



No. 09-123025-00005-0000

Fecha: 2011-03-15 15:33:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSRVTER Folios: 28

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

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

②

Número del expediente: **09-123.025**

Solicitante: **SCHERING - CORPORATION**

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: **CARLOS REYNALDO OLARTE GARCIA**

Título de la nueva creación o denominación del signo: **USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNOSTICO EN EL METODO DE ANGIOGRAFIA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA MULTICORTE**

Gaceta: **623**

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE	Nombre: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: Carrera 44 N° 20 G 73	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: BOGOTA	Cual	
	Teléfono: 3692222 Fax: 3693542	Número 860.000.760-1	
	E-mail:		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: CARRERA 104 N°119-95 OF 104	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: 2131213 Fax: 6121979	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: negocios@optimum-co.com	Cual	
		Número 51.975.664 TP 83823	

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

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

Causal: **No cumple con los requisitos de patentabilidad.**

Signo opositor:

Justificación:

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

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

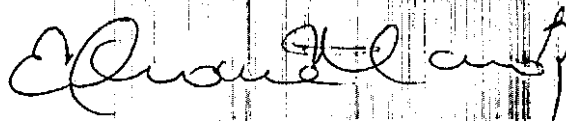
⑥ ANEXOS

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

⑦

NOMBRE: ELIANA ISaura MORENO BOHORQUEZ

FIRMA:



C.C. 51'975.664

TP. 83823



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 123.025
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
*“USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE
DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE ANGIOGRAFÍA
CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA
COMPUTARIZADA MULTICORTE”*
Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER
Opositora : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 623 del 20 de diciembre de 2010

Yo, *ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Bogotá, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada *“USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA*

Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 Tel. (571) 2 13 12 13 - 6 20 50 21 - Fax. (571) 6 12 19 79
E-mail: negocios@optimum-co.com - www.optimum-co.com
Bogotá Colombia

MULTICORTE", cuyo titular es LES LABORATOIRES SERVIER, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

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

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 30 de octubre de 2009, reivindicando prioridad bajo la solicitud FR20080006225 del 2008-11-07; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 623 del 20 de diciembre de 2010, cuya publicación internacional corresponde a la WO2010052394 del 2010-05-14.

2.2. La solicitud colombiana 09 123.025 objeto de la presente oposición, se refiere al uso de ivabradina y una composición que contiene ivabradina ó 3-{3-[[[(7S)-3,4-

dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil)-(metil)-amino]-propil]-7,8dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona, sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o los hidratos de dichas sales, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren al uso y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

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

- D1: EP1695965 publicada el 30 de agosto de 2006.

2.5. Ahora bien, además que los usos no son objeto de patente, la forma cristalina de ivabradina y sus composiciones para uso médico a la que se refiere, tampoco es novedoso, toda vez que el documento D1, particularmente en la descripción revela Ivabradina y sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, y sobre todo su clorhidrato, definiendo que tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas, sobre todo propiedades de bradicardia, por lo que estos compuestos son útiles en el tratamiento o la prevención de diversas situaciones clínicas de isquemia miocárdica, tales como la angina de pecho, infarto de miocardio y los trastornos asociados al ritmo cardiaco, así como en diversas patologías implican alteraciones del ritmo, especialmente supraventriculares y la insuficiencia en el corazón. Según este documento D1, las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina del clorhidrato de ivabradina con uno o más excipientes inertes, no tóxicos son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos o grageas, tabletas sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles cutánea, inyectables, suspensiones potables. Por lo tanto además que la presente solicitud comprende un uso no patentable a luz de la norma colombiana, también revela que la forma cristalina de ivabradina y sus composiciones para uso médico es conocido y por lo tanto no es novedoso. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica.

2.6. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D1, carece evidentemente de NOVEDAD.

2.7. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 123.025 no puede pretender un monopolio por patente toda vez

que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

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

2.8.1. **CARECE DE NOVEDAD**: Según la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 16.- *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.”*. A la fecha de prioridad, 7 de noviembre de 2008 ya era conocido, pues como se demostró, era parte del arte anterior con base en el documento D1, la forma cristalina de ivabradina y sus composiciones para uso médico, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.8.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

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

2.10. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada *“USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE”*, cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 623 del 20 de diciembre de 2010.

3. PRUEBAS

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

- D1: EP1695965 publicada el 30 de agosto de 2006.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

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

5. ANEXOS

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

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:
 - D1: EP1695965 publicada el 30 de agosto de 2006.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

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

Señor Superintendente,

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 6491 OTORGADA EN LA NOTARIA 1. - DE BOGOTA EL 24 DE DICIEMBRE DE 1.981, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 12 DE MARZO DE 1.982, BAJO EL NUMERO 113.297 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE "LABORATORIOS SYNTHESIS - BALAVOINE Y CIA. S.C.A" POR EL DE "LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA. Y CIA. S.C.A" E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 8580 OTORGADA EN LA NOTARIA 3 DE BOGOTA EL 4 DE DICIEMBRE DE 1.973, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 7 DE ENERO DE 1.974, BAJO EL NUMERO 14.478 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD SE TRASFORMO DE LIMITADA EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE LABORATORIOS SYNTHESIS BALAVOINE Y CIA. S.C.A.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 117 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, DEL 30 DE ABRIL DE 2010, INSCRITA EL 10 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NÚMERO 1390261 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES A SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA BAJO EL NOMBRE DE: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.5.435 DEL 17 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, NOTARIA PRIMERA DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1.996, BAJO EL NO.556.909 DEL LIBRO IX, ADICIONADA POR LOS REGISTROS 557 146 DEL 1 DE OCTUBRE DE 1.996, Y 557.301 DEL 2 DE OCTUBRE DE 1996 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA COMUNICO QUE SE FUSIONO, ABSORBIENDO A LA SOCIEDAD "SYNTHESIS VETERINARIA LTDA Y CIA S C A"

CERTIFICA:

QUE POR E.P. NO.1024 DEL 28 DE FEBRERO DE 1997, DE LA NOTARIA 1. DE SANTAFE DE BOGOTA, INSCRITA EL 31 DE MARZO DE 1997, BAJO EL NUMERO 579245 DEL LIBRO IX, CELEBRO ACUERDO DE FUSIÓN CON LA SOCIEDAD PRODUCTOS DIETÉTICAS DIETESYN S.A, DONDE LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA FUE LA ABSORBENTE.

CERTIFICA:

QUE POR ACTA NO. 120 DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 29 DE JULIO DE 2010, INSCRITA EL 19 DE NOVIEMBRE DE 2010 BAJO EL NUMERO 01429837 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD DE LA REFERENCIA (ABSORBENTE) ABSORBE MEDIANTE FUSIÓN A LAS SOCIEDADES INMUNOSYN SAS Y GYNOPHARM SAS LAS CUALES SE DISUELVEN SIN LIQUIDARSE.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
4471	18-XII-1.956	8 BTA.	22-XII-1.956 NO. 36.077
3322	31-XII-1.958	8 BTA.	12-I-1.959 NO. 42.034
2322	22-IX-1.961	8 BTA.	29-IX-1.961 NO. 51.161
290	2-II-1.967	6 BTA.	24-II-1.967 NO. 71.304



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

18 DE FEBRERO DE 2011

HORA 17:37:24

R030552045

HOJA : 2 DE 6

8545	16-XII-1.967	6 BTA.	26-I-1.968	NO. 75.041
4679	20-XII-1.967	8 BTA.	26-I-1.968	NO. 75.042
3010	14-V-1.968	6 BTA.	30-V-1.968	NO. 76.244
2931	4-V-1.970	6 BTA.	18-V-1.970	NO. 84.983
5656	13-VII-1.970	6 BTA.	13-VIII-1.970	NO. 86.126
3487	15-VII-1.971	3 BTA.	29-VII-1.971	NO. 90.980
4638	10-VII-1.984	11 BTA.	27-VIII-1.984	NO.157.001
1443	14-III-1.985	11 BTA.	26- III-1.985	NO.167.627
724	11- II-1.985	1 BTA.	21- II-1.985	NO.165.940
4836	11-VIII-1986	1 BTA.	23- IX -1.986	NO.197.784
5659	15- IX -1986	1 BTA.	23- IX -1.986	NO.197.784
6326	16- X -1987	1 BTA.	23- X -1.987	NO.221.604
5164	21-VIII-1990	1 BTA.	3- IX -1.990	NO.303.579
9244	23-XII- 1991	1 STAFE.BTA.	8-I -1.992	NO.351.255
8145	15- X - 1992	1 STAFE.BTA.	16- X-1.992	NO.382.488
1374	26- III-1993	1 STAFE.BTA.	19- III-1993	NO.399972
3120	01-VI-1.995	1A.STAFE BTA	23-VI- 1.995	NO.498.060
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	30-IX- 1.996	NO.556.909
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	01- X- 1.996	NO.557.146
5435	17-IX-1.996	1A.STAFE BTA	02- X- 1.996	NO.557.301
5942	7-X -1.996	1A.STAFE BTA	11- X- 1.996	NO.558.222
6305	24-X--1.996	1A.STAFE BTA	07-XI--1.996	NO.561.207
6929	25-XI-1.996	1A.STAFE BTA	12-XII-1.996	NO.565.961
787	19-II-1.997	1A.STAFE BTA	25-II -1.997	NO.575.141
1024	28-II-1.997	1A.STAFE BTA	31-III-1.997	NO.579.245

CERTIFICA:

REFORMAS :

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0007110	1997/10/28	0001	BOGOTA D.C.	1997/11/06	00609204
0001896	1998/03/16	0001	BOGOTA D.C.	1998/04/01	00628368
0002924	1998/04/21	0001	BOGOTA D.C.	1998/05/18	00634309
0002377	2000/06/14	0001	BOGOTA D.C.	2000/06/20	00733626
0000SIN	2004/06/22	0000	BOGOTA D.C.	2004/06/28	00940785
117	2010/04/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/06/10	01390261
120	2010/08/18	0000	BOGOTA D.C.	2010/08/26	01409241

120	2010/08/30	0000	BOGOTA D.C.	2010/09/13	01413659
120	2010/07/29	0000	BOGOTA D.C.	2010/11/19	01429837

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 27 DE JULIO DE 2040

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: EL OBJETO DE LA SOCIEDAD ES EL EJERCICIO DE TODAS LAS ACTIVIDADES COMERCIALES PARA: 1) LA IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, VETERINARIOS E IMPLEMENTOS MÉDICOS. 2) CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD LÍCITA DE COMERCIO RELACIONADA CON SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL Y TODO LO QUE SE RELACIONA CON LA IMPORTACIÓN DE LOS BIENES Y EQUIPOS NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL. 3) TENER LA REPRESENTACIÓN EN COLOMBIA DE EMPRESAS O SOCIEDADES ESTABLECIDAS FUERA DEL TERRITORIO COLOMBIANO, CUYO OBJETO SEA SIMILAR O COMPLEMENTARIO. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PRINCIPAL, LA SOCIEDAD PODRÁ ADELANTAR Y CELEBRAR LOS SIGUIENTES ACTOS Y CONTRATOS: A) EXPORTAR E IMPORTAR, AGENCIAR, DISTRIBUIR, COMERCIALIZAR, COMPRAR O VENDER A COMISIÓN O CONSIGNACIÓN O DE CUALQUIER OTRA FORMA O MODALIDAD, TODA CLASE DE EQUIPOS, APARATOS, BIENES AL POR MAYOR O AL DETAL, Y SERVICIOS RELACIONADOS CON SU ACTIVIDAD. B) GRAVAR EN CUALQUIER FORMA LOS BIENES DE SU PROPIEDAD MUEBLES O INMUEBLES, DAR EN PRENDA LOS PRIMEROS O HIPOTECAR LOS SEGUNDOS PARA GARANTIZAR OBLIGACIONES DE LA SOCIEDAD. C) CONSTITUIR APODERADOS QUE LE REPRESENTEN, ASOCIARSE CON OTRAS COMPAÑÍAS DE LA MISMA O PARECIDA NATURALEZA Y EN GENERAL REALIZAR TODA CLASE DE OPERACIONES COMERCIALES O CIVILES Y EJECUTAR O CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS O ACTOS DEL MISMO ORDEN, YA SEAN INDUSTRIALES, COMERCIALES O FINANCIEROS ENCAMINADOS A ALCANZAR LOS FINES QUE SE PROPONEN. D) ADQUIRIR, ENAJENAR, ADMINISTRAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDATARIO O A CUALQUIER TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES MUEBLES E INMUEBLES. E) INTERVENIR ANTE TERCEROS O ANTE LOS ACCIONISTAS MISMOS COMO ACREEDORA O COMO DEUDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS; F) EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRESTAMOS. OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES RECIBIRLOS EN PAGO; G) CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEAN CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES.

CERTIFICA:

CAPITAL:

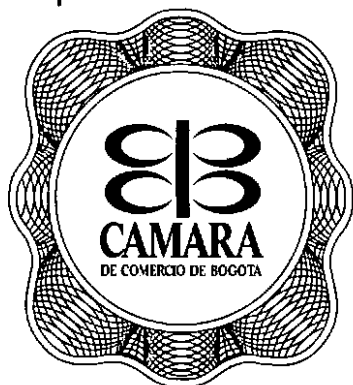
** CAPITAL AUTORIZADO **

ENTIDAD, TANTO JUDICIAL COMO EXTRAJUDICIALMENTE. B) EJECUTAR LOS ACUERDOS Y DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. C) CONSTITUIR, PARA CASOS ESPECIALES, APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES. D) CELEBRAR LOS ACTOS, OPERACIONES Y CONTRATOS CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DEL OBJETO DE LA SOCIEDAD. E) CUIDAR DE LA RECAUDACIÓN E INVERSIÓN DE LOS FONDOS DE LA SOCIEDAD. F) PRESENTAR A LA REUNIÓN ORDINARIA ANUAL DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EL INVENTARIO Y LOS ESTADOS FINANCIEROS DE PROPÓSITO GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, JUNTO CON UN INFORME ESCRITO RELACIONADO CON LA SITUACIÓN Y LA MARCHA DE LA ENTIDAD. G) CREAR LOS EMPLEADOS NECESARIOS PARA LA DEBIDA MARCHA DE LA SOCIEDAD, SEÑALAR SUS FUNCIONES Y ASIGNACIONES Y HACER LOS NOMBRAMIENTOS CORRESPONDIENTES. H) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL CUANDO PROCEDA HACERLO CONFORME A LA LEY O A ESTOS ESTATUTOS. I) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO ASÍ LO SOLICITE, ESTADOS FINANCIEROS MENSUALES DE PRUEBA E INFORMES. J) EJERCER LAS FUNCIONES QUE LE DELEGUE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. K) CUMPLIR Y HACER QUE SE CUMPLAN EN OPORTUNIDAD Y DEBIDAMENTE TODAS LAS EXIGENCIAS DE LAS LEYES EN RELACIÓN CON EL FUNCIONAMIENTO Y LAS ACTIVIDADES DE LA INSTITUCIÓN. L) LAS DEMÁS QUE LE CORRESPONDAN CONFORME A LA LEY Y A ESTOS ESTATUTOS. EL GERENTE DE LA SOCIEDAD DEBERÁ CONTAR CON AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, CUANDO PRETENDA SUSCRIBIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD (I) ACTOS O CONTRATOS PARA ADQUIRIR, ENAJENAR, RECIBIR O DAR EN ARRENDAMIENTO O A CUALQUIER OTRO TÍTULO, TODA CLASE DE BIENES INMUEBLES DE LA SOCIEDAD O BIENES MUEBLES DIFERENTES A LOS PRODUCTOS COMERCIALIZADOS ORDINARIAMENTE POR LA SOCIEDAD, ASÍ COMO (II) ACTOS O CONTRATOS, INDEPENDIENTE DE SU OBJETO, QUE SUPERE EN CUANTÍA EL EQUIVALENTE A 300 SMLMV (TRESCIENTOS SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES).

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 654 DE LA NOTARIA 01 DE BOGOTÁ D.C., DEL 20 DE FEBRERO DE 2009, INSCRITA EL 02 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NO. 15209 DEL LIBRO V, COMPARECIO ORLANDO MUÑOZ MARTINEZ IDENTIFICADO CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 8.317.044 EN SU CALIDAD DE DELEGADO GENERAL SUPLENTE DEL SOCIO GESTOR LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA.,

POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL SEÑOR ANDRÉS FERNANDO MOLLAJOLI CENTURION, IDENTIFICADO CON CÉDULA DE EXTRANJERÍA NO. 351.283 QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD QUE REPRESENTO, ACTUÉ CON LAS MÁS AMPLIAS FACULTADES EN LA REPÚBLICA DE COLOMBIA, EN LOS SIGUIENTES ASUNTOS 1. PARTICIPAR EN CALIDAD DE SOCIO, ACCIONISTA O EMPRESARIO EN PERSONAS JURÍDICAS COLOMBIANAS, CONSTITUIDAS O POR CONSTITUIRSE, EN EL PORCENTAJE QUE LA APODERADA AQUÍ NOMBRADA ESTIME CONVENIENTE A NUESTROS INTERESES, CON FACULTAD PARA ENTREGAR LAS SUMAS CORRESPONDIENTES AL PAGO DEL MISMO; 2. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

18 DE FEBRERO DE 2011

HORA 17:37:24

R030552045

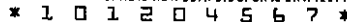
HOJA : 4 DE 6

LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS; 3. REPRESENTAR A LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., EN LAS REUNIONES ASAMBLEA GENERAL O JUNTAS EN LAS CUALES TENGA INTERÉS; 4. EFECTUAR CUALQUIER CLASE DE OPERACIONES DE CRÉDITO ACTIVO O PASIVO, TALES COMO CONSTITUIR DEPÓSITOS, EFECTUAR PRÉSTAMOS DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTÍAS DEL CASO, CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS, OTORGAR O RECIBIR DOCUMENTOS NEGOCIABLES, GIRAR, ACEPTAR ENDOSAR, ASEGURAR, Y NEGOCIAR EN GENERAL TÍTULOS VALORES Y RECIBIRLOS EN PAGO; 5. CELEBRAR ASÍ MISMO OPERACIONES RELACIONADAS CON LA PROTECCIÓN DE SUS BIENES, NEGOCIOS Y PERSONAS A SU SERVICIO; 6. CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTAS EN PARTICIPACIÓN, SEA COMO PARTÍCIPE ACTIVA O COMO PARTÍCIPE INACTIVA; 7. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES; 8. ADQUIRIR MARCAS, PATENTES, PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN, EXPLOTADAS EN CUALQUIER FORMA, YA SEA UTILIZÁNDOLOS DIRECTAMENTE O PERMITIENDO SU EXPLOTACIÓN POR OTRAS PERSONAS NATURALES O JURÍDICAS CONTRA EL PAGO DE REGALÍAS O PARTICIPACIONES. 9. CELEBRAR Y EJECUTAR EN GENERAL TODOS LOS ACTOS PREPARATORIOS, COMPLEMENTARIOS O ACCESORIOS DE TODOS LOS ANTERIORES, LOS QUE SE RELACIONEN CON LA EXISTENCIA Y FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, Y LOS QUE SEA CONDUCENTES AL BUEN LOGRO DE LOS FINES SOCIALES; 10. RECIBIR NOTIFICACIONES DE CUALESQUIERA TIPO DE ACTOS EMANADOS DE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JUDICIALES. 11. NOTIFICARSE VÁLIDAMENTE DE AQUELLOS ACTOS DEL ORDEN ADMINISTRATIVO O JUDICIAL QUE SE FORMULEN CONTRA LA SOCIEDAD, ASÍ CÓMO ABSOLVER INTERROGATORIOS CON CAPACIDAD PARA CONFESAR; 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A. 12. ADMINISTRAR LOS BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE PROPIEDAD DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SÍNTESIS LTDA. & CIA S.C.A., RECAUDAR O RECIBIR POR SUS FRUTOS Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN. 13. ENAJENAR, ADQUIRIR, PERMUTAR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES, PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTIIESIS LTDA & CIA S.C.A, SIN LÍMITE DE CUANTIA. 14. ENAJENAR, PERMUTAR, ADQUIRIR, GRAVAR, ARRENDAR BIENES MUEBLES E INMUEBLES PRESENTES O FUTUROS DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA & CIA S.C.A., CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL

SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MAS ALTO EN LA FECHA DE CELEBRACIÓN Y TENGA RELACIÓN DIRECTA CON EL DESARROLLO SOCIAL, ASÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DE LA SOCIEDAD GESTORA. 15. TOMAR DINERO EN MUTUO, CON FACULTAD PARA ESTIPULAR TODO TIPO DE INTERESES, PLAZOS Y DEMÁS CONDICIONES Y CELEBRAR CONTRATOS DE CUENTA CORRIENTE; 16. GIRAR, ORDENAR GIRAR, ENDOSAR, PROTESTAR, OTORGAR, ACEPTAR ORDENAR AVALÚOS Y HACER TODA CLASE DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON TÍTULOS VALORES CUANDO LA CUANTÍA DE CADA OPERACIÓN INDIVIDUALMENTE CONSIDERADA NO EXCEDA DE SEISCIENTAS VECES EL SALARIO MÍNIMO LEGAL MENSUAL MÁS ALTO EN LA FECHA DE SU CELEBRACIÓN, SÍ COMO LAS QUE EXCEDAN DE ESTA SUMA CON LA EXPRESA AUTORIZACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD GESTORA. 17. PRESENTAR DECLARACIÓN DE RENTA, PATRIMONIO, IMPUESTOS A LAS VENTAS EN ADMINISTRACIÓN DE IMPUESTOS NACIONALES Y MUNICIPALES E INTERPONER LOS RECURSOS Y DECLARACIONES PERTINENTES CONTRA ACTOS DE DICHA ADMINISTRACIÓN CON FACULTAD PARA DEFENDER LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD EN ÉSTA MATERIA. 18. DESIGNAR APODERADO ESPECIAL PARA CADA PROCESO JUDICIAL O ADMINISTRATIVO. 19. PRÉSENTAR RECURSOS POR VÍA ADMINISTRATIVA O JUDICIAL, RENUNCIAR A TÉRMINOS, DESISTIR, CONCILIAR, TRANSIGIR Y MODIFICAR 20. ELEVAR PETICIONES Y SOLICITAR INFORMACIÓN A LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JURISDICCIONALES 21. PRESENTAR DEMANDAS ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES 22. SUSTITUIR EL PRESENTE PODER Y REVOCAR TAL SUSTITUCIÓN DENTRO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 3511 DE LA NOTARIA 18 DE BOGOTA D.C., DEL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2010, INSCRITA EL 1 DE OCTUBRE DE 2010 BAJO EL NO. 00018604 DEL LIBRO V, COMPARECIO JOSE ANTONIO JAIME ESCOBAR IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.262.407 DE BOGOTA, EN SU CALIDAD DE GERENTE DE LABORATORIOS SYNTHESIS LTDA., POR MEDIO DE LA PRESENTE ESCRITURA PUBLICA, CONFIERE PODER GENERAL AL A OLGA VICTORIA PRIETO ZAMORA, IDENTIFICADA CON CEDULA DE CIUDADANÍA NO. 52.780.308 DE BOGOTA PARA QUE EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., PROMUEVA Y DEFIENDA LOS INTERESES DE LA SOCIEDAD JUDICIAL Y EXTRAJUDICIALMENTE, EN TODA ESPECIE DE GESTIONES Y ACTUACIONES ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS O JURISDICCIONALES Y EN ESPECIAL PARA: A. DILIGENCIAR Y SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS NECESARIOS PARA EL REGISTRO DE INVERSIONES EXTRANJERAS ANTE LAS AUTORIDADES COLOMBIANAS. B. TRANSIGIR, DESISTIR Y APELAR A DECISIONES DE ÁRBITROS O DE AMIGABLES COMPONEDORES EN LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERÉS FRENTE A TERCEROS, A LOS ASOCIADOS MISMOS O A SUS ADMINISTRADORES. C. ADELANTAR CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ANTE EL INSTITUTO DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA O A LA ENTIDAD QUE HAGA SUS VECES. D. RECIBIR NOTIFICACIÓN DE TODAS LAS PROVIDENCIAS QUE SE EXPIDAN DENTRO DE LOS DIFERENTES TRÁMITES E INTERPONER LOS RECURSOS PROPIOS DE LA VÍA GUBERNATIVA. E. REPRESENTAR



QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REVISOR FISCAL DEL 28 DE JUNIO DE 2010,
INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397034 DEL LIBRO IX,
FUE (RON) NOMBRADO (S) :

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PRINCIPAL	
AGUILLON ROJAS SANDRA MILENA	C.C. 000000047436442
REVISOR FISCAL SUPLENTE	
PRADA SANCHEZ NUBIA MARCELA	C.C. 000001032358923

QUE POR ACTA NO. 119 DE ASAMBLEA DE ACCIONISTAS DEL 22 DE JUNIO DE 2010, INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2010 BAJO EL NUMERO 01397026 DEL LIBRO IX, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL PERSONA JURIDICA	
DELOITTE & TOUCHE LTDA	N.I.T. 000008600058134

CERTIFICA:

PERMISO DE FUNCIONAMIENTO:QUE POR RESOLUCION NO.05952 DEL 11 DE - JUNIO DE 1.985, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 8 DE JULIO DE 1.985 BAJO EL NO. 172.879 DEL LIBRO IX, LA SUPERINTENDENCIA - DE SOCIEDADES CONCEDIO PERMISO DEFINITIVO DE FUNCIONAMIENTO A LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE POR RESOLUCION NO.09006 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1.986 SUPERIN- TENDENCIA DE SOCIEDADES INSCRITA EL 16 DE ENERO DE 1.987 BAJO EL NO.204.133 DEL LIBRO IX, SE AUTORIZO A LA SOCIEDAD PARA COLOCAR SETENTA Y CUATRO MIL (\$74.000) ACCIONES DE LAS QUE TIENE EN RE- SERVA, A SU VALOR NOMINAL DE CIENTOS PESOS (\$100.00) M/CTE., CADA UNA.

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS:

NOMBRE : CARDIOPHARM

MATRICULA NO : 00537358 DE 3 DE MARZO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : GENERICS

MATRICULA NO : 00664623 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : MASCOTT

MATRICULA NO : 00664622 DE 18 DE SEPTIEMBRE DE 1995

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : ONCOPHARM

MATRICULA NO : 00625764 DE 13 DE DICIEMBRE DE 1994



01

* 1 0 1 2 0 4 5 6 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE SALITRE

18 DE FEBRERO DE 2011

HORA 17:37:24

R030552045

HOJA : 6 DE 6

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : GASTROPHARM

MATRICULA NO : 00621442 DE 2 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : GYNECOPHARM

MATRICULA NO : 00621245 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : ENTEROPHARM

MATRICULA NO : 00621244 DE 1 DE NOVIEMBRE DE 1994

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

NOMBRE : EQUIPHARMA

MATRICULA NO : 00556630 DE 21 DE JULIO DE 1993

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 29 DE MARZO DE 2010

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2010

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *

* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN

EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,700

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J.ausem", is written over the printed text. The signature is stylized with a long horizontal stroke extending to the left.

17

PODER ESPECIAL

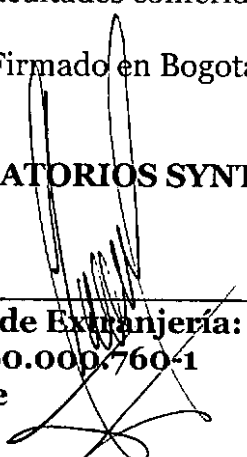
Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Bogotá (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Gerente de la sociedad **LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Bogotá (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 83823 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. **09 123.025**, titulada "**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE**", cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, publicada en la gaceta No. 623 del 20 de Diciembre de 2010.

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

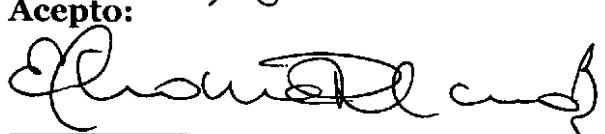
De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Bogotá (Colombia) a los ____ días del mes de ____ de 2011.

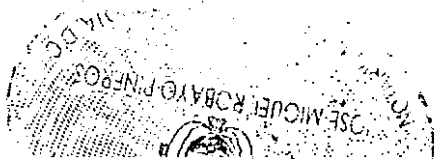
LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.


Cédula de Extranjería: No. 319788.
NIT: 860.000.760-1
Gerente

Acepto:



ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
C.C. 51'975.664 de Bogotá
T.P.A. 83823 del C.S. de la J.



2



DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá.

LUIS PALACIOS
PERSON

quien exhibió la C.E. *319788 -*

Expedida en *11* y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

BOGOTÁ, D.C. **11 MAR 2011**

[Signature]
FIRMA

[Signature]
EL NOTARIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0023545

Bogotá D.C., Marzo 15 de 2011 - 15:14:56

RECIBIDO DE : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S NI 860.000.760

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	378618645	14/03/2011	608.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	304.000.00	304.000.00
				\$304.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-123025- -00005-0000

Fecha: 2011-03-15 15:33:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 28

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 15 de 2011 - 15:14:56

Anexo 1



(11) EP 1 695 965 A1

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:

30.08.2006 Bulletin 2006/35

(51) Int Cl:

C07D 223/16^(2006.01) A61K 31/55^(2006.01)

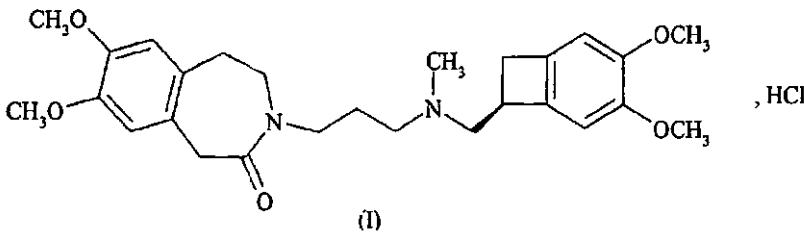
(21) Numéro de dépôt: 06290326.5

(22) Date de dépôt: 28.02.2006

(84) Etats contractants désignés: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR Etats d'extension désignés: AL BA HR MK YU (30) Priorité: 28.02.2005 FR 0501985	(71) Demandeur: Les Laboratoires Servier 92415 Courbevoie Cedex (FR) (72) Inventeurs: • Horvath, Stéphane 45380 La Chapelle-Saint-Mesmin (FR) • Auguste, Marie-Noëlle 45000 Orleans (FR) • Damien, Gérard 45130 Meung-Sur-Loire (FR)
--	--

(54) Forme cristalline beta du chlorhydrate de l'ivabradine, son procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent

(57) Forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I) :



caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.
Médicaments.

EP 1 695 965 A1

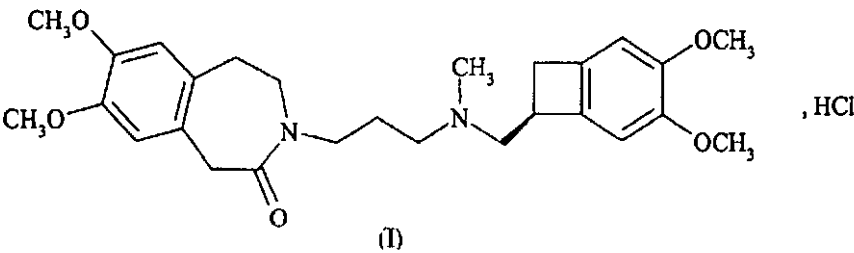
Description

[0001] La présente invention concerne la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I), son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

5

10

15



20

25

30

35

40

[0002] L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, ont des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés bradycardisantes, qui rendent ces composés utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.

[0003] La préparation et l'utilisation en thérapeutique de l'ivabradine et de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement de son chlorhydrate, ont été décrits dans le brevet européen EP 0534 859.

[0004] Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté. Il était également important de pouvoir le synthétiser selon un procédé facilement transposable à l'échelle industrielle, et notamment sous une forme permettant une filtration et un séchage rapides. Enfin, cette forme devait être parfaitement reproductible, facilement formulée et suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière ou de taux d'oxygène.

[0005] Le brevet EP 0534 859 décrit un procédé de synthèse de l'ivabradine et de son chlorhydrate. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention de l'ivabradine sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

[0006] La demanderesse a présentement trouvé qu'un sel particulier de l'ivabradine, le chlorhydrate, pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, et présentant des caractéristiques intéressantes de stabilité et de processabilité.

[0007] Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine, caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés), de hauteur de raie (exprimée en coups), de surface de raie (exprimée en coups x degrés), de largeur des raies à mi-hauteur ("FWHM", exprimée en degrés) et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

45

50

55

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
1	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209

EP 1 695 965 A1

(suite)

5

10

15

20

25

30

35

40

Rale n°	Angle 2 theta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

[0008] L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine, caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et d'eau ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, d'isopropanol et d'eau jusqu'à dissolution complète, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète et on recueille les cristaux formés.

- Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le chlorhydrate de l'ivabradine obtenu par n'importe quel procédé, par exemple le chlorhydrate de l'ivabradine obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0534 859.
- La solution peut être avantageusementensemencée pendant l'étape de refroidissement.

[0009] L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les

EP 1 695 965 A1

préparations injectables, les suspensions buvables.

[0010] La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

[0011] Les exemples suivants illustrent l'invention.

[0012] Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- Diffractomètre PANalytical X'Pert Pro, détecteur X'Celerator, chambre régulée en température,
- Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- Filtre nickel (K β),
- Fente de Soller sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté : 0,04 rad,
- Fentes de divergence fixe : angle 1/8°,
- Masque : 10 mm,
- Fente anti-diffusion : 1/4°,
- Mode de mesure : continu de 3° à 30°, avec une incrémentation de 0,017°,
- Temps de mesure par pas : 19,7 s,
- Temps total : 4 min 32 s,
- Vitesse de mesure : 0,108 °/s.
- Température de mesure : ambiante.

EXEMPLE 1 : Forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine

[0013] 720 ml d'eau purifiée sont préchauffés à 50°C, puis 250 g du chlorhydrate de l'ivabradine obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0534 859 sont ajoutés par portions sous agitation, et le milieu est chauffé à 74°C jusqu'à dissolution complète. La solution limpide résultante est chauffée 2 h supplémentaires à 74°C, puis refroidie progressivement, d'abord à 40°C, puis à température ambiante. La solution est ensuite stockée à température ambiante pendant 2 jours, puis la suspension solide est étalée en une fine couche sur un plateau de cristallisation. L'eau en excès est chassée sous un léger flux d'azote.

[0014] La teneur en eau du produit obtenu, déterminée par coulométrie, est de 12,4%, ce qui correspond à un tétra-hydrate.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

[0015] Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme β du chlorhydrate de l'ivabradine est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant :

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
1	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502

EP 1 695 965 A1

(suite)

5

10

15

20

25

30

35

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

[0016] Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg d'ivabradine base:

40

45

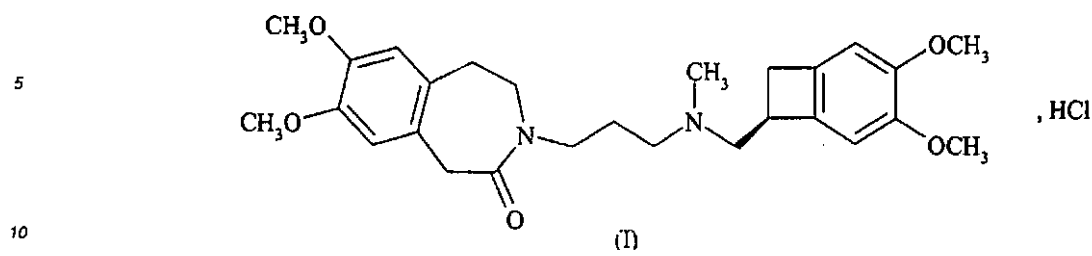
Composé de l'exemple 1	5,39 g
Amidon de maïs	20 g
Silice colloïdale anhydre	0,2 g
Mannitol	63,91 g
PVP	10 g
Stéarate de magnésium	0,5 g

Revendications

50

55

1. Forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine de formule (I) :



EP 1 695 965 A1

(suite)

	Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
5	27	25,7	791	91	0,1171	3,464
	28	26,2	458	91	0,2007	3,406
	29	26,6	221	44	0,2007	3,352
10	30	27,4	706	151	0,2175	3,251
	31	27,7	208	27	0,1338	3,215
	32	28,1	483	40	0,0836	3,176
	33	28,8	242	24	0,1004	3,096
15	34	29,3	450	74	0,1673	3,049

2. Procédé de préparation de la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine, **caractérisé en ce que** l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et d'eau d'eau ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, d'isopropanol et d'eau jusqu'à dissolution complète, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète et on recueille les cristaux formés.
3. Procédé selon la revendication 2, **caractérisé en ce que** la solution du chlorhydrate de l'ivabradine estensemencée pendant l'étape de refroidissement.
4. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
5. Utilisation de la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles comme bradycardisants.
6. Utilisation de la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 06 29 0326

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
X,D	EP 0 534 859 A (ADIR ET COMPAGNIE) 31 mars 1993 (1993-03-31) * exemples 1-3 * -----	1	INV. C07D223/16 A61K31/55
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC)
			C07D
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche Munich		Date d'achèvement de la recherche 12 mai 2006	Examineur Fanni, S
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

3
EPC FORM 1503 03 92 (P04002)

EP 1 695 965 A1

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.

EP 06 29 0326

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 12-05-2006
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0534859 A	31-03-1993	AT	114151 T	15-12-1994
		AU	649164 B2	12-05-1994
		AU	2533392 A	01-04-1993
		CA	2079189 A1	28-03-1993
		DE	69200685 D1	22-12-1994
		DE	69200685 T2	14-06-1995
		DK	534859 T3	08-05-1995
		ES	2067314 T3	16-03-1995
		FR	2681862 A1	02-04-1993
		HK	56897 A	09-05-1997
		JP	1959198 C	10-08-1995
		JP	5213890 A	24-08-1993
		JP	6076386 B	28-09-1994
		NZ	244490 A	26-07-1994
		US	5296482 A	22-03-1994
		ZA	9207382 A	30-04-1993

EPO FORM P0480

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82