



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
 E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-047734-00002-0000

Fecha: 2008-08-13 16:20:20 Dep. 2020 NUEVACREACIONES
 Tra. 11 PATENTE IYI Lva. 378 FASE NACIONAL I
 Act. 444 RESPUESTA RQUE Folios: 48

REFERENCIA : SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
 COMPOSICION FARMACEUTICA SÓLIDA QUE
 COMPRENDE NANOPARTICULAS
 AGLOMERADAS Y UN PROCESO DE
 PRODUCCIÓN DE LA MISMA EXPEDIENTE No.
 08047734
 CODIGO : 01 - 01 - 08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO, mayor y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad **BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.**, domiciliada en la ciudad de Sao Paulo, Brasil, atentamente manifiesto al Despacho que dando contestación al Oficio No. 8119 notificado por fijación en lista el veinte (20) de junio de dos mil ocho (2008), adjunto los documentos de cesión de los inventores de la patente a favor del solicitante, así como un nuevo escrito de solicitud que incluye la descripción, resumen y reivindicaciones de la patente, en donde se han precisado algunos términos, que por error tipográfico y de traducción deben ser corregidos para ajustarse a lo expuesto en la solicitud original Internacional.

1. En razón de lo expuesto, solicito al Despacho tener en cuenta las correcciones adjuntas al momento de la publicación de la patente, las cuales no constituyen una alteración modificación o ampliación de la materia de la patente.

Pongo de presente de la misma manera, que las reivindicaciones de la patente no han sufrido ningún cambio.

2. En consecuencia y para mejor referencia del Despacho, adjunto los siguientes documentos:

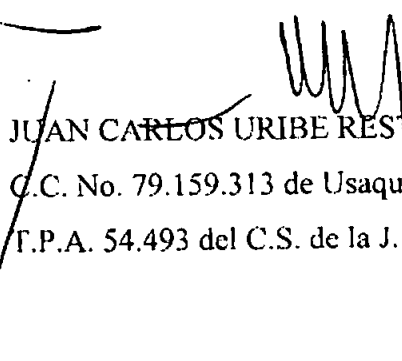
- 2.1 Dos documentos de cesión debidamente legalizados y traducidos de los derechos de la patente, otorgados respectivamente por los inventores **HENRY JUN SUZUKI** y **DANTE ALARIO JUNIOR** a favor de la sociedad solicitante, **BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA.**



R
SO

- 2.2 Texto original de la patente tal y como fue radicado ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde se resaltan las palabras sujetas a corrección.
- 2.3 Nuevo texto corregido de la patente, en donde se resaltan las correcciones a ser tenidas en cuenta.
3. Finalmente, solicitamos a ese Despacho continuar con el presente trámite.

De la Señora Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Usaquén
T.P.A. 54.493 del C.S. de la J.



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

ASSIGNMENT AGREEMENT

The undersigned **Dante Alário Junior**, a natural person with nationality of Brazil and domiciled in Rua Ângelo Paris Fornazza, 211, 04728-170 Chácara Santo Antônio, São Paulo (hereinafter the **ASSIGNOR**) and by on the other part, **BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA.**, a corporation organized and existing in accordance with the laws of Brazil, with principal office at São Paulo, Brazil, duly represented to sign this agreement by Dante Alário Junior and Cleiton de Castro Marques, domiciled in Av. do Café, 277 - 7º andar 04311-900, São Paulo - SP, identified as appears below, (hereinafter called **ASSIGNEE**), have celebrated this patent assignment agreement with the following clauses:

FIRST CLAUSE: The **ASSIGNOR** is the inventor of the following patent:

TITLE: "Solid pharmaceutical composition comprising agglomerate nanoparticles and a process for producing the same."

SECOND CLAUSE: The **ASSIGNOR** states hereby, that it assigns, free of any encumbrances the ownership and all and any rights and privileges inherent to the patent application mentioned in the first clause hereunder, on behalf of the **ASSIGNEE**, being therefore entitled to consider itself as the sole proprietor and to dispose of said rights as it may be consider convenient for its interests. This agreement shall be deemed to be effective as of November 13th, 2006.

THIRD CLAUSE: The **ASSIGNEE** states that it acknowledges and agrees the mentioned assignment.

FOURTH CLAUSE: This Agreement shall be recorded before the Patent Office (Division of New Creations) of the Superintendence of Industry and Commerce of the Republic of Colombia by the **ASSIGNEE**.

CONTRATO DE CESION

Entre los suscritos a saber, por una parte **Dante Alário Junior**, persona natural de nacionalidad Brasil, con domicilio en Rua Ângelo Paris Fornazza, 211, 04728-170 Chácara Santo Antônio, São Paulo (en adelante el **CEDENTE**), y por la otra parte **BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA.**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes de Brasil, con oficina principal en São Paulo, Brasil, debidamente representada en este acto por Dante Alário Junior and Cleiton de Castro Marques, domiciliada(o) en Av. do Café, 277 - 7º andar 04311-900, São Paulo - SP, identificada como aparece al pie de la firma (en adelante denominado **EL CESIONARIO**), hemos celebrado el presente contrato de cesión de patente contenido en las siguientes cláusulas:

CLÁUSULA PRIMERA: El **CEDENTE** es inventor de la siguiente patente:

TITULO: "Composición farmacéutica sólida que comprende nanopartículas aglomeradas y un proceso de producción de la misma".

CLÁUSULA SEGUNDA: EL **CEDENTE** declara por el presente contrato, que cede libre de gravámenes la titularidad y todos los derechos y privilegios inherentes a la solicitud de registro de la patente relacionada en la Cláusula Primera del presente contrato, a favor de **EL CESIONARIO**, pudiendo por consiguiente de hoy en adelante, considerarse este último el único dueño de los derechos derivados de la patente y disponer de tales derechos como mejor convenga a sus intereses. Este acuerdo se reputa efectivo desde el 13 de noviembre de 2006.

CLAUSULA TERCERA: EL **CESIONARIO** por su parte, declara aceptar la mencionada cesión.

CLAUSULA CUARTA: El presente Contrato de Cesión se inscribirá ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia por **EL CESIONARIO**.



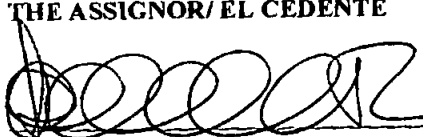


FIFTH CLAUSE: This Agreement is valid and obligatory for the **ASSIGNOR**, his successors or assignees.

CLAUSULA QUINTA: Esta cesión es válida y obligatoria frente a **EL CEDENTE** sus sucesores o asignatarios.

Signed/Firmado el 30 days of July/July 30, two thousand and eight (2008)/de dos mil ocho (2008) in two (2) copies of the same value and content/ en dos (2) ejemplares del mismo tenor y valor.

THE ASSIGNOR/ EL CEDENTE


Dante Alário Junior

THE ASSIGNEE/ EL CESIONARIO


BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.
Dante Alário Junior and Cleiton de Castro Marques

OFICIAL REG. CIVIL PESSOAS NATURAIS DE INDIANÓPOLIS 24º SUBDISTRITO
Av. dos Trabalhadores, 679 - Tel: 554311519 - OFICIAL PIRACENA BOQUETTI KEROLA
- Válido somente com os selos AA090525 e AA427624 -
Reconheço, por semelhança, 35 firmas de DANTE ALÁRIO JÚNIOR e
CLEITON DE CASTRO MARQUES, em 30 de julho de 2008,
São Paulo, SP.
Em testemunho da verdade.

Ana Maria Gallucci de Sousa, 2ª substituta do Oficial
Av. J. J. 20080707141030) - Imprensa da Firma R. 25, 1º andar - PIRACENA

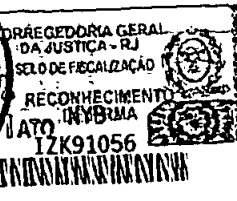
Para produzir efeito no Brasil
e para valer contra terceiros,
deverá ser vertido em vernáculo
e registrada a tradução.

ERERIO CONSULADO



Ofício de Notas, Rua do Ouvidor no 89, Centro-RJ
Tabela: Fernanda de Freitas Leitão
RECONHEÇO POR SEMELHANÇA O SINAL PÚBLICO DE: Conferido por
(12K91056) ANA MARIA GALLUCCI DE SOUSA em 14/07/2008
Rio de Janeiro, 14/07/2008
EML.: R33,47 FUNDPERJ 17, FETJ: R90,69 FUNDPERJ N0111/2006

Em testemunho da verdade.
Carlos Eduardo de Araujo



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

801091
MARIA ABELLO
AS FUNCIONES INICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
ESCRITÓRIO DE REPRESENTAÇÃO NO RIO DE JANEIRO
SEÇÃO CONSULAR

Reconheço verdadeira, por semelhança a assinatura
assinada, com o sinal CONSULAR-ERARIO.
A presente autenticação não implica aceitação do
teor do documento.

14 JUL 2008

Darcy da Silva Costa

Darcy da Silva Costa
Adm. Administração

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

7000-030 -b A 9:42

DE LEGALIZACION
BOGOTA D.C.

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SAO PAULO
N.º 2918

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA: que
el señor ANA MARIA G. de SOUSA
que autoriza el presente documento ejercía legalmente, en la
fecha allí expresada las funciones de Escribiente
autorizado por 24 SEP
y que la firma y sello que en el documento aparecen como
 Suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento. 24. 07. 2008

São Paulo,
DERECHOS US\$ 201 VEINTIUNO Dólar

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

"Si está Inconforme con el servicio prestado, diríjase al
Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de
Relaciones Exteriores, Carrera 6 N.º 9-46, Bogotá,
D.C., Colombia; email: ciquejas@minrelext.gov.co"



MARIA YUNUEN ABELLO ROVAI
ENCARGADA DE FUNCIONES CONSULARES

53

MINISTÉRIO DAS RELACIONES EXTERIORES
ESCRITÓRIO DE REPRESENTAÇÃO NO RIO DE JANEIRO
SEÇÃO CONSULAR

Reconheço verdadeira, por semelhança a assinatura
assinada, com o sinal CONSULAR-ERERIO.
A presente autenticação não implica aceitação do
teor do documento.

14 JUL 2008

Handwritten signature

Lucy de Silva Costa
Adequado Administrativo

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO

N.º 2918

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA: que
el señor ANA MARIA G. DE SAUSA
que autoriza el presente documento ejerce legalmente, en la
fecha allí expresada las funciones de escribiente

autorizado por el 24 SP

y que la firma y sello que en el documento aparecen como
suyas, son las que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento. 24. 07. 2008

São Paulo,

DERECHOS US\$ 200/veintinue Dólar

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

"Si está inconforme con el servicio prestado, diríjase al
Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de
Relaciones Exteriores, Carrera 6 N.º 9-48, Bogotá,
D.C., Colombia; email: ciquejas@mda.gov.co"



Handwritten signature

MARCELA YUNUEN ABELLO ROVAI
ENCARGADA DE FUNCIONES CONSULARES



...on this matter, the
...the ...
...the ...
...the ...

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 5026 DE UN DOCUMENTO CON SELLOS EN PORTUGUÉS, REALIZADA EL 10 DE AGOSTO, 2008 POR LETICIA SALAMANCA ALVES, C.C. 41.322.380 DE BOGOTÁ, TRADUCTORA E INTÉRPRETE JURAMENTADA CON RESOLUCIÓN NO. 235 DEL MINISTÉRIO DE JUSTICIA, BOGOTÁ, COLOMBIA. -----

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

CONTRATO DE CESIÓN de Dante Alário Junior y BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA, con las firmas de los dos interesados.

Aparece un sello de la Notaría 24 de Notas reconociendo las firmas de este documento. Dado en São Paulo el 7 de Julio, 2008 con la firma del Escribiente Autorizado y dos estampillas de Autenticación.

Un sello de la Notaría 15 de Notas reconociendo la firma del Notario en São Paulo. Dado en Rio de Janeiro el 14 de Julio, 2008 con la firma del Escribiente Autorizado y una estampilla de Fiscalización.

Por el reverso del documento aparece un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores, Oficina de Representación en Rio de Janeiro, Sección Consular reconociendo la firma de la Notaría anterior. Dado el 14 de Julio, 2008 con la firma de Darcy da Silva Costa, Auxiliar Administrativo.

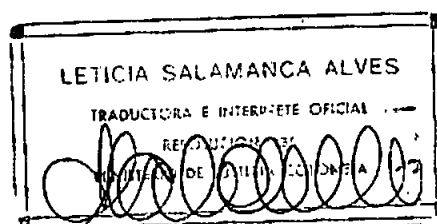
Aparece un sello del Consulado General de Colombia en São Paulo No.2918 certificando la firma del Notario en São Paulo. Dado en São Paulo el 24.07.2008 con la firma de Martha Yunuen Abello Rovai, Encargada de Funciones Consulares.



Un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores No. 801091 legalizando la firma del Cónsul en São Paulo. Dado en Bogotá, D.C. el 6 de Agosto, 2008 con la firma del jefe de Legalizaciones.

Aparece una página aparte con los mismos sellos ya mencionados, de Ministerio de Relaciones Exteriores, Representación en Rio de Janeiro y los del consulado General de Colombia en São Paulo. -----

TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE SU ORIGINAL, COPIA DE LA CUAL QUEDA EN EL ARCHIVO DE LETICIA SALAMANCA ALVES PARA SU CONFRONTACIÓN.



82 2 A S I 001 001

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 AGO 12 A 9 56

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

916231

Leticia Salazar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

ASSIGNMENT AGREEMENT

The undersigned **Henry Jun Suzuki**, a natural person with nationality of Brazil and domiciled in Rua Lauro Muller 12, Apto. D-13, 05302-060 Vila Leopoldina, São Paulo (hereinafter the **ASSIGNOR**) and by on the other part, **BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA.**, a corporation organized and existing in accordance with the laws of Brazil, with principal office at São Paulo, Brazil, duly represented to sign this agreement by Dante Alário Junior and Cleiton de Castro Marques, domiciled in Av. do Café, 277 - 7º andar 04311-900, São Paulo - SP, identified as appears below, (hereinafter called **ASSIGNEE**), have celebrated this patent assignment agreement with the following clauses:

FIRST CLAUSE: The **ASSIGNOR** is the inventor of the following patent:

TITLE: "Solid pharmaceutical composition comprising agglomerate nanoparticles and a process for producing the same."

SECOND CLAUSE: The **ASSIGNOR** states hereby, that it assigns, free of any encumbrances the ownership and all and any rights and privileges inherent to the patent application mentioned in the first clause hereunder, on behalf of the **ASSIGNEE**, being therefore entitled to consider itself as the sole proprietor and to dispose of said rights as it may be consider convenient for its interests. This agreement shall be deemed to be effective as of November 13th, 2006.

THIRD CLAUSE: The **ASSIGNEE** states that it acknowledges and agrees the mentioned assignment.

FOURTH CLAUSE: This Agreement shall be recorded before the Patent Office (Division of New Creations) of the Superintendence of Industry and Commerce of the Republic of Colombia by the **ASSIGNEE**.

CONTRATO DE CESION

Entre los suscritos a saber, por una parte **Henry Jun Suzuki**, persona natural de nacionalidad Brasil, con domicilio en Rua Lauro Muller 12, Apto. D-13, 05302-060 Vila Leopoldina, São Paulo (en adelante el **CEDENTE**), y por la otra parte **BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA.**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes de Brasil, con oficina principal en São Paulo, Brasil, debidamente representada en este acto por Dante Alário Junior and Cleiton de Castro Marques, domiciliada(o) en Av. do Café, 277 - 7º andar 04311-900, São Paulo - SP, identificada como aparece al pie de la firma (en adelante denominado **EL CESIONARIO**), hemos celebrado el presente contrato de cesión de patente contenido en las siguientes cláusulas:

CLÁUSULA PRIMERA: El **CEDENTE** es inventor de la siguiente patente:

TITULO: "Composición farmacéutica sólida que comprende nanopartículas aglomeradas y un proceso de producción de la misma".

CLÁUSULA SEGUNDA: **EL CEDENTE** declara por el presente contrato, que cede libre de gravámenes la titularidad y todos los derechos y privilegios inherentes a la solicitud de registro de la patente relacionada en la Cláusula Primera del presente contrato, a favor de **EL CESIONARIO**, pudiendo por consiguiente de hoy en adelante, considerarse este último el único dueño de los derechos derivados de la patente y disponer de tales derechos como mejor convenga a sus intereses. Este acuerdo se reputa efectivo desde el 13 de noviembre de 2006.

CLAUSULA TERCERA: **EL CESIONARIO** por su parte, declara aceptar la mencionada cesión.

CLAUSULA CUARTA: El presente Contrato de Cesión se inscribirá ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia por **EL CESIONARIO**.

Henry Jun Suzuki





57
2

FIFTH CLAUSE: This Agreement is valid and obligatory for the **ASSIGNOR**, his successors or assignees.

CLAUSULA QUINTA: Esta cesión es válida y obligatoria frente a **EL CEDENTE** sus sucesores o signatarios.

Signed/Firmado el 30 days of July/ two thousand and eight (2008)/de dos mil ocho (2008) in two (2) copies of the same value and content/ en dos (2) ejemplares del mismo tenor y valor.

THE ASSIGNOR/ EL CEDENTE

Henry Jun Suzuki

THE ASSIGNEE/ EL CESIONARIO

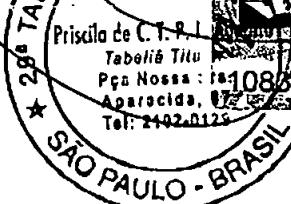
BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA
Dante Alário Junior and Cleiton de Castro Marques

15o Ofício de Notas, Rua do ...
RECONHEÇO POR SEMELHANÇA O BÍLIO PÚBLICO DES ... conferido por:
(12K91055) ANA MARIA GATOLUCCI DE SOUZA
Rio de Janeiro, 14/07/2008
EOL.: RES-47 - FUNPERJ R\$0,170 Ref: R\$0,69 FUNPERJ No111/2008:R\$0,17

Em testemunho da verdade.
Carlos Eduardo Werneck de Araújo

ERER
CONSULAR

Para Produzir efeito no Brasil e para valor contra terceiros, deverá ser vertido em vernáculo e registrada a tradução (Art. 224 LRP do Código Civil 148 2ª parte da Lei dos Registros Públicos.)



OFICIAL REG. CIVIL PESSOAS NATURAIS DE INDIANÓPOLIS - 240, SUBDISTRITO
Av. 866 Eucaliptos, 679 - Tel: 55432115 - OFICIAL: IRACEMA BUONETTI MEROLA
NATURALIS VÁLIDAMENTE CDA Nº 510/AA146174 POLIS
Reconheço, por semelhança, as firmas de: DANTE ALÁRIO JÚNIOR e
CLEITON DE CASTRO MARQUES.
São Paulo, 01 de julho de 2008.
Em testemunho da verdade.

Para produzir efeito no Brasil e para valer contra terceiros, deverá ser vertido em vernáculo e registrada a tradução.
Ana Maria Gatolucci de Souza - Substituta
28200807071614561 Preço da Tabela R\$ 4,50 (4)
R. CASTALDI, 670 - INDIANÓPOLIS - SP - CEP 13.130-000



NO ASSUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

801090

Marta Abello

CE EN EL
FRENTE DE LA
AS FUNCIONES INDICADAS

Ministério das Relações Exteriores
ESCRITÓRIO DE REPRESENTAÇÃO NO RIO DE JANEIRO
SEÇÃO CONSULAR

Reconheço verdadeira, por semelhança a assinatura
assinada, com o sinal CONSULAR-ERARIO.
A presente autenticação não implica aceitação do
teor do documento.

14 JUL 2008

Darcy da Silva Costa

Darcy da Silva Costa
Agente Administrativo

A 9:42

[Signature]

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO

N.º 2917

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA: que
el señor ADILAMAR FELDA SILVA
que autoriza el presente documento ejerce legalmente, en la
fecha allí expresada las funciones de ESCRIBIENTE
Autorizado N.º 29 SP

y que la firma y sello que en el documento aparecen como
suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.

24. 07. 2008

São Paulo,
DERECHOS US\$ 25,00 VINTICINCO DOLARES



[Signature]

MARTHA YUNUEN ABELLO ROVAI
ENCARGADA DE FUNCIONES CONSULARES

"Si está inconforme con el servicio prestado, dirijase al
Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de
Relaciones Exteriores, Carrera 6 N.º 9-46, Bogotá,
D.C., Colombia; email: ciquejas@minterext.gov.co"

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO

N.º 2916

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA: que
el señor AMA MARIA G. de SOUSA
que autoriza el presente documento ejerce legalmente, en la
fecha allí expresada las funciones de ESCRIBIENTE
Autorizado N.º 24 SP

y que la firma y sello que en el documento aparecen como
suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.

24. 07. 2008

São Paulo,
DERECHOS US\$ 25,00 VINTICINCO DOLARES



[Signature]

MARTHA YUNUEN ABELLO ROVAI
ENCARGADA DE FUNCIONES CONSULARES

"Si está inconforme con el servicio prestado, dirijase al
Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de
Relaciones Exteriores, Carrera 6 N.º 9-46, Bogotá,
D.C., Colombia; email: ciquejas@minterext.gov.co"

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

58 46

ESCRITÓRIO DE REPRESENTAÇÃO NO RIO DE JANEIRO
SEÇÃO CONSULAR
Reconheço verdadeira, por semelhança a assinatura
assinada, com o sinal CONSULAR-EBERIO.
A presente autenticação não implica aceitação do
teor do documento.

14 JUL 2008

Darcy da Silva Costa

Darcy da Silva Costa
Agente Administrativo

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO

N.º 2917

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA: que
el señor ADILAMAR F. DA SILVA
que autoriza el presente documento ejerció legalmente, en la
fecha allí expresada las funciones de ESCRIBIENTE
Autorizado No. 29 SP
y que la firma y sello que en el documento aparecen como
suyos, son las que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.
24.07.2008
São Paulo.

DERECHOS US\$ 25,00 ADVENTICUNLO DARN



M. Y. Abello

MARTHA YUMUEN ABELLO ROVAI
ENCARGADA DE FUNCIONES CONSULARES

PAGADO INPUESO DE TIMBRE
"Si está inconforme con el servicio prestado, diríjase al
Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de
Relaciones Exteriores, Carrera 6 Nº 9-46, Bogotá,
D.C., Colombia; email: ciquejas@minterext.gov.co"

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN SÃO PAULO

N.º 2916

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA: que
el señor AMA MARIA G. DE SOUSA
que autoriza el presente documento ejerció legalmente, en la
fecha allí expresada las funciones de ESCRIBIENTE
Autorizado No. 24 SP
y que la firma y sello que en el documento aparecen como
suyos, son las que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.

24.07.2008
São Paulo.

DERECHOS US\$ 25,00 ADVENTICUNLO DARN



M. Y. Abello

MARTHA YUMUEN ABELLO ROVAI
ENCARGADA DE FUNCIONES CONSULARES

PAGADO INPUESO DE TIMBRE
"Si está inconforme con el servicio prestado, diríjase al
Área de Quejas y Reclamos del Ministerio de
Relaciones Exteriores, Carrera 6 Nº 9-46, Bogotá,
D.C., Colombia; email: ciquejas@minterext.gov.co"

54 41

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 5025 DE UN DOCUMENTO CON SELLOS EN PORTUGUÉS, REALIZADA EL 10 DE AGOSTO, 2008 POR LETICIA SALAMANCA ALVES, C.C. 41.322.380 DE BOGOTÁ, TRADUCTORA E INTÉRPRETE JURAMENTADA CON RESOLUCIÓN NO. 235 DEL MINISTÉRIO DE JUSTICIA, BOGOTÁ, COLOMBIA. -----

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

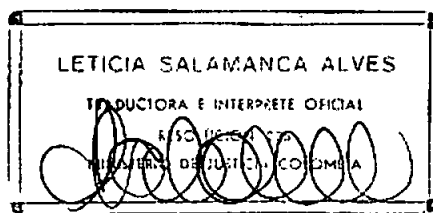
CONTRATO DE CESIÓN de Henry Jun Suzuki y BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA, con las firmas de los dos interesados.

Aparecen dos sellos de las Notarías 29 y 24 de Notas reconociendo las firmas de este documento. Dado en São Paulo el 7 de Julio, 2008 con las firmas del Escribiente Autorizado y dos estampillas de Autenticación.

Un sello de la Notaría 15 de Notas reconociendo la firma del Notario en Rio de Janeiro. Dado en São Paulo el 14 de Julio, 2008 con la firma del Escribiente Autorizado y una estampilla de Fiscalización.

Por el reverso del documento aparece un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores, Oficina de Representación en Rio de Janeiro, Sección Consular reconociendo la firma de la Notaría anterior. Dado el 14 de Julio, 2008 con la firma de Darcy da Silva Costa, Auxiliar Administrativo.

Aparecen dos sellos del Consulado General de Colombia en São Paulo No.2916 y 2917 certificando las firmas del Notario en São Paulo. Dado en São Paulo el 24.07.2008 con la firma de Martha Yunuen Abello Rovai, Encargada de Funciones Consulares.

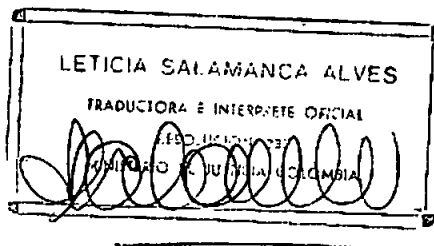


60 17

Un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores No. 801090 legalizando la firma del Cónsul en São Paulo. Dado en Bogotá, D.C. el 6 de Agosto, 2008 con la firma del jefe de Legalizaciones.

Aparece una página aparte con los mismos sellos ya mencionados, de Ministerio de Relaciones Exteriores, Representación en Rio de Janeiro y los del consulado General de Colombia en São Paulo. -----

TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE SU ORIGINAL, COPIA DE LA CUAL QUEDA EN EL ARCHIVO DE LETICIA SALAMANCA ALVES PARA SU CONFRONTACIÓN.



10/11/08

10/11/08

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 AGO 12 A 9:56

OFICE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE AGUJE
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

916232

Elizcos Salomencia

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TEXTO ORIGINAL

DE LA

PATENTE

**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 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 encuentra contenido, en forma encapsulada o adsorbida. El término

25

63

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

64
XK

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").

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

12-65

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.

1860

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

X⁶⁷

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.).

5 El término "diámetro aerodinámico equivalente" corresponde al diámetro de una 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.

2*69

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

71
23

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; Nanosytem).

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

2772

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 $DA_{95\%} \geq 10$ 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.

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 dispersor 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.

2075

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.

28 76

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

77

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.
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.

3078

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.

74

TEXTO CORREGIDO

DE LA

PATENTE

**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 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.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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 encuentra contenido, en forma encapsulada o adsorbida. El término

25

3581

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).

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
15 tales como la agregación de nanopartículas, la descomposición de materiales 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
20 semisólidas.

32 82

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

3X 83

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.

84

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

85
32

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 en la forma intermediaria para 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 unen 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.

3987

Ejemplos de sustancias que se pueden utilizar para aglomerar 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 (PM_{2,5}) o 10 (PM₁₀) 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
20 total de compuestos activos y la cantidad de compuestos activos en partículas con diámetro aerodinámico equivalente mayor a 2,5 (PM_{2,5}) o 10 (PM₁₀) 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
25 particulados PM₁₀ y PM_{2,5}.

77088

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).

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 (de)

* 89

nanopartículas. Preferiblemente, se utiliza el proceso de secado 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).

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 % 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 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 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

4/2 90

aglomerados de partículas, prácticamente libres de partículas con dimensiones/
menores a 2,5 o 10 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
5 pequeñas por debajo de los límites especificados, el producto deberá ser
rechazado; pudiendo ser alternativamente reprocesado hasta alcanzar las
especificaciones deseadas de tamaño de partícula.

La presente invención no tiene limitaciones respecto de la naturaleza química o
10 farmacológica de los ingredientes activos a ser administrados en
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
25 aerodinámico equivalente $DA_{99\%} \geq 10$ micrómetros, que contiene

X3 91

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 equivalente 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 equivalente 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.

Xf 92

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 equivalente, con el uso de un equipo Malvern Masterseizer S, acoplado a un dispersor 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.

4X 93

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.

94
X6

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
- 20
- aerodinámico equivalente de las partículas resultantes del secado de la 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.

95
48

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.
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.

48 46

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.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 97

2020
Bogotá D.C.,

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	416
	Oficio No.	8367
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 19 JUN 2009

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

adpall