



Stiller &

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Digitalización CSA Ltda.

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-123025

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO
EN EL MÉTODO DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE
TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

COURBEVOIE, CEDEX, FRANCIA

74. APODERADO

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

22. BOGOTÁ, D. C.,

OCTUBRE DE 2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No: 09-123025- -00000-0000

Fecha: 2009-10-30 15:01:28 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER

Dirección: 12 place de La Défense, 92415 COURBEVOIE

Nacionalidad o domicilio: COURBEVOIE, Cedex, Francia

Lugar de constitución: Francia

Teléfono: 01.55.72.60.00

Fax: 01.55.72.72.13

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Dirección: Carrera 11 No. 86 – 32 (Oficina 101) Bogotá

Teléfono: 7420191 Fax: 5300958

E-Mail: estrategia@estrategiajuridica.net

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.875.670

TP 124953

4
INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: 1. Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE 2. Ariane DUBOST-BRAMA 3. Carmenn FLEURINCK

Dirección: (En hoja anexa)

Nacionalidad o domicilio: (En Hoja anexa)

5

Título(54): USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNOSTICO EN EL MÉTODO DE ANGIOGRAFIA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE.

6

Clasificación Internacional (51):

A61H 31/00

7

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33)País de Origen

FRANCIA

(32)Fecha

7 de noviembre
de 2008

(31)N° de Solicitud

08/06225

75 INPI -
Paris SP34

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses

☒ 12 meses

☐ 18 meses

☐ Otro

☐ Cual

9

Comprobante de Pago No.

Fecha

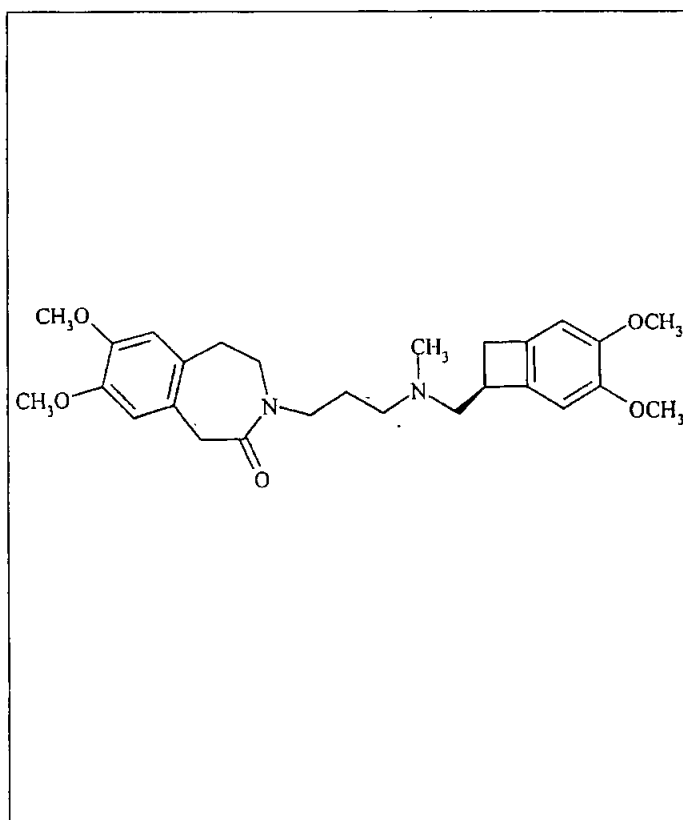
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud de prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patentes o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados total o parcialmente con la invención de esta solicitud

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

SOLICITO CONCESIÓN DE LA PATENTE,

NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA:

C.C. 79.875.670

TP. 124953

ANEXO No. 1

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN.

**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRÁFIA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTICORTE**

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN**USO DE IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO
DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA
COMPUTARIZADA MULTICORTE**

- 5 Uso de ivabradina ó 3-{3-[[{(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil}-(metil)-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y de sus hidratos, como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION								
(21) N° de Solicitud: (22) Fecha de Solicitud: <table border="0"> <tr> <td>(30) Prioridad</td> <td>(31) No. Prioridad</td> <td>(32) Fecha</td> <td>(33) Pais</td> </tr> <tr> <td>SI</td> <td>08/06225 75 INPI PARIS SP 34</td> <td>07/11/2008</td> <td>Francia</td> </tr> </table>	(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais	SI	08/06225 75 INPI PARIS SP 34	07/11/2008	Francia	(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) LES LABORATOIRES SERVIER (72) Inventor(es) 1. GUY LEREBOURS – PIGEONNIERE 2. ARIANE DOBOST – BRAMA 3. CARMENN FLEURINCK (74) Apoderado JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais						
SI	08/06225 75 INPI PARIS SP 34	07/11/2008	Francia						
(54) Título: USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNOSTICO EN EL MÉTODO DE ANGIOGRAFIA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE									

Resumen – Reivindicación (es): VER ANEXOS

ANEXO No. 2

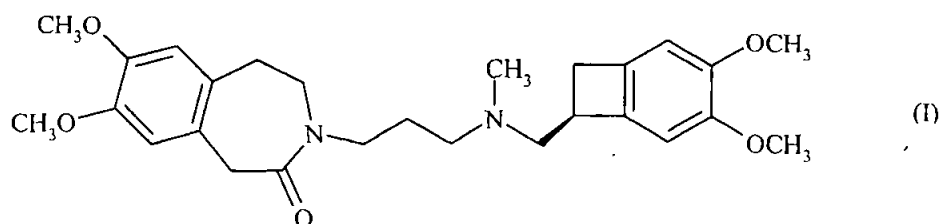
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTICORTE**

LES LABORATOIRES SERVIER

- 1 -

La presente invención se refiere al uso de ivabradina ó 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil}-(metil)-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona de fórmula (I) :



- 5 así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y los hidratos de dichas sales de adición, como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

La ivabradina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreuro, y los hidratos de dichas sales de adición, poseen
10 propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes.

Reducen de forma directa y selectiva la actividad marcapasos cardiaca, lo que les confiere propiedades cronotropas negativas (reducción de la frecuencia cardiaca), sin afectar la presión arterial, lo que permite considerarlas en el tratamiento, la prevención y la mejora del pronóstico de diferentes enfermedades cardio-vasculares ligadas a la isquemia
15 miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y en la insuficiencia cardiaca crónica.

La preparación y el uso en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente de su hidrocloreuro, se han descrito en la patente europea EP 0 534 859.

- 20 La solicitante ha encontrado actualmente que la ivabradina y sus sales de adición, más particularmente su hidrocloreuro, poseían propiedades interesantes que permiten su uso como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

La angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte, o MSCT-CA (MultiSlice Computed Tomography Coronary Angiography), también denominada MDCT-CA (MultiDetector Computed Tomography Coronary Angiography), es una técnica rápida y no invasiva que permite examinar las arterias coronarias y detectar mediante imaginería una enfermedad coronaria, principalmente el estrechamiento (estenosis) o la obstrucción de las coronarias, así como evaluar la anatomía y la permeabilidad de los vasos, y caracterizar las placas ateromatosas a nivel tisular. Este método evita recurrir a la técnica clásica de angiografía mediante cateterismo cardiaco, que, por su carácter invasivo, implica riesgos.

En el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte, un producto de contraste yodado se inyecta al paciente para opacificar la luz de las coronarias. La adquisición de imágenes se hace por radiación con rayos X mediante un escáner multi-coronas (es decir multi-detectores).

Las arterias coronarias son vasos de pequeño calibre, tortuosos y en movimiento rápido, por lo tanto es difícil la generación de imágenes. Consecuentemente, se requiere una resolución elevada a la vez espacial y temporal para analizarlas correctamente. Ésta es tanto mejor cuanto más elevado es el número de coronas.

El escáner multi-coronas tiene en general de 4 a 64 detectores. Los escáners más recientes están equipados con 64 detectores, y a veces con una doble fuente de rayos X, que aumenta la capacidad de resolución temporal de la técnica.

Por otra parte, debido a los artefactos de los movimientos, la calidad de las imágenes se ve afectada por una frecuencia cardiaca elevada.

La solicitante ha encontrado actualmente que la ivabradina era capaz de bajar la frecuencia cardiaca de forma precoz. Esta propiedad permite considerar el uso de la ivabradina en los pacientes que tienen una frecuencia cardiaca elevada sometidos a una angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas. Además, podría considerarse una reducción de la irradiación por la reducción de la frecuencia cardiaca.

Así, la presente invención se refiere al uso de ivabradina, de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y de los hidratos de dichas sales, para la obtención de composiciones útiles como agentes de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

- 5 Las composiciones están en una forma conveniente para una administración por vía oral o intravenosa, preferentemente por vía intravenosa.

La posología útil varía según la frecuencia cardíaca en reposo de la persona a examinar y se escalona de 2 a 20 mg por administración.

La administración por vía intravenosa se efectúa en un bolo o por perfusión.

- 10 Por bolo, se entiende una administración rápida, de una duración preferentemente inferior a 30 segundos.

Las composiciones que convienen para una administración por vía intravenosa pueden estar en forma de disolución inyectable o de liofilizado para disolver en un disolvente antes de la administración.

- 15 La disolución inyectable es preferentemente una disolución salina.

La concentración de ivabradina base en la disolución inyectable está comprendida preferentemente entre 1 y 5 mg/ml.

El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la disolución inyectable está comprendido preferentemente entre 0,1% y 0,5% en peso.

- 20 El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en el liofilizado está comprendido preferentemente entre 10% y 50% en peso.

Las composiciones que convienen para una administración por vía oral contienen, además de ivabradina, una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o uno de los hidratos de una de dichas sales de adición, uno o varios excipientes o vehículos tales

como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar :

- ♦ *para los diluyentes* : lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
 - 5 ♦ *para los lubricantes* : sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilen glicol,
 - ♦ *para los aglutinantes* : silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona (PVP),
 - ♦ *para los disgregantes* : agar, ácido alginico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.
- 10 El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la composición para administración por vía oral está comprendido preferiblemente entre 3% y 50% en peso.

EJEMPLO 1 : Estudio clínico. Efecto de una administración i.v. del hidrocloreuro de ivabradina sobre la frecuencia cardiaca en el voluntario sano.

La frecuencia cardiaca en reposo (en posición acostada) se mide a T0. Los sujetos reciben
15 un bolo i.v. de una disolución de hidrocloreuro de ivabradina con una dosis de 16 mg de ivabradina base (grupo tratado, n=8) o de placebo (grupo testigo, n=2).

La frecuencia cardiaca en reposo (en posición acostada) se mide de nuevo a T0 + 30 min.

Resultados :

En los sujetos tratados con ivabradina, la frecuencia cardiaca es inferior a 16% respecto a
20 la frecuencia cardiaca del grupo testigo.

EJEMPLO 2 : Estudio clínico. Efecto de una administración i.v. del hidrocloreuro de ivabradina sobre la frecuencia cardiaca en el paciente sometido a una angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

25 Los pacientes seleccionados para este estudio tienen una frecuencia cardiaca en reposo igual o superior a 70 bpm.

La frecuencia cardiaca en reposo del paciente se mide a T0.

- 5 -

Los pacientes que tienen una frecuencia cardíaca comprendida entre 70 bpm y 79 bpm reciben un bolo iv de una disolución de hidrocloreuro de ivabradina con una dosis de 10 mg de ivabradina base (grupo tratado) o de placebo (grupo testigo).

Los pacientes que tienen una frecuencia cardíaca igual o superior a 80 bpm reciben un bolo iv de una disolución de hidrocloreuro de ivabradina con una dosis de 15 mg de ivabradina base (grupo tratado) o de placebo (grupo testigo).

La frecuencia cardíaca en reposo se mide en continuo después de la inyección del bolo.

En cuanto la frecuencia cardíaca es inferior a 65 bpm, el paciente se somete a angiografía coronaria.

Se inyecta al paciente un producto de contraste. La adquisición de imágenes se hace por radiación con rayos X mediante un escáner multi-coronas que posee al menos 64 detectores.

EJEMPLO 3 : Disolución inyectable con una dosis de 10 mg/5 ml :

Fórmula de preparación para 1.000 ampollas con una dosis de 10 mg de ivabradina base:

15	Hidrocloreuro de ivabradina.....	10,78 g
	Cloruro de sodio	45 g
	Agua inyectable	5 l

Los componentes se mezclan y la disolución resultante se reparte en 1.000 ampollas con una capacidad de 10 ml cada una.

EJEMPLO 4 : Disolución inyectable con una dosis de 15 mg/7,5 ml :

Fórmula de preparación para 1.000 ampollas con una dosis de 15 mg de ivabradina base:

	Hidrocloreuro de ivabradina.....	16,17 g
	Cloruro de sodio	67,5 g
	Agua inyectable	7,5 l

- 6 -

Los componentes se mezclan, la disolución resultante se reparte en 1.000 ampollas con una capacidad de 10 ml cada una.

EJEMPLO 5 : Liofilizado para administración por vía intravenosa

Los componentes del Ejemplo 2 se mezclan, la disolución resultante se reparte en 1.000
5 ampollas con una capacidad de 10 ml cada una, que se liofilizan.

EJEMPLO 6 : Composición para administración por vía oral

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 5 mg de ivabradina base:

	Hidrocloruro de ivabradina.....	5,39 g
10	Almidón de maíz	20 g
	Sílice coloidal anhidra	0,2 g
	Manitol	63,91 g
	Povidona (PVP)	10 g
	Estearato de magnesio	0,5 g

ANEXO No. 3

REIVINDICACIONES

**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTICORTE**

LES LABORATOIRES SERVIER

REIVINDICACIONES

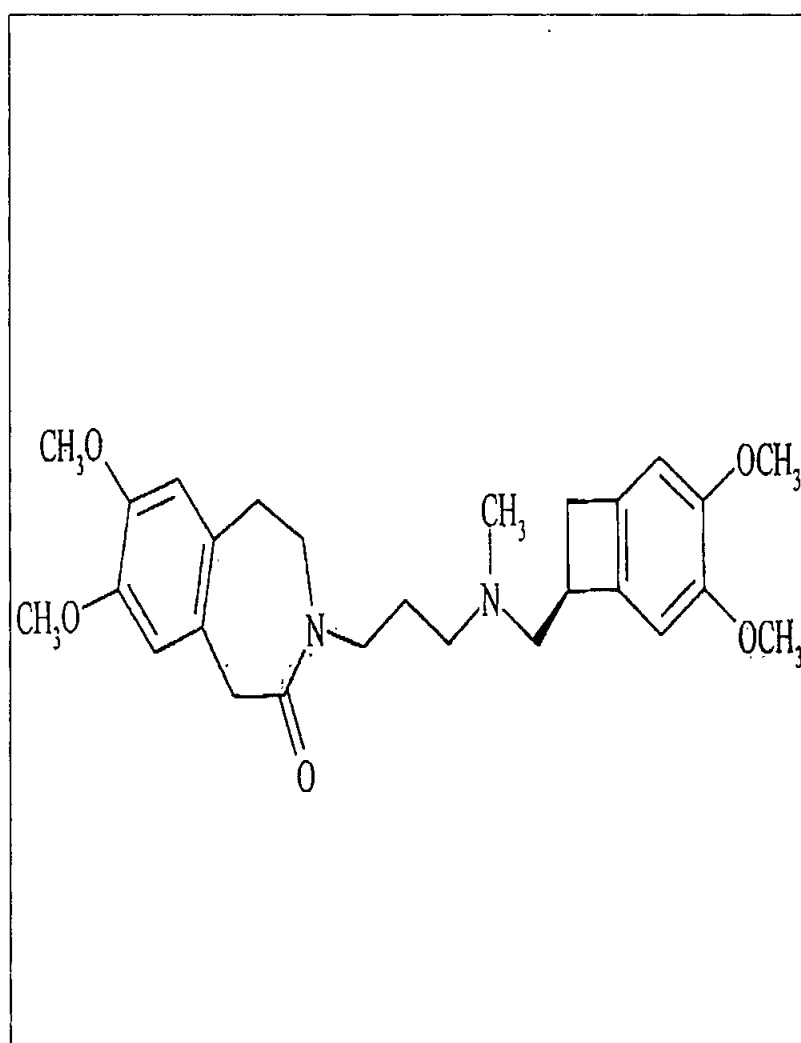
- 1-** Uso de ivabradina ó 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil}-(metil)-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o de los hidratos de dichas sales, para la fabricación de una composición útil como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.
- 2-** 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}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-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.
- 3-** Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque conviene para una administración por vía intravenosa.
- 4-** Composición según la reivindicación 3, en forma de disolución inyectable.
- 5-** Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque conviene para una administración por vía oral.

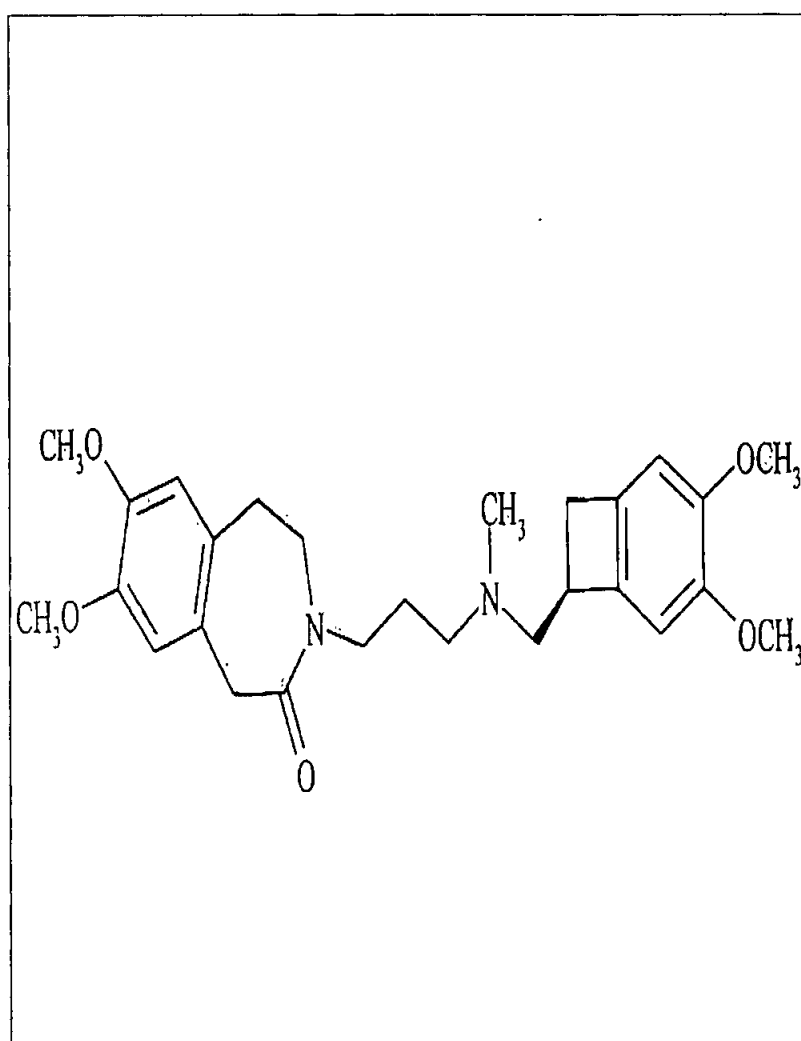
ANEXO No. 4

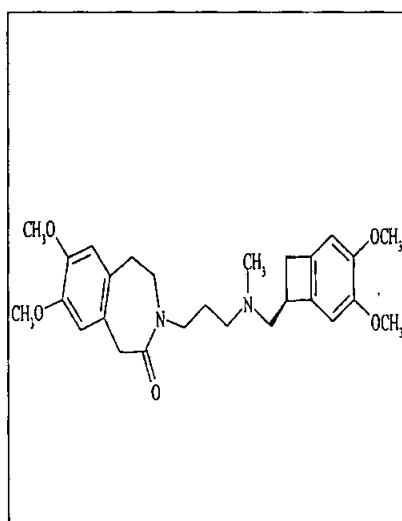
ARTE FINAL 12X12 Y 6X6 CM.

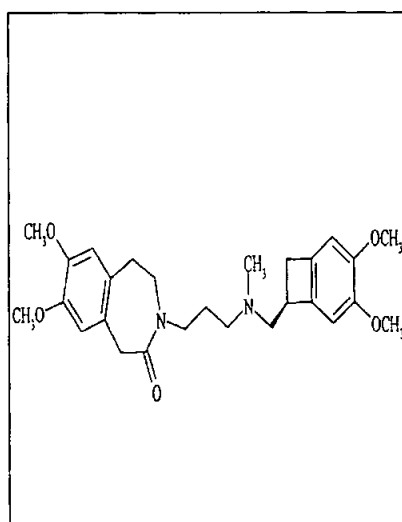
**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTICORTE**

LES LABORATOIRES SERVIER









ANEXO No. 5

COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD + TASA DE PRIORIDAD

**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTICORTE**

LES LABORATOIRES SERVIER

ANEXO No. 6

INFORMACIÓN DE LOS INVENTORES.

**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRÁFIA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTICORTE**

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes, tal y como obra en el contrato de cesión:

Inventor / cedente	Domicilio
Guy LEREBOURS-PIGEONNIERE	28, avenue de l'Europe - 92300 LEVALLOIS PERRET, Francia
Ariane DUBOST-BRAMA	7, rue Valentin Haüy - F-75015 París, Francia
Carmenn FLEURINCK	Gaversestennweg 617, B-9820 Schelderode, Bélgica

ANEXO No. 7

**CERTIFICADO DE LA FECHA DE
PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD DE
PRIORIDAD EXPEDIDA POR LA AUTORIDAD
CORRESPONDIENTE**
(En español e inglés)

**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTICORTE**

LES LABORATOIRES SERVIER

R É P U B L I C A F R A N C E S A



Patente de invención

Certificado de utilidad**COPIA OFICIAL**

El Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

Hecho en París, el 13 OCT 2009

Por el Director general del Instituto
nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE

PETICIÓN DE CONCESIÓN

Página 2/2

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 07/11/2008

75 INPI - Paris SP34

LUGAR

Nº DE REGISTRO NACIONAL
OTORGADO POR EL INPI

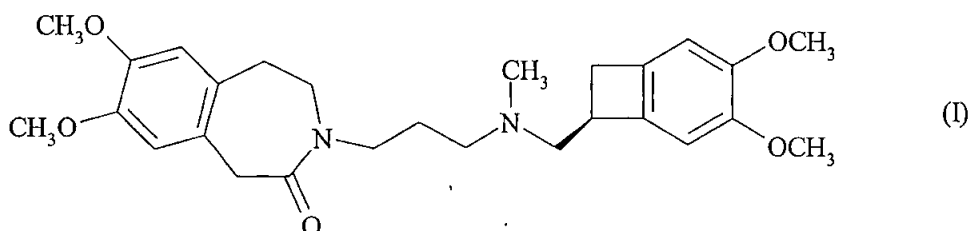
08/06225



DB 540 W - 02 08

6 MANDATARIO (si ha lugar)	
Apellido	GIUDICELLI
Nombre	Cathy
Agencia o Sociedad	LES LABORATOIRES SERVIER
Nacionalidad	Francesa
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual	
Dirección	Calle 12, Place de la Défense
	Código postal y ciudad 92415 COURVEBOIE cedex
	País FRANCIA
Nº de teléfono (optativo)	01 55 72 60 00
Nº de fax (optativo)	01 55 72 72 13
Correo electrónico (optativo)	
7 INVENTOR (ES)	
Los inventores son necesariamente personas físicas	
Los inventores son los solicitantes	☐ Si ☒ No En este caso rellenar el formulario de Designación del (de los) inventor (es)
8 INFORME DE BÚSQUEDA	
Solamente para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)	
Establecimiento inmediato o establecimiento diferido	☐ Marcar la casilla si debe diferirse el establecimiento del informe de búsqueda (si la casilla no está marcada debe pagarse la tasa del informe de búsqueda dentro del mes de la entrega de los documentos)
9 REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS	
☐ Persona(s) física(s)	
☐ PME (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito)	
☐ Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación. (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito)	
10 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y AMINOÁCIDOS	
☐ Marque la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias	
Se adjunta el soporte electrónico de datos	☐
Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte de papel con el soporte electrónico de datos	☐
Si Vd. ha utilizado el impreso «Continuación» indique el número de páginas adjuntas	
11 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante)	VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI
Cathy GIUDICELLI, Ingeniero de Patentes	E. SAROUDA

La presente invención se refiere al uso de ivabradina ó 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil]}-(metil)-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona de fórmula (I) :



- 5 así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y los hidratos de dichas sales de adición, como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

La ivabradina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreuro, y los hidratos de dichas sales de adición, poseen
0 propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes.

Reducen de forma directa y selectiva la actividad marcapasos cardiaca, lo que les confiere propiedades cronotrópas negativas (reducción de la frecuencia cardiaca), sin afectar la presión arterial, lo que permite considerarlas en el tratamiento, la prevención y la mejora del pronóstico de diferentes enfermedades cardio-vasculares ligadas a la isquemia
5 miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y en la insuficiencia cardiaca crónica.

La preparación y el uso en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente de su hidrocloreuro, se han descrito en la patente europea EP 0 534 859.

- 0 La solicitante ha encontrado actualmente que la ivabradina y sus sales de adición, más particularmente su hidrocloreuro, poseían propiedades interesantes que permiten su uso como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

La angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte, o MSCT-CA (MultiSlice Computed Tomography Coronary Angiography), también denominada MDCT-CA (MultiDetector Computed Tomography Coronary Angiography), es una técnica rápida y no invasiva que permite examinar las arterias coronarias y detectar mediante imaginería una enfermedad coronaria, principalmente el estrechamiento (estenosis) o la obstrucción de las coronarias, así como evaluar la anatomía y la permeabilidad de los vasos, y caracterizar las placas ateromatosas a nivel tisular. Este método evita recurrir a la técnica clásica de angiografía mediante cateterismo cardíaco, que, por su carácter invasivo, implica riesgos.

En el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte, un producto de contraste yodado se inyecta al paciente para opacificar la luz de las coronarias. La adquisición de imágenes se hace por radiación con rayos X mediante un escáner multi-coronas (es decir multi-detectores).

Las arterias coronarias son vasos de pequeño calibre, tortuosos y en movimiento rápido, por lo tanto es difícil la generación de imágenes. Consecuentemente, se requiere una resolución elevada a la vez espacial y temporal para analizarlas correctamente. Ésta es tanto mejor cuanto más elevado es el número de coronas.

El escáner multi-coronas tiene en general de 4 a 64 detectores. Los escáners más recientes están equipados con 64 detectores, y a veces con una doble fuente de rayos X, que aumenta la capacidad de resolución temporal de la técnica.

Por otra parte, debido a los artefactos de los movimientos, la calidad de las imágenes se ve afectada por una frecuencia cardíaca elevada.

La solicitante ha encontrado actualmente que la ivabradina era capaz de bajar la frecuencia cardíaca de forma precoz. Esta propiedad permite considerar el uso de la ivabradina en los pacientes que tienen una frecuencia cardíaca elevada sometidos a una angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas. Además, podría considerarse una reducción de la irradiación por la reducción de la frecuencia cardíaca.

Así, la presente invención se refiere al uso de ivabradina, de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y de los hidratos de dichas sales, para la obtención de composiciones útiles como agentes de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

- 5 Las composiciones están en una forma conveniente para una administración por vía oral o intravenosa, preferentemente por vía intravenosa.

La posología útil varía según la frecuencia cardíaca en reposo de la persona a examinar y se escalona de 2 a 20 mg por administración.

La administración por vía intravenosa se efectúa en un bolo o por perfusión.

- 10 Por bolo, se entiende una administración rápida, de una duración preferentemente inferior a 30 segundos.

Las composiciones que convienen para una administración por vía intravenosa pueden estar en forma de disolución inyectable o de liofilizado para disolver en un disolvente antes de la administración.

- 15 La disolución inyectable es preferentemente una disolución salina.

La concentración de ivabradina base en la disolución inyectable está comprendida preferentemente entre 1 y 5 mg/ml.

El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la disolución inyectable está comprendido preferentemente entre 0,1% y 0,5% en peso.

- 20 El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en el liofilizado está comprendido preferentemente entre 10% y 50% en peso.

Las composiciones que convienen para una administración por vía oral contienen, además de ivabradina, una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o uno de los hidratos de una de dichas sales de adición, uno o varios excipientes o vehículos tales

como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar :

- ♦ *para los diluyentes* : lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
 - 5 ♦ *para los lubricantes* : sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilen glicol,
 - ♦ *para los aglutinantes* : silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona (PVP),
 - ♦ *para los disgregantes* : agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.
- 10 El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la composición para administración por vía oral está comprendido preferiblemente entre 3% y 50% en peso.

EJEMPLO 1 : Estudio clínico. Efecto de una administración i.v. del hidrocloreuro de ivabradina sobre la frecuencia cardiaca en el voluntario sano.

- La frecuencia cardiaca en reposo (en posición acostada) se mide a T0. Los sujetos reciben
- 15 un bolo i.v. de una disolución de hidrocloreuro de ivabradina con una dosis de 16 mg de ivabradina base (grupo tratado, n=8) o de placebo (grupo testigo, n=2).

La frecuencia cardiaca en reposo (en posición acostada) se mide de nuevo a T0 + 30 min.

Resultados :

- En los sujetos tratados con ivabradina, la frecuencia cardiaca es inferior a 16% respecto a
- 20 la frecuencia cardiaca del grupo testigo.

EJEMPLO 2 : Estudio clínico. Efecto de una administración i.v. del hidrocloreuro de ivabradina sobre la frecuencia cardiaca en el paciente sometido a una angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

- 25 Los pacientes seleccionados para este estudio tienen una frecuencia cardiaca en reposo igual o superior a 70 bpm.

La frecuencia cardiaca en reposo del paciente se mide a T0.

Los componentes se mezclan, la disolución resultante se reparte en 1.000 ampollas con una capacidad de 10 ml cada una.

EJEMPLO 5 : Liofilizado para administración por vía intravenosa

Los componentes del Ejemplo 2 se mezclan, la disolución resultante se reparte en 1.000
5 ampollas con una capacidad de 10 ml cada una, que se liofilizan.

EJEMPLO 6 : Composición para administración por vía oral

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 5 mg de ivabradina base:

	Hidrocloreuro de ivabradina	5,39 g
10	Almidón de maíz	20 g
	Sílice coloidal anhidra.....	0,2 g
	Manitol	63,91 g
	Povidona (PVP).....	10 g
	Estearato de magnesio	0,5 g

REIVINDICACIONES

- 1-** Uso de ivabradina ó 3-{3-[{[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil}-(metil)-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o de los hidratos de dichas sales, como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.
- 2-** 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}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-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, útil como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.
- 3-** Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque conviene para una administración por vía intravenosa.
- 4-** Composición según la reivindicación 3, en forma de disolución inyectable.
- 5-** Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque conviene para una administración por vía oral.



DEPARTAMENTO DE PATENTES

PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



N° 11 235 02

DESIGNACIÓN DE INVENTOR(ES) Página N° 1/1

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)



Teléfono: 01 53 04 53 04 Telecopía: 01 42 93 59 30

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W 260899

Sus referencias para este expediente (optativo)		16257-MSCT	
N° DE REGISTRO NACIONAL		08/06225	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)			
USO DE IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE			
EL(LOS) SOLICITANTE(S):			
LES LABORATORIES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCIA			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Indicar arriba a la derecha << Página No. 1/1 >> Si hay mas de tres inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		LEREBOURS-PIGEONNIERE	
Nombre		Guy	
Dirección	Calle	28, avenue de l'Europe	
	Código postal y ciudad	92300	LEVALLOIS-PERRET
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		DUBOST-BRAMA	
Nombre		Ariane	
Dirección	Calle	7, rue Valentin Haüy	
	Código postal y ciudad	75015	PARIS
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		FLEURINCK	
Nombre		Carmen	
Dirección	Calle	Gaversesteenweg 647	
	Código postal y ciudad	9820	MERELBEKE (Bélgica)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
7 noviembre 2008			
Cathy GIUDICELLI, Ingeniero de Patentes			

Conforme a las disposiciones de la Ley n° 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante le INPI. Los datos de carácter personal que está obligado a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar al titular de la solicitud y de su opcional representante.



d'invention

Certificat d'utilité

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 OCT. 2009

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'M. Planche', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE

26bis, rue de Saint-Petersbourg - 75800 PARIS Cedex 08

Pour vous informer : INPI Direct 0 820 210 211

Pour déposer par télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

REQUÊTE EN DELIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

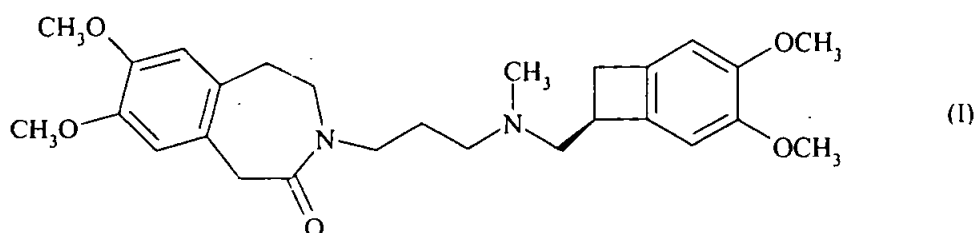
DB 540 W - 02 08

REMISE 07/11/2008 DATE 75 INPI - Paris SP34 LIEU N° D'ENREGISTREMENT 08/06225 NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 07 NOV. 2008		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 16257-MSCT			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet ☒			
Demande de certificat d'utilité ☐			
Demande divisionnaire ☐			
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____			
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> ☐ N° _____ Date _____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) UTILISATION DE L'IVABRADINE COMME AGENT DE DIAGNOSTIC DANS LA METHODE D'ANGIOGRAPHIE CORONAIRE PAR TOMODENSITOMETRIE MULTICOUPE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Domicile ou siège Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		LES LABORATOIRES SERVIER _____ 12, Place de la Défense 92 415 COURBEVOIE cedex FRANCE FRANÇAISE 01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13	
		☒ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page

REMISE 08/06/2008 DATE LIEU 75 INPI - Paris SP34 N° D'ENREGISTREMENT 08/06225 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom Prénom Cabinet ou Société Nationalité N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		GIUDICELLI Cathy LES LABORATOIRES SERVIER FRANCAISE 12, Place de la Défense 92 4 1 5 COURBEVOIE cedex FRANCE 01.55.72.60.00 01.55.72.72.13
7 INVENTEUR (S)		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Établissement différé		☐ Cochez la case si l'établissement du rapport de recherche doit être différé (si la case n'est pas cochée, la redevance de rapport de recherche doit être payée dans le mois de la remise des pièces)
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		
		☐ Personne(s) physique(s) ☐ PME (attestation à fournir dans le mois du dépôt) ☐ Organisme à but non lucratif dans le domaine de l'enseignement ou de la recherche (attestation à fournir dans le mois du dépôt)
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		
Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences ☐ ☐
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Cathy GIUDICELLI, Ingénieur Brevets		VISA DE L'INPI E. SAROUDA

La présente invention concerne l'utilisation de l'ivabradine ou 3-{3-[[{(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-méthyl}-(méthyl)-amino]-propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one de formule (I) :



- 5 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et les hydrates desdits sels d'addition, comme agent de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomодensitométrie multicoupe.

L'ivabradine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et plus particulièrement son chlorhydrate, et les hydrates desdits sels d'addition, possèdent
10 des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes.

Ils réduisent de façon directe et sélective l'activité pacemaker cardiaque, ce qui leur confère des propriétés chronotropes négatives (réduction de la fréquence cardiaque), sans affecter la pression artérielle, ce qui permet de les envisager dans le traitement, la prévention et l'amélioration du pronostic de différentes maladies cardio-vasculaires liées à
15 l'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque chronique

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 0 534 859.

20 La demanderesse a présentement trouvé que l'ivabradine et ses sels d'addition, plus particulièrement son chlorhydrate, possédaient des propriétés intéressantes permettant leur utilisation comme agent de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomодensitométrie multicoupe.

L'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe, ou MSCT-CA (MultiSlice Computed Tomography Coronary Angiography), encore appelée MDCT-CA (MultiDetector Computed Tomography Coronary Angiography), est une technique rapide et non invasive permettant d'examiner les artères coronaires et de détecter par imagerie une
5 maladie coronarienne, notamment le rétrécissement (sténose) ou l'obstruction des coronaires, ainsi que d'évaluer l'anatomie et la perméabilité des vaisseaux, et de caractériser les plaques athéromateuses au niveau tissulaire. Cette méthode évite le recours à la technique classique d'angiographie par cathétérisme cardiaque, qui, de par son caractère invasif, comporte des risques.

10 Dans la méthode d'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe, un produit de contraste iodé est injecté au patient pour opacifier la lumière des coronaires. L'acquisition des images se fait ensuite par radiation aux rayons X à l'aide d'un scanner multi-barrettes (c'est-à-dire multi-détecteurs).

Les artères coronaires sont des vaisseaux de petit calibre, tortueux et en mouvement rapide,
15 donc difficiles à imager. Par conséquent, une résolution élevée à la fois spatiale et temporelle est requise pour les analyser correctement. Elle est d'autant meilleure que le nombre de barrettes est élevé.

Le scanner multi-barrettes a en général de 4 à 64 détecteurs. Les scanners les plus récents sont munis de 64 détecteurs, et parfois d'une double source de rayons X, qui augmente la
20 capacité de résolution temporelle de la technique.

D'autre part, en raison des artefacts de mouvements, la qualité des images est affectée par une fréquence cardiaque élevée.

La demanderesse a présentement trouvé que l'ivabradine était capable de baisser la fréquence cardiaque de façon précoce. Cette propriété permet d'envisager l'utilisation de
25 l'ivabradine chez les patients ayant une fréquence cardiaque élevée soumis à une angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe pour améliorer la qualité des images obtenues. De plus, une réduction de l'irradiation pourrait être envisagée par la réduction de la fréquence cardiaque.

Ainsi, la présente invention concerne l'utilisation de l'ivabradine, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et des hydrates desdits sels, pour l'obtention de compositions utiles comme agents de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomодensitométrie multicoupe.

- 5 Les compositions sont sous une forme convenant à une administration par voie orale ou intraveineuse, préférentiellement par voie intraveineuse.

La posologie utile varie selon la fréquence cardiaque au repos de la personne à examiner et s'échelonne de 2 à 20 mg par administration.

L'administration par voie intraveineuse est effectuée en un bolus ou par perfusion.

- 10 Par bolus, on entend une administration rapide, d'une durée préférentiellement inférieure à 30 secondes.

Les compositions convenant pour une administration par voie intraveineuse peuvent être sous forme de solution injectable ou de lyophilisat à dissoudre dans un solvant avant administration.

- 15 La solution injectable est préférentiellement une solution saline.

La concentration d'ivabradine base dans la solution injectable est préférentiellement comprise entre 1 et 5 mg/ml.

Le pourcentage de principe actif de formule (I) dans la solution injectable est préférentiellement compris entre 0.1% et 0.5% en poids.

- 20 Le pourcentage de principe actif de formule (I) dans le lyophilisat est préférentiellement compris entre 10% et 50% en poids.

Les compositions convenant pour une administration par voie orale contiennent, outre l'ivabradine, un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou un des hydrates de l'un desdits sels d'addition, un ou plusieurs excipients ou véhicules tels que des

diluants, des lubrifiants, des liants, des agents de désintégration, des absorbants, des colorants, des édulcorants.

A titre d'exemple et de manière non limitative, on peut citer :

- ♦ *pour les diluants* : le lactose, le dextrose, le sucrose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose, la glycérine,
- ♦ *pour les lubrifiants* : la silice, le talc, l'acide stéarique et ses sels de magnésium et de calcium, le polyéthylène glycol,
- ♦ *pour les liants* : le silicate d'aluminium et de magnésium, l'amidon, la gélatine, la tragacanthé, la méthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium et la polyvinylpyrrolidone (PVP),
- ♦ *pour les désintégrants* : l'agar, l'acide alginique et son sel de sodium, les mélanges effervescents.

Le pourcentage de principe actif de formule (I) dans la composition pour administration par voie orale est préférentiellement compris entre 3% et 50% en poids.

EXEMPLE 1 : Etude clinique. Effet d'une administration i.v. du chlorhydrate d'ivabradine sur la fréquence cardiaque chez le volontaire sain.

La fréquence cardiaque au repos (en position allongée) est mesurée à T0. Les sujets reçoivent ensuite un bolus i.v. d'une solution de chlorhydrate d'ivabradine dosée à 16 mg d'ivabradine base (groupe traité, n=8) ou de placebo (groupe témoin, n=2).

La fréquence cardiaque au repos (en position allongée) est mesurée à nouveau à T0 + 30 min.

Résultats :

Chez les sujets traités par l'ivabradine, la fréquence cardiaque est inférieure de 16% par rapport à la fréquence cardiaque du groupe témoin.

EXEMPLE 2 : Etude clinique. Effet d'une administration i.v. du chlorhydrate d'ivabradine sur la fréquence cardiaque chez le patient soumis à une angiographie coronaire par tomодensitométrie multicoupe.

Les patients sélectionnés pour cette étude ont une fréquence cardiaque au repos égal ou supérieure à 70 bpm.

La fréquence cardiaque au repos du patient est mesurée à T0.

Les patients ayant une fréquence cardiaque comprise entre 70 bpm et 79 bpm reçoivent un
5 bolus iv d'une solution de chlorhydrate d'ivabradine dosée à 10 mg d'ivabradine base
(groupe traité) ou de placebo (groupe témoin).

Les patients ayant une fréquence cardiaque égale ou supérieure à 80 bpm reçoivent un
bolus iv d'une solution de chlorhydrate d'ivabradine dosée à 15 mg d'ivabradine base
(groupe traité) ou de placebo (groupe témoin).

10 La fréquence cardiaque au repos est mesurée en continu après l'injection du bolus.

Dès que la fréquence cardiaque est inférieure à 65 bpm, le patient est soumis à
l'angiographie coronaire.

Un produit de contraste est injecté au patient. L'acquisition des images se fait ensuite par
radiation aux rayons X à l'aide d'un scanner multi-barrettes possédant au moins 64
15 détecteurs.

EXEMPLE 3 : Solution injectable dosée à 10 mg/5 ml :

Formule de préparation pour 1000 ampoules dosées à 10 mg d'ivabradine base:

Chlorhydrate d'ivabradine	10.78 g
Chlorure de sodium	45 g
20 Eau injectable	5 l

Les composants sont mélangés et la solution résultante répartie en 1000 ampoules d'une
contenance de 10 ml chacune.

EXEMPLE 4 : Solution injectable dosée à 15 mg/7.5 ml :

Formule de préparation pour 1000 ampoules dosées à 15 mg d'ivabradine base:

25 Chlorhydrate d'ivabradine	16.17 g
------------------------------------	---------

Chlorure de sodium 67.5 g

Eau injectable 7.5 l

Les composants sont mélangés, la solution résultante répartie en 1000 ampoules d'une contenance de 10 ml chacune.

5 **EXEMPLE 5 : Lyophilisat pour administration par voie intraveineuse**

Les composants de l'Exemple 2 sont mélangés, la solution résultante est répartie en 1000 ampoules d'une contenance de 10 ml chacune, qui sont ensuite lyophilisées.

EXEMPLE 6 : Composition pour administration par voie orale

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

10 Chlorhydrate d'ivabradine 5,39 g

Amidon de maïs..... 20 g

Silice colloïdale anhydre 0,2 g

Mannitol 63,91 g

Povidone (PVP)..... 10 g

15 Stéarate de magnésium 0,5 g

REVENDECATIONS

- 1- Utilisation de l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-méthyl}-(méthyl)-amino]-propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou
5 des hydrates desdits sels, comme agent de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe.
- 2- Composition contenant de l'ivabradine ou 3-{3-[[[(7S)-3,4-diméthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]-méthyl}-(méthyl)-amino]-propyl}-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépin-2-one, de ses sels d'addition à un acide
10 pharmaceutiquement acceptable ou des hydrates desdits sels, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, utile comme agent de diagnostic dans la méthode d'angiographie coronaire par tomodensitométrie multicoupe.
- 3- Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle convient pour une
15 administration par voie intraveineuse.
- 4- Composition selon la revendication 3, sous forme de solution injectable.
- 5- Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle convient pour une administration par voie orale.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

6 bis, rue de Saint Pétersbourg
5800 Paris Cedex 08
téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif) 16257-MSCT

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 08/06225

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DE L'IVABRADINE COMME AGENT DE DIAGNOSTIC DANS LA METHODE D'ANGIOGRAPHIE CORONAIRE PAR TOMODENSITOMETRIE MULTICOUPE

LE(S) DEMANDEUR(S) :

LES LABORATOIRES SERVIER
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom LEREBOURS-PIGEONNIERE
Prénoms Guy

Adresse Rue 28, avenue de l'Europe
Code postal et ville 92300 LEVALLOIS-PERRET

Société d'appartenance (facultatif)

Nom DUBOST-BRAMA
Prénoms Ariane

Adresse Rue 7, rue Valentin Haüy
Code postal et ville 75015 PARIS

Société d'appartenance (facultatif)

Nom FLEURINCK
Prénoms Carmen

Adresse Rue Gaversesteenweg 647
Code postal et ville 9820 MERELBEKE (Belgique)

Société d'appartenance (facultatif)

**DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE**

Nom et qualité du signataire)

7 novembre 2008


Cathy GIUDICELLI, Ingénieur Brevets

ANEXO No. 8

CONTRATO DE CESIÓN **(En español e inglés, debidamente legalizado)**

**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRÁFIA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTICORTE**

LES LABORATOIRES SERVIER



16 257-418 CT
Colombie 40

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Whereas, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy, DUBOST-BRAMA Ariane, FLEURINCK Carmen domiciled in France for these purposes in France except FLEURINCK Carmen who is domiciled in Belgium on the one hand and on the other hand, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciled for these purposes in France, duly represented by Christine BRUNEL in the following terms and conditions:

PREAMBLE

- 1/ LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy, 2/ DUBOST-BRAMA Ariane, 3/ FLEURINCK Carmen are the authors of the patent

“ Use of ivabradine as diagnostic agent in the method of coronary angiography by multislice computed tomography ”

2. 1/ LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy, 2/ DUBOST-BRAMA Ariane, 3/ FLEURINCK Carmen have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
3. LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

1. 1/ LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy, 2/ DUBOST-BRAMA Ariane, 3/ FLEURINCK Carmen assign in favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
2. The assignment is made on gratuitous basis.
3. Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Sevres, On October 3 2009.

Assignor	Assignor
1. LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy F-92300 LEVALLOIS PERRET FRANCE	2. DUBOST-BRAMA Ariane F-75015 PARIS FRANCE
3. FLEURINCK Carmenn B-9820 SCHELDERODE BELGIUM	
	Assignee
	1. Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

Vu pour la certification
matérielle de
la signature de MR LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy
MR DUBOST-BRAMA Ariane
apposée ci-contre MR FLEURINCK CARMEN
MR Christine BRUNEL

APOSTILLE COLONBUS

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Notaires GUILLERMAIN

3. agissant en qualité de Notaires

4. est revêtu du sceau timbre de Loi Etude

A SEINES

Attesté

5. à **VERSAILLES**

6. le 13 OCT. 2009

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles

8. sous le n° 22 823/09

9. sceau : [Signature]

10. Signature [Signature]

"L'apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu".



CESIÓN DE DERECHOS

Por la presente se deja constancia del Contrato de Cesión de Derechos celebrado por y entre LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy, DUBOST-BRAMA Ariane, FLEURINCK Carmen, domiciliados a efectos del presente documento en Francia, con excepción de FLEURINCK Carmen, quien está domiciliada en Bélgica, en los siguientes términos y condiciones:

PREÁMBULO

1. 1/ LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy, 2/DUBOST-BRAMA Ariane, 3/ FLEURINCK Carmen son los autores de la patente

“Uso de la ivabradina como agente diagnóstico en el método de angiografía coronaria por tomografía computarizada multicorte”

2. 1/ LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy, 2/DUBOST-BRAMA Ariane, 3/ FLEURINCK Carmen han decidido ceder todos sus derechos en la patente a la que se refiere a cláusula anterior.

3. LES LABORATOIRES SERVIER, desean adquirir los derechos de explotación económica del diseño al que se refiere la cláusula 1).

ACUERDOS

1. 1/ LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy, 2/DUBOST-BRAMA Ariane, 3/ FLEURINCK Carmen ceden a favor de LES LABORATOIRES SERVIER, sin reservas ni limitaciones de ninguna índole, todos sus derechos en la patente a la que se refiere la cláusula 1) del Preámbulo.

2. La cesión se hace a título gratuito.

3. Ambas partes acuerdan que ESTRATEGIA JURÍDICA podrá presentar la solicitud de registro de la patente a la que se refiere la cláusula 1) del Preámbulo ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

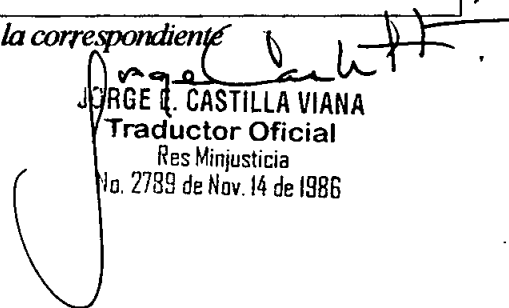
En constancia, el presente documento se celebra en *Sevres* el 9 de octubre de 2009.

Cedente	Cesionario
1. <i>[Firmado]</i> LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy F-92300 LEVALLOIS PERRET FRANCIA	2. <i>[Firmado]</i> DUBOST-BRAMA Ariane F-75015 PARÍS FRANCIA
Cedente	Cesionario
3. <i>[Firmado]</i> FLEURINCK Carmen B-9820 SCHELDERODE BÉLGICA	
	Cesionario
	1. <i>[Firmado]</i> Christine BRUNEL, Apoderada de

JUNGE E CASTILLA VIANA
 Traductor Oficial
 Res. Minjusticia
 No. 2789 de Nov. 14 de 1986

	LES LABORATOIRES SERVIER
[Firma y Sello de M ^e . François GUILLERMAN, Notario de SÈVRES (Hauts-de-Seine), República Francesa]	
Visto para la certificación material de las firmas de L Sr. LEREBOURS-PIGEONNIERE Guy, Sra. DUBOST-BRAMA Ariane, Sra. FLEURINCK Carmen, Sra. Christine BRUNEL, ESTAMPADAS EN ESTE DOCUMENTO.	

[El documento lleva adjunta una apostilla y sellos en francés, con la correspondiente traducción].


 JORGE I. CASTILLA VIANA
 Traductor Oficial
 Res Minjusticia
 No. 2789 de Nov. 14 de 1986

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado François Guillermain; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versailles; el 13 de octubre de 2009; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; bajo el número 22823/09; 1 página firma (ilegible).

"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

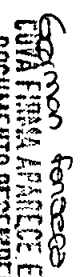
(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 26 de octubre de 2009.


GERMAN FONSECA CHAPARRO
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
 RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
 DICIEMBRE 12 DE 2003


 JEFE DE LEGALIZACIONES
 BOGOTA D.C.
 2009 OCT 29 P 3:04
 MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES


 GERMAN FONSECA
 COVA FIRMA APTARICE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPENA
 ASFUNCIONES INDICADAS
 001344
 NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD
 DEL TEXTO

ANEXO No. 9

PODER Y CERTIFICADO NOTARIAL (CONTENIDO EN LA ESCRITURA PÚBLICA)

**USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTICORTE**

LES LABORATOIRES SERVIER

44

REPÚBLICA DE COLOMBIA

36

NOTARIA

DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Teléfonos: PBX: (57-1) 257 6232 - FAX: (57-1) 257 6230

Calle 85 No. 10 - 74

E-mail: notaria36@gmail.com

COPIA NUMERO 46

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1585

FECHA: 03 DE MAYO DEL AÑO 2007

ACTO O CONTRATO:

PROTOCOLIZACION Y SUSTITUCION DE PODER

OTORGANTES:

VERNOT HERNANDEZ CLAUDETTE MONIQUE y otros

GOMEZ OBREGON JOSE ALEJANDRO y otros



Certificado No. SC4403-1



Ma. del Pilar Moreno d Alvarado
NOTARIA



1585

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 1585

MIL QUINIENTOS OCHENTA Y CINCO ----

FECHA: TRES (03) DE MAYO -----

DE DOS MIL SIETE (2.007). -----

I. Acto. -----

PROTOCOLIZACIÓN DE PODER

SUSTITUCIÓN. -----

II.- Olorgante: -----

**CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ, CON CÉDULA
DE CIUDADANÍA NÚMERO 51.722.517 DE BOGOTÁ, D.C. Y T.P.
NÚMERO 57.111 DEL C.S.J. -----**

A: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 19.205.192 DE BOGOTÁ, Y T.R. NÚMERO 124.953 DEL C.S.J. -----

Y ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO, CON CÉDULA DE CIUDADANÍA NÚMERO 79.598.546 DE BOGOTÁ, Y T.P. NÚMERO 107.240 DEL C.S.J. -----

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los tres (03) días del mes Mayo de dos mil siete (2.007), ante el Despacho de la Notaria Treinta y seis (36) del Círculo de Bogotá D.C, cuyo(a) Titular es **MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO** se otorgó Escritura Pública que se consigna en los siguientes términos:-----

I.- PROTOCOLIZACIÓN PODER. -----

Compareció: **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio en calidad de PROTOCOLIZANTE y manifestó:

PRIMERO: Que presenta para su guarda y protocolización en esta Notaría

los siguientes documentos: -----

1.- Poder General otorgado por la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER**, a **CLAUDETTE VERNOT** y **GUSTAVO PALACIO** el cual obra en 1 folio, debidamente diligenciado y apostillado en fotocopia auténtica. -----

2. Inscripción en el Registro de Comercio y de Sociedad – Extracto del 14 de Febrero de 2.007, debidamente traducido y apostillado en fotocopias auténticas, el cual obra en ocho (8) folios útiles. -----

SEGUNDO: En consecuencia, la suscrita Notaria declara protocolizado dicho documento para que surta los efectos legales y puedan los interesados solicitar las copias que de ellos se necesite. -----

II.- SUSTITUCIÓN DE PODER.

Compareció (nuevamente): **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ**, mayor de edad, vecina de esta ciudad de Bogotá, D.C., identificada con la cédula de ciudadanía número 51.722.517 expedida en Bogotá, y T.P. Número 57.111 DEL C.S.J., de estado civil casada con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio, obrando en mi calidad de Representante Legal de **LES LABORATORIES SERVIER**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y con domicilio en París –, por el presente sustituyo el poder a mi conferido a favor de: **JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.875.670 expedida en Bogotá, D.C., y **ANDRÉS FELIPE ZAPATA OCAMPO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.598.546 expedida en Bogotá, D.C., para que en su nombre y representación ejecute y celebre, los actos y contratos, relacionados en el poder general otorgado a ella por **LES LABORATOIRES SERVIER**. ----

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE: -----

1.- Ha verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, estado civil, el número de su documento de identificación y aprueba este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. -----

GENERAL POWER OF ATTORNEY

585

Dado y firmado hoy / Given and signed this 6 March 2002

in Caustic

b7c b7d

Odile OSTERMANN proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

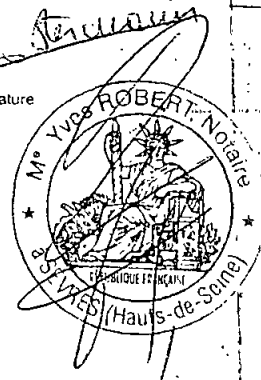
Signature _____

certification

matatelle de

1. signature de

ap, 1986 ci-contre



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.

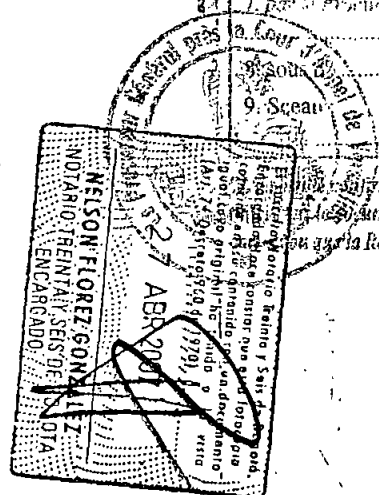


APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française **COLOMBIE**
2. Nom du titulaire **M. YVES ROBERT**
3. Qualité **NOTAIRE A**
4. est revêtu du sceau de **SEVRES**
5. Attesté
6. **VERSAILLES**
7. le **2 AVR. 2007**
8. par **7823/07**
9. Sceau
10. Signature

Elle atteste seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu.



47

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por el Abogado Yves Robert; actuando en calidad de Notario; con el sello de la oficina del Notario de Sèvres; certificado en Versailles; el 2 de abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles; bajo el número 7823/07; firma (ilegible).

"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versailles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

GERMAN FONSECA
FIRMA

RELACIONES EXTERIORES

597589

2007 ABR 27 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

El suscrito Notario Feina y Sais de Bogotá.
Encargado Hace constar que este fotocopia
contiene en su contenido con un documento
igual cuyo original ha remitido a la
(Art. 74 Dec. 989, 960 de 1970).
27 ABR 2007
NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTAY SEIS DE 1910
ENCARGADO

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS
Extrait au 14 Février 2007

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : LES LABORATOIRES SERVIER
Sigle : (VOIR OBSERVATIONS)
Numéro d'identification : 085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Numéro de gestion : 1988 B 02123
Date d'immatriculation : 01 Juin 1988

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

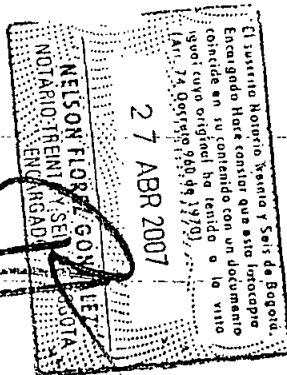
Forme juridique : Société par actions simplifiée
Au capital de : 34 590 852,00 Euros
Adresse du siège : 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Durée de la société : Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047
Date d'arrêt des comptes : 30 Septembre
Constitution - Dépôt de l'acte constitutif : Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949
Publication : LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949
Transfert de : ORLEANS
Dépôt de l'acte : Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805
Publication au Greffe du nouveau siège : Journal Gazette du palais du 24 Octobre 1995

ADMINISTRATION

Président : SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forme juridique Société par actions simplifiée
représentée par
Monsieur SERVIER JACQUES
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150
de nationalité Française
- DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY
SUR SEINE

Vice président : Monsieur LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
né(e) le 31/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
de nationalité Française
demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly

Vice président : Madame BAZZET MARIE-NOELLE
né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400
de nationalité Française
demeurant 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres





Extrait Kbis

Extrait au 14 Février 2007

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

[illegible]

18 April 2000

Adresse : 192, Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

Extrait Kbis

49
1585

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 14 Février 2007

Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité : Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Commencement d'activité le : 29 Juin 2000
Origine du fonds de commerce : Fonds de commerce acquis par apport
Précédent exploitant : ORIL
n° identification B582080172

Déclaration de créances :

Au greffe de NANTERRE

Mode d'exploitation : Exploitation directe
Adresse : 12 Place De La Defense 92400 Courbevoie
Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité : EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES

Commencement d'activité le : 17 Mai 2002
Origine du fonds de commerce : Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation : Exploitation directe

Adresse : 6 Place Des Pléiades 92411 Courbevoie Cedex
Activité : Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires pharmaceutiques.

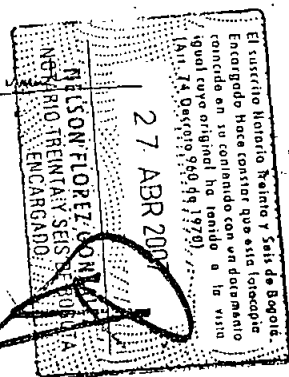
Commencement d'activité le : 01 Septembre 2006
Origine du fonds de commerce : Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation : Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de ORLEANS (4502) Numéro de gestion 1996 B 00646
Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 15 février 2007 sur 3 page(s)

Le Greffier,



Fin de l'extrait

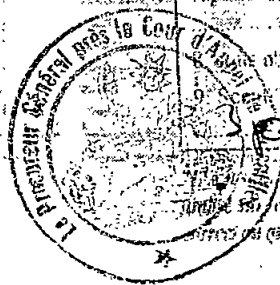
Stamp: TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE, 15/02/2007, 1585



El suscrito Notario Benito J. Sain de Bogotá.
Entregado Hoy constar que esta fotocopia
coincide en su contenido con un documento
fue el cuyo original ha tenido la vista
LARI. 74 Decreto 960 de 1970.

27 ABR 2007

NEISON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE
ENCARGADO



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

COLOMBIE

public

NEANT

GREFFIER

4. est revêtu de l'assimilation de

CONNERCE DE NANT ERRE

Attesté

VERSAILLES

2 AVR. 2007

7. pour le

7820/97

10. signature

ne atteste pas l'authenticité de la signature, du sceau ou
du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai ou que la République française approuve son contenu."

50
1585
12
Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría
(Manuscrito)
43826 Colombia

Extracto Kbis

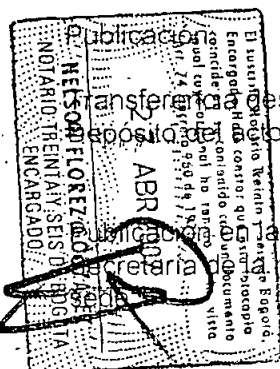
INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

IDENTIFICACIÓN

Denominación social: **LES LABORATOIRES SERVIER**
Sigla: (VER OBSERVACIONES)
Número de identificación: 085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Número de trámite: 1988 B 02123
Fecha de inscripción: 1 de junio de 1988

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

Forma jurídica: sociedad simplificada por acciones
Con un capital de: 34. 590. 852,00 Euros
Dirección de la sede: 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Duración de la sociedad: Hasta el 30 DE NOVIEMBRE de 2047
Fecha de corte de cuentas: 30 de septiembre
Constitución-Depósito del acto constitutivo: En la Secretaría del Tribunal de Comercio de ORLEÁNS el 28 de enero de 1949
LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949
ORLÉANS
En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805



Diario Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995

GERMAN FONSECA CHAPARRO

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110

DICIEMBRE 12 DE 2003

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES

Extracto del 14 de Febrero de 2007

Farmacéuta responsable: Señor LE RIDANT ALAIN
nacido el 31/10/1935 en ERINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
domiciliado en 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200
NEUILLY SUR SEINE

Comisario titular
de cuentas:

Señor DUVERNOIS STÉPHANE
nacido el 13/07/1953 en PARIS 75
111 Rue Cardinet 75017 Paris
de nacionalidad francesa
domiciliado en 111 Rue Cardinet 75017 Paris

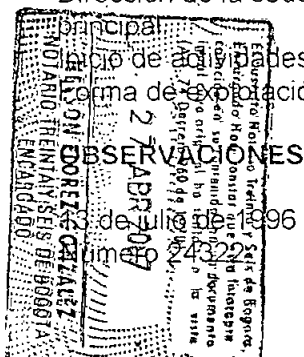
Comisario suplente
de cuentas

DUVERNOIS ET ASSOCIÉS SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forma jurídica sociedad anónima

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad: Transferencia de la sede y del establecimiento principal
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
a partir del 20 de octubre de 1995
antiguo número R.C.S. 000054B79
Origen del fondo: Creación de un fondo de comercio
Actividad: Explotación de laboratorios de productos químicos o
farmacéuticos
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Dirección de la sede

22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
des el: 1 de diciembre de 1948
Forma de explotación: Explotación directa



Fusión con las sociedades: Ardix 1 rue Carle Hebert
92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907
laboratoires Biopharmaceutiques de France

MO 1585

(Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine
Rcs Nanterre b 542 073 499 y Euthérapie 27.29 rue du
pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 642 020
036 a partir del 29 de marzo de 1996

15 de julio de 1996
Número 24348
18 de agosto de 2000
Número 56121
17 de octubre de 2001
Número 73636

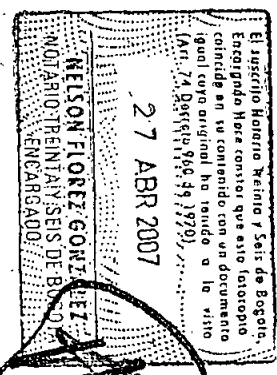
Sigla: Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -
Fusión - absorción de la sociedad Oril sa (b 582080172
Rcs Nanterre) a partir del: 29-06-2000
Fusión absorción de la sociedad Adir y compañía (329
211 650 Rcs Nanterre) a partir del 31 de agosto de
2001

ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DE LA SECRETARÍA

Dirección: 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSITICA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

Nelson Florez Gonzalez
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO


NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO
27 ABR 2007
El suscrito Notario Reinaldo Sain de Bogota.
Excepcionalmente por el motivo que este testimonio
concuerda en su contenido con un documento
igual cuyo original ha tenido a la vista
(Art. 74 Decreto 960 de 1970).

5A

1585

Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

085 480 796 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias. ALT
(1988 B 02123)

(Sello)
Tribunal de Comercio-Secretaría

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 14 de Febrero de 2007

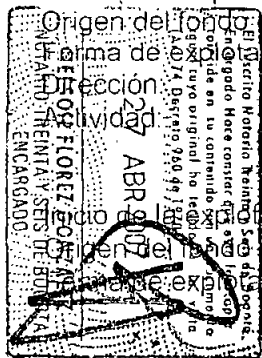
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 29 de junio de 2000
Origen del fondo comercial: Fondo de comercio adquirido por aporte
Anterior explotador: ORIL
nº de identificación B582080172

Declaración de acreencias:

En la Secretaría de NANTERRE

Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 12 Place De la Défense 92400 Courbevoie
Denominación comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad: EXPLOTACIÓN DE LOS LABORATORIOS DE PRODUCTOS QUÍMICOS O FARMACÉUTICOS
Inicio de la explotación: 17 de mayo de 2002

Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa
Dirección: 6 Place Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex
Actividad: Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación: 1 de septiembre de 2006
Origen del fondo comercial: Creación de un fondo de comercio
Forma de explotación: Explotación directa



GERMAN FONSECA CHAPARRO

Toda reproducción del presente extracto no posee valor el original expedido por la

ESPAÑOL - FRANCES - ESPAÑOL

Traducción oficial de una **Apostilla en Francés**. República Francesa; Colombia; acta notarial firmada por ilegible; actuando en calidad de Secretario; con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre; certificado en Versalles; el 2 de Abril de 2007; por el Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles; bajo el número 7820/07; firma (ilegible); en 3 páginas.

"La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla en el documento; ella no significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa aprueba su contenido"

(Sello)

Procurador General del Tribunal de Casación de Versalles

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 25 de abril de 2007.


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
12 DE DICIEMBRE DE 2003

DOCUMENTO DESEMPENHA
FIRMA APARECE EN
SU DOCUMENTO INDICADAS

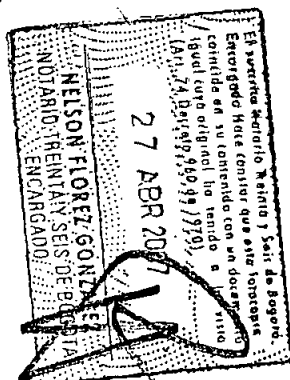
597594

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 POR 27 P 241

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





2.- Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y en consecuencia, asume la responsabilidad de lo manifestado en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales. -----

3.- Conoce la ley y sabe que el notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los otorgantes, ni de la autenticidad de los documentos que forma parte de este instrumento. -----

4.- Solo solicitare correcciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. -----

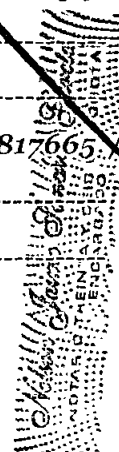
ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído el presente instrumento por la compareciente y advertida sobre las formalidades legales, lo aprobó y firma conmigo el Notario que doy fé. Derechos notariales resolución número 7880 de 2006: -----

\$38.110.00 -----

Se emplearon las hojas de papel notarial números: AA

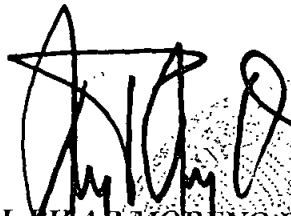
29817666

29817666 -----



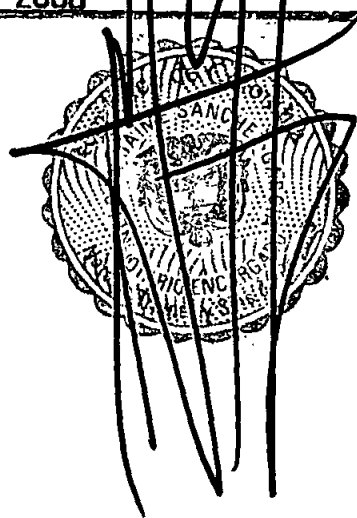
Claudette Vernet
CLAUDETTE MONIQUE VERNOT HERNÁNDEZ
 C.C.No. 51.722.517 de Bogotá
 TEL.: 5310652




MARÍA DEL PILAR MORENO DE ALVARADO
NOTARIA TREINTA Y SEIS (36) DE BOGOTÁ

Elaborada por: Juan F.

Escritura Pública No. 1585 de fecha 15 de mayo 2008
ES FIEL Y Quince y seis COPIA TOMADA DE SU
ORIGINAL EN MC (P) HOJAS CON DESTINO A
Superior
EXPEDIDA EN BOGOTÁ 16 SEP 2008





NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

La Notaría 36 del Círculo de Bogotá D.C., Lo orienta para que usted proceda a la correspondiente inscripción en la oficina de Registro de manera rápida y dentro del término legal, evitando así, multa por extemporaneidad o improcedencia de inscripción por vencimiento de término perentorio.

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

1. Si la escritura pública se refiere a bienes inmuebles, para que produzca efectos jurídicos; **DEBE INSCRIBIRSE EN LA OFICINA DE REGISTRO DE INSTRUMENTOS PÚBLICOS** correspondiente. (Ver lista de oficinas de Registro).
2. Si la escritura pública se refiere a constitución de sociedad, venta o cesión de cuotas de interés social, aumento de capital, ingreso de nuevos socios, reforma de estatutos sociales, cambio de razón social entre otros. **DEBE INSCRIBIRSE** o registrarse en la **CÁMARA DE COMERCIO** del domicilio de la sociedad. (Ver lista de oficinas de Cámara de Comercio).

LAS COPIAS

Cuando usted se dirija a estas oficinas de Registro, lleve todas las copias de la escritura pública que se le ha entregado en la Notaría, en especial la copia con destino a la oficina de Registro y la copia con destino a la oficina de Catastro. En los eventos de hipoteca hay una copia que se denomina primera copia, la cual presta mérito ejecutivo y está destinada al acreedor hipotecario, debe presentarla en la oficina de Registro.

DERECHOS DE BENEFICENCIA Y REGISTRO

El costo aproximado total es de \$ 15 x 1000 sobre el valor del ACTO o CONTRATO.

TIEMPOS LÍMITES

Su escritura tiene una fecha de otorgamiento, a partir de ésta, cuenta con dos (2) meses calendario para inscribirla en la oficina de Registro. Si usted se pasa de este periodo de tiempo, aún lo puede hacer, pero cancelando una multa.

QUE OCURRE CON LAS HIPOTECAS Y EL PATRIMONIO DE FAMILIA?

Solo hay un término perentorio de 90 días hábiles, (es decir cuente únicamente los días laborales y descuenta sábados, domingos y festivos), si usted se pasa de los 90 días, así proponga pagar multa, no es procedente el registro y debe asumir todos los costos de elaboración de nueva escritura de hipoteca o patrimonio de familia.

OFICINAS DE REGISTRO EN BOGOTÁ

Existen tres oficinas de Registro de Instrumentos Públicos para acudir de acuerdo al lugar donde se encuentra ubicado el inmueble:

Of. Zona Sur:

Ubicados entre la Calle 1a. Sur y el sur de la ciudad.
Venecia Autop. Sur Diag. 44 sur No. 50-61 / Tel.: 238 1158

Of. Zona Centro:

Ubicados entre la Calle 1a. y la Calle 99
Calle 26 No. 13-49 Int.101 / Tels.: 286 8626 - 328 2121

Of. Zona Norte

Ubicados entre la Calle 100 y el norte de la ciudad.
Calle 74 No. 13-40 / Tel.: 345 0500

OFICINAS CÁMARA DE COMERCIO EN BOGOTÁ

Principal: Av. El Dorado No.68D-35	Tel.: 594 1000
Centro: Cra. 9 No. 16-21	Tel.: 560 0280
Norte: Cra. 15 No.93A-10	Tel.: 610 9988
Cedritos: Av. 19 No. 140-29	Tel.: 592 7000
Salitre: Calle 26 No. 68D-35	Tel.: 383 0679
Cazucá: Autop. Sur No. 12-92	Tel.: 780 1010
Corferias: Cra. 40 No. 22C-67	Tel.: 344 5499
Paloquemao: Cra. 27 No. 15-10	Tel.: 360 3938
Restrepo: Calle 16 Sur No. 16-85	Tel.: 366 1114
Chapinero: Cra. 13 No. 52-30	Tel.: 211 4085

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

PBX : 257 62 32 - FAX : 257 62 30 - CALLE 85 No. 10 - 74

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PATENTE

X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO 12 PLACE DE LA DEFENSE, 92415 COURBEVOIE CEDEX FRANCIA

APODERADO JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

TITULO USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNOSTICO EN EL METODO DE ANGIOGRAFIA
CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA MULTICORTE

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) 1. GUY LEREBOURS PIGEONNIERE 2. ARIANE DUBOST-BRAMA 3. CARMENN FLEURINCK

OTROS _____



Industria y Comercio

PROPIEDAD INDUSTRIAL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **LES LABORATOIRES SERVIER**

(72) Inventor(es) **1. GUY LEREBOURS-PIGEONNIERE 2. ARIANE DUBOST-**

BEAUA 3. CARMEN FLEURINCK

(74) Agente:

(30) Prioridad

SI

(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País

08/06225 75 INPI

07/11/2008

FRANCIA

PARIS SP #5

(85) Fecha inicio fase nacional:

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

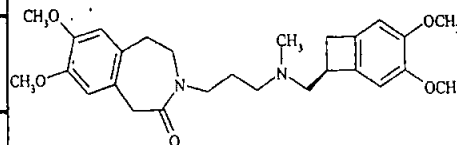
Fecha de presentación de la solicitud:

No. de solicitud PCT/

(87) Publicación internacional:

Fecha:

No. Publicación : WO



(54) Título: **USO DE LA IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNOSTICO EN EL METODO DE ANGIOGRAFIA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA MULTICORTE.**

(57) Resumen: **VER ANEXOS**

CONTINUA AL RESPALDO ...

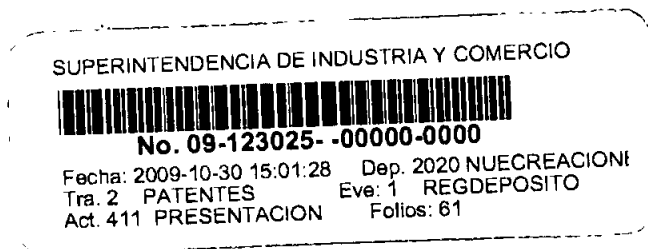
59

60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 81,662
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2009



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110615606	30/10/2009	691,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 81,663
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-123025- -00000-0000

Fecha: 2009-10-30 15:01:28 Dep 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

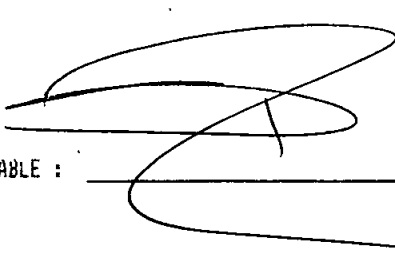
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110615606	30/10/2009	691,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	151,000.00
TOTAL :			\$ 151,000.00

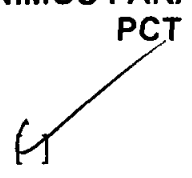
SON: CIENTO CINCUENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

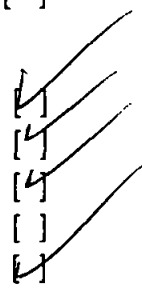
REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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



COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

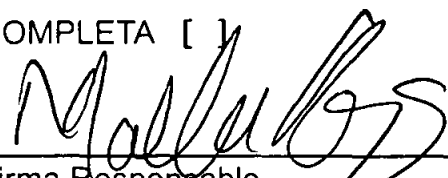
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-123025- -00000-0000

Fecha: 2009-10-30 15:01:28 Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO

Act. 411 PRESENTACION Folios: 61

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia