

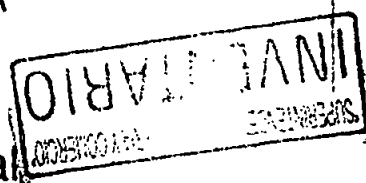


Organización y
Digitalización CSA Ltda

QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-47734

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE
COMPRENDE NANOPARTICULAS AGLOMERADAS Y UN PROCESO
DE PRODUCCION DE LA MISMA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K9/16 // A61P31/00

71. SOLICITANTE BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

DOMICILIO SAN PAULO, BRASIL

74. APODERADO Juan Carlos Vazquez

22. BOGOTÁ, D. C., 12-05-08

(SS)

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-047734-00000-0000

Fecha: 2008-05-12 15:46:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIVII Eva: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Polios: 46

FORMULARIO ÚNICO

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.

Dirección: AV. DO CAFE, No. 277, 7 ANDAR, TORRE B, CONJUNTO 703, SAO PAULO 04071-900, BRASIL

Nacionalidad o Domicilio: SAO PAULO, BRASIL

Lugar de Constitución: BRASIL

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN CARLOS URIBE RESTREPO

Dirección: CALLE 93B No. 12-48, Of. 204, BOGOTA, D.C., COLOMBIA

Teléfono: 601 9660

Fax: 611 4209

E-mail: tum@tunnet.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79 159.313 TP54.496

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SUZUKI HENRY JUN, ALARIO DANTE JUNIOR

Dirección: RUA LAURO MULLER 12, APT. D-13, 05302-060 VILA LEOPOLDINA, BRASIL
RUA ANGELO PARIS FORNAZZA, 211, 04726-170 CHACARA SANTO ANTONIO, BRASIL

Nacionalidad o Domicilio: BRASIL

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/BR2006/000247

Fecha 13/11/2006

Publicación Internacional No. WO 2007/053923 A2

Fecha 18/05/2007

⑥ Título (54)

COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE
NANOPARTICULAS AGLOMERADAS Y UN PROCESO DE PRODUCCION DE LA MISMA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/16 (2006.01)

// A61B31/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

BRASIL

11/11/2005

PI 0505479-6

⑨

Comprobante de pago No.

Fecha

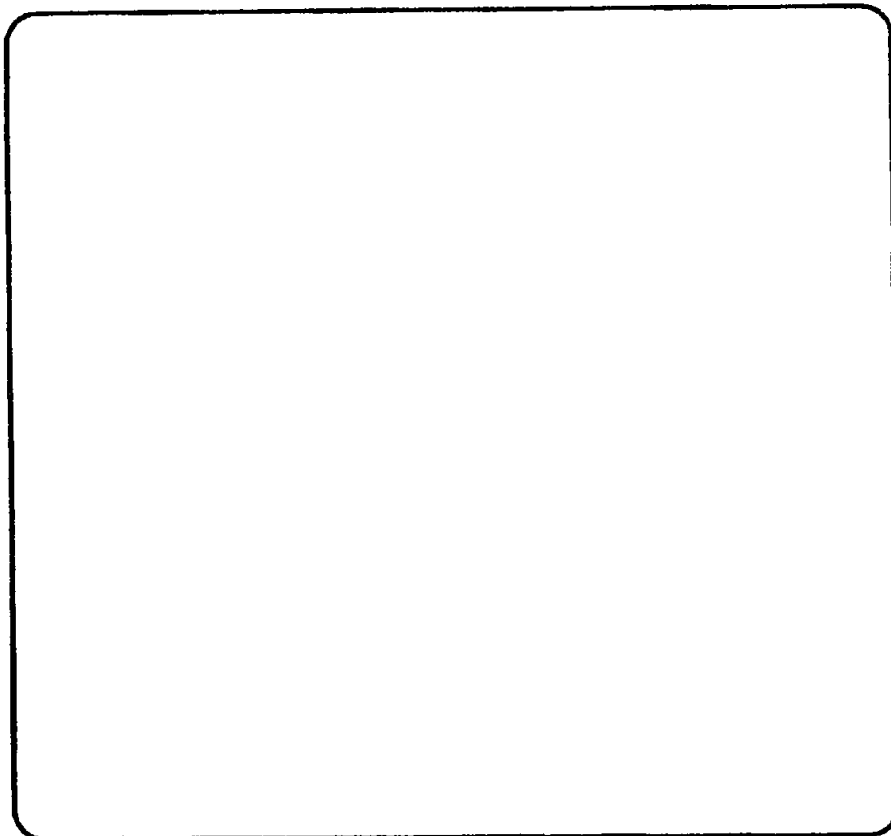
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

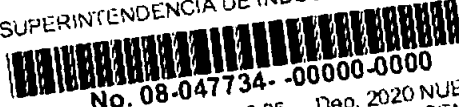
NOMBRE: JUAN CARLOS GRIJALBA

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.159.313 T.P. 54.493

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-047734- -00000-0000

Fecha: 2008-05-12 15:46:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE(YI) Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 37,260
: MAYO 12 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
TRIANA URIBE & MICHELSEN CONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	465533	12/05/2008	501,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2007 (18.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/053923 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/BR2006/000247

(22) International Filing Date:
13 November 2006 (13.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PI 0505479-6 11 November 2005 (11.11.2005) BR

(71) Applicant (for all designated States except US): BI-OLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA.; Av. dos Bandeirantes, 5386, 04071-900 Planalto Paulista (BR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SUZUKI Henry Jun [BR/BR]; Rua Lauro Muller 12., Apto. D-13, 05302-060 Vila Leopoldina (BR). ALARIO Dante Júnior [BR/BR]; Rua Ângelo Paris Fornazza, 211, 04728-170 Chácara Santo Antônio (BR).

(74) Agent: DI BLASI Gabriel; R. do Ouvidor, 121/11º, 20040-030 Rio de Janeiro (BR).

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

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

Published:

— with declaration under Article 17(2)(a); without abstract; title not checked by the International Searching Authority

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

WO 2007/053923 A2

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AGGLOMERATE NANOPARTICLES AND A PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(57) Abstract:

"SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING AGGLOMERATED NANOPARTICLES AND A PROCESS FOR PRODUCING THE SAME".

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a pharmaceutical composition. More specifically, to a solid pharmaceutical composition comprising nanoparticles, wherein the nanoparticles are in the form of agglomerates with elevated equivalent aerodynamic diameter, as well as, to a process
10 for producing the same.

BACKGROUND OF THE INVENTION

 The recent development of technologies for production and application of nanoparticles bearing pharmaceutically
15 activated molecules showed a broad of alternative choices for the formulation of new drugs.

 Among several types of nanoparticles employed in pharmaceutical compositions, we must highlight the polymeric nanoparticles. Polymeric nanoparticles are drug
20 carrier systems with a mean diameter lower than 1 micrometer, in which the active ingredient is kept, in encapsulated or adsorbed form. The term nanoparticles can be used with the meaning of nanospheres and nanocapsules. Nanospheres are made by a polymeric matrix in which the

active ingredient is kept or adsorbed. In the mean time nanocapsules are constituted by a polymeric shell built around a core, the active ingredient being able to be contained inside the core or over the covering shell.

5 Generally, the process for producing of polymeric nanoparticles can be classified as *in-situ* polymerization methods or using of pre-formed polymer methods. Materials usually employed for nanoparticles preparation are, for example: polymers of alkyl cyanoacrylates, copolymers of
10 (meth)acrylic acid and acrylic or (meth)acrylic esters (Eudragits), polymers and copolymers of lactic acid and glycolic acid (TIP and PLGA) and poly(ϵ -caprolactone) (PCL).

Industrial application of polymeric nanoparticles
15 compositions in pharmaceutical formulations has the nanoparticles instability in liquid medium as one of its technical barriers as a function of problems, such as nanoparticles aggregation, polymeric materials or active ingredients decomposition, the changing of nanoparticles
20 physical-chemical properties along the time or even the incompatibility of nanoparticles with excipients usually employed in pharmaceutical compositions; specially, in liquid or semi-solid formulations.

Having in mind the fact that nanoparticles stability problems may be minimized by a compositions drying step, the development of pharmaceutical solid forms has shown itself as an alternative for polymeric nanoparticles-based commercial formulations possibilities. Process normally employed for obtaining of polymeric nanoparticles solid compositions involves drying methods such as concentration by evaporation, spray-drying or freezing-drying.

In this context, deserves distinction the existence of several issues reporting the obtention process of nanoparticles solid compositions, wherein distinction is given to the obtention of particles with reduced dimensions.

WO 9625152 A1 (Nanosystems LLC) discloses the process for obtaining of solid nanoparticles with particles size averages under 400 nanometers, by utilization of microfluidizer. EP275796 A1 (National de La Recherche Cientifique Centers) discloses the process for obtention of solid nanoparticles with particles size average under 500 nanometers, by liquid phase precipitation. US 5,573,783 (Nanosystems Inc) discloses coated nanoparticles with diameter between 150 and 250 nanometers. EP 601619 A2 discloses the use of surface modification agents acting as stabilizers for nanoparticles formulations, avoiding its

agglomerating during sterilization process. US 2002/068092 (Elan Pharma International Ltd.) also discloses the use of cationic surface modification agents for prevention of nanoparticles aggregation. Processes for production of average aerodynamic diameter size from about 2 to 3 micrometers nanoparticles agglomerates or collecting, are disclosed, for example, by Pandey R et al., ("Poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticle based inhalable sustained drug delivery system for experimental tuberculosis". J. Antimicrob. Chemother.; December 2003; 52 (6): 981-6) and Sham J. O. et al., ("Formulation and characterization of spray-dried powders containing nanoparticles for aerosol delivery to the lung". Int. J. Pharm., January 28, 2004; 269(2): 457-67).

Adversely if drying nanoparticles compositions resolves in great part stability problems, on the other hand it has the inconvenience of increasing personal and environmental exposition risk to nanoparticulated materials.

As a function of usually desirable physic-chemical properties and reduced particle size in nanoparticles composition (for example, surface repulsion avoiding agglomerate formation), formulations of nanoparticles in dry powder form not only can be easily suspended and kept

9

in suspension in environment, but also can penetrate deeply in airways; increasing, consequently, the risk of pulmonary and systemic exposition both for final formulation users and for professionals involved on its production and
5 handling.

Based on alternative studies to solve personal and environmental exposition problems during production, handling and application of solid compositions based on nanoparticles, the present inventors disclosed that it is
10 possible to reduce risks of exhibition to nanoparticles when these are delivered in the form of agglomerates with large dimensions.

DESCRIPTION OF THE INVENTION:

In a first aspect, the present invention relates to a
15 solid pharmaceutical composition comprising nanoparticles, wherein the nanoparticles are delivered essentially in the form of agglomerates, with large dimensions. More specifically, to a pharmaceutical composition comprising at least one active ingredient delivered in nanoparticles,
20 wherein more than 90 % of the amount of active ingredient is kept in particles or particle agglomerates with aerodynamic equivalent diameter higher than or equal to 2.5 micrometers ($DA_{90\%} \geq 2.5$ micrometers); preferably, the invention relates to a composition comprising at least one

active ingredient delivered in nanoparticles, wherein more than 99 % of the amount of active ingredient is kept in particles or particle agglomerates with aerodynamic equivalent diameter higher or equal to 10 micrometers ($DA_{50\%} \geq 10$ micrometers).

A solid composition comprised by the present invention is disclosed, for example, in "Remington: The Science & Practice of Pharmacy" (2000) 21. ed., Mack Publishing Company; such as: powders, granulated, microgranules, microspheres, capsules, pills, paevenes and tablets. The composition of the present invention can be both in final and intermediary forms for preparation of other compositions (for example, powder for pills manufacture). Powder or granulated compositions with particle size lower than 1 millimeter, specially powders or granulated ready for topical dermatological, transmucosal, or even, for the treatment of open wounds application, correspond to interesting application forms for use in the present invention.

According to the present invention, the term "nanoparticles" correspond to carrier systems for drugs, in which at least one active ingredient is kept, encapsulated or adsorbed, and that exhibit a diameter lower than 1

micrometer. Preferably, used nanoparticles are polymeric nanoparticles, in the form of nanospheres or nanocapsules.

Nanoparticles of any nature is comprised by the present invention; specially interesting is the use of
5 polymeric solid nanoparticles comprising surface modification agents that promote nanoparticles dispersion after its application at administration site or the mixture of the compositions with dilution liquid agents. Examples of surface modification agents are described, for example,
10 in WO 9126635 A2 (Bosch WH et al.; Elan Pharma International Ltd.).

The term "equivalent aerodynamic diameter" corresponds to the diameter of a spherical hypothetical particle of unitary density (1 g/m^3) which has the same final
15 sedimentation speed of the particle in the air regardless of its actual geometrical size, form or density.

According to the present invention, the term "collected" is applied to nanoparticles physically binded sets, preferably, by the use of a material bridge formed by
20 substances that include nanoparticles. Alternatively, nanoparticles agglomerates can be formed, for example, as a result of nanoparticles electrostatic self attraction or by the use of a physical support over which the nanoparticles are deposited.

In accordance with a preferably aspect, the nanoparticles agglomerates are formulated in such a way that they keep large dimensions during production and handling processes and enter into disaggregation when in
5 contact with the application site (for example, skin, membranes) or after the mixture with liquid or semi-solid vehicles. Therefore, it is specially interesting the use of water soluble materials as binding agents for agglomerate formation.

10 Examples of substances that can be used for binding nanoparticles are: materials with zeta electrostatic potential or zeta reverse potential to that of nanoparticles, polymeric and non-polymeric adhesive materials as: ion exchange resins, cellulose polymers,
15 cellulose polymer ethers and cellulose polymer hidroxyalkylethers, polyethyleneglycol, polyvinylpyrrolidone, polymers and copolymers of (meth)acrylic acid, sugars, organic and inorganic salts.

In a preferably aspect, agglomerates also may comprise
20 a physical support over which nanoparticles are deposited. Examples of such physical supports are: silicon dioxide, talcum powder, starch, zinc oxide, titanium dioxide; which can be directly contacted with nanoparticles or, optionally, be previously covered by an intermediary layer.

The active compound amount determination inside particles with aerodynamic equivalent diameter lower than 2.5 or 10 micrometers can be done in the direct form, on basis of active compounds dosage in particles with such
5 range of aerodynamic diameter or, non-directly, on basis of the difference between total amount of active compounds and active compounds in particles with equivalent aerodynamic diameter higher than 2.5 or 10 micrometers. Separation of particles with different diameters can be done by using
10 membranes or calibrated filters for suspension particles used in equipments for the determination of particulated materials PM 10 and PM 2.5.

In a second aspect, the present invention refers to a process for the production of a pharmaceutical composition
15 comprising nanoparticles agglomerates, which comprising a step for nanoparticles formation in suspension followed by a step of nanoparticles suspension drying and comprising even, at least a step for measuring the aerodynamic equivalent diameter of dry suspension resulting particles
20 (including free or agglomerated ones) for checking whether at least 90 % of whole particles are with aerodynamic equivalent diameter higher or equal to 2.5 micrometers; preferably, at least 99 % of such particles are with

14

aerodynamic equivalent diameter higher or equal to 10 micrometers.

According to the present invention, the nanoparticles formation step is non-limited to specific processes.

5 Examples of such processes that can be employed for such nanoparticles formation are: emulsion/evaporation, double emulsion/evaporation, salting-out, emulsifying-diffusion, solvent stripping/nanoprecipitation and emulsion/diffusion/evaporation; as described, for example,

10 in Bullet I. et al., (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, (2004) 21 (5): 387-422).

According to the present invention, the nanoparticles drying step for agglomerates formation can be achieved through several processes, with no limitation. Examples of

15 the above-mentioned step are the simple evaporation, freeze-drying or spray-drying of nanoparticles comprising suspensions. Preferably, the process is the spray-drying process, using a physical support and water soluble substances for nanoparticles collection or aggregation.

20 Examples of such processes for nanoparticles agglomerates production are described, for example, in WO 0027363 (Bosch HW; Nanosystem).

According to the present invention, the step of particles equivalent aerodynamic diameter measurement is

15

carried out to check whether at least 90 % of whole particles are with aerodynamic equivalent diameter higher or equal to 2.5 micrometers; preferably, at least 99 % of such particles are with aerodynamic equivalent diameter
5 higher or equal to 10 micrometers.

In accordance with a preferably aspect for carrying out the present invention, the step for measurement of aerodynamic equivalent diameter of resulting particles from nanoparticles suspension drying step can accomplished by
10 using equipments as, for example, "Mastersizer 3" and "Masterseizer 2000 " (Malvern), coupled to dry powder feeder; preferably, dry powder feeder provided with particle dispersors able to disaggregate agglomerates with relatively low mechanical resistance, for example, as "MS-
15 64; dry Powder Feeder unit - QS" (Malvern).

Preferably, nanoparticles suspensions drying process comprised by the present invention must essentially produce particle agglomerates with no particles with dimensions lower then 2.5 or 10 micrometer. According, when the step
20 for measurement of nanoparticles aerodynamic equivalent diameter show the existence of small particles lower than the specified limits, the product will be disapproved; being alternatively re-processed till achieve the expected size particle specifications.

The present invention has no limitations regarding chemical or pharmacological nature of active ingredients to be delivered by nanoparticles. Therefore, the compositions and processes comprised by the present invention are
5 specially addressed for transportation of drugs that could show pulmonary or systemic exhibition risks, such as antibiotics, citostatic agents or immunosuppression agents.

In the case of dermatological topical use, the compositions according the present invention may be
10 especially useful for conveying antifungal, antibiotic or antiseptic agents, for external use, in the form of powders or talcum powders ready for use.

The following are described experimental examples for illustrate the present invention without, therefore,
15 limiting its scope:

Example 1: Process for dry powder production with aerodynamic equivalent diameter $DA_{99\%} \geq 10$ micrometers, containing nanoparticles cluster, comprising two steps for aerodynamic equivalent diameter measurement:

20 An aqueous nanoparticle PLGA suspension with average diameter of about 300 nanometer, containing a drug A, is freezing-dried, with the use of 2.5 parts of nanoparticles amount-based manitol, as crioprotecting agent. 30 gramms of freezing-dried product are subjected to aerodynamic

17

apparent diameter measurement with the use of a Malvern Masterseizer S equipment, coupled to an air jet dry powder dispersor "MS-64; Dry powder feeder unit - QS" (Malvern) calibrated for an atomization pressure of 2 bar. The results obtained for measurement of aerodynamic diameter indicates that more than 1 % of the whole sample is in the form of particles with aerodynamic equivalent diameter lower than 10 micrometers, the freezing-dried product is disapproved. The freezing-dried disapproved product was then resuspended in water (20 parts of water) and, then, was added to a suspension of 0.5 parts of colloidal silicon dioxide based on whole freezing-dried product. The obtained suspension was then subjected to a spray-drying process for the production of a dry powder. 30 gramms of the spray-dried product by are subjected again to an aerodynamic apparent diameter measurement with the use of a Malvern Masterseizer S equipment, according to above. The result of aerodynamic diameter obtained measurement indicates that more than 99 % of the whole sample was in the form of particles with aerodynamic equivalent diameter higher than 10 micrometer, product is then approved.

Example 2: Process for production of dry powder with aerodynamic equivalent diameter $DA_{99\%} \geq 10$ micrometers,

containing nanoparticle cluster, comprising one step of aerodynamic equivalent diameter measurement:

Dry powder is produced by spray-drying, according to the example 1, except by the fact that the freeze-drying and measurement of particle size steps are moved out. 30 grammes of spray-dried product are subjected to a aerodynamic apparent diameter measurement step with the use of a Malvern Masterseizer S equipment, coupled to an air jet dry powder dispersor "MS-64; Dry powder feeder unit - 10 QS" (Malvern) calibrated for an atomization pressure of 2 bar. The result of aerodynamic diameter obtained measurement indicates that more than 99 % of the whole sample was in the form of particles with aerodynamic equivalent diameter higher than 10 micrometer, the product 15 is finally approved.

All the publications above mentioned in this descriptive report are here incorporated by reference. Several modifications and variations of the present invention are evident for those skilled in the art, without 20 departing from the scope and the spirit of the invention.

CLAIMS

1. A pharmaceutical solid composition comprising at least one active ingredient delivered by nanoparticles characterized in that more than 90 % of the whole mass of
5 active ingredients delivered by nanoparticles are kept in particles or nanoparticle agglomerates with aerodynamic equivalent diameter higher or equal to 2.5 micrometers ($DA_{90\%} \geq 2.5$ micrometers).

2. A composition as claimed in claim 1, characterized
10 in that more than 99 % of the whole mass of active ingredients delivered by nanoparticles are kept in particles or nanoparticle agglomerates with aerodynamic equivalent diameter higher or equal to 10 micrometers ($DA_{90\%} \geq 10$ micrometers).

15 3. A composition as claimed in claim 1, characterized in that cited nanoparticles are polymeric nanoparticles.

4. A composition as claimed in claim 1, characterized in that nanoparticle agglomerates are formed by physical contact between nanoparticles itself through
20 electrostatical interactions.

5. A composition as claimed in claim 1, characterized in that nanoparticles agglomerates are formed by the use of a material bridge that maintain nanoparticles together.

6. A composition as claimed in claim 5, characterized in that material bridge which maintain nanoparticles together is composed by a water soluble material.

7. A composition as claimed in any of claims 1 to 6, 5 characterized in that the composition is in the form of a powder or granulated product with a particle size lower than 1 millimeter.

8. A composition as claimed in any of claims 1 to 7, wherein the composition comprises at least one antifungal, 10 antibiotic or antiseptic agent delivered by nanoparticles.

9. A process for a pharmaceutical composition production comprising nanoparticle agglomerates, comprising a step of nanoparticles suspension formation followed by a step of nanoparticle suspension drying, characterized in 15 that the said process comprises at least one step for aerodynamic equivalent diameter measurement of the suspension drying resulting particles to check whether at least 90 % of whole of such particles are kept with aerodynamic apparent particle diameter higher or equal to 20 2.5 micrometers.

10. A process as claimed in claim 9, characterized in that said process comprises at least one step for aerodynamic equivalent diameter measurement of the suspension drying resulting particles to check whether at

least 99 % of whole of such particles are kept with aerodynamic apparent particle diameter higher or equal to 10 micrometers.

11. A process as claimed in any of claims 9 or 10
5 characterized in that the measurement of the aerodynamic equivalent diameter of resulting particles from the suspension drying step is carried out by a measurement equipment coupled to a powder feeder unit provided with a dry particle powder dispersor able to disaggregate
10 agglomerates with relatively low mechanical resistance.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 17(2)(a), Rules 13ter.1(c) and 39)

Applicant's or agent's file reference PI 0505479-6	IMPORTANT DECLARATION	Date of mailing (day/month/year) 13 March 2007 (13.03.2007)
International application No. PCT/BR 2006/000247	International filing date (day/month/year) 13 November 2006 (13.11.2006)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 11 November 2005 (11.11.2005)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K 9/16 (2006.01)		
Applicant BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA. BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.		

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that no international search report will be established on the international application for the reasons indicated below.

1. ☐ The subject matter of the international application relates to:
 - a. ☐ scientific theories.
 - b. ☐ mathematical theories.
 - c. ☐ plant varieties.
 - d. ☐ animal varieties.
 - e. ☐ essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes.
 - f. ☐ schemes, rules or methods of doing business.
 - g. ☐ schemes, rules or methods of performing purely mental acts.
 - h. ☐ schemes, rules or methods of playing games.
 - i. ☐ methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
 - j. ☐ methods for treatment of the animal body by surgery or therapy.
 - k. ☐ diagnostic methods practised on the human or animal body.
 - l. ☐ mere presentations of information.
 - m. ☐ computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art.
2. ☒ The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:

☒ the description ☒ the claims ☐ the drawings
3. ☐ The failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions prevents a meaningful search from being carried out:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.
4. ☐ The failure of the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions prevents a meaningful search from being carried out:

☐ the written form has not been furnished.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the technical requirements.
5. Further comments:

Name and mailing address of the ISA/ AT Austrian Patent Office Dresdner Straße 87, A-1200 Vienna Facsimile No. +43 / 1 / 534 24 / 535	Authorized officer KRENN M. Telephone No. +43 / 1 / 534 24 / 435
---	--

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE
NANOPARTÍCULAS AGLOMERADAS Y UN PROCESO DE PRODUCCIÓN
DE LA MISMA**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica. Más específicamente, se refiere a una composición farmacéutica sólida que
10 comprende nanopartículas, en la que las nanopartículas están en forma de aglomerados con elevado diámetro aerodinámico equivalente, así como también a un proceso de producción de la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

El desarrollo reciente de tecnologías para la producción y aplicación de nanopartículas portadoras de moléculas farmacéuticamente activas ha demostrado un abanico de alternativas para la formulación de nuevos medicamentos.

20

Entre los diversos tipos de nanopartículas empleadas en composiciones farmacéuticas, merecen destacarse las nanopartículas poliméricas. Las nanopartículas poliméricas son sistemas portadores de medicamentos con un diámetro promedio inferior a 1 micrómetro, en que el ingrediente activo se
25 encuentra contenido, en forma encapsulada o adsorbida. El término

24

nanopartículas puede utilizarse para referirse a nanoesferas y nanocápsulas. Las nanoesferas están constituidas por una matriz polimérica en la cual el ingrediente activo se encuentra contenido o adsorbido. A su vez, las nanocápsulas están constituidas por un envoltorio polimérico dispuesto
5 alrededor de un núcleo, pudiendo el ingrediente activo estar contenido dentro del núcleo o sobre el envoltorio polimérico.

Generalmente, el proceso para la producción de nanopartículas poliméricas puede clasificarse en métodos de polimerización *in situ* o métodos que utilizan
10 polímeros preformados. Los materiales comúnmente empleados en la preparación de nanopartículas son, por ejemplo: polímeros de cianocrilatos de alquilo, copolímeros de ácido metacrílico y ésteres acrílicos o metacrílicos (Eudragits), polímeros y copolímeros del ácido láctico y del ácido glicólico (PLA y PLGA) y poli(ϵ -caprolactona) (PCL).

15

La aplicación industrial de composiciones de nanopartículas poliméricas en formulaciones farmacéuticas tiene como una de sus barreras técnicas la inestabilidad de las nanopartículas en medio líquido en función de problemas tales como la agregación de nanopartículas, la descomposición de materiales
20 poliméricos o de ingredientes activos, la alteración de las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas con el pasar del tiempo o incluso la incompatibilidad de las nanopartículas con excipientes comúnmente usados en composiciones farmacéuticas; especialmente, en formulaciones líquidas o semisólidas.

25

Teniendo en cuenta el hecho de que los problemas de estabilidad de las nanopartículas pueden ser minimizados con un paso de secado de las composiciones, el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas se ha mostrado como una alternativa para la viabilización de formulaciones comerciales a base de nanopartículas poliméricas. Los procesos normalmente utilizados para la obtención de composiciones sólidas de nanopartículas poliméricas involucran métodos de secado tales como concentración por evaporación, secado por atomización ("spray-drying"), o liofilización ("freeze-drying").

- 10 En este contexto, merece destacarse la existencia de varias publicaciones que reportan procesos de obtención de composiciones sólidas de nanopartículas, en que se destaca la obtención de nanopartículas con dimensiones reducidas.

La publicación WO 9625152 A1 (Nanosystems LLC) divulga el proceso para la obtención de nanopartículas sólidas con tamaños promedios de partícula por debajo de 400 nanómetros, a través del empleo de microfluidizadores. La publicación EP 275796 A1 (Centre National de La Recherche Cientifique) divulga el proceso para la obtención de nanopartículas sólidas con tamaños promedios de partículas por debajo de 500 nanómetros, a través de precipitación en medio líquido. La patente US 5,573,783 (Nanosystems Inc) divulga nanopartículas recubiertas con un diámetro entre 150 y 250 nanómetros. La publicación EP 601619 A2 divulga el uso de agentes modificadores de superficie como agentes estabilizadores de formulaciones de nanopartículas, para evitar su aglomeración durante procesos de esterilización.

25 La publicación US 2002/068092 (Elan Pharma International Ltd.) también

divulga el uso de agentes modificadores de superficie catiónicos para la prevención de la agregación de nanopartículas. Procesos para la producción de aglomerados o agregados de nanopartículas con diámetros aerodinámicos promedios de alrededor de 2 a 3 micrómetros se divulgan, por ejemplo, por

5 Pandey R. y colaboradores ("Poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticle based inhalable sustained drug delivery system for experimental tuberculosis". J Antimicrob. Chemother.; 2003 December; 52(6): 981-6) y por Sham J. O. y colaboradores ("Formulation and characterization of spray-dried powders containing nanoparticles for aerosol delivery to the lung". Int. J. Pharm. 2004

10 Jan 28; 269(2): 457-67).

A su vez, si bien el secado de composiciones de nanopartículas resuelve en gran parte los problemas de estabilidad, por otro lado tiene el inconveniente de incrementar el riesgo de exposición personal y ambiental a materiales

15 nanoparticulados.

En función de propiedades fisicoquímicas comúnmente deseables y de tamaño reducido de partícula en composiciones de nanopartículas (por ejemplo, repulsión entre superficies para evitar la formación de aglomerados), las

20 formulaciones de nanopartículas en forma de polvo seco no solamente pueden ser fácilmente suspendidas y mantenidas en suspensión en el ambiente, sino que también pueden penetrar profundamente las vías aéreas; aumentando, de esta forma, el riesgo de exposición pulmonar y sistémica tanto para los usuarios finales de las composiciones como para los profesionales

25 involucrados en su producción y manipulación.

27

Sobre la base del estudio de alternativas para resolver el problema de la exposición personal y ambiental durante la producción, manipulación y aplicación de composiciones sólidas a base de nanopartículas, los presentes
5 inventores verificaron que es posible reducir los riesgos de exposición a nanopartículas cuando éstas son administradas en la forma de aglomerados con grandes dimensiones.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende nanopartículas, donde las nanopartículas son administradas esencialmente en la forma de aglomerados, con grandes dimensiones. Más específicamente, se refiere a una composición farmacéutica
15 que comprende por lo menos un ingrediente activo administrado en nanopartículas, donde más del 90 % de la cantidad del ingrediente activo se encuentra contenida en partículas o aglomerados de partículas con diámetro aerodinámico equivalente mayor o igual a 2,5 micrómetros ($DA_{90\%} \geq 2,5$ micrómetros); preferiblemente, la invención se refiere a una composición que
20 comprende por lo menos un ingrediente activo administrado en nanopartículas, donde más del 99 % de la cantidad del ingrediente activo se encuentra contenida en partículas o aglomerados de partículas con diámetro aerodinámico equivalente mayor o igual a 10 micrómetros ($DA_{99\%} \geq 10$ micrómetros).

25

Una composición sólida comprendida por la presente invención se describe, por ejemplo, en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy" (2000) 21. ed., Mack Publishing Company; tal como: polvos, granulados, microgránulos, microesferas, cápsulas, comprimidos, pastillas y grageas. La composición de la presente invención puede ser tanto en la forma acabada como también intermediaria en la preparación de otras composiciones (por ejemplo, polvo utilizado en la fabricación de comprimidos). Las composiciones en la forma de polvos o granulados con tamaño de partícula inferior a 1 milímetro, especialmente polvos o granulados listos para la aplicación tópica dermatológica, transmucosal, o incluso, para el tratamiento de heridas abiertas, corresponden a formas de aplicación interesantes para el uso en la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, el término "nanopartículas" corresponde a sistemas portadores de fármacos, en que por lo menos un ingrediente activo se encuentra contenido, encapsulado o adsorbido, y que presentan un diámetro inferior a 1 micrómetro. Preferiblemente, las nanopartículas utilizadas son nanopartículas poliméricas, en la forma de nanoesferas o nanocápsulas.

Están comprendidas en la presente invención nanopartículas de cualquier naturaleza; siendo especialmente interesante la utilización de nanopartículas poliméricas sólidas que comprenden agentes modificadores de superficie que promueven la dispersión de las nanopartículas luego de su aplicación en el lugar de administración o la mezcla de las composiciones con agentes diluyentes líquidos. Ejemplos de agentes modificadores de superficie se

describen, por ejemplo, en la publicación WO 9126635 A2 (Bosch WH y colaboradores; Elan Pharma International Ltd.).

El término "diámetro aerodinámico equivalente" corresponde al diámetro de una
5 partícula esférica hipotética de densidad unitaria (1 g/m^3), que tiene la misma
velocidad terminal de sedimentación de una partícula en el aire,
independientemente de su tamaño geométrico, forma o densidad real.

De acuerdo con la presente invención, el término "aglomerado" se aplica
10 conjuntos de nanopartículas físicamente unidas, preferiblemente, por el uso de
un material puente formado por sustancias que incluyen las nanopartículas.
Alternativamente, los aglomerados de nanopartículas pueden ser formados, por
ejemplo, como resultado de la atracción electrostática propia entre
nanopartículas o por la utilización de un soporte físico sobre el cual se
15 depositan las nanopartículas.

De acuerdo con un aspecto preferido, los aglomerados de nanopartículas se
formulan de forma que mantengan dimensiones grandes durante los procesos
de producción y manipulación y se desagreguen cuando en contacto con el
20 sitio de aplicación (por ejemplo, piel, membranas) o luego de la mezcla con
vehículos líquidos o semisólidos. Por lo tanto, es especialmente interesante el
uso de materiales solubles en agua como agentes aglutinantes para la
formación de los aglomerados.

Ejemplos de sustancias que se pueden utilizar para aglutinar nanopartículas son: materiales con potencial electrostático o potencial zeta inverso a los de las nanopartículas, materiales adhesivos poliméricos y no poliméricos tales como: resinas de intercambio iónico, polímeros de celulosa, éteres de polímeros de
5 celulosa, hidroxialquiléteres de polímeros de celulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, polímeros y copolímeros de ácido metacrílico, azúcares, sales orgánicas e inorgánicas.

En un aspecto preferido, los aglomerados pueden también comprender un
10 soporte físico sobre el cual se depositan las nanopartículas. Ejemplos de tales soportes físicos son: dióxido de silicio, talco, almidón, óxido de zinc, dióxido de titanio; los cuales pueden ser directamente contactados con las nanopartículas u, opcionalmente, ser previamente cubiertos con una capa intermedia.

15 La determinación de la cantidad de compuesto activo dentro de las partículas con diámetro aerodinámico equivalente menor a 2,5 o 10 micrómetros puede realizarse de forma directa, con base en la dosificación de los compuestos activos en partículas con tales rangos de diámetro aerodinámico, o de forma indirecta, con base en la diferencia entre la cantidad total de compuestos
20 activos y la cantidad de compuestos activos en partículas con diámetro aerodinámico equivalente mayor a 2,5 o 10 micrómetros. La separación de partículas con diámetros diferentes puede realizarse utilizando membranas o filtros calibrados para partículas en suspensión utilizados en equipos para la determinación de materiales particulados PM 10 y PM 2,5.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la producción de una composición farmacéutica que comprende aglomerados de nanopartículas, el cual comprende un paso para la formación de nanopartículas en suspensión seguido de un paso de secado de la suspensión de nanopartículas y comprendiendo además, por lo menos un paso de medición del diámetro aerodinámico equivalente de las partículas resultantes del secado de la suspensión (incluyendo partículas libres o aglomeradas), para verificar si por lo menos 90 % de la totalidad de partículas están con diámetro aerodinámico equivalente mayor o igual a 2,5 micrómetros; preferiblemente, por lo menos 99 % de tales partículas están con diámetro aerodinámico equivalente mayor o igual a 10 micrómetros.

De acuerdo con la presente invención, el paso de formación de nanopartículas no se limita a procesos específicos. Ejemplos de tales procesos que se pueden emplear para dicha formación de nanopartículas son: emulsión/evaporación, doble emulsión/evaporación, salting-out, emulsificación-difusión, remoción de solvente/nanoprecipitación y emulsión-difusión-evaporación; como, por ejemplo, los descritos por Bala I. y colaboradores (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, (2004) 21(5): 387-422).

20

De acuerdo con la presente invención, el paso de secado de las nanopartículas para la formación de aglomerados puede llevarse a cabo a través de diversos procesos, sin limitación alguna. Ejemplos del referido paso son la evaporación simple, la liofilización o el secado por atomización de suspensiones que comprenden nanopartículas. Preferiblemente, se utiliza el proceso de secado

25

32

por atomización, utilizando un soporte físico y sustancias solubles en agua para la aglomeración o agregación de las nanopartículas. Ejemplos de tales procesos para la producción de aglomerados de nanopartículas se describen, por ejemplo, en la publicación WO 0027363 (Bosch HW; Nanosystem).

5

De acuerdo con la presente invención, el paso de medición del diámetro aerodinámico equivalente de las partículas se lleva a cabo para verificar si por lo menos 90 % de la totalidad de partículas está con diámetro aerodinámico equivalente mayor o igual a 2,5 micrómetros; preferiblemente, por lo menos 99
10 % de tales partículas está con diámetro aerodinámico equivalente mayor o igual a 10 micrómetros.

De acuerdo con un aspecto preferido de realización de la presente invención, el paso de medición del diámetro aerodinámico equivalente de las partículas
15 resultantes del paso de secado de la suspensión de nanopartículas puede realizarse utilizando equipos tales como, por ejemplo, el Mastersizer S" y el "Masterseizer 2000" (Malvern), acoplados a alimentadores de polvo seco; preferiblemente, alimentadores de polvo seco provistos de dispersores de partículas capaces de desagregar aglomerados con resistencia mecánica
20 relativamente baja como, por ejemplo, el alimentador "MS-64; dry Powder Feeder unit - QS" (Malvern).

Preferiblemente, el proceso de secado de las suspensiones de nanopartículas comprendido por la presente invención debe esencialmente producir
25 aglomerados de partículas sin partículas con dimensiones menores a 2,5 o 10

33

micrómetros. A su vez, cuando el paso de medición del diámetro aerodinámico equivalente de las partículas resultantes del secado de la suspensión de nanopartículas demuestra la existencia de partículas pequeñas por debajo de los límites especificados, el producto deberá ser rechazado; pudiendo ser
5 alternativamente reprocesado hasta alcanzar las especificaciones deseadas de tamaño de partícula.

La presente invención no tiene limitaciones respecto de la naturaleza química o farmacológica de los ingredientes activos a ser administrados en
10 nanopartículas. Por lo tanto, las composiciones y procesos comprendidos por la presente invención están especialmente dirigidos a la administración de fármacos que podrían presentar riesgos de exposición pulmonar o sistémica, tales como antibióticos, agentes citostáticos o agentes inmunosupresores.

15 En el caso de uso tópico dermatológico, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden ser especialmente útiles para la administración de agentes antifúngicos, antibióticos o antisépticos, para uso externo, en la forma polvos o de talcos listos para usar.

20 A continuación, se describen ejemplos experimentales que ilustran la presente invención sin que, por lo tanto, limiten su ámbito:

Ejemplo 1: Proceso para la producción de polvo seco con diámetro aerodinámico equivalente $DA_{99\%} \geq 10$ micrómetros, que contiene

nanopartículas agregadas, el cual comprende dos pasos de medición de diámetro aerodinámico equivalente:

Una suspensión acuosa de nanopartículas de PLGA, con un diámetro medio de
5 alrededor de 300 nanómetros, que contiene un fármaco A, es liofilizada, con el
uso de 2,5 partes de manitol, en relación con la cantidad de nanopartículas,
como agente crioprotector. 30 gramos de producto liofilizado se someten a
medición de diámetro aerodinámico aparente con el uso de un quipo Malvern
Masterseizer S, acoplado a un dispersor de polvo seco por chorro de aire "MS-
10 64; Dry powder feeder unit - QS" (Malvern), calibrado para una presión de
atomización de 2 bar. Los resultados de la medición del diámetro aerodinámico
obtenido indican que más del 1 % de la totalidad de la muestra se encuentra en
la forma de partículas con un diámetro aerodinámico equivalente menor a 10
micrómetros; el producto liofilizado se rechaza. El producto liofilizado
15 rechazado es entonces resuspendido en agua (20 partes de agua) y, entonces,
es añadido a una suspensión de 0,5 partes de dióxido de silicio coloidal, en
relación con la totalidad del producto liofilizado. La suspensión obtenida es
entonces sometida a un proceso de secado por atomización para la producción
de un polvo seco. 30 gramos del producto secado por atomización se someten
20 nuevamente a una medición de diámetro aerodinámico aparente con el uso de
un equipo Malvern Masterseizer S, descrito más arriba. El resultado de la
medición del diámetro aerodinámico obtenido indica que más del 99 % de la
totalidad de la muestra se encuentra en la forma de partículas con diámetro
aerodinámico equivalente mayor a 10 micrómetros; el producto es entonces
25 aprobado.

35

Ejemplo 2: Proceso para la producción de polvo seco con diámetro aerodinámico equivalente $DA_{99\%} \geq 10$ micrómetros, que contiene nanopartículas agregadas, el cual comprende un paso de medición de diámetro aerodinámico equivalente:

Se produce polvo seco por secado por atomización, de acuerdo con el ejemplo 1, excepto por el hecho de que los pasos de liofilización y medición de tamaño de partícula del producto liofilizado son eliminados. 30 gramos del producto secado por atomización se someten a un paso de medición de diámetro aerodinámico aparente, con el uso de un equipo Malvern Masterseizer S, acoplado a un dispensador de polvo seco por chorro de aire "MS-64; Dry powder feeder unit - QS" (Malvern), calibrado para una presión de atomización de 2 bar. El resultado de la medición de diámetro aerodinámico obtenido indica que más del 99 % de la totalidad de la muestra se encuentra en la forma de partículas con diámetro aerodinámico equivalente mayor a 10 micrómetros; el producto es finalmente aprobado.

Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva presentada arriba se incorporan aquí por referencia. Varias modificaciones y variantes de la presente invención son evidentes para aquellos versados en la técnica, sin apartarse del ámbito y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida que comprende por lo menos un ingrediente activo administrado en nanopartículas, **caracterizada** porque
5 más del 90 % de la masa total de los ingredientes activos administrados en nanopartículas se encuentra contenida en partículas o agregados de nanopartículas con diámetro aerodinámico equivalente mayor o igual a 2,5 micrómetros ($DA_{90\%} \geq 2,5$ micrómetros).
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque más de 99 % de la masa total de los ingredientes activos administrados en nanopartículas se encuentra contenida en partículas o agregados de nanopartículas con diámetro aerodinámico equivalente mayor o igual a 10 micrómetros ($DA_{99\%} \geq 10$ micrómetros).
- 15 3. La composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque las referidas nanopartículas son nanopartículas poliméricas.
4. La composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque los
20 aglomerados de nanopartículas se forman por contacto físico entre las nanopartículas a través de interacciones electrostáticas.
5. La composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque los
25 aglomerados de nanopartículas se forman mediante el uso de un material puente que mantiene las nanopartículas unidas.

6. La composición según la reivindicación 5, **caracterizada** porque el material puente que mantiene las partículas unidas se compone de un material soluble en agua.

5

7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque la composición se encuentra en la forma de un polvo o producto granulado con un tamaño de partícula menor a 1 milímetro.

10

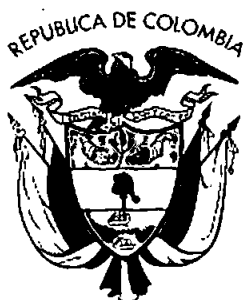
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** por comprender por lo menos un agente antifúngico, antibiótico o antiséptico administrado en nanopartículas.

- 15 9. Un proceso para la producción de una composición farmacéutica que contiene aglomerados de nanopartículas, el cual comprende un paso de formación de nanopartículas en suspensión, seguido por un paso de secado de la suspensión de nanopartículas, **caracterizado** porque dicho proceso comprende al menos un paso de medición de diámetro aerodinámico equivalente de las partículas resultantes del secado de la
- 20 suspensión para verificar si por lo menos 90 % de la totalidad de tales partículas se encuentra contenida en partículas con diámetro aerodinámico aparente mayor o igual a 2,5 micrómetros.

10. El proceso según la reivindicación 9, **caracterizado** porque dicho proceso comprende por lo menos un paso de medición de diámetro aerodinámico equivalente de las partículas resultantes del secado de la suspensión para verificar si por lo menos 99 % de la totalidad de tales partículas se encuentra contenida en partículas con diámetro aerodinámico aparente mayor o igual a 10 micrómetros.
- 5
11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, **caracterizado** porque la medición del diámetro aerodinámico equivalente de las partículas resultantes del paso de secado de la suspensión se lleva a cabo mediante un equipo de medición acoplado a una unidad alimentadora de polvo seco provista de un dispersor de partículas capaz de desagregar los aglomerados con resistencia mecánica relativamente baja.
- 10

Resumen de la patente de invención para: **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA QUE COMPRENDE NANOPARTÍCULAS AGLOMERADAS Y UN PROCESO DE PRODUCCIÓN DE LA MISMA"**

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende nanopartículas, en la que las nanopartículas están en forma de aglomerados con elevado diámetro aerodinámico equivalente, así como también a un proceso de producción de la misma.



NOTARIA SEXTA

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

CALLE 71A No. 15-22

CONMUTADOR: 540 28 20 - FAX: 312 68 86

Correo Electrónico: notaria6liquida1@etb.net.co

PRIMERA COPIA DE LA ESCRITURA 4180

LAURA MICHELSEN NINO

DE FECHA : 31 DE MAYO DE 2007

ACTO : PROTOCOLIZACION

EXPEDICION: 31 DE MAYO DE 2007

EN 6 HOJAS RUBRICADAS



CERTIFICADO SC 3280-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO



AA 6205112

ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: 4180

No. CUATRO MIL CIENTO OCHENTA

DE LA NOTARÍA SEXTA (6ª.) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

DE FECHA: TREINTA Y UNO (31) DE MAYO

DEL AÑO DOS MIL SIETE (2007).

CLASE DE ACTO O CONTRATO: **PROTOCOLIZACIÓN.**

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia,
ante mí ----- PABLO MENDEZ BARAJAS -----

Notario Sexto (60)(B) de este Círculo Notarial, se otorgó la escritura
pública, que se consigna en los siguientes términos: -----

Compareció la Doctora **LAURA MICHELSEN NIÑO**, mayor de edad,
vecina de esta ciudad, de estado civil casada, e identificada con la
cédula de ciudadanía número **39'783.287** de **Usaquén**, y
manifestó: -----

PRIMERO: Que presenta para su protocolización el siguiente
documento: (i) El instrumento debidamente otorgado el once (11)
de abril de dos mil siete (2007), por **CLEITON DE CASTRO
MARQUES** y **DANTE ALARIO JUNIOR** en nombre y representación
de la sociedad **BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.**, sociedad
constituida y existente de acuerdo a las leyes de Brasil, domiciliada
en la ciudad de Sao Paulo, SP, Brasil, contentivo del nombramiento
como representantes para asuntos de Propiedad Intelectual e
Industrial y contra la competencia desleal a los abogados,
FERNANDO TRIANA, LAURA MICHELSEN, JUAN CARLOS URIBE
y **JUAN PABLO TRIANA**. El anterior documento se encuentra
legalizado y traducido con el cumplimiento de los requisitos legales

----- HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN: El documento precedente
fue leído en forma legal por la compareciente a quien se le advirtió

sobre las responsabilidades que el presente acto genera, no obstante lo cual y previa revisión minuciosa imparte su aprobación al verificar que no hay ningún error y por encontrar que expresa su voluntad en forma fidedigna, junto con el suscrito Notario, quien en esta forma lo autoriza. - - - - -

DERECHOS NOTARIALES: Según tarifa establecida en la Resolución 7880 del 28 de Diciembre de 2006, \$ 38.110.00 - - - - -

IVA 16% \$ 9.436.00 - - - - -

PAPEL NOTARIAL: Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado notarial distinguidas con los números : AA 6205112

EN BLANCO. EN BLANCO.


LAURA MICHELSEN NIÑO
 C.C. No. 39783287
 TEL: 6019660



EL NOTARIO SEXTO (6o.) DEL CÍRCULO
 DE BOGOTÁ, D.C.

42

TRADUCCION OFICIAL N° 4497 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN PORTUGUES EFECTUADA EL 23 DE MAYO, 2007, POR CONSUELO S. DE SANTA MARIA, C.C. 20.165.246 DE BOGOTA, INTERPRETE Y TRADUCTORA OFICIAL JURAMENTADA SEGUN RESOLUCION N° 8085 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA - BOGOTA - COLOMBIA -----

Sellos en idioma portugués que aparecen a continuación de un (1) documento escrito en español: - **REPRESENTACION Y PODER** - realizada por: - **BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.**, de São Paulo, SP, Brasil, para: - **FERNANDO TRIANA, LAURA MICHELSEN, JUAN CARLOS URIBE y JUAN PABLO TRIANA.** - Dado y firmado en São Paulo, SP, Brasil a los 11 (once) días del mes de Abril de 2007. Firmado por: firma ilegible. -

Un (1) sello: - G.C.M. - Una (1) rúbrica ilegible. - JURIDICO. -

Un (1) sello: - OFICIAL DEL REG. CIVIL DE PERSONAS NATURALES DE INDIANÁPOLIS - 24° SUBDISTRITO. - Av. João Castaldi, 679. - Tel: 5543.1519 - Oficial: - IRACEMA BOQUETTI MEROLA. - Válido únicamente con la estampilla de Autenticidad - Reconozco por semejanza, las firmas de: CLEITON DE CASTRO MARQUES y DANTE ALARIO JUNIOR - São Paulo, 13 de abril de 2007. - En testimonio de la verdad - (fdo); firma ilegible. - Américo da Costa Junior - (08/20070413130008) - Escribiente Autorizado - (30/20070119160350) Precio de la (palabras ilegibles). -

Debidamente adherida una (1) estampilla: - COLEGIO NOTARIAL DEL BRASIL - ARPEN - Estado de São Paulo - FIRMA VALOR ECONOMICO - 2 - Números ilegibles AA103744 -

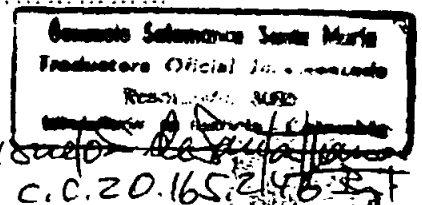
Un (1) sello: - Válido únicamente con la Estampilla de Autenticidad - 24° Oficial de Registro Civil de las Personas Naturales - Distrito Indianópolis - 24° SUBDISTRITO REGISTRO CIVIL "INDIANOPOLIS" - Sergio Ricardo Pereira - Escribiente Autorizado. -

Un (1) sello en español del Consulado General de Colombia en São Paulo, N° 183 - firmado por: - firma ilegible de: - Carlos Mauricio Acero Montejo, Cónsul General, con fecha del 25 / 04 / 2007, certificando: - 1) la firma y cargo de SERGIO RICARDO PEREIRA; 2) la existencia legal bajo las leyes del Brasil de la Compañía BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.; - 3) la firma y cargo de: Cleiton de Castro Marques, Dante Alario Junior. -

Pagado Impuesto de Timbre. - Derechos Consulares: - US\$ 29,00 - (US Veintinueve dólares). -

Un (1) sello en español del Ministerio de Relaciones Exteriores, N° 606387 - con fecha del 22 de Mayo de 2007, firmado por el Jefe de Legalizaciones, certificando la firma y cargo de Carlos Acero. -

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DEL DOCUMENTO ORIGINAL EN PORTUGUES QUE TENGO A LA VISTA. DOY FE.....



**NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO**

2007 MAY 25 A 9:43

Living

JEFE DE LEGALIZACIONES
, BUENOS AIRES.



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned, in representation of BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA., a Corporation duly organized in accordance with the laws of Brazil, domiciled at Av. Do Café, nº 277, Tour B, 7th floor, suite 703, São Paulo, SP, 04071-900, Brazil, enrolled at CNPJ/MF under no. 49.475.833/0003-60, in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 and **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciled at Calle 93 B No. 12-48 (204), Bogotá, D.C., Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property and intellectual matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second or third alternate representative is to replace the first or second one, or when the second or third is to replace the principal one. In such cases, the principal representative, shall state his intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in ceases of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second or third alternate in their turn cases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second or third alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first or second or third alternates in their turn shall end at such time.

REPRESENTACIÓN Y PODER

Yo (nosotros), abajo suscrito(s), en representación de BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA., sociedad legalmente organizada de acuerdo con las leyes de Brasil y con domicilio en Av. Do Café, nº 277, 7º andar, Torre B, conjunto 703, São Paulo, SP, 04071-900, Brasil, inscrita en el CNPJ/MF bajo el no. 49.475.833/0003-60, por el presente nombro (nombramos) a **FERNANDO TRIANA**, tpa. No. 45.265 c.c. No. 79.154.036; **LAURA MICHELSEN**, tpa. No. 67.897 c.c. No. 39.783.287; **JUAN CARLOS URIBE**, tpa. No. 54.493 c.c. No. 79.159.313 y **JUAN PABLO TRIANA**, tpa. 63.077 c.c. No. 79.487.222; domiciliados en la Calle 93 B No. 12-48 (204), Bogotá, D.C., Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1ro. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo y tercer representantes suplentes hayan de reemplazar al primero, al segundo o al principal. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, o tercer suplente en su caso, o todos ellos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo o tercer suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo o tercer suplente en su caso.

Calle 93B No. 12-48 (204) Bogotá, Colombia
Tels.: (57 1) 601 9060 - 621 5810 - Fax: (57 1) 611 4209 - 635 1914
E-mail: tun@tunnet.com Website: http://www.tunnet.com



ESPAÑOL

EN

BLANCO



44

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, layout-designs of integrated circuits, utility models and industrial designs; the registration of marks and trade slogans; the deposit of commercial names and trade emblems; the obtainment of the declaration and authorization of denominations of origin; renewal, payment of the annuity fees, assignment, license, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of commercialization agreements and licenses of use of the above rights; b) Protection of trade secrets; c) Obtainment of plant variety protection; d) Obtainment of functioning licenses, health registrations and sale licenses any other petition before the sanitary or administrative authorities; e) Protection to the consumers and actions against restrictive commercial practices; f) Obtainment of copyright registrations for any type of artistic, literary, scientific, musical, video, films, video games, choreography works, software or any other production in the artistic, scientific or literary fields capable of being reproduced or expressed by any means known now or in the future; Registration of agreements related with the execution or transfer of intellectual property rights; Obtainment of reduced postal tariff; g) Registration of domain names; their renewal, assignment, change of name, change of domicile and any other acts related with their management. h) Actions of repossession, of opposition, cancellation, nullity, infringement of rights, custom procedures, writ of mandamus, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits relating to all those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, file extraordinary remedies suches nullification and/or revision and/or supplication of court decisions, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial e intelectual y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, de los esquemas de trazado de circuitos integrados, modelos de utilidad y diseños industriales, el registro de marcas y de lemas comerciales; el depósito de nombres comerciales y enseñas; la obtención de la declaración y de la autorización de denominaciones de origen; su renovación, pago de anualidades de mantenimiento, traspaso, licencia, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de acuerdos de comercialización y de licencias de uso de esos derechos; b) Protección de secretos empresariales c) Obtención de la protección para variedades vegetales; d) Obtención y tramitación de todo lo relacionado con licencias de funcionamiento, registros sanitarios, licencias de venta y cualquier otra petición ante las autoridades sanitarias o administrativas; e) Protección del consumidor y acciones por prácticas comerciales restrictivas f) Obtención del registro de derechos de autor para cualquier tipo de obra artística, literaria, científica, musical, videográfica, cinematográfica, coreográficas, o cualquier otra producción, en el campo artístico, científico, o literario capaz de ser reproducido o expresado por cualquier medio conocido ahora o por conocer en el futuro; Registro de contratos relacionados con la ejecución o transferencia de derechos intelectuales; Obtención de tarifa postal reducida; g) Registro de nombres de dominio, su renovación, traspaso, cambio de nombre, cambio de domicilio y demás actos relacionados con su administración. h) Las acciones reivindicatorias, de oposición, de cancelación, de nulidad, de infracción de derechos, de medidas cautelares, de medidas en frontera, de tutela, de concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con todos estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, presentar recursos extraordinarios de casación y/o revisión y/o suplica, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.



Given and Signed this/Dado y firmado hoy April, 11th, 2007 / 11 días del mes de Abril de 2007
in/en São Paulo, SP, Brazil / São Paulo, SP, Brasil
Signature/Firma

BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

Cleiton de Castro Marques - Dante Alario Junior - Directors / Directores



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO

N.º 183

"Si está conforme con el servicio prestado, diríjase al Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de Relaciones Exteriores, Carrera 8 Nº 9-46, Bogotá, D.C., Colombia; email: dquejas@minrext.gov.co"

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor SERGIO RICARDO PEREIRA quien como ESCRIBIENTE AUTORIZADO autentica la firma del signatario del poder procedente, ejercio en la fecha las funciones antes y no le han correspondido a la registrada en este Consulado: Que la compañía BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA. es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de BRASIL y cambia su nombre a las mismas. Que actuó (el) CLEITON DE CASTRO MARQUES DANTE ALARIO JUNIOR quien(es) en su carácter de REPRESENTANTES LEGALES de la citada compañía compareció(n) el poder precedente y cuyas (s) firmas (s) fueron autenticada(s) ante NOT. 24 SÃO PAULO - SP representante(s) legal(es) en este país.

El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento

São Paulo, 25 04. 2007

DERECHOS US\$ 29,00 (VEINTI NUEVE DOLARES)



[Signature]
CARLOS MARIANO ACERO MONTEJO
CONSUL GENERAL

CONSULADO
DE COLOMBIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 MAY 22 A 11:50

OFICIAL REG. CIVIL PESSOAS NATURAIS DE INDIANÓPOLIS - 24º SUBDISTRITO
Av. João Castaldi, 679 - Tel 3543.1519 - OFICIAL: IRACEMA BOBUETTI MEROLA
Válido somente com selo de autenticidade
Reconheço, por semelhança, as firmas de: CLEITON DE CASTRO MARQUES e
DANTE ALARIO JUNIOR.
São Paulo, 13 de Abril de 2007.
Em testemunho da verdade.

39m
LEGATIZACAO
BOGOTA D.C.

24º SUBDISTRITO REGISTRO CIVIL
"INDIANÓPOLIS"
Sergio Ricardo Pereira
ESCRIVENTE AUTORIZADO

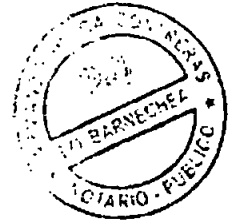


MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

606387

Carlos Acero
COPIA PARA ARCHIVO
DOCUMENTO DE SEMEJANZA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Poder especial



El suscrito, GONZALO DUARTE ARREDONDO, identificado como aparece al pie de mi firma, mayor de edad y vecino de Los Peñascos 2061, Lo Barnechea, Santiago, Chile, por el presente documento otorgo poder especial amplio y suficiente a los señores WILSON ORLANDO RAMOS GIRON y/o ADRIANA CONSUELO LÓPEZ, abogados inscritos y residentes en la ciudad de Bogotá D.C., Colombia, identificados como aparece al pie de sus firmas y con tarjetas profesionales N° 56.006, y 85.250 del C.S. de la J. respectivamente, para que conjunta o individualmente, celebren y suscriban, los contratos de compraventa, en mi calidad de comprador, sobre la nuda propiedad de los siguientes bienes inmuebles:

- Apartamento No. 1601 Parqueadero No.43, Parqueaderos-Depósito No. 35-19, y el Depósito No. B-8 que hacen parte del "Conjunto Residencial Rincón del Campestre II-Propiedad Horizontal, ubicado en Call, en la Carrera 98 NO. 4C-246. Matriculas inmobiliarias Nos. 370-0519648, 3700519666, 370-0519707, 370-0519686.

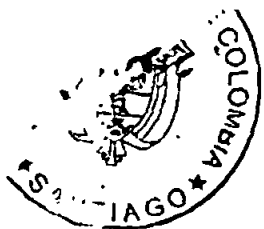
- Lote 3 A y Lote 3 B de la Unidad Residencial "Condominio de Iguazu" - Vereda Cerritos de Pereira. Matriculas inmobiliarias 290-148121 y 290-148122.

Los apoderados quedan facultados para realizar los actos y firmar los documentos requeridos para el cabal cumplimiento de la labor encomendada, dentro de los cuales se encuentran, pero sin limitarse los siguientes: suscribir los contratos de compraventa y elevarlos a escritura pública y en caso de ser necesario, suscribir las aclaraciones necesarias para el perfeccionamiento del presente mandato.

Así mismo, los apoderados quedan facultados para:

- Para que obre como mi apoderado para los efectos del artículo 15 del Decreto 2080 de 2000 y el artículo 5 del Decreto 1844 de 2003 o cualquier norma legal que lo modifique, complementa o adicione.
- Para presentar, de conformidad con la legislación colombiana, todas las declaraciones del impuesto de renta y complementarios a que me encuentre obligado, incluyendo su firma y la de los formularios a que haya lugar, al igual que sus correcciones. Así como adelantar todas las gestiones para el pago de los impuestos resultantes y/o las inversiones o contribuciones que estén a mi cargo.
- Para preparar y suscribir las declaraciones del impuesto sobre la renta y complementarios a que este obligado en casos de sustitución del inversionista, para responder cualquier clase de requerimientos,





interponer todos los recursos previstos en la legislación colombiana dentro de la vía gubernativa contra cualquier actuación administrativa relacionada con dicha declaración de impuestos o de las obligaciones derivadas de la inversión extranjera mencionada que se pretenda hacer exigible en contra de la sociedad.



- Para solicitar el Registro Único Tributario y la asignación del Número de Identificación Tributaria - NIT - su actualización y/o su cancelación.
- Para presentar la solicitud de registro o sustitución de inversión extranjera ante el Banco de la República. Igualmente quedan facultados para actualizar dichos registros y suscribir las declaraciones de cambio a que haya lugar.
- Para endosar actos y contratos en nombre y por cuenta de la Presente solicitud de registro o sustitución de inversión extranjera ante el Banco de la República respecto de la compra de los inmuebles enunciados. Igualmente quedan facultados para actualizar dichos registros y suscribir las declaraciones de cambio a que haya lugar.

Mis apoderados tendrán, además de las facultades de ley, las especiales de recibir, desistir, sustituir, transigir, comprometer, efectuar acuerdos de conciliación y, en general, para realizar todas las gestiones necesarias para la adecuada defensa de mis intereses.

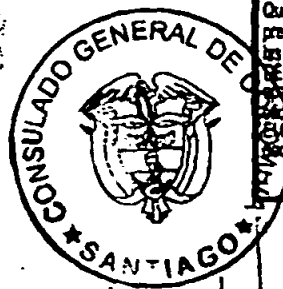
Dado en la ciudad de Santiago, Chile a los diecisiete (17) días del mes de abril de 2007. **PAGADO: IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 9 FONDO ROTATORIO US\$ 15**

Atentamente,

GONZALO DUARTE ARREDONDO
Pasaporte Uruguayo 4.146.767-1

Acepto,

WILSON ORLANDO RAMOS GIRON
C.C.79.362.463
T.P. 56.006 del C.S.de la J.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Santiago de Chile 24 ABR 2007 N° 1120
El suscrito Consol General de Colombia CERTIFICA
Que el Señor MIGUEL REYES Vargas
presenta documento que se legaliza en la fecha allí expresada
las funciones de OFICIAL DE LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO
DE R.R.E.E. DE CHILE, y que la forma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que han sido acostumbrados en sus actos
oficiales.
El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del
documento. **WILSON ORLANDO RAMOS GIRON**
RAYA ELVIRA ESPINOSA CORTES
Consul General

Ministerio
de Relaciones Exteriores de Chile
Miguel Reyes Vargas
MIGUEL REYES VARGAS
Oficial de Legalizaciones
24 ABR 2007

Acepto,
Santiago 24 ABR 2007
El Ministerio de Justicia de Chile
Certifica la representación legalizada en Chile
donde
NANCY ALVARADO LABARCA
Oficial de Legalizaciones Santiago

ORIANA CONSULEO LÓPEZ
C.C. 52.051.679 expedida en Bogotá
C.C. 85.250 del C.S.de la J.

firmé ante mí don GONZALO DUARTE ARREDONDO, Pasaporte Uruguayo
4.146.767-1, Lo Barnechea 20 de Abril del 2007.-mib.



NOTA DE SEXTA DE 1. ACION.

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Wingate, D.C.

23 MAY 2007

Auto no. **PABLO MENDEZ BARRALES**

NOTARIO SEPTORIO DEL CIRCULO DE

ROGOTA

References

NOTARIO SECTORIAL DE CIRCUITO DE
BOGOTÁ

700178 (26) 2x 7XV(6) (C) 9H(12) (S) C.C

74362 L.B.S
JTB 11-2-50006

El presente documento es (son) (a) su(s) y
se el contenido del mismo es (s) cierto.

En constancia se firma esta diligencia y se imprime
huella auxiliar.

74262463

**NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO**

ms. A. 9. 2. 44

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

856345

13 MAR 1964
 KLM
 VIA PERNA AEROLINEAS
 OCCIDENTAL DE CENTINA
 LAS FUNDACIONES INDICADAS
 Enmendado

[illegible]

~~MEMORANDUM~~

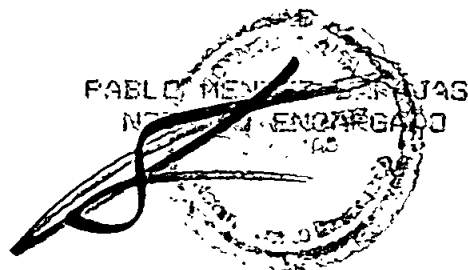
WTC ENG-2

ES FIEL Y PRIMERA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA
PUBLICA NUMERO 4180 DE FECHA 31 DE MAYO DE 2007.

QUE EXPIDO EN 6 HOJAS PUBLICADAS EN SUS MARPENES

BOGOTA D.C. 31 DE MAYO DE 2007.

POR EL NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-047734- -00000-0000
Fecha: 2008-05-12 15:46:35 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

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 []

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 12 Mayo 2008

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

48

Bogotá,
2020

Doctor(a)
URIBE RESTREPO JUAN CARLOS
Apoderado(a) y/o Representante de
BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.

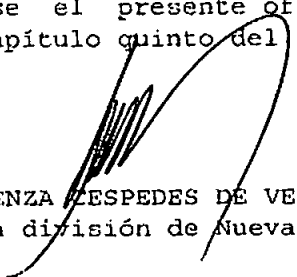
REFERENCIA	Radicación No.	8 47734
	Solicitud internacional	PCT/BR2006/000247
	Fecha inicio fase nacional	11/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8119

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 20 JUN. 2008
adpall