Domicilio: Todos los anteriores, Mexicanos		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/MX2004/000064 Fecha: Sept. 9, 2004 Publicación Internacional No. WO2006/028362 A1 Fecha: Marzo 16 de 2006			
6) Título (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE HIDRALAZINA Y SU USO COMO APOYO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER			
7) Clasificación Internacional: A 61K 9/22			
8) PRIORIDAD		33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☐ NO ☒			
		(31) Número de Solicitud	
9) Comprobante de pago N°.			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina			

P. 912

✓

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-034647- -00000-0000
Fec: 2007-04-09 16:25:02 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eva 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 30

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 18,719
FECHA : MARZO 5 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63066207	05/03/2007	6,048,000.00

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

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

CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

10)

ANEXOS

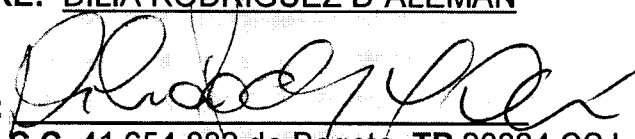
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante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

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

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

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
16 de Marzo de 2006 (16.03.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/028362 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: **A61K 9/22**

(74) Mandatario: **OCAMPO LÓPEZ, Efrén**; Calzada de
Tlalpan 4369, Col. Toriel Guerra, C.P. 14050 (MX).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2004/000064

(22) Fecha de presentación internacional:

9 de Septiembre de 2004 (09.09.2004)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
PSICOFARMA, S.A. DE C.V. [MX/MX]; Calzada de
Tlalpan 4369, Col. Toriel Guerra, C.P. 14050 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
ESTRADA FLORES, Luis [MX/MX]; Calzada de
Tlalpan 4369, Col. Toriel Guerra, C.P. 14050 (MX).
DUEÑAS GONZÁLEZ, Alfonso [MX/MX]; Calzada
de Tlalpan 4369, Col. Toriel Guerra, C.P. 14050 (MX).
BORBOLLA GARCÍA, Arturo [MX/MX]; Calzada de
Tlalpan 4369, Col. Toriel Guerra, C.P. 14050 (MX).
SERNA MARTÍNEZ, Raúl [MX/MX]; Calzada de
Tlalpan 4369, Col. Toriel Guerra, C.P. 14050 (MX).
RIVERA HERNÁNDEZ, Alfredo [MX/MX]; Calzada de
Tlalpan 4369, Col. Toriel Guerra, C.P. 14050 (MX). **MO-
HAR BETANCOURT, Alejandro** [MX/MX]; Calzada de
Tlalpan 4369, Col. Toriel Guerra, C.P. 14050 (MX).

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE SUSTAINED RELEASE OF HYDRALAZINE AND USE
THEREOF AS A SUPPORT FOR CANCER TREATMENT**

(54) Título: **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE HIDRALAZINA Y SU USO COMO
APOYO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

(57) Abstract: The invention relates to a sustained release form of hydralazine for use in cancer therapy. Said sustained release form
of hydralazine can be used to obtain a constant concentration of the active principle in the blood, thereby enabling the demethylating
effect of the hydralazine without producing the hypotensive action thereof, such that the inventive composition can be used in cancer
therapy.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una forma de liberación prolongada de hidralazina para utilizarse en la terapia
contra el cáncer. Esta forma de liberación prolongada de hidralazina permite que se alcance en sangre una concentración constante
del principio activo que permite que se presente el efecto desmetilante de la hidralazina sin que aparezca su acción hipotensora, lo
que permite su uso en la terapia contra el cáncer.

WO 2006/028362 A1

Composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina y su uso como apoyo para el tratamiento del cáncer

Descripción de la Invención

5

Campo Técnico de la Invención

La presente invención se relaciona con el campo de los productos farmacéuticos, particularmente se refiere a una forma farmacéutica de liberación prolongada a base de hidralazina, la cual es útil como reactivador de genes supresores que se encuentran metilados y no expresados durante el desarrollo de enfermedades malignas como el

10 metilados y no expresados durante el desarrollo de enfermedades malignas como el cáncer. Por tal razón, pueden ser utilizados como apoyo a las terapias contra el cáncer.

Antecedentes de la Invención

La hidralazina ha demostrado a escala experimental el efecto desmetilante sobre

15 diversos genes supresores descartando que sea específico para un gen. Este efecto es confirmado *in vitro* e *in vivo* en su capacidad desmetilante y reactivadora de genes supresores.

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas que contienen uno o más principios activos generalmente acompañados por excipientes apropiados y se

20 administran por diferentes vías. Se preparan mediante la aplicación de altas presiones sobre polvos o granulados, empleando equipos mecánicos provistos de matrices y punzones apropiados. En la formulación de comprimidos generalmente se emplean como excipientes diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes. También pueden estar presentes colorantes y saborizantes. Se emplean tres métodos generales de elaboración:

25 granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

Los comprimidos pueden recubrirse para proteger sus componentes de los efectos del aire, la humedad o la luz, enmascarar sabores u olores desagradables, mejorar la apariencia y controlar el sitio de liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal.

30 Comprimidos con cubiertas simples - En algunos casos, los comprimidos se recubren con azúcar (grageas) que se aplica por medio de suspensiones acuosas. Los comprimidos recubiertos luego son pulidos mediante la aplicación de soluciones diluidas de cera en solventes como cloroformo o mezclas de polvos. Los revestimientos que

constan de sustancias como goma laca o acetofalato de celulosa a menudo se aplican con solventes no acuosos antes de la aplicación de la cubierta azucarada.

Comprimidos, con cubierta entérica - Cuando el principio activo puede destruirse o inactivarse por el jugo gástrico o cuando puede irritar la mucosa gástrica, se indica el empleo de los revestimientos entéricos. Estos revestimientos están destinados a retardar la liberación del principio activo hasta que el comprimido haya pasado a través del estómago. En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Séptima Edición, se emplea el término liberación retardada y las monografías correspondientes incluyen ensayos y especificaciones para la liberación del principio activo.

10 Comprimidos de liberación prolongada - Se formulan de tal manera que la liberación del principio activo se produzca durante un período prolongado de tiempo después de la administración. Las expresiones como liberación extendida, acción prolongada, acción repetida y liberación sostenida también se emplean para describir tales formas farmacéuticas. Sin embargo, el término liberación prolongada se emplea 15 para los fines farmacopeicos y los requisitos para la liberación.

Formas Orales de Liberación Prolongada Cuando se administra en dosis múltiple un medicamento por vía oral mediante una forma convencional (tableta, gragea, cápsula) y se analiza la curva de concentración plasmática en función del tiempo, se observa una gráfica típica según la cual los niveles plasmáticos terapéuticamente activos sólo se 20 alcanzan durante un tiempo relativamente corto. Caso 1: Es la situación ideal. La concentración plasmática del fármaco está continuamente dentro del nivel terapéutico (margen de seguridad o índice terapéutico). Caso 2: Los máximos de esta curva alcanzan el nivel tóxico ($CMT=20 \text{ mg/mL}$), con la posible aparición de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y signos de intoxicación. Caso 3: La concentración plasmática 25 mínima de ($CME=10 \text{ mg/mL}$) se encuentra dentro del nivel de ineficacia.

Con el objeto de evitar la aparición de estos inconvenientes, y al mismo tiempo alcanzar los tres objetivos básicos mencionados anteriormente, la investigación farmacéutica actual tiende a conseguir formas orales sólidas de dosificación que liberen el principio activo, no de forma brusca como las formas convencionales, sino de una 30 forma modificada y debidamente controlada. Estas formas se pueden agrupar en las siguientes categorías:

Formas de liberación retardada: El principio activo es liberado globalmente, pero no inmediatamente después de su administración, sino al cabo de un cierto tiempo (2-4

horas). El objetivo es evitar la acción de las secreciones gástricas, de modo que el medicamento se ponga en contacto con los fluidos orgánicos sólo cuando la forma oral administrada haya alcanzado el tracto intestinal.

Estas formas corresponden a las clásicas formas orales con recubrimiento entérico, insoluble en el medio ácido gástrico, pero soluble en el medio neutro o ligeramente alcalino del tracto intestinal y que se preparan por recubrimiento (lacado o barnizado) de los comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina, con una fina capa de producto con las características de solubilidad mencionadas anteriormente.

Formas de liberación prolongada: Son aquellas en las que después de una liberación inicial de una cierta proporción del principio activo, la liberación de éste continua durante un cierto tiempo (por lo menos 6-8 horas), de tal forma que asegura niveles plasmáticos terapéuticos durante este lapso. Con este tipo de sistemas de liberación aun sin modificar la dosis, o con un intervalo algo más espaciado (por ejemplo cada 8-12 horas), se consiguen niveles terapéuticos no fluctuantes, constantemente dentro del rango terapéutico.

Formas de liberación sostenida: En estos sistemas hay una liberación inicial parcial del principio activo para luego continuar su liberación de forma uniforme y constante, lo que asegura niveles plasmáticos terapéuticamente activos durante un período de tiempo relativamente largo (12-24 horas). Con este tipo de medicación oral se consiguen niveles terapéuticos continuos, siempre dentro del margen de seguridad, durante plazos lo suficientemente prolongados como para permitir una pauta posológica muy simplificada a base de una toma diaria, como en el sistema OROS o PUSH-PULL.

Como es obvio en una forma de administración oral, el tiempo máximo de liberación sostenida del medicamento viene limitado por el tiempo que puede durar el tránsito de aquella forma por el tracto intestinal del paciente (24-48 horas). En muchas ocasiones es difícil diferenciar en formas farmacéuticas orales, entre formas de liberación prolongada y formas de liberación sostenida. Por ello, actualmente se tiende más a considerar ambos sistemas como formas de liberación continuada, reservando el término liberación sostenida para otras formas farmacéuticas (especialmente depósitos inyectables o implantes subcutáneos) que permiten, con una sola aplicación del medicamento, una acción terapéutica sostenida durante períodos de tiempo muy largos (meses e incluso años). No obstante, como entre las formas orales de liberación prolongada y de liberación sostenida suele variar profundamente el mecanismo aplicado para la consecución del

efecto retardante (es decir, el mecanismo por el cual el principio activo es liberado lenta y gradualmente), se ha preferido mantener esa distinción, aunque la diferencia de resultados obtenidos con ambas formas de liberación (prolongada y sostenida) sea en algunas ocasiones más teórico que real.

5 En lo que respecta a formas de liberación prolongada de hidralazina la patente US 4,606,909 refiere formulaciones farmacéuticas a base de pellets homogéneos que al final son recubiertos con un polímero que controla la velocidad de liberación. Sin embargo, lo mostrado en la descripción de este documento se puede apreciar que se trata de una forma química de liberación retardada, ya que se retarda la aparición del pico de concentración
10 máxima. Para esto hay que considerar que todo el fármaco se libera cuando en el intestino se alcanza la erosión total del recubrimiento, en aproximadamente un pH de 6.5. Las formulaciones desarrolladas por los métodos de esta patente solamente son aptas para llenarse en cápsulas, ya que es fundamental que los pellets se mantengan libres e independientes unos de otros. Este tipo de formulación tiende a ser útil como un método
15 de liberación retardada mas no de liberación controlada.

Existen otros métodos de preparar y diseñar fórmulas de liberación prolongada, como es el caso de la patente US 4,952,402, la cual proporciona un tipo de micropartículas o farmasomas de un tamaño de partícula extremadamente pequeño.

No obstante a que en el estado de la técnica existen varios métodos para preparar
20 formulaciones de liberación prolongada, cada una de ellas son aptas para diferentes y específicos tipos de medicamentos. Ninguno de tales métodos conocidos en el estado de la técnica permite aplicarse para obtener una composición farmacéutica realmente útil y efectiva de hidralazina para ser administrada en diferentes tipos de padecimientos, entre los cuales se puede mencionar al cáncer.

25 Por lo tanto, uno de los objetos de la presente invención es proporcionar una formulación farmacéutica a base de tabletas formadas por una matriz de polímero, activo y excipientes.

Otro de los objetos de la presente invención es proporcionar un sistema de liberación prolongada de un fármaco que libere el principio activo a la velocidad
30 necesaria para alcanzar y mantener una concentración constante de dicho principio activo en la sangre.

Aún otro de los objetivos mas de la presente invención es proporcionar un sistema de liberación prolongada de un principio activo como es el caso de la hidralazina, cuya

liberación sea equivalente a una concentración análoga a una infusión intravenosa continua donde la hidralazina es administrada al paciente a una velocidad constante e igual a la velocidad de eliminación.

Otro de los objetos adicionales de la presente invención, es proporcionar un sistema de liberación prolongada a base de hidralazina, cuya velocidad de liberación sea independiente de la cantidad de hidralazina que permanece dentro de la forma de dosificación, siendo además dicha velocidad de liberación constante sobre un período determinado.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un sistema de liberación prolongada a base de una composición farmacéutica de hidralazina tal que tenga un nivel terapéutico rápidamente y a una concentración sostenida y uniforme para un período de tiempo dado, la forma de dosificación generalmente consiste en dos partes: una dosis inicial que libera al fármaco de manera inmediata y una dosis de mantenimiento responsable de la liberación prolongada adecuada para el tratamiento del cáncer.

15 Breve descripción de los dibujos

La gráfica de la Figura 1 muestra el perfil de liberación típico (cantidad de fármaco liberado [Q] contra tiempo) obtenido de una de las composiciones que se amparan en la presente invención.

La gráfica de la Figura 2 muestra una transformación matemática del perfil de liberación típico mostrado en la Figura 1.

La gráfica de la Figura 3 muestra otro de los perfiles de liberación típico (cantidad de fármaco liberado [Q] contra tiempo) obtenido de una de las composiciones de conformidad con la presente invención.

La gráfica de la Figura 4 muestra una transformación matemática del perfil de liberación típico mostrado en la Figura 3.

Descripción detallada de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación prolongada a base de hidralazina. De conformidad con la presente invención, se pretende obtener una composición farmacéutica tal que se tenga un nivel terapéutico rápidamente y a una concentración sostenida y uniforme para un período de tiempo dado, la forma de dosificación generalmente consiste en dos partes: una dosis inicial que libera a la hidralazina de manera inmediata y una dosis de mantenimiento responsable de la

liberación prolongada de la hidralazina en proporciones tales que permiten ser útil para el tratamiento del cáncer.

Considerando lo anterior, la presente invención se basa en el reconocimiento de los parámetros farmacocinéticos de hidralazina reportados en la literatura. Basados en los 5 resultados de Dueñas y colaboradores (*Reactivation of tumor suppressor genes by the cardiovascular drugs hydralazine and procainamide and their potential use in cancer therapy; in Clinical Research Vol. 9, 1596 – 1603, May 2003*) se requieren convenientemente velocidades de liberación cercanas a 7.58 mg/hr durante 24 horas para ser susceptible de usarse en los tratamientos reportados manteniendo el efecto 10 desmetilante deseado y evitando el efecto hipotensor.

La composición farmacéutica objeto de la presente invención está conformada de la siguiente manera: del 10 al 70% de clorhidrato de hidralazina como principio activo; de 3 a 50% de un polímero limitante de la velocidad de liberación a base de algunos siguientes compuestos o una combinación de ellos: etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, 15 hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, derivados del ácido metacrílico o carbómero, entre otros; de 15 a 40% de un agente diluyente a base de almidón, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio monobásico o dicálcico, alcoholes derivados de carbohidratos como sorbitol o manitol o mezclas de todos los anteriores; del 5 al 20% de un polímero hidrofílico moderador de la velocidad de liberación a base de almidón y sus 20 derivados, derivados alquilados de celulosa como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbómero, gomas naturales como goma acacia o xantana, polivinilpirrolidona, carragenina o mezclas de algunos de todos los anteriores; entre 0.1 al 2% de un agente lubricante como lo puede ser algún tipo de estearato metálico tal como de magnesio, ácidos grasos de cadena larga tales como esteárico, palmítico y oleico entre otros, o una 25 mezcla de algunos de los anteriores; y en casos deseados un solvente para granulación a base de agua, alcoholes orgánicos de cadena corta, glicoles y trioles entre otros.

De conformidad con lo mostrado en las gráficas de las Figuras que se acompañan a la presente descripción, se proporcionan resultados de diferentes composiciones farmacéuticas de liberación prolongada preparadas conforme a lo descrito en la presente 30 invención, las cuales consideran algunas de las aproximaciones más cercanas al perfil de disolución ideal de la hidralazina como principio activo.

Ejemplo 1:

De conformidad con la presente invención, se preparó una composición de liberación prolongada de hidralazina con las siguientes proporciones:

5	Hidroxipropilmetilcelulosa 2208 USP	del 42 al 44%
	Celulosa microcristalina PH 200=	del 25 al 28%
	Hidralazina	del 16 al 20%
	Almidón Pregel	10.00%
	Mg Estearato	del 0.1 al 2%

10

Los resultados del comportamiento de esta composición se muestran en la gráfica de la Figura 1 que muestra el perfil de liberación típico (cantidad de fármaco liberado [Q] contra tiempo) obtenido de uno de los ejemplos de composiciones, de conformidad con la presente invención, y que muestran una velocidad de liberación constante del fármaco de 15 10.823 mg/h durante un tiempo cercano a las 20-22 horas, y después una disminución de esa velocidad de liberación hasta las 24 horas.

Esto se puede apreciar en la gráfica de la Figura 2 que muestra una transformación matemática del perfil de liberación típico de la composición preparada conforme a la presente invención que se refiere en la Figura 1, de acuerdo a la Teoría de Liberación por 20 Matrices de T. Higuchi, conforme a lo descrito en *Mechanism of Sustained-action Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices. Higuchi T. J Pharm Sci. 1963 Dec; 52:1145-9*) que predice una relación lineal entre la cantidad liberada de fármaco, Q, y la raíz cuadrada del tiempo, $t^{1/2}$, observándose en este caso específico que esta relación lineal se conserva hasta casi las 22 horas.

25 Ejemplo 2:

De conformidad con la presente invención, se preparó una composición de liberación prolongada de hidralazina con las siguientes proporciones:

	Hidroxipropilmetilcelulosa 2208 USP	del 44 al 46%
30	Celulosa Microcristalina PH 200	del 27 al 29%
	Hidralazina	del 16 al 20%
	Almidón Pregel	10.00%
	Mg Estearato	del 0.1 al 2%

Los resultados del comportamiento de esta composición se muestran en la gráfica de la Figura 3 en el que se muestra el otro perfil de liberación típico (cantidad de fármaco liberado [Q] contra tiempo) obtenido de uno mas de los ejemplos de las composiciones 5 conforme a la presente invención, y que muestran una velocidad de liberación constante del fármaco de 10.323 mg/h durante un tiempo cercano a las 20-22 horas, y después una disminución de esa velocidad de liberación hasta las 24 horas.

Asimismo, la gráfica de la Figura 4 muestra también una transformación matemática del perfil de liberación típico de la composición preparada conforme a la 10 presente invención que se refiere en la Figura 3, de acuerdo a la Teoría de Liberación por Matrices de T. Higuchi, que predice una relación lineal entre la cantidad liberada de fármaco, Q, y la raíz cuadrada del tiempo, $t^{1/2}$, observándose en este caso específico que esta relación lineal se conserva hasta casi las 22 horas.

La constante de liberación ideal demostrada es, como ya se ha mencionado, 15 cercana a 7.5 mg/h, siendo las velocidades mostradas en estos ejemplos de composiciones farmacéuticas de la presente invención, constantes de liberación de 10 mg/h.

Pruebas de Biodisponibilidad Oral y Efecto Farmodinámico

Con el propósito de determinar las cualidades de biodisponibilidad de la composición objeto de la presente invención, se llevó a cabo un estudio clínico en voluntarios sanos 20 para determinar la biodisponibilidad oral y el efecto farmacodinámico de dosis única de la composición de hidralazina en tabletas de liberación prolongada preparada bajo la composición objeto de la presente invención, los objetivos de este estudio fueron determinar la biodisponibilidad de la composición de hidralazina liberación prolongada de la presente invención en voluntarios sanos en esquema de dosis única; caracterizar los 25 cambios hemodinámicos inducidos por la composición de hidralazina de liberación prolongada de la presente invención, administrada en dosis única en voluntarios sanos; comparar el comportamiento farmacocinético de la composición de hidralazina de liberación prolongada de la presente invención en voluntarios sanos y establecer las diferencias entre poblaciones con fenotipo de acetilador lento o rápido. Para lo anterior, 30 se preparó una composición de hidralazina de liberación prolongada conforme a la presente invención en forma de una tableta de 182 mg.

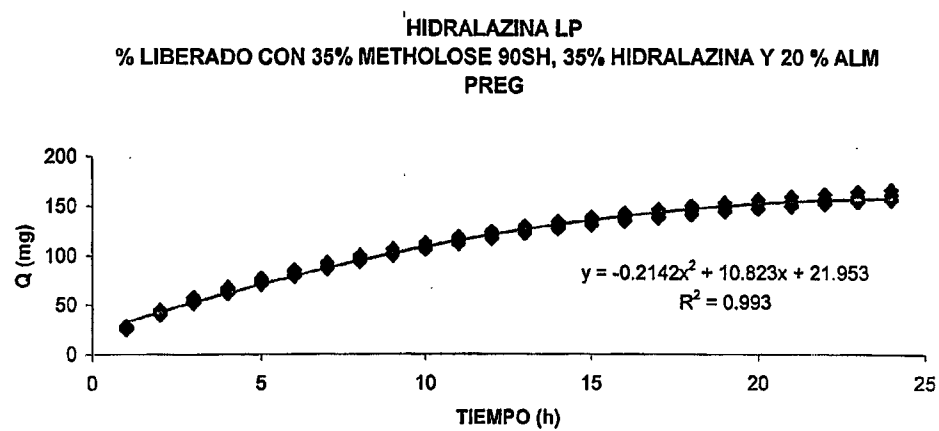
Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, caracterizada porque comprende: del 10 al 70% de clorhidrato de hidralazina como principio activo; de 3 a 50% de un polímero limitante de la velocidad de liberación de dicho principio activo; de 15 a 40% de un agente diluyente; del 5 al 20% de un polímero hidrofílico moderador de la velocidad de liberación; y entre 0.1 al 2% de un agente lubricante.
2. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero limitante de la velocidad de liberación comprenden uno o varios de los siguientes compuestos: Etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, derivados del ácido metacrílico o carbómero, entre otros.
3. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque; como agente diluyente se usa almidón, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio monobásico o dicálcico, alcoholes derivados de carbohidratos como sorbitol o manitol o mezclas de todos los anteriores.
4. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero hidrofílico moderador de la velocidad de liberación es a base de almidón y sus derivados, derivados alquilados de celulosa como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbómero, gomas naturales como goma acacia o xantana, polivinilpirrolidona, carragenina o mezclas de algunos de todos los anteriores.
5. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque como agente lubricante se usa algún tipo de estearato metálico tal como estearato de magnesio, ácidos grasos de cadena larga tales como esteárico, palmítico y oleico entre otros, o una mezcla de algunos de los anteriores.
6. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque; incorpora un solvente para granulación a base de agua, alcoholes orgánicos de cadena corta, glicoles y trioles entre otros.

7. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque es usada para tratamientos del cáncer a velocidades de liberación hasta de 7.58 mg/hr durante 24 horas

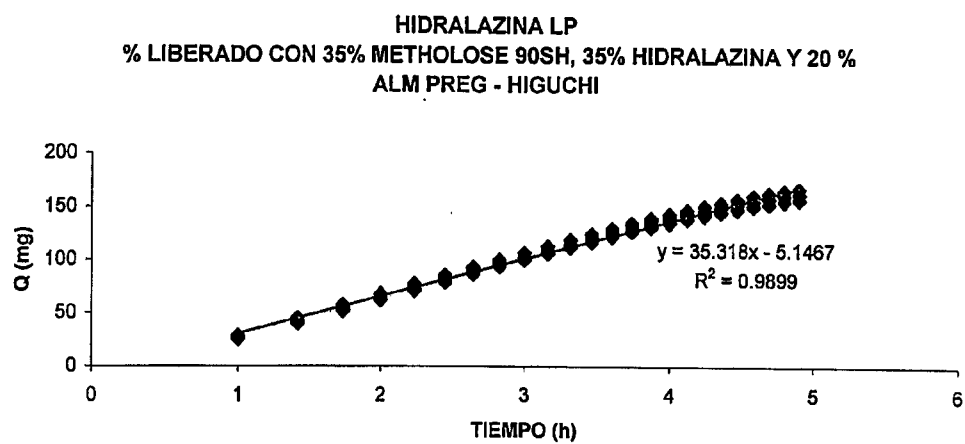
1/4

FIGURA 1



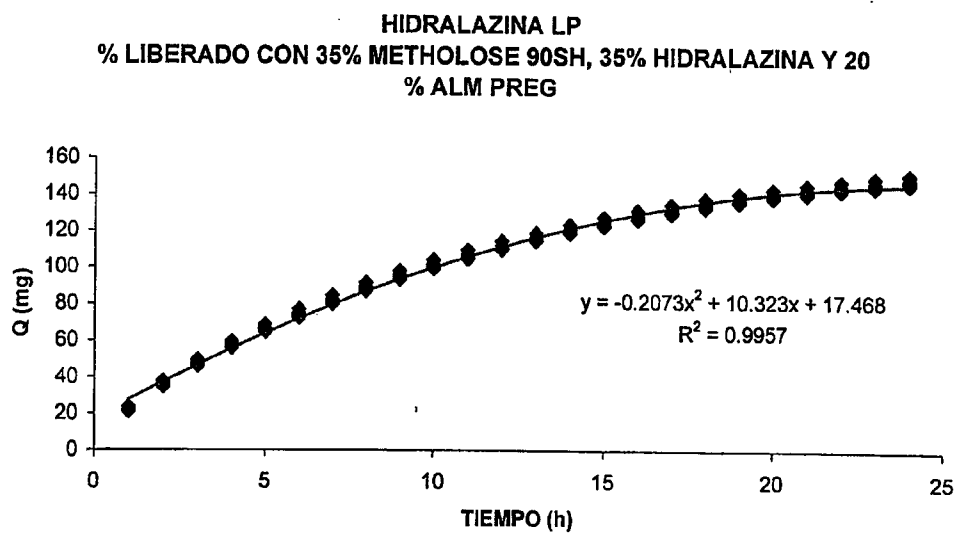
2/4

FIGURA 2



3/4

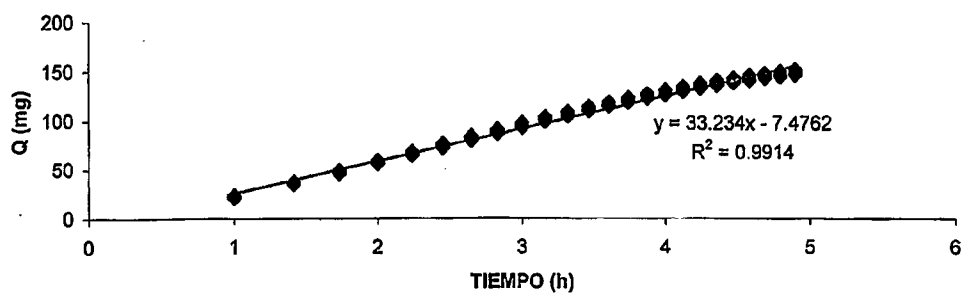
FIGURA 3



4/4

FIGURA 4

HIDRALAZINA LP
% LIBERADO CON 35% METHOLOSE 90SH, 35% HIDRALAZINA Y 20 % ALM
PREG - HIGUCHI



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX04/00064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 9/22
US CL : 424/468, 470

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)
U.S. : 424/468, 470

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)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4,521,402 (Dunn) 04 June 1985 (04.06.1985), see column 3, lines 7-56, examples 3 and 4, claim 1.	1-5

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent 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

14 March 2005 (14.03.2005)

Date of mailing of the international search report

28 MAR 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

James M. Spear

Telephone No. 866 217 9197

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX04/00064

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 6 and 7 are improper multiple dependent claims and fail to comply with PCT rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 6 and 7
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX04/00064

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

WEST: search terms: hydralazine sustained release or controlled release or delayed release, hydralazine and hydrophilic polymer, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methacrylic acid, carbomer, carbopol, methylcellulose, carboxymethylcellulose, xanthan, acacia, polyvinylpyrrolidone, carrageenan, magnesium stearate, palmitic acid, stearic acid, oleic acid

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX04/00064

A. CLASIFICACION DE LA INVENCIÓN

CIP (7) : A61K 9/22
US CL : 424/468, 470

Según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la clasificación nacional y la IPC

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

U.S. : 424/468, 470

Otra documentación consultada además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando sea adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
X	US 4,521,402 (Dunn) 04 June 1985 (04.06.1985), ver columna 3, líneas 7-56, ejemplos 3 y 4, reivindicación 1.	1-5

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales.

☐ Véase el Anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica que no se considera como particularmente pertinente

"E" documento anterior, publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma

"L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención

"X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente

"Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

14 Marzo 2005 (14.03.05)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

28 Marzo 2005 (28.03.05)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.

Funcionario autorizado

Facsímil N°

Teléfono N°

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX04/00064

Recuadro I Observaciones cuando no han podido efectuarse búsquedas sobre ciertas reivindicaciones (continuación del punto 1 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha establecido respecto de ciertas reivindicaciones, en virtud del Artículo 17.2)a), por las razones siguientes:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
debido a que se refieren a objetos para los que no se ha solicitado a esta Administración su búsqueda, concretamente:
2. ☒ Reivindicaciones Nos.:
debido a que se refieren a partes de la solicitud internacional que no cumplen con las exigencias prescritas, de forma que no puede realizarse una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☒ Reivindicaciones Nos.: 6 y 7
debido a que son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con la segunda y tercera frases de la Regla 6.4.a).

Recuadro II Observaciones cuando falta la unidad de la invención (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha encontrado invenciones múltiples en esta solicitud internacional, como se indica a continuación:

1. ☐ Debido a que todas las tasas adicionales de búsqueda exigidas fueron pagadas en su momento por el solicitante, este informe de búsqueda internacional abarca todas las reivindicaciones para las que puede efectuarse la búsqueda.
2. ☐ Debido a que puede efectuarse la búsqueda respecto de todas las reivindicaciones susceptibles de búsqueda sin esfuerzo que justifique una tasa adicional, esta Administración no invita a pagar ninguna tasa adicional.
3. ☐ Debido a que sólo algunas de las tasas adicionales de búsqueda requeridas fueron pagadas en su momento por el solicitante, este informe de búsqueda internacional abarca únicamente las reivindicaciones para las que fueron pagadas las tasas, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó en su momento las tasas adicionales de búsqueda requeridas. En consecuencia, este informe de búsqueda internacional se restringe a la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones; abarca las reivindicaciones Nos.:

Observación sobre protesta ☐ Las tasas de búsqueda adicional fueron acompañadas por protesta del solicitante.
☐ Ninguna protesta acompañó al pago de las tasas de búsqueda adicional.

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX04/00064

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

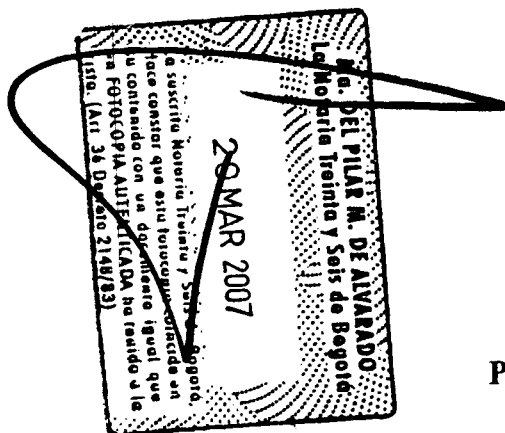
WEST: search terms: hydralazine sustained release or controlled release or delayed release, hydralazine and hydrophilic polymer, ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methacrylic acid, carbomer, carbopol, methylcellulose, carboxymethylcellulose, xanthan, acacia, polyvinylpyrrolidone, carrageenan, magnesium stearate, palmitic acid, stearic acid, oleic acid

Lic. V. José Gutiérrez Valdez
Notario Público No. 202 del D.F.

Año 2007
Pág. 48690
Vol. 271
Núm. 11,746

ES SEGUNDO **TESTIMONIO** DE LA ESCRITURA QUE CONTIENE:

EL PODER ESPECIAL que otorga "PSICOFARMA", S.A. DE C.V. en favor de las señoritas DELIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN y — CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ.

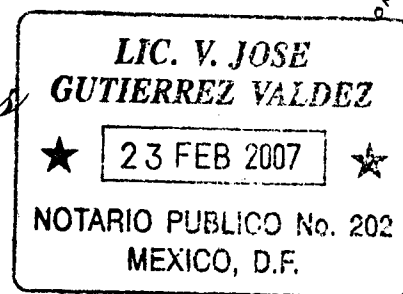


Patricio Sanz # 1020, Col. Del Valle
Entre San Borja y Eje 6 Sur,
Deleg. Benito Juárez
Tels: 5523-8650 5523-2636
5669-0543 5682-9351
C.P. 03100 México, D.F.

Email: not-202-df@mail.internet.com.mx



Lic. V. José Gutiérrez Valdes
NOTARIO PUBLICO NUM. 202
MEXICO, D. F.



-- ESCRITURA NUMERO ONCE MIL SETECIENTOS CUARENTA Y SEIS.
-- LIBRO NUMERO DOSCIENTOS SETENTA Y UNO.
-- FOLIO NUMERO CUARENTA Y OCHO MIL SEISCIENTOS NOVENTA.
-- EN LA CIUDAD DE MEXICO, DISTRITO FEDERAL, el día veintiuno de febrero del año dos mil siete, YO, el Licenciado VICTORIANO JOSE GUTIERREZ VALDES, Notario Público, titular de la Notaría número Doscientos Dos del Distrito Federal, hago constar:-----

-- EL PODER ESPECIAL, que otorga la sociedad denominada "PSICOFARMA", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, representada en este acto por el señor EFREN OCAMPO LOPEZ, en favor de las señoritas DELIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN con Cédula de Ciudadanía número cuarenta y uno punto seiscientos cincuenta y cuatro punto ochocientos ochenta y dos de Bogotá, Colombia y tp veinte mil ochocientos veinticuatro y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ con Cédula de Ciudadanía número cuarenta punto cero diecisiete punto trescientos setenta y cuatro de Tunja, Colombia y tp treinta y seis mil cuatrocientos cuarenta y ocho, de conformidad con la siguiente: -----

-----PROTESTA DE LEY-----

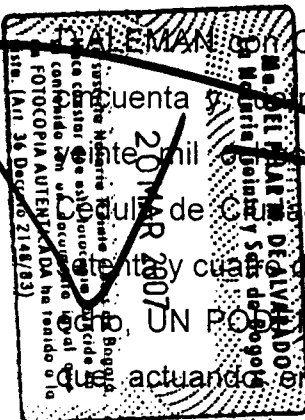
-- Para los efectos de las declaraciones que el compareciente hará en este acto, procedí a protestarlo para que se condujera con verdad, lo apercibí de las penas en que incurren quienes declaran falsamente y lo enteré del contenido de los artículos ciento sesenta y cinco de la ley del Notariado en vigor y trescientos once y trescientos treinta y nueve del Código Penal en vigor, ambos para el Distrito Federal.-----

-----CLAU S U L A-----

-- PRIMERA.- La sociedad denominada "PSICOFARMA", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, representada como ha quedado indicado en el proemio de esta escritura, confiere a favor de las señoritas DELIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN con Cédula de Ciudadanía número cuarenta y uno punto seiscientos cincuenta y cuatro punto ochocientos ochenta y dos de Bogotá, Colombia y tp veinte mil ochocientos veinticuatro y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ con Cédula de Ciudadanía número cuarenta punto cero diecisiete punto trescientos setenta y cuatro de Tunja, Colombia y tp treinta y seis mil cuatrocientos cuarenta y ocho, UN PODER ESPECIAL, pero tan amplio como en derecho proceda, para que actuando en su orden en nombre de la otorgante la representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden

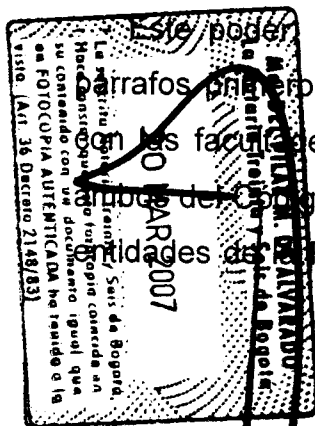


COTEJADO
NOTARIA 202



Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos: -----

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



Este poder dentro de su especialidad, se confiere en los términos de los artículos primero y segundo del artículo dos mil quinientos cincuenta y cuatro, y con las facultades precisadas en el artículo dos mil quinientos ochenta y siete, del Código Civil vigente para el Distrito Federal, y sus concordantes en las entidades de la República Mexicana, en donde se ejercite el presente poder; Así



Lic. V. José Gutiérrez Valdez

NOTARIO PUBLICO NUM. 202
MEXICO, D. F.

LIC. V. JOSE
GUTIERREZ VALDEZ



23 FEB 2007



NOTARIO PUBLICO No. 202
MEXICO, D.F.

3

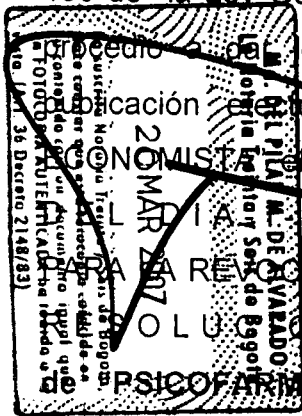
como en términos del artículo noveno de la Ley General de Títulos y Operaciones de Crédito. -----

- - Las apoderadas designadas no podrá hacer cesión de bienes. -----

-----PERSONALIDAD-----

- - El señor EFREN OCAMPO LOPEZ, acredita su personalidad y la legal existencia de su representada "PSICOFARMA", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, con la escritura número doce mil doscientos setenta y cuatro, de fecha veintiuno de diciembre del dos mil, ante el Licenciado José Eugenio Castañeda Escobedo, titular de la Notaria número doscientos once del Distrito Federal, inscrita en el Registro Público de Comercio del Distrito Federal, en el folio mercantil número dieciocho mil ciento treinta, por la que se hizo constar la protocolización del acta de la asamblea general ordinaria de accionistas de la sociedad denominada "PSICOFARMA", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, celebrada con fecha treinta y uno de octubre del dos mil, en la cual, entre otros puntos se acuerda el otorgamiento de diversos poderes. De dicha escritura copio, en lo conducente, lo que sigue: -----

"...ACTA QUE SE PROTOCOLIZA.- El mismo compareciente me exhibe el Libro de Actas de la sociedad, actualmente en uso, en el que a fojas de la cincuenta y nueve a la sesenta y siete, obra el acta de la Asamblea General Ordinaria de Accionistas de la sociedad denominada "PSICOFARMA", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, celebrada con fecha treinta y uno de octubre del dos mil...y a continuación transcribo....El Presidente de la Asamblea, con base en la certificación del Secretario y Escrutador, así como de la lista de asistencia que antecede, declaró legalmente instalada la Asamblea y válidos en consecuencia los acuerdos que de ellas emanen, ajustándose a lo dispuesto por los artículos 189 y 190 de la Ley General de Sociedades Mercantiles....Acto seguido, el Secretario



procedió a dar lectura al siguiente Orden del Día, de conformidad con la publicación en el diario de amplia circulación denominado "EL ECONOMISTA" del día 13 de los presentes mes y año, a fojas 43...O R D E N
EL DIA DE PROPOSICION, DISCUSION Y, EN SU CASO, APROBACION
PARA LA REVOCACION Y OTORAMIENTO DE PODERES....PRIMER PUNTO.-
O L U G O N E S...."SEGUNDA. Se otorga en este acto poder general
de "PSICOFARMA", S. A. DE C. V., a favor del señor Licenciado Efrén

Ocampo López para que lo ejercite en lo individual y con las siguientes facultades: -----



COTIZADO
NOTARIA 202

- - 2. Poder General para Actos de Administración, en los términos del segundo párrafo del artículo 2554 del Código Civil para el Distrito Federal en materia común, y para toda la República en materia federal y sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la República Mexicana. -----

trabajo y servicios
trabajo; para
Gales y federales
de los
presentación



Lic. V. José Gutiérrez Valdes

NOTARIO PUBLICO NUM. 202
MEXICO, D. F.

LIC. V. JOSE
GUTIERREZ VALDEZ



23 FEB 2007



NOTARIO PUBLICO No. 202
MEXICO, D.F.

5

la capacidad en juicio o fuera de ellos, en los términos del artículo 692, fracciones II y III de la citada ley: para comparecer al desahogo de la prueba confesional, en los términos de los artículo 787 y 788 de la Ley mencionada, con facultades para absolver y articular posiciones y desahogar la prueba confesional en todas sus partes; para señalar domicilios convencionales para recibir notificaciones, en los términos del artículo 876 de la ley indicada; para comparecer con la representación legal bastante y suficiente, para acudir a la audiencia a que se refiere el artículo 873 de la citada ley, en su fase de conciliación, demanda y excepciones y de ofrecimiento y admisión de pruebas, en los términos de los artículos 875, 876 fracciones I y IV, 877, 878. 879 y 880 de la ley antes indicada; para acudir a la audiencia de desahogo de pruebas, en los términos de los artículos 873 y 874 de la Ley Federal del Trabajo; para proponer arreglos conciliatorios, celebrar transacciones, tomar toda clase de decisiones, negociar y suscribir convenios laborales; para actuar como representante de la empresa en calidad de administrador, respecto y para toda clase de juicios o procedimientos de trabajo que se tramiten ante cualesquiera autoridades; para celebrar contratos de trabajo y rescindirlos y, para tales efectos, el mandatario gozará de todas las facultades de un mandatario general para Pleitos y Cobranzas y Actos de Administración, en la forma que ha quedado descrita. -----

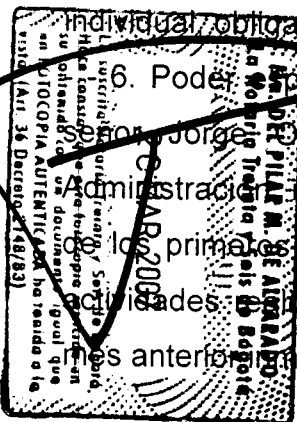
-- 4. Poder General para Actos de Dominio, en los términos del tercer párrafo del artículo 2554 del Código Civil para el Distrito Federal en materia común, y para toda la República en materia federal y sus correlativos de los Códigos Civiles de los Estados de la República Mexicana. -----

-- 5. Poder General para Otorgar y Suscribir Títulos y Operaciones de Crédito, en los términos de lo estatuido por el Artículo 9 de la Ley General de Títulos y Operaciones de Crédito, donde el apoderado podrá emitir, otorgar, suscribir, endosar, avalar y en cualquier forma negociar con títulos de crédito en forma individual obligando cambiariamente a la sociedad. -----

6. Poder Especial limitado a que el mandatario solicite y se encargue que el Sr. Jorge Octavio Ocampo López, le envíe a éste o al Consejo de Administración un reporte mensual dirigido a "Psicofarma", S. A. DE C. V. dentro de los primeros veinte días naturales de cada mes, en el que se describan las actividades realizadas y pendientes que el apoderado haya realizado durante el mes anterior inmediato concluido. -----



COTEJADO
NOTARIA 202

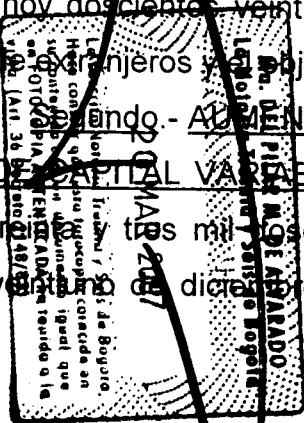


- - Para la substitución o revocación de las facultades mencionadas en los numerales 1, 2, 3, 4 y 5, el apoderado podrá sustituir parcial o totalmente las mismas reservándose siempre para sí el ejercicio general del mandato y para revocar las sustituciones que hiciere.....CLAUSULAS: PRIMERA.- Queda PROTOCOLIZADA el ACTA de la ASAMBLEA GENERAL ORDINARIA de ACCIONISTAS de la sociedad denominada "PSICOFARMA", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, celebrada con fecha treinta y uno de octubre del dos mil, que ha quedado transcrita íntegramente en el antecedente séptimo del proemio de la presente escritura.-----

- - SEGUNDA.- En consecuencia, el señor Licenciado JULIO CESAR ORTEGA GONZALEZ, en su indicado carácter de Delegado Especial de la Asamblea cuya Acta ha quedado protocolizada conforme a la cláusula anterior, FORMALIZA....2.- LOS PODERES que "PSICOFARMA", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, CONFIERE y OTORGA a favor de los señores Licenciado EFREN OCAMPO LOPEZ....para que los ejerciten en los términos y condiciones que han quedado establecidos en el cuerpo del Acta que se protocoliza, que ha quedado transcrita en el antecedente séptimo del proemio de esta escritura y que se tiene aquí por íntegramente reproducida como si a la letra se insertase....". En dicha escritura, el Notario de referencia, hizo constar la legal existencia de la sociedad como sigue:-----

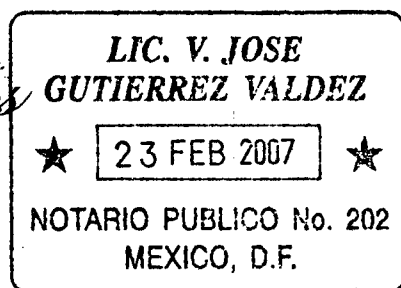
- - "...Primero.- CONSTITUCION.- Por escritura número cuarenta y seis mil cuatrocientos veintiséis, pasada en esta Ciudad con fecha diez de octubre de mil novecientos setenta y cuatro, ante el señor Licenciado Rafael del Paso Reinert, titular de la Notaría número ciento catorce del Distrito Federal, inscrita en el Registro Público de Comercio de esta Ciudad, en el libro tercero, volumen novecientos treinta y dos, a fojas treinta y nueve y bajo el número cuarenta, previo permiso de la Secretaría de Relaciones Exteriores, se constituyó "Psicofarma", Sociedad Anónima, con domicilio social en esta Ciudad de México, duración de noventa y nueve años, con capital social de doscientos veinticinco mil viejos pesos (hoy doscientos veinticinco pesos, moneda nacional), con cláusula de exclusión de extranjeros y el objeto social en la misma precisado. -----

- - Segundo.- AUMENTO DE CAPITAL SOCIAL, ADOPCION DE LA MODALIDAD DE CAPITAL VARIABLE Y REFORMA DE ESTATUTOS.- Por escritura número tres mil doscientos ochenta y dos, pasada en esta Ciudad con fecha veintinueve de mayo de mil novecientos noventa, ante el Licenciado Emiliano





Lic. V. José Gutiérrez Valdés
NOTARIO PUBLICO NUM. 202
MEXICO, D. F.



7

Zubiria Maqueo, titular de la Notaría número veinticinco del Distrito Federal, inscrita en el Registro Público de Comercio de esta Ciudad en el Folio Mercantil número "18, 130" (dieciocho mil ciento treinta), "Psicofarma", Sociedad Anónima, aumentó su capital social a la suma de treinta y cinco millones de viejos pesos (hoy treinta y cinco mil pesos, moneda nacional), adoptó la modalidad de capital variable, para quedar el capital mínimo fijo en la suma de treinta y cinco millones de viejos pesos (hoy treinta y cinco mil pesos, moneda nacional), variable ilimitado, y en tal sentido reformó sus estatutos sociales. -----

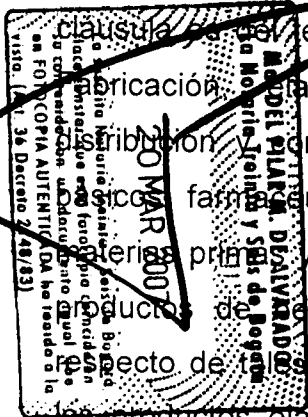
- - Tercero.- REFORMA TOTAL DE ESTATUTOS.- Por escritura número setenta y tres mil setenta y uno, pasada en esta Ciudad con fecha nueve de junio de mil novecientos noventa y ocho, ante el Licenciado Francisco Talavera Autrique, titular de la Notaría doscientos veintiuno del Distrito Federal, inscrita en el Registro Público de Comercio de esta Ciudad con fecha ocho de julio de mil novecientos noventa y ocho en el Folio Mercantil número "18,130" (dieciocho mil ciento treinta), "Psicofarma", Sociedad Anónima de Capital Variable, reformo totalmente sus estatutos sociales. -----

- - Cuarto.- ESTATUTOS SOCIALES VIGENTES.- De la escritura relacionada en el antecedente inmediato anterior, consta que la DENOMINACION actual de la sociedad es la ya señalada "PSICOFARMA", SOCIEDAD ANONIMA DE CAPITAL VARIABLE, con DURACION de NOVENTA Y NUEVE AÑOS, CAPITAL SOCIAL VARIABLE, con un MINIMO de TRIENTA Y CINCO MIL PESOS, MONEDA NACIONAL, representado por treinta y cinco mil acciones ordinarios, nominativas, con valor de un peso, moneda nacional, cada una y con CLAUSULA DE EXCLUSION DE EXTRANJEROS.- De dicha escritura copio en su parte conducente lo pertinente a este otorgamiento a saber: -----

A...ESTATUTOS....ARTICULO SEGUNDO.- OBJETO.- El objeto de la sociedad, será el que se precisa en la cláusula cuarta de la escritura constitutiva. (Dicha cláusula es del tenor literal siguiente: "CUARTA: El objeto de la sociedad será: fabricación, elaboración, preparación, compra, importación, exportación, distribución y comercio en general de toda clase de productos químicos, no farmacéuticos, biológicos, medicinales y veterinarios, compra-venta de materias primas y elementos necesarios para la elaboración de medicamentos y productos de belleza y tocador, procesamiento de tales productos, maquila de productos, representaciones de los mismos, exportaciones de los productos elaborados y semi-elaborados de esta empresa, el ejercicio del



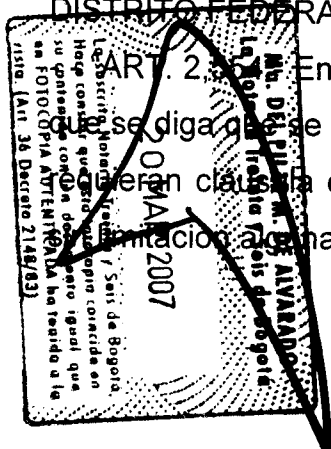
COTEJADO
NOTARIA 202



comercio en general en los ramos indicados y la ejecución de los actos y contratos necesarios para tales objetos...".-----

-----GENERALES-----

- - El compareciente bajo protesta de decir verdad, declara: -----
- - a).- Que su representada tiene plena capacidad legal;-----
- - b).- Que su representación conserva íntegro su vigor por no habersele revocado ni limitado en forma alguna; y -----
- - c).- Por sus generales ser de nacionalidad mexicana por nacimiento, hijo de padres mexicanos, originario de Nayarit, Jalisco, en donde nació el día diez de octubre de mil novecientos cuarenta y cuatro, casado, Licenciado en Economía, con domicilio en Calzada de Tlalpan número cuatro mil trescientos sesenta y nueve, Colonia Toriello Guerra, Código Postal catorce mil cincuenta, Delegación Tlalpan, en México, Distrito Federal y se identifica con credencial para votar con número de folio doce millones doscientos trece mil cuarenta y nueve, expedida por el Instituto Federal Electoral, Registro Federal de Electores. -----
- - YO, EL NOTARIO, DOY FE: De que me identifiqué plenamente con el compareciente en mi carácter de notario público; de que el compareciente se identificó y tiene a mi juicio capacidad legal; de que tuve a la vista los documentos relacionados en este instrumento; de que le leí este instrumento; de que le expliqué su valor y consecuencias legales; de que hice saber al compareciente el derecho que tiene de leer personalmente esta escritura y de que su contenido, como ya lo hice, le sea ampliamente explicado por el suscrito notario; de que manifestó su conformidad y de que firmó el día veintitrés del mes y año al principio indicados, fecha en que AUTORIZO DEFINITIVAMENTE este instrumento, por estar cumplidos todos los requisitos legales.- DOY FE.-----
- - UNA FIRMA.- GUTIERREZ VALDES.- FIRMA DEL LICENCIADO VICTORIANO JOSE GUTIERREZ VALDES.- SELLO DE AUTORIZAR.-----
- - PARA CUMPLIR CON LO DISPUESTO POR EL ARTICULO DOS MIL QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO DEL CODIGO CIVIL VIGENTE PARA EL DISTRITO FEDERAL, A CONTINUACION SE TRANSCRIBE:-----

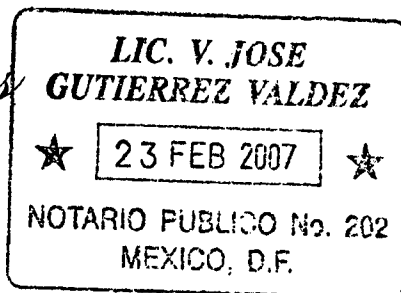


ART. 235.- En todos los poderes generales para pleitos y cobranzas bastará que se diga que se otorga con todas las facultades generales y las especiales que fueren cláusula especial conforme a la ley, para que se entiendan conferidos sin limitación alguna.-----



Lic. V. José Gutiérrez Valdes

NOTARIO PUBLICO NUM. 202
MEXICO, D. F.



9

- - En los poderes generales para administrar bienes, bastará expresar que se dan con ese carácter para que el apoderado tenga toda clase de facultades administrativas.-----

- - En los poderes generales, para ejercer actos de dominio, bastará que se den con ese carácter para que el apoderado tenga todas las facultades de dueño, tanto en lo relativo a los bienes, como para hacer toda clase de gestiones, a fin de defenderlos.-----

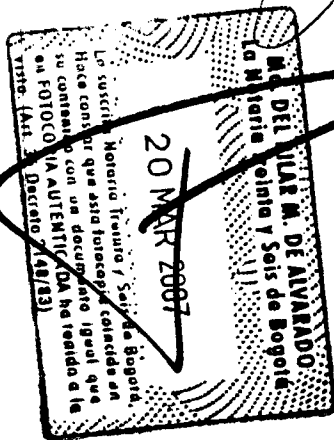
- - Cuando se quisieren limitar, en los tres casos antes mencionados, las facultades de los apoderados, se consignarán las limitaciones, o los poderes serán especiales.-----

- - Los notarios insertarán este artículo en los testimonios de los poderes que otorguen".-----

- - ES SEGUNDO TESTIMONIO QUE SE SACA DE SU ORIGINAL Y SE EXPIDE PARA LA SEÑORITAS DELIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, VA EN CINCO FOJAS UTILES, COTEJADAS Y CORREGIDAS, SELLADAS Y RUBRICADAS POR MI, DE LO QUE DOY FE Y CERTIFICO.-----

- - MEXICO, DISTRITO FEDERAL, A VEINTITRES DE FEBRERO DEL AÑO DOS MIL SIETE.

**COTEJADO
NOTARIA 202**





México

D. F.

Apostille
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

Derechos \$ 54.35

No. Orden 3012

En Mexico el presente documento público ha sido firmado

por LIC. VICTORIANO JOSE GUTIERREZ VALDES

quien actúa en calidad de NOTARIO No. 202 DEL DISTRITO FEDERAL

y está revestido del sello correspondiente a NOTARIA No. 202 DISTRITO FEDERAL, MEXICO

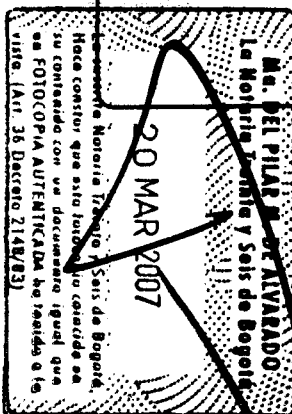
Certificado en MEXICO, D.F. por OSCAR LÓPEZ ROSAS
SUBDIRECTOR CONSULTIVO Y DE CONTRATOS DE LA D.G.J.E.L. DE LA
CONSEJERIA JURIDICA Y DE SERVICIOS LEGALES

MEXICO, D.F. el 27 de FEBRERO de 2007

Firma

OLR/NZC/3012/

9320180128458EH99864



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-034647- -00000-0000
Fec: 2007-04-09 16:25:02 Dep. 2020 NUECREACIONES
Cta. 11 PATENTEYII
Eje. 378 FASENACIONAL
Act411 PRESENTACION Folio: 30



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

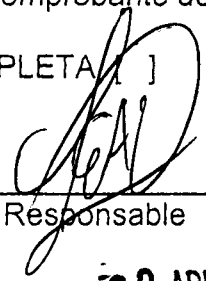
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐


INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha 09 ABR. 2007

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