



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109271-00000-0000

Fecha: 2011-08-26 12:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____

NUEVA FORMULA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA _____

PREPARACIÓN Y USO DE LA MISMA _____

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO 35 RUE DE VERDUN 92284, FRANCIA

74. **APODERADO** MARÍA VICTORIA LIEBBE LOZANO

22. **BOGOTÁ, D.C.,** AGOSTO 2011

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PET	
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-109271- -00000-0000 Fecha: 2011-08-26 12:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 47	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II			
2 SOLICITANTE	Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER Dirección: 35 RUE DE VERDUN 92284 Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA Lugar de Constitución: FRANCIA Teléfono: 01.55.72.60.00 Fax: 01.55.72.13 E-mail:		IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO Dirección: CALLE 122 # 48-11 Bogotá Teléfono: 742 01 91 Fax: 742 01 93 E-mail:		IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal _____ Número <u>51.819.220</u> TP <u>54.845</u> En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de radicación (del poder): _____
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXO # 8 Dirección: Nacionalidad o Domicilio:		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT-CN2010-070931</u> Fecha <u>09-03-2010</u> Publicación internacional No. <u>WO 2010-102554 A1</u> Fecha <u>16-09-2010</u>			
6 Título (54) <u>NUEVA FORMULA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA PREPARACION Y USO DE LA MISMA</u> _____ _____			
7 Clasificación Internacional (51) _____			
8 Prioridad ☐ SI ☐ NO	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	CHINA	10-03-2009	200910047329.2
	_____	_____	_____
	_____	_____	_____
9 Comprobante de pago No. <u>11-0080465</u> Fecha <u>22-08-2011</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo
- ☐ titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros

[illegible]

NOMBRE MARIA VICTORIA LIEBBE

FIRMA

C.C. 51,879.220

TP 54.845

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
PATENTE	☒	MODELO DE UTILIDAD	☐
			DISEÑO INDUSTRIAL
			☐
SOLICITANTES. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES <u>LES LABORATOIRES SERVIER</u>			
DOMICILIO	<u>FRANCIA</u> <u>R</u>		
APODERADO	<u>MARIA VICTORIA LIEBEE LOZANO</u>		
TITULO	<u>NUEVA FORMULA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA PREPARACION Y USO DE LA MISMA</u>		
	CLASIFICACION		
EXPEDIENTE No.	FECHA DE SOLICITUD	ROLLO MICROFILM	
CERTIFICADO No.	FECHA DE CONCESION	VIGENCIA DESDE	HASTA
PRORROGA	CAMBIO DE NOMBRE		
TRASPASO A			
INVENTOR (ES)			
OTROS			

ANEXO No. 1

COMPROBANTE DE PAGO DE LA TASA DE PRESENTACION DE LA SOLICITUD

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0080465

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 11:59:38

RECIBIDO DE : ESTRATEGIA JURIDICA NACIONAL E INTERNACIONAL LTDA.

NI 830.042.424

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	133490114	22/08/2011	1.466.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC. SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-109271- -00000-0000
Fecha: 2011-08-26 12:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

ANEXO No. 2

DOCUMENTO QUE ACREDITA LA EXISTENCIA Y REPRESENTACION DEL SOLICITANTE

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER



2w98-Sip1-1
Colombu

Greffier du Tribunal de Commerce de NANTERRE
4 Rue de la République
92020 NANTERRE Cedex
www.infogreffe.fr

085 480 796 R.C.S. NANTERRE
Nos références : Borne1
(1988 B 02123)

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 07 Juillet 2011

IDENTIFICATION

Dénomination sociale : LES LABORATOIRES SERVIER
Sigle : Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -
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'arrêté 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 La 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 : Madame BANZET MARIE-NOELLE
né(e) le 20/12/1951 à COURBEVOIE 92400
de nationalité Française
demeurant 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres

Directeur général délégué et pharmacien responsable : Madame MAILLIERE Patricia
nom d'usage PERCHELET
né(e) le 30/08/1959 à CLERMONT FERRAND 63000
de nationalité Française
demeurant 61 Rue Du Château 92250 La Garenne Colombes



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 07 Juillet 2011

Commissaire aux comptes titulaire	Monsieur DUVERNOIS STEPHANE né(e) le 13/07/1953 à PARIS 75 de nationalité Française demeurant 111 Rue Cardinet 75017 Paris
Commissaire aux comptes suppléant	DUVERNOIS ET ASSOCIES SA (412 029 357 R.C.S. PARIS) 111 Rue Cardinet 75017 Paris Forme juridique Société anonyme

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société :	Transfert du siège et de l'établissement principal 905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY à compter du 20 Octobre 1995 ancien numéro R.C.S. 000054B79
Origine du fonds ou de l'activité :	Création d'un fonds de commerce
Activité :	Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Nom commercial :	SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Adresse de l'établissement principal :	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Commencement d'activité le :	01 Décembre 1948
Mode d'exploitation :	Exploitation directe

OBSERVATIONS

13 Juillet 1996 , numéro 24322	Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 _ laboratoires Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à compter du 29 mars 1996
18 Août 2000 , numéro 56121	Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) - à compter du : 29-06-2000--
17 Octobre 2001 , numéro 73636	Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :	35 Rue De Verdun 92284 Suresnes Cedex
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 ou de l'activité :	Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation :	Exploitation directe

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 07 Juillet 2011

Adresse : 6 Place Des Pléiades 92415 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 ou de l'activité : Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation : Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Grefe de ORLEANS (4502)
Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE le 08 juillet 2011 sur 3 page(s)

Le Greffier,



TRIBUNAL DE COMMERCE

Fin de l'extrait

22 JUIL 2011

Convention de la Haye du 5 octobre 1961

1. République Française

Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/tiré de

5. à

6. le 22 JUIL 2011

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

8. sous le n° 14966

9. sceau :

10. Signature : Amélie GLADIÈRE Substitut Général

Le Procureur Général près la Cour d'Appel de Versailles

Le présent acte confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre du document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République Française approuve son contenu.

ANEXO No. 3

PODER

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER



Colombie
SIPi 1

1/2

2^e JUL. 2011

PODER

Yo, abajo firmado, actuando en nombre y representación de **LES LABORATOIRES SERVIER**, sociedad domiciliada en **35 rue de Verdun F-92284 en Francia**, por el presente confiero poder a **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, tpa. 54.845; y **CLAUDETTE VERNOT**, tpa. 57.111 domiciliada en la Carrera 11 No. 86-32 Oficina 101 de Bogotá D.C., Colombia, para que: (1) representen a la poderdante ante cualquier corporación, funcionarios o empleados del orden judicial o del administrativo en cualquiera juicio, actuación, actos, diligencias o gestiones en que la poderdante tenga que intervenir directa o indirectamente, sea como demandante, o como demandada, o como coadyuvante de cualquiera de las partes; sea para iniciar o seguir tales juicios, actuaciones, actos diligencias o gestiones, y (2) para obtener la protección de la poderdante en sus asuntos, a cuyo efecto autorizamos a las apoderadas para que nos representen ante cualquier entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial; particularmente para adelantar todas las gestiones tendientes a la obtención de los derechos de Propiedad Intelectual que se soliciten ante la Superintendencia de Industria y Comercio (3) y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir y renunciar.

Dado y firmado hoy _____

En _____

Por _____

Firma _____

POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned, acting in representation of **LES LABORATOIRES SERVIER**, domiciled in **35 rue de Verdun F-92284 Suresnes Cedex in France**, hereby grant to **MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, tpa. 54.845; and **CLAUDETTE VERNOT**, tpa. 57.111 domiciled at Carrera 11 No. 86-32 Office 101 in Bogotá, Colombia, Power of Attorney to; (1) represent the grantor before any corporations, officials or employees of the Courts or the administration in any suits and proceedings or acts where the grantor has to intervene as plaintiff or defendant or as adjutant of any part; be it to institute or follow up with those suits or proceedings or acts; (2) to obtain the protection of the grantor in your matters, which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial; in special to conduce all the steps necessary to obtain registries related with Intellectual Property requested before the Superintendence of Industry and Commerce (3) and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit of the facts of the case, desist, cancel, receive and renounce.

Given and signed this

In

By

18 July, 2011
Christine BRUNEL
Christine BRUNEL
proxy for Les Laboratoires Servier

Signature _____

CERTIFICATION DE SIGNATURE

M^e François GUILLERMAIN
Notaire à SEVRES (92)

certifie UNIQUEMENT que la signature apposée ci-contre est celle de M.^{me} *Christine Brunel*

Le notaire ne certifie ni la validité ni l'efficacité du présent document, ni même la capacité juridique du signataire pour signer ce document.

Fait le : *18 July 2011*





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française Colombie ^

Le présent acte public

2. a été signé par Mme. Françoise Badier

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau / timbre de Paris

.....

Attesté

5. à **VERSAILLES**

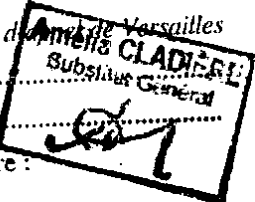
6. le **22 JUL 2011**

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

.....

8. sous le n° 11969

9. sceau

10. Signature : 



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

CERTIFICADO NOTARIAL

El suscrito _____
debidamente nombrado Notario Público, por la
presente certifico que:

He visto los siguientes documentos:

1. Escritura de constitución de la sociedad *LES LABORATOIRES SERVIER* de conformidad con las leyes de *FRANCIA*
2. Documento en el que se señala que la señora *Christine Brunel* esta autorizada por *LES LABORATOIRES SERVIER* para representarla y actuar en su nombre.

Los documentos anteriores prueban lo siguiente:

1. Que *LES LABORATOIRES SERVIER* fue constituida y existe de conformidad con las leyes de *FRANCIA*.
2. Que la dirección registrada de las oficinas de *LES LABORATOIRES SERVIER* es 35 rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex (Francia)
3. Que *LES LABORATOIRES SERVIER* está desarrollando sus actividades empresariales y que el propósito por el que se otorga el presente poder está comprendido en el objeto social de la compañía.
4. Que *Christine Brunel* está autorizada para otorgar el presente poder.

En fe de lo cual, suscribo el presente en mi nombre y estampo el sello de la mencionada Notaría. (Si aplica estampar el sello)

Ciudad Sèvres

País Francia

Firma _____

Nota: Tanto el poder como el certificado notarial deben ser: 1) otorgados ante Notaría; 2) la firma del Notario debe ser certificada por la corporación respectiva que está en capacidad de afirmar que el Notario que firma dicho documento se encuentra registrado o certificado, y; 3) se requiere la legalización o apostilla de los documentos.

NOTARIAL CERTIFICATE

M^r GUILLERMAIN, Notary Public, certify:

That I have seen the following documents:

1. Deed of incorporation of *LES LABORATOIRES SERVIER* according to the laws of *FRANCE*.
2. Document evidencing that *Mrs. Christine Brunel* are duly authorized by *LES LABORATOIRES SERVIER* to represent it and to act on its behalf.

That the above documents prove:

1. That *LES LABORATOIRES SERVIER* was incorporated and exists in accordance with the laws of *FRANCE*.
2. That the registered domicile of *LES LABORATOIRES SERVIER* is 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex (France)
3. That *LES LABORATOIRES SERVIER* is developing its corporate or company activities and that the purpose for which the present power of attorney is granted is comprised within the company's purposes.
4. That *Christine Brunel* is authorized to grant the present power of attorney.

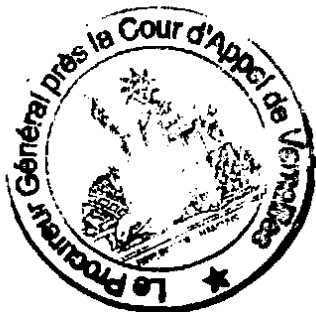
In faith of which, I signed the present in my behalf and stamp the seal of the mentioned Notary (If applied to stamp seal)

City Sèvres

Country Francia

Signed *François GUILLERMAIN*

Note: Both the power of attorney and the notarial certificate need to be executed: 1) Before the Notary public; 2) the signature of the Notary public needs to be certified by the corporation or association entitled to certify that the Notary public is duly registered and certified; and 3) should be legalized or apostilled.



[Handwritten signature]

ANEXO No. 4

TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION DE LA INVENCION

● NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

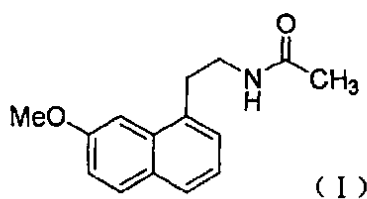
Nueva Forma Cristalina VI de la Agomelatina, Preparación y Uso de la Misma

Campo técnico

La invención se refiere a una forma cristalina de la agomelatina, N-[2-(7-metoxi-1-naftil)]acetamida, a su preparación y al uso de la misma.

Antecedentes Técnicos

La agomelatina con nombre químico N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y nombre comercial Valdoxan tiene la fórmula siguiente:



La agomelatina tiene efectos duales actuando como un agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y como un antagonista del receptor 5HT_{2C}. Sus propiedades le permiten ser activa en el sistema nervioso central, especialmente en el tratamiento de la depresión mayor, trastorno afectivo estacional, trastorno del sueño, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema digestivo, insomnio y fatiga causados por el desfase horario, alteraciones del apetito y obesidad. La agomelatina es el primer antidepresivo melatoninérgico y es eficaz para el tratamiento de la depresión, la mejora de los parámetros del sueño y el mantenimiento de la función sexual. La preparación y uso terapéutico de la agomelatina se han divulgado en la patente Europea EP0447285.

A la vista del valor farmacéutico de la agomelatina, es crítico obtener dicho compuesto en una forma cristalina altamente pura y estable así como con buena reproducibilidad de manera que será ventajosa en formulaciones farmacéuticas y lo suficientemente estable para el almacenamiento a largo plazo sin requerimientos específicos respecto a la temperatura, luz, humedad o niveles de oxígeno.

Las Patentes Chinas CN200510071611.6, CN200610108396.7, CN200610108394.8 y CN200610108395.2 han descrito respectivamente las formas cristalinas II, III, IV, V de la agomelatina y las preparaciones de éstas.

Entre éstas, la forma cristalina II se prepara por recristalización de etanol y agua; la forma cristalina III se prepara calentando la agomelatina a 110°C hasta que ocurre la fusión completa y entonces enfriando lentamente hasta la formación del cristal; la forma cristalina IV se prepara calentando la agomelatina a 110°C hasta que ocurre la fusión completa, seguido de enfriamiento rápido hasta 50-70°C y mantenimiento a 70°C durante aproximadamente 5h hasta que ocurre la formación del cristal; la forma cristalina V se prepara por la denominada molienda mecánica de "alta energía" de la agomelatina.

Descripción de la Invención

Un objetivo de la invención es proporcionar una nueva forma cristalina de la agomelatina, es decir, la forma cristalina VI, que presenta características valiosas en la formulación farmacéutica.

Otro objetivo de la invención es proporcionar un proceso para preparar la forma cristalina VI de la agomelatina, que es sencillo de implementar y fácilmente reproducible.

La forma cristalina de la agomelatina, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de la agomelatina muestra picos principales en los ángulos de difracción 2θ 11,13°, 11,82°, 17,49°, 18,29°, 19,48°, 19,72°, 20,50°, 21,76°, 22,54°, 22,97°, 24,56°, 25,36°, 27,16° y 31,93°.

La forma cristalina de la agomelatina, en la que los picos principales en los ángulos de difracción 2θ en el diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de la agomelatina muestran las intensidades relativas siguientes (en porcentajes):

2θ°	Intensidad Relativa
11,13	12,4
11,82	17,8
17,49	20,7
18,29	17,9
19,48	66,8
19,72	100
20,50	14,5
21,76	19,7
22,54	22,0
22,97	26,2
24,56	13,1
25,36	16,7
27,16	12,2
31,93	10,1

Un proceso para preparar la forma cristalina de la agomelatina, en el que la agomelatina se disuelve en primer lugar en ácido acético y se añade entonces en agua a 0-25°C para precipitar el cristal.

El proceso para preparar la forma cristalina de la agomelatina anterior, en el que la disolución de agomelatina en ácido acético se añade lo más preferiblemente lentamente en el agua con agitación continua para facilitar la precipitación del cristal. Dicha adición gradual en el agua puede conseguirse por una adición gota a gota.

Los estudios farmacológicos con la forma cristalina VI de la agomelatina según la invención mostraron que la forma cristalina VI de la agomelatina puede usarse en el tratamiento de enfermedades del sistema melatoninérgico, trastornos del sueño, estrés, ansiedad, trastorno afectivo

estacional o depresión mayor, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema digestivo, insomnio y fatiga causados por desfases horarios, esquizofrenia, fobia, depresión y semejantes.

La forma cristalina VI de la agomelatina proporcionada según la invención puede formularse junto con varios adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables como varias formas de dosificación para la administración oral o por inyección.

Según la invención, la nueva forma cristalina VI se obtiene con gran pureza, estabilidad y buena reproducibilidad, y es ventajosa para la formulación farmacéutica. Además, la estabilidad y solubilidad de dicha forma cristalina también son superiores a las distintas formas cristalinas existentes.

Descripción Breve del Dibujo

La Fig.1 es un diagrama de difracción de rayos X de la forma cristalina VI obtenida a partir del Ejemplo 1 de la invención, medido por un instrumento Bruker D8 ADVANCE bajo los ajustes siguientes: Cuka 40Kv 40mA como fuente de luz, longitud de paso 0,02°, velocidad de escaneo: 8°/min, intervalo de escaneo: 3°-80°, temperatura ambiente.

Realizaciones Específicas

Ejemplo 1

Se disolvió 1g de agomelatina en 4ml de ácido acético con agitación, entonces se añadió gota a gota lentamente a 80ml de agua. La mezcla se mantuvo a 0°C con agitación durante 3,5h y se filtró. El sólido se lavó con agua 8ml×2, se secó a 55°C bajo vacío hasta que el peso fue constante para proporcionar 0,91g de sólido blanco. Pureza: 99,6%, punto de fusión: 97-98°C.

Ejemplo 2

Se disolvió 1g de agomelatina en 4ml de ácido acético con agitación, entonces se añadió gota a gota lentamente a 80ml de agua. La mezcla se mantuvo a 5°C con agitación durante 3h y se filtró. El

sólido se lavó con agua 8ml×2, se secó a 55°C bajo vacío hasta que el peso fue constante para proporcionar 0,90g de sólido blanco. Pureza: 99,6%, punto de fusión: 97-98°C.

Ejemplo 3

Se disolvieron 2g de agomelatina en 8ml de ácido acético con agitación, entonces se añadió gota a gota lentamente a 160ml de agua. La mezcla se mantuvo a 20°C con agitación durante 3h y se filtró. El sólido se lavó con agua 16ml×2, se secó a 55°C bajo vacío hasta que el peso fue constante para proporcionar 1,76g de sólido blanco. Pureza: 99,6%, punto de fusión: 97-98°C.

La forma cristalina de la agomelatina del Ejemplo 2 se secó para proporcionar un producto en polvo, cuyo diagrama de difracción de rayos X se representó con un espaciado interplanar d, ángulo Bragg 2θ e intensidad relativa como sigue:

2θ°	d(Å)	Intensidad Relativa
11,13	7,942	12,4
11,82	7,481	17,8
17,49	5,066	20,7
18,29	4,846	17,9
19,48	4,553	66,8
19,72	4,498	100
20,50	4,328	14,5
21,76	4,080	19,7
22,54	3,941	22,0
22,97	3,868	26,2
24,56	3,621	13,1
25,36	3,509	16,7
27,16	3,280	12,2
31,93	2,800	10,1

Ensayos de los resultados experimentales

Las formas cristalinas II, III, IV y VI se ponen respectivamente en un contenedor controlado termostáticamente a 40°C durante 20 días. La estabilidad de dichas formas cristalinas se evalúa por cromatografía líquida de alto rendimiento.

1. Medida de la Pureza de la Muestra

Condiciones cromatográficas: sílice unida a octadecilsilano como relleno; una disolución mixta de 10mM/L tampón fosfato (ajustada a pH 7,0 con hidróxido de sodio) y acetonitrilo en 2:7 en volumen como fase móvil; temperatura de la columna 40°C; longitud de onda de detección 220nm. La pureza se determina usando un método de estándar interno.

Las formas cristalinas II, III, IV y VI se formularon con la fase móvil como una disolución de 1mg/mL. Se tomaron 10µL de cada disolución y se inyectaron en el cromatógrafo líquido. Se registraron los cromatogramas.

2. Ensayo de la Muestra

El ensayo se realizó usando un método de estándar externo como se describe en la Medida de la Pureza de la Muestra. Los resultados son como se muestran en la Tabla I:

Tabla I

Nombre de la muestra	Pureza de la forma cristalina II	Pureza de la forma cristalina III	Pureza de la forma cristalina IV	Pureza de la forma cristalina VI
Antes del almacenamiento	99,79%	99,77%	99,82%	99,60%
Después del almacenamiento en los contenedores controlados termostáticamente durante 20 días	99,24%	99,10%	99,54%	99,55%

3. Medida de la Solubilidad en Agua

La medida se realizó por HPLC usando un método de estándar externo. Los resultados son como se muestran en la Tabla II:

Tabla II

Nombre de la muestra	Pureza de la forma cristalina II	Pureza de la forma cristalina VI
Pureza	99,79%	99,77%
Solubilidad (mg/ml)	1,11	1,24

A partir de los resultados anteriores, se observa que la nueva forma cristalina VI de la agomelatina es superior a las distintas formas cristalinas existentes en términos de estabilidad y solubilidad. Respecto a su preparación, la nueva forma cristalina también tiene un valor mayor que las formas cristalinas existentes III, IV y V en términos de aplicación industrial.

ANEXO No. 5

REIVINDICACIONES

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

Reivindicaciones de Patente

1. La forma cristalina de la agomelatina, en la que el diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de la agomelatina muestra picos principales en los ángulos de difracción 2θ $11,13^\circ$, $11,82^\circ$, $17,49^\circ$, $18,29^\circ$, $19,48^\circ$, $19,72^\circ$, $20,50^\circ$, $21,76^\circ$, $22,54^\circ$, $22,97^\circ$, $24,56^\circ$, $25,36^\circ$, $27,16^\circ$ y $31,93^\circ$.

2. La forma cristalina de la agomelatina descrita en la reivindicación de patente 1, en la que los picos principales en los ángulos de difracción 2θ en el diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de la agomelatina muestran las intensidades relativas siguientes (en porcentajes):

$2\theta^\circ$	Intensidad Relativa
11,13	12,4
11,82	17,8
17,49	20,7
18,29	17,9
19,48	66,8
19,72	100
20,50	14,5
21,76	19,7
22,54	22,0
22,97	26,2
24,56	13,1
25,36	16,7
27,16	12,2
31,93	10,1

3. Un proceso para preparar la forma cristalina de la agomelatina descrita en las reivindicaciones de patente 1 y 2, en el que la agomelatina se disuelve en primer lugar en ácido acético y se añade entonces en agua a 0-25°C para precipitar el cristal.

4. El proceso para preparar la forma cristalina de la agomelatina descrita en la reivindicación de patente 3, en el que la disolución de agomelatina en ácido acético se añade lentamente en el agua con agitación continua para facilitar la precipitación del cristal.

5. Una composición farmacéutica, en la que la forma cristalina VI de la agomelatina descrita en las reivindicaciones de patente 1 y 2 puede formularse junto con adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. La forma cristalina VI de la agomelatina descrita en el requerimiento de patente 1 y 2 para usarse en el tratamiento de enfermedades del sistema melatoninérgico, trastorno del sueño, estrés, ansiedad, trastorno afectivo estacional o depresión mayor, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema digestivo, insomnio y fatiga causados por el desfase horario, esquizofrenia, fobia, depresión y semejantes.

ANEXO No. 6

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

Resumen

La invención proporciona una nueva forma cristalina de la agomelatina, la preparación y uso de ésta. El diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de la agomelatina muestra picos principales en los ángulos de difracción 2θ $11,13^\circ$, $11,82^\circ$, $17,49^\circ$, $18,29^\circ$, $19,48^\circ$, $19,72^\circ$, $20,50^\circ$, $21,76^\circ$, $22,54^\circ$, $22,97^\circ$, $24,56^\circ$, $25,36^\circ$, $27,16^\circ$ y $31,93^\circ$. Dicha nueva forma cristalina se caracteriza por una alta pureza, estabilidad y buena reproducibilidad, y es así ventajosa para la formulación farmacéutica. Además, la estabilidad y solubilidad de dicha forma cristalina también son superiores a las distintas formas cristalinas existentes.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
--	---

(21) N° de solicitud:		(51) Clasificación	
(22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	
(30) Prioridad:		LES LABORATOIRES SERVIER	
(31) No. Prioridad 200910047329.2		(72) Interventor(es)	
		Shan Hanbin, Zhang Peng, Yuan Jiang Xudong, Huang Yu, Wang H Xufeng, Cheng Xingdong y Yu Xiong.	
32) Fecha 10- 03 - 2009		(74) Apoderado (s)	
(33) País CHINA		MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO	
(54) Título: NUEVA FORMULA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA PREPARACIÓN Y USO DE LA MISMA			
Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT			
(85) Fecha límite inicio fase Nacional 10 – 09 - 2011		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 16 – 09 - 2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 09 – 03 - 2010		No. Publicación: WO 2010 – 102554 A1	
No. De Presentación: PCT-CN2010-070931			
Resumen reivindicación (es):			
La invención proporciona una nueva forma cristalina de la agomelatina, la preparación y uso de ésta. El diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina de la agomelatina muestra picos principales en los ángulos de difracción 2θ 11,13°, 11,82°, 17,49°, 18,29°, 19,48°, 19,72°, 20,50°, 21,76°, 22,54°, 22,97°, 24,56°, 25,36°, 27,16° y 31,93°. Dicha nueva forma cristalina se caracteriza por una alta pureza, estabilidad y buena reproducibilidad, y es así ventajosa para la formulación farmacéutica. Además, la estabilidad y solubilidad de dicha forma cristalina también son superiores a las distintas formas cristalinas existentes.			

ANEXO No. 7

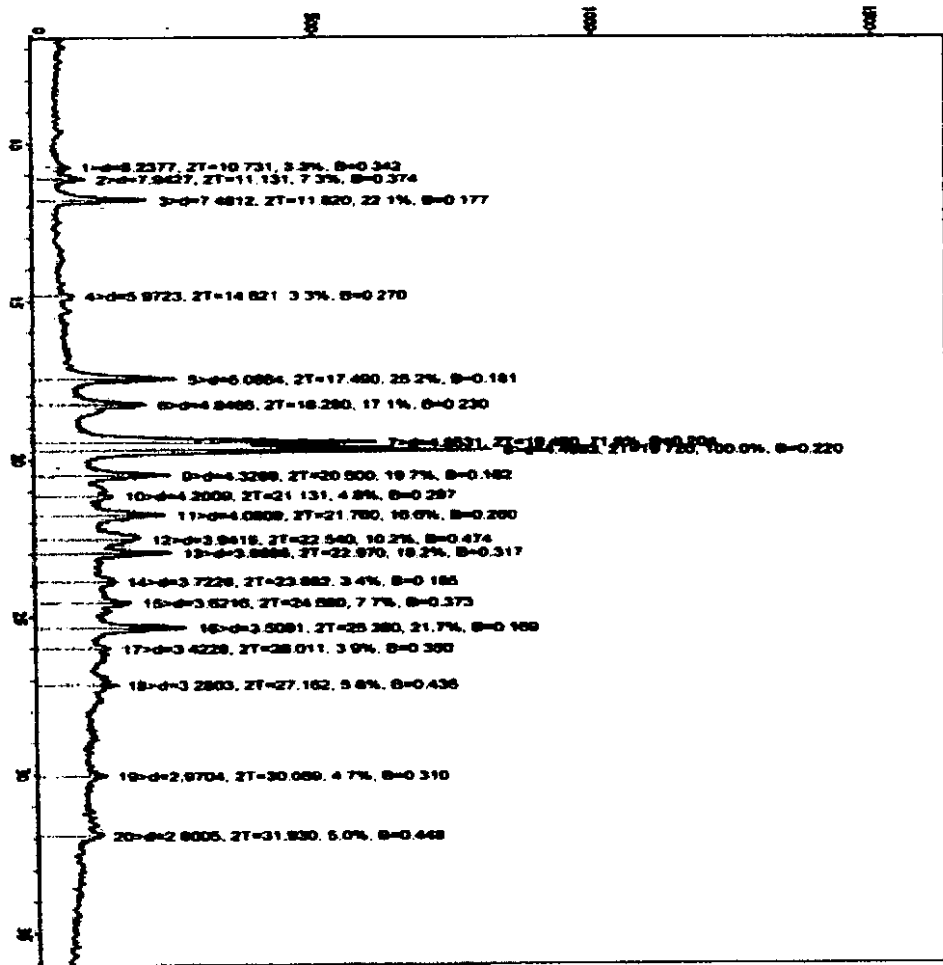
ARTES FINALES 12 X 12 Y 6 X 6

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

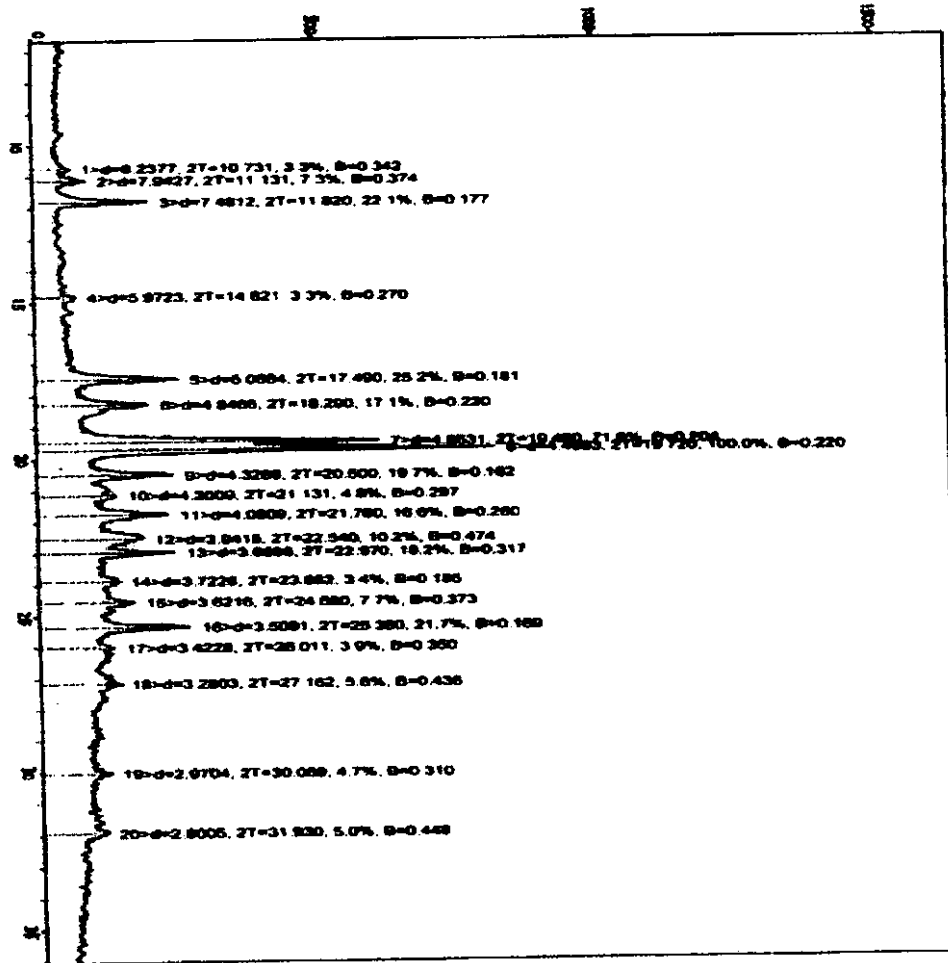
ARTE FINAL

12 X 12



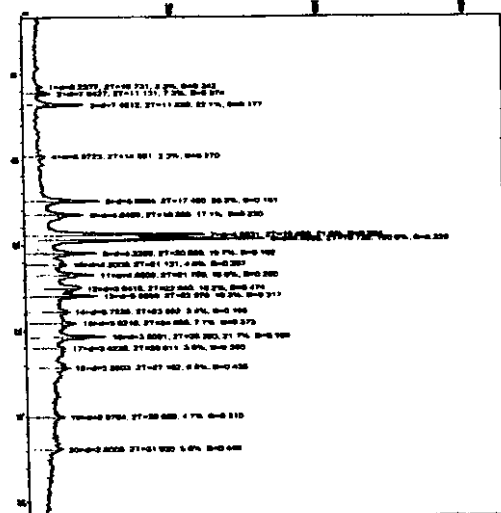
ARTE FINAL

12 X 12



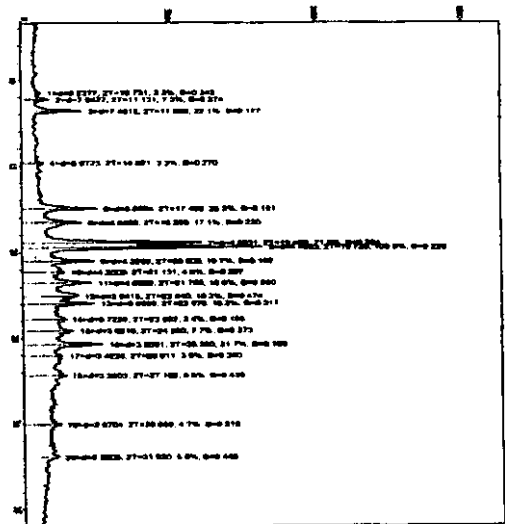
ARTE FINAL

6 X 6



ARTE FINAL

6 X 6



ANEXO No. 8

INFORMACION DE LOS INVENTORES

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
SHAN Hanbin	Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China
ZHANG Peng	Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China
YUAN Zhedong	Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China
JIANG Xudong	Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China
HUANG Yu	Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China
WANG Hubo	Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China
CAO Xufeng	Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China
CHENG Xingdong	Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China
YU Xiong	Shangai Institute of Pharmaceutical Industry No. 1320, West Beijing Road – Jing' District Shangai 200040 China

ANEXO No. 9

COPIA DE LA TRANSFERENCIA DE LA INVENCION DEL TITULAR ORIGINAL AL SOLICITANTE

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ZHONGZI LAW OFFICE
7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie, Xicheng
District
Xicheng District
Beijing 100034
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 23 March 2011 (23.03.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PF 110014PCT	
International application No. PCT/CN2010/070931	International filing date (day/month/year) 09 March 2010 (09.03.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY No.1320, West Beijing Road Shanghai 200040 China	State of Nationality CN	State of Residence CN
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense F-92415 COURBEVOIE Cédex France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Tang Xiaofan e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
---	--

Facsimile No. +41 22 338 89 65

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/ES0DU6790

ANEXO No. 10

COPIA DE LA PUBLICACION DE LA OMPI

NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2010 年 9 月 16 日 (16.09.2010)

(10) 国际公布号
WO 2010/102554 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 233/18 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2010/070931

(22) 国际申请日: 2010 年 3 月 9 日 (09.03.2010)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

200910047329.2 2009 年 3 月 10 日 (10.03.2009) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海医药工业研究院 (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 单汉滨 (SHAN, Hanbin) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 张鹏 (ZHANG, Peng) [CN/CN];

中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 袁哲东 (YUAN, Zhedong) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 蒋旭东 (JIANG, Xudong) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 黄雨 (HUANG, Yu) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 王胡博 (WANG, Hubo) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 曹旭峰 (CAO, Xufeng) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 程兴栋 (CHENG, Xingdong) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 俞雄 (YU, Xiong) [CN/CN]; 中国上海市北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。

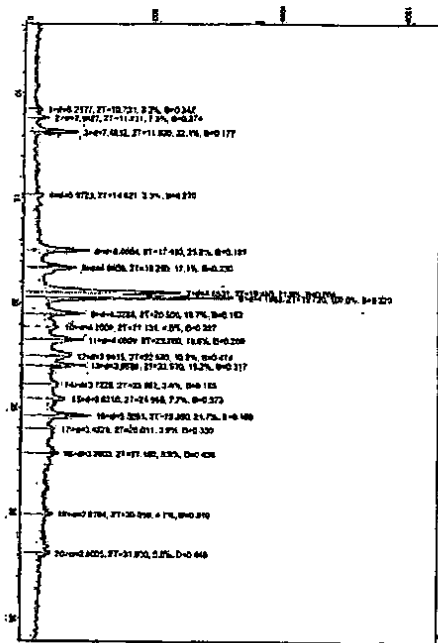
(74) 代理人: 上海金盛协力知识产权代理有限公司 (SHANGHAI CO-EFFORT IPR AGENT CO., LTD.); 中国上海市陆家嘴环路 958 号华能联合大厦 31 楼, Shanghai 200120 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,

[见续页]

(54) Title: NEW CRYSTALLINE FORM VI OF AGOMELATINE, PREPARATION METHOD AND APPLICATION THERE-OF

(54) 发明名称: 阿戈美拉汀的新晶型VI及其制备方法和应用



(57) Abstract: A new crystalline form of Agomelatine, its preparation method and application are provided. There are main peaks where diffraction angles 2θ are 11.13, 11.82, 17.49, 18.29, 19.48, 19.72, 20.50, 21.76, 22.54, 22.97, 24.56, 25.36, 27.16 and 31.93 in the X-ray diffraction pattern of the crystalline form powder of Agomelatine. The new crystalline form has good purity, stability and repeatability, and has advantages in pharmaceuticals. In addition, the stability and solubility are better than those of current crystalline forms.

(57) 摘要: 本发明提供了阿戈美拉汀的一种新晶型及其制备方法和应用。阿戈美拉汀的晶型粉末 X 射线衍射图中, 在衍射角 2θ 为 11.13、11.82、17.49、18.29、19.48、19.72、20.50、21.76、22.54、22.97、24.56、25.36、27.16、31.93 度处有主峰。该新的晶型纯度好、晶形稳定且重现性好, 在制剂方面具有优势。另外在稳定性和溶解度上更优于现有的几种晶型。



KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH,

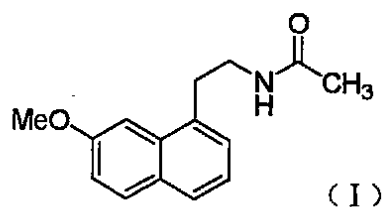
阿戈美拉汀的新晶型VI及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及式阿戈美拉汀 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)]乙酰胺的一种晶型，及其制备方法和应用。

技术背景

阿戈美拉汀(agomelatine)，化学名为 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺，化学结构如下式 (I) 所示，商品名 Valdoxan。



它具有双重作用，不仅是褪黑激素能系统受体的激动剂，还有拮抗 5HT_{2C} 受体的作用，其性质使其在中枢神经系统具备活性，尤其在严重抑郁症、季节性情感障碍、睡眠障碍、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠和疲劳、食欲紊乱和肥胖症的治疗中具有活性。它是第一个褪黑激素类抗抑郁药，能有效治疗抑郁症，改善睡眠参数和不影响性功能。阿戈美拉汀的制备方法和治疗用途在欧洲专利说明书EP0447285 中已有报道。

鉴于该化合物的药学价值，获得纯度好、晶形稳定且重现性好的该化合物是重要的，使其在制剂方面具有优势，并且足够稳定可以长期存储，且对温度、光、湿度或氧气水平没有特定要求。

在中国专利 CN200510071611.6 、 CN200610108396.7 、 CN200610108394.8、CN200610108395.2 说明书中分别公开了三种阿戈美拉

汀的 II、III、IV、V 晶形及其制备方法。

其中晶型 II 是通过乙醇与水重结晶制得。晶形 III 的制备方法：在 110℃加热阿戈美拉汀直至完全熔化，然后缓慢冷却直至结晶得到。晶形 IV 的制备方法：在 110℃加热阿戈美拉汀直至完全熔化，然后在 50 和 70℃之间迅速冷却，并在 70℃维持约 5 小时直至结晶得到。晶形 V 的制备方法：对阿戈美拉汀进行所谓的“高能”机械研磨制得。

发明概要

本发明的目的是提供一种新的阿戈美拉汀的晶型，即晶型 VI，该晶型在制剂方面显示出有价值的特性。

本发明的另一目的是提供阿戈美拉汀晶型 VI 的制备方法，该制备方法操作简单，重现性好。

阿戈美拉汀的晶型，其粉末 X 射线衍射图中，在衍射角度 2 θ 为 11.13、11.82、17.49、18.29、19.48、19.72、20.50、21.76、22.54、22.97、24.56、25.36、27.16、31.93 度处有主峰。

阿戈美拉汀的晶型，其粉末 X 射线衍射图中，在有主峰的衍射角度 2 θ 处对应的相对强度（以百分百计）如下表示：

2 θ °	相对强度
11.13	12.4
11.82	17.8
17.49	20.7
18.29	17.9

19.48	66.8
19.72	100
20.50	14.5
21.76	19.7
22.54	22.0
22.97	26.2
24.56	13.1
25.36	16.7
27.16	12.2
31.93	10.1

阿戈美拉汀晶型VI的制备方法，该方法是先将阿戈美拉汀溶于醋酸，然后加入 0-25℃的水中，结晶析出。

上述阿戈美拉汀晶型VI的制备方法，加入水中时最好缓慢加入，具体操作可以采用滴加的方法，并不停的进行搅拌，以利于结晶析出。

本发明所得到的阿戈美拉汀晶型VI，对其进行药理研究结果显示，可用于治疗褪黑素能系统疾病，睡眠障碍、紧张、焦虑症、季节性情感障碍或严重抑郁症、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠或疲劳、精神分裂症、恐惧症、抑郁症等。

本发明所提供的阿戈美拉汀晶型VI，可与药学上的各种辅料或赋性剂一起制得各种药物剂型，用于口服或注射使用。

本发明得到了一种新的阿戈美拉汀晶型VI，纯度好、晶形稳定且重现性好，在制剂方面具有优势。另外在稳定性和溶解度上更优于现有的几种

晶型。

附图说明

图 1 是本发明实施例 1 所得晶型 VI 的 X 射线衍射图谱。采用 Bruker D8 ADVANCE 仪测定。测定条件如下：CuK α 40Kv 40mA 为光源，步长 0.02°，扫描速度：8°/min，扫描范围：3°~80°，室温。

发明内容

实施例 1

将 1g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 4ml 醋酸中，缓慢滴加入水 80ml 中，维持在 0℃搅拌 3.5 小时，过滤，固体用水 8ml*2 洗涤，55℃下真空干燥至恒重，得到白色固体 0.91g。纯度：99.6%，熔点：97-98℃。

实施例 2

将 1g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 4ml 醋酸中，缓慢滴加入水 80ml 中，维持在 5℃搅拌 3 小时，过滤，固体用水 8ml*2 洗涤，55℃下真空干燥至恒重，得到白色固体 0.90g。纯度：99.6%，熔点：97-98℃。

实施例 3

将 2g 阿戈美拉汀搅拌溶解于 8ml 醋酸中，缓慢滴加入水 160ml 中，维持在 20℃搅拌 3 小时，过滤，固体用水 16ml*2 洗涤，55℃下真空干燥至恒重，得到白色固体 1.76g。纯度：99.6%，熔点：97-98℃。

实施例 2 中所得阿戈美拉汀的晶型，其干燥后的粉末状产品实测 X 射线衍射图中，晶面间距 d、布拉格 2 θ 角和相对强度值为：

2 θ °	d(A)	相对强度
11.13	7.942	12.4
11.82	7.481	17.8
17.49	5.066	20.7
18.29	4.846	17.9
19.48	4.553	66.8
19.72	4.498	100
20.50	4.328	14.5
21.76	4.080	19.7
22.54	3.941	22.0
22.97	3.868	26.2
24.56	3.621	13.1
25.36	3.509	16.7
27.16	3.280	12.2
31.93	2.800	10.1

使用的测试仪器？

实验结果测试：

分别将晶型 II、III、IV、VI 分别放入 40℃ 的恒温箱中，放置 20 天，通过高效液相色谱法对这些晶型的稳定性进行研究。

1、样品纯度测定

色谱条件：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以 10mM/L 磷酸缓冲盐（用氢氧化钠调节 pH 至 7.0）和乙腈体积比为 2:7 的混合溶液作为流动相；

柱温为 40℃；检测波长为 220nm。通过内标法测定纯度。

用流动相分别将晶型 II、III、IV、VI 配置成 1mg/mL 的溶液，各取 10 μL 注入液相色谱仪，记录色谱图。

2、样品含量测定

测定方法参考样品纯度测定的方法，用外标法进行测定，结果见表一：

表一

样品名称	晶型 II 纯度	晶型 III 纯度	晶型 IV 纯度	晶型 VI 纯度
放置前	99.79%	99.77%	99.82%	99.60%
恒温箱放置 20 天后	99.24%	99.10%	99.54%	99.55%

3、水溶性测定

测定方法采用 HPLC 方法，用外标法进行测定。结果如下表二：

表二

样品名称	晶型 II 纯度	晶型 VI 纯度
纯度	99.79%	99.77%
溶解度 (mg/ml)	1.11	1.24

根据测试结果看到，本发明的阿戈美拉汀新晶型 VI 在稳定性和溶解度上比现有的几个晶型更有优势。且在制备方法上，也比现有的晶型 III、IV、V 更有工业应用价值。

权利要求

1. 阿戈美拉汀的晶型，其粉末 X 射线衍射图中，在衍射角度 2θ 为 11.13、11.82、17.49、18.29、19.48、19.72、20.50、21.76、22.54、22.97、24.56、25.36、27.16、31.93 度处有主峰。
2. 如权利要求 1 所述的阿戈美拉汀的晶型，其粉末 X 射线衍射图中，在有主峰的衍射角度 2θ 处对应的相对强度如下：

$2\theta^\circ$	相对强度
11.13	12.4
11.82	17.8
17.49	20.7
18.29	17.9
19.48	66.8
19.72	100
20.50	14.5
21.76	19.7
22.54	22.0
22.97	26.2
24.56	13.1
25.36	16.7
27.16	12.2
31.93	10.1

3. 如权利要求 1 或 2 所述的阿戈美拉汀晶型的制备方法，该方法是先将阿戈美拉汀溶于醋酸，然后加入 0-25℃的水中，结晶析出。
4. 如权利要求 3 所述的阿戈美拉汀晶型的制备方法，其特征在于：是将阿戈美拉汀的醋酸溶液缓慢加入水中，同时不停搅拌。
5. 一种药物组合物，由权利要求 1 或 2 所述的阿戈美拉汀晶型和药学上可接受的辅料或赋性剂组成。
6. 权利要求 1 或 2 所述的阿戈美拉汀晶型在治疗褪黑素能系统疾病，睡眠障碍、紧张、焦虑症、季节性情感障碍或严重抑郁症、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠或疲劳、精神分裂症、恐惧症、抑郁症疾病的药物中的应用。

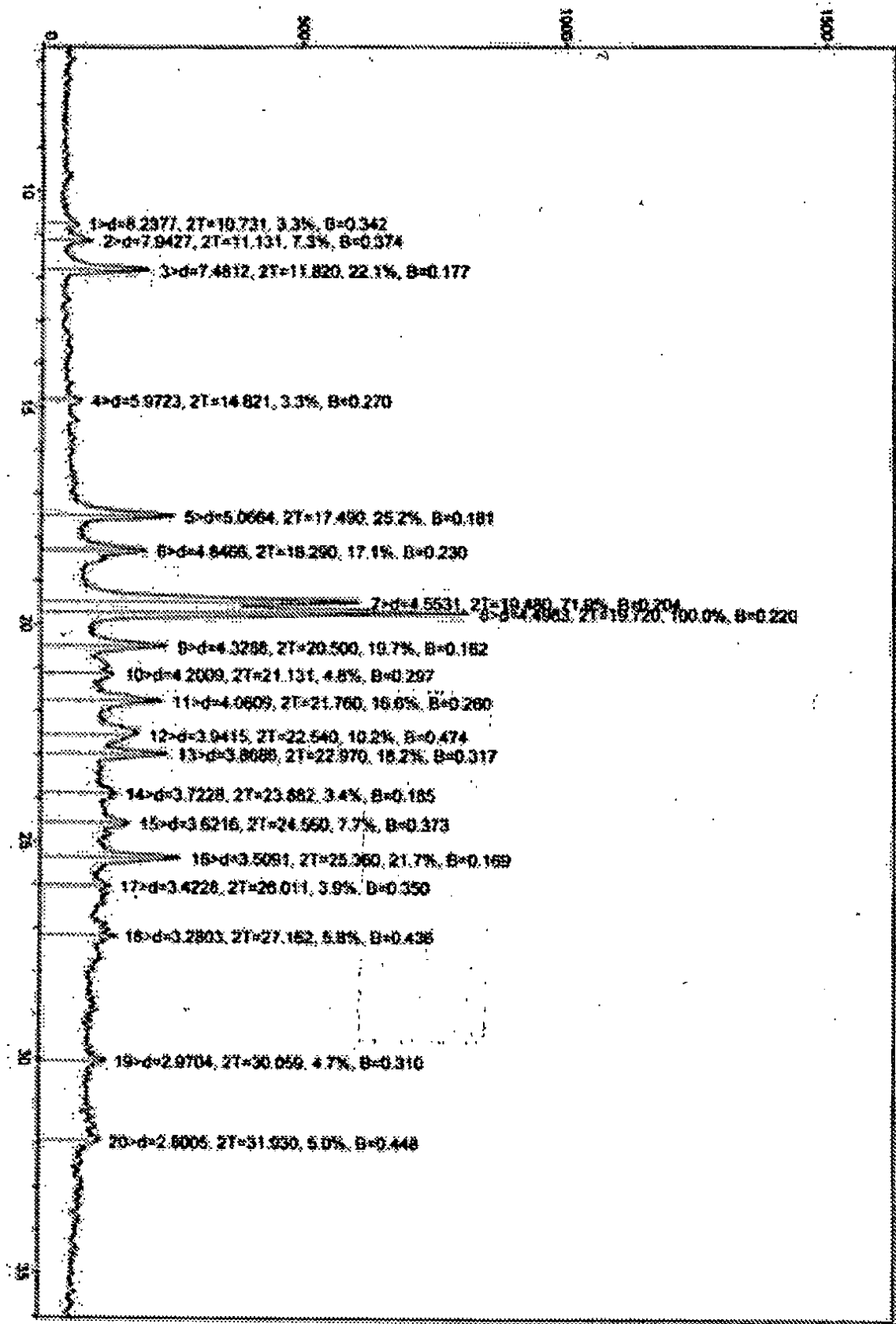


图 1

ANEXO No. 11

COPIA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL

● NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCTYY10032	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/CN2010/070931	International filing date (<i>day/month/year</i>) 09 Mar. 2010(09.03.2010)	(Earliest)Priority date (<i>day/month/year</i>) 10 Mar. 2009(10.03.2009)
Applicant SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY et al.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and /or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1

☒ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/070931

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

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

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

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

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

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

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/070931

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See Extra Sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07C;A61K;A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI;EPODOC;CNKI;JEE;CNPAT;STN; crystalline, crystal+, agomelatine, valdoxan; 138112-76-2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN101585779A(SHANGHAI PHARM IND INST STATE PHARM ADM) 25 Nov. 2009(25.11.2009) see claims 1-6 and examples 1-3	1-5
PA	CN101429134A(LES LAB SERVIER) 13 May 2009(13.05.2009) see claims 1-7 and examples 1-3	1-5
A	CN100445264C(LES LAB SERVIER) 24 Dec. 2008(24.12.2008) see claims 1-3 and examples 1-3	1-5
A	CN1907958A(LES LAB SERVIER) 07 Feb. 2007(07.02.2007) see claims 1-5 and examples 1-4	1-5

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 May 2010(13.05.2010)

Date of mailing of the international search report
17 Jun. 2010 (17.06.2010)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

LIU,Fang

Telephone No. (86-10)62086305

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2010/070931

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101585779A	25.11.2009	None	
CN101429134A	13.05.2009	US2009069434 A1	12.03.2009
		EP2058296 A1	13.05.2009
		FR2923482 A1	15.05.2009
		CA2643622 A1	09.05.2009
		KR20090048364 A	13.05.2009
		JP2009137943A	25.06.2009
		SG152991 A1	29.06.2009
		BRPI0804994 A2	21.07.2009
		WO2009095555 A1	06.08.2009
		AU2008243132 A1	28.05.2009
		INDEL200802422 A	26.06.2009
		MXPA08013782 A	31.05.2009
CN100445264C	24.12.2008	US2006270875 A1	30.11.2006
		WO2007015002 A2	08.02.2007
		FR2889522 A1	09.02.2007
		CA2555119 A1	03.02.2007
		JP2007051141 A	01.03.2007
		NO20063518 A	05.02.2007
		BRPI0603043 A	20.03.2007
		SG130111 A1	20.03.2007
		AU2006203340 A1	22.02.2007
		CN1907957 A	07.02.2007
		KR20070017020 A	08.02.2007
		MXPA06008693 A	01.02.2007
		INDEL200601756 A	24.08.2007
		ZA200606455 A	27.12.2007
		NZ548863 A	28.03.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/070931

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1907958A	07.02.2007	EP2008994A1	31.12.2008
		TW200736198 A	01.10.2007
		US7645905 B2	12.01.2010
		US2006270877 A1	30.11.2006
		WO2007015004A2	08.02.2007
		FR2889523A1	09.02.2007
		EP1752443 A1	14.02.2007
		CA2555115 A1	03.02.2007
		NO20063517A	05.02.2007
		JP2007056017A	08.03.2007
		SG130110A1	20.03.2007
		AU2006203342A1	22.02.2007
		KR20070017021A	08.02.2007
		MXPA06008789A	01.02.2007
		BRPI0603059A	14.08.2007
		INDEL200601755A	24.08.2007
		ZA200606453A	27.12.2007
		NZ548864A	28.03.2008
		US7358395B2	15.04.2008
		TW200736199A	01.10.2007
		KR100904116B1	24.06.2009
		CN100448843C	07.01.2009
		MX265535B	31.03.2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/070931

Continuation of: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C233/18 (2006.01) i

A61K31/165 (2006.01) i

A61P5/00 (2006.01) i

A61P25/00 (2006.01) i

A61P25/18 (2006.01) i

A61P25/20 (2006.01) i

A61P25/22 (2006.01) i

A61P25/24 (2006.01) i

A61P9/00 (2006.01) i

A61P1/00 (2006.01) i

ANEXO No. 12

OTROS DOCUMENTOS OMPI EN INGLES

● NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, PREPARACION Y USO DE LA MISMA

LES LABORATOIRES SERVIER

From the INTERNATIONAL BUREAU

2009-5101-2

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF
THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH
DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT
UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

SHANGHAI CO-EFFORT IPR AGENT CO., LTD.
c/o XIE, Wenxia
31F, Huaneng Union Mansion
No.958 Lujiazui Ring Rd.
Shanghai 200120
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 14 October 2010 (14.10.2010)		
Applicant's or agent's file reference PCTYY10032		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/CN2010/070931	International filing date (day/month/year) 09 March 2010 (09.03.2010)	Priority date (day/month/year) 10 March 2009 (10.03.2009)
Applicant SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY et al		

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).
2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
16 September 2010 (16.09.2010)

None

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

LU, TZ, UG

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph, be 20 MONTHS** from the priority date.

In practice, **time limits other than the 20-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gijsbertus Beijer
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt02.pct@wipo.int

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE
INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES
WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME
LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

ZHONGZI LAW OFFICE
7F, New Era Building, 26 Pinganli Xidajie, Xicheng
District
Xicheng District
Beijing 100034
CHINE

Reçu le

06 JUL. 2011

Date of mailing (day/month/year) 14 July 2011 (14.07.2011)		
Applicant's or agent's file reference PF 110014PCT		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/CN2010/070931	International filing date (day/month/year) 09 March 2010 (09.03.2010)	Priority date (day/month/year) 10 March 2009 (10.03.2009)
Applicant LES LABORATOIRES SERVIER et al		

1. **ATTENTION:** For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93bis.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
16 September 2010 (16.09.2010)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93bis.1 :

AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CL, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PE, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TH, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-bis)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gijsbertus Beijer
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt02.pct@wipo.int



No. 11-109271- -00000-0000

Fecha: 2011-08-26 12:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐