



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-58754

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO FORMA CRISTALINA ALFA DEL RANELATO
DE ESTRONCIO, PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
QUE LA CONTIENEN.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 6. K ³/₃₈ ; ³³/₂₄

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER.
1. LA CHAPELLE SAINT MESMIN, FRANCIA.

DOMICILIO 2. ORLEANS, FRANCIA. 3. MEUNG-SUR-LOIRE

74. APODERADO GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA.

22. BOGOTÁ, D. C., JUNIO DE 2005

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 05058754 00000000 folios: 59
Fecha (ARB): 2005-06-16 17:15:01
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

SOLICITANTE (71)	Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER	IDENTIFICACION	
	Dirección: 12, place de la Défense, 92415 Courbevoi Cédex, Francia Teléfono: 0155726000 Fax: 0155727213 E-Mail: Domicilio: Courbevoi, Cédex, Francia	C.C. ☐	NIT ☐
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA	IDENTIFICACION	
	Dirección: Carrera 11 No. 84 - 42 (interior 9) Bogotá, D.C. Teléfono: 2369561 - 5300936 Fax: 5300958 E-Mail: <u>estrategia@estrategiajuridica.net</u>	C.C. ☒	NIT ☐
INVENTOR(ES) (72)	Nombre: (1) Stéphane HORVATH, (2) Isabelle DEMUYNCK, (3) Gérard DAMIEN	IDENTIFICACION	
	Dirección: (1) 35, route d'Orléans, 45380 LA CHAPELLE SAINT MESMIN, (2) 6, rue de la Bourie Rouge 45000 ORLEANS, (3) 31 bis, avenue du Blénois 45130 MEUNG-SUR-LOIRE. Teléfono: E-Mail: Domicilio: (1) LA CHAPELLE SAINT MESMIN, Francia (2) ORLEANS, Francia (3) MEUNG-SUR-LOIRE.	C.C. ☐	NIT ☐

Título (54): **FORMA CRISTALINA ALFA DEL RANELATO DE ESTRONCIO, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

Clasificación Internacional (51):

A 61K 31/38

Prioridad SI ☒ NO ☐	(33)País de Origen	(32)Fecha	(31)N° de Solicitud
	Francia	30 de septiembre De 2004	0410335

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

6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

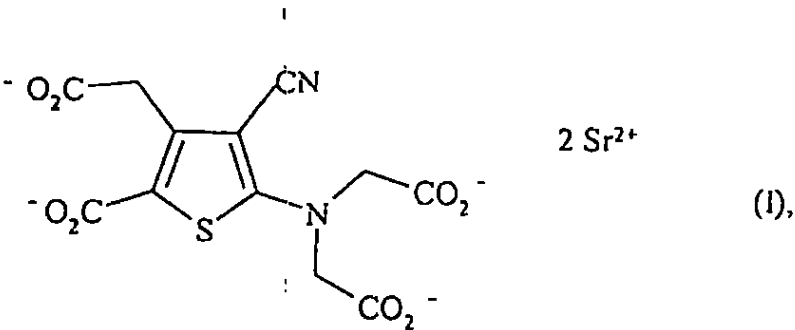
Comprobante de Pago No.:

Fecha 14 junio 2005

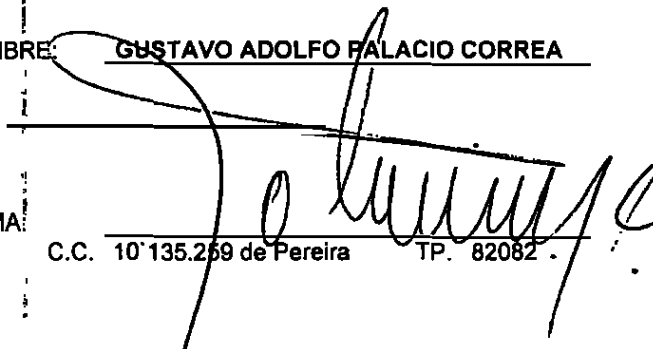
ANEXOS

- ☒ 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.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ 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
- ☒ Resumen y extracto para publicación.

FIGURA CARACTERÍSTICA:

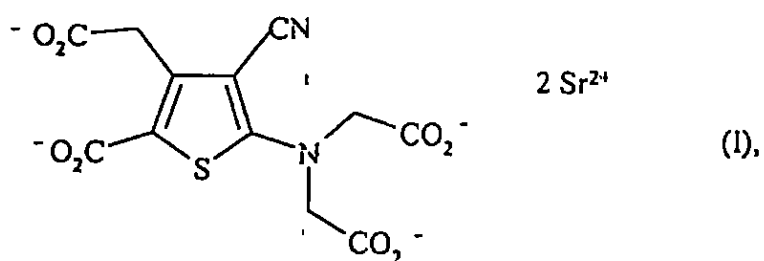


NOMBRE: GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA

FIRMA: 
C.C. 10'135.259 de Pereira TP. 82082

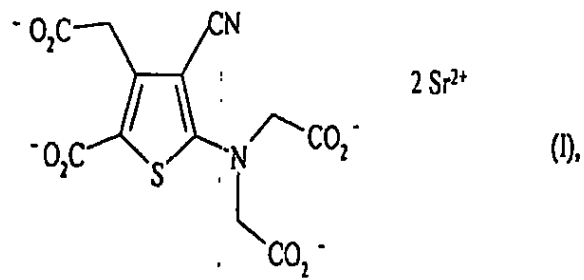
**FORMA CRISTALINA ALFA DEL RANELATO DE ESTRONCIO,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

DIBUJO



**FORMA CRISTALINA ALFA DEL RANELATO DE ESTRONCIO,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

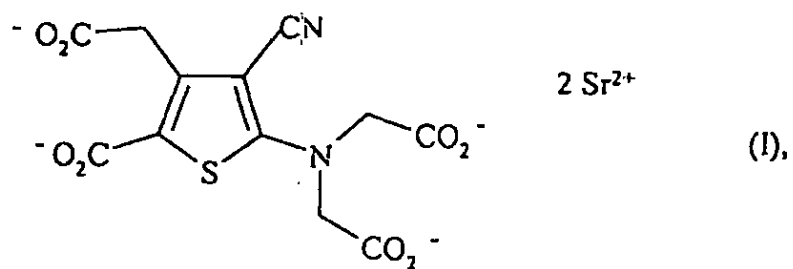
DIBUJO



**FORMA CRISTALINA ALFA DEL RANELATO DE ESTRONCIO,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

RESUMEN

Forma cristalina alfa del ranelato de estroncio de fórmula (I):



caracterizada por un contenido en agua comprendido entre el 22 y el 24% y por el diagrama de difracción X de polvo. La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados.

**FORMA CRISTALINA ALFA DEL RANELATO DE ESTRONCIO,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

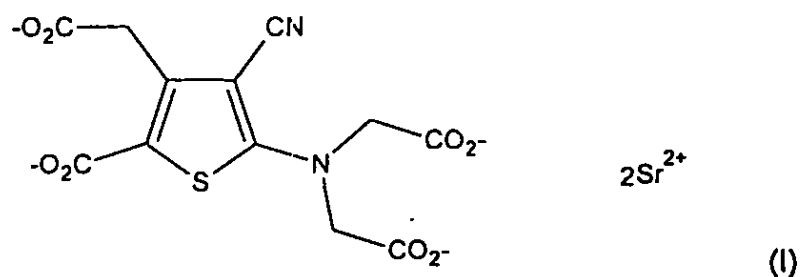
7

1

**FORMA CRISTALINA ALFA DEL RANELATO DE ESTRONCIO,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

5 La presente invención se refiere a la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio, a su procedimiento de preparación así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen.

10 El ranelato de estroncio, representado por la fórmula (I):



15 o sal diestrónica del ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico, así como sus hidratos, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente propiedades anti-osteoporosis notables, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento y prevención de las enfermedades óseas.

20 El ranelato de estroncio, así como sus hidratos, tienen igualmente propiedades que los hacen útiles en el tratamiento y la prevención de la artrosis.

25 La preparación y la utilización en terapéutica del ranelato de estroncio y de su tetrahidrato, heptahidrato y octahidrato han sido descritos en la patente europea EP 0 415 850.

30 La utilización de ranelato de estroncio en la prevención y tratamiento de la artrosis ha sido descrita en la patente europea EP 0 813 869.

Los solicitantes han encontrado actualmente que el ranelato de estroncio puede obtenerse bajo una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible y que, por consiguiente, presenta características interesantes de filtración y de facilidad de formulación.

5

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio, caracterizada por un contenido de agua comprendido entre el 22 y el 24% y el diagrama de difracción X de polvo siguiente, medido en un difractómetro PANalitical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2θ , expresado en grados), altura de línea (expresada en puntos), área de línea

10

raya (expresada en puntos x grados), anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia interreticular d (expresada en Å):

15

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127

18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3.300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio, caracterizado porque se coloca a reflujo una solución en agua de ranelato de estroncio, o de uno de sus hidratos, y a continuación se enfría hasta la cristalización completa y se recoge el producto mediante filtración.

- En el procedimiento de preparación según la invención se puede utilizar el ranelato de estroncio, o uno de sus hidratos, obtenido por cualquier procedimiento; por ejemplo octahidrato de ranelato de estroncio obtenido por el procedimiento descrito en la patente EP 0 415 850.
- La obtención de esta forma cristalina tiene la ventaja de permitir una filtración particularmente rápida y eficaz, así como la preparación de formulaciones farmacéuticas que tienen una composición constante y reproducible, lo que es particularmente ventajoso cuando estas formulaciones están destinadas a la administración oral.
- La forma así obtenida es suficientemente estable como para permitir su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o porcentaje de oxígeno.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se podrá citar, más particularmente, aquellas que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos sencillos o en grageas, granulados, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles o pastas para masticar.

La posología útil se adapta según la naturaleza y la severidad de la afección, la vía de administración así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 0,2 g a 10 g al día, en una o varias tomas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

El espectro de difracción X de polvo se ha obtenido bajo las condiciones experimentales siguientes:

- Difractómetro PANalitical X'Pert Pro, detector X'Celerator,
- 5 - Tensión 45 KV, intensidad 40 mA,
- Montaje $\theta - \theta$
- Filtro $K\beta$ (Ni),
- Ranura Soller sobre haz incidente y sobre haz difractado: 0,04 rad,
- Ranura de divergencia: automática, longitud irradiada: 10 mm,
- 10 - Máscara: 10 mm,
- Ranura anti-difusión: $1/2^\circ$
- Modo de medida: continuo de 3° a 34° con un incremento de $0,017^\circ$,
- Tiempo de medida por paso: 31,1 s,
- Tiempo total: 8 min 07 s,
- 15 - Velocidad de medida: 0,068 $^\circ/s$,
- Spinner: revolución de 1 vuelta/s,
- Temperatura de medida: ambiente.

EJEMPLO 1: Forma cristalina alfa del ranelato de estroncio

20

Se mezclan 200 g de octahidrato de ranelato de estroncio obtenido según el procedimiento descrito en la patente EP 0 415 850 con 2 l de agua y se colocan a reflujo.

25

A continuación se enfría el medio hasta 20°C .

El sólido obtenido se recoge por filtración.

30

El contenido en agua del producto obtenido, determinado por pérdida en la desecación, está comprendido entre el 22 y 24%, lo que corresponde a un número de moléculas de agua comprendido entre 8,1 y 9 por molécula de ranelato de estroncio.

Diagrama de difracción X de polvo:

35

El perfil de difracción de rayos X de polvo (ángulos de difracción) de la forma alfa del ranelato de estroncio se obtiene por las líneas significativas que figuran en el cuadro siguiente:

Línea nº	Angulo 2 θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861

29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

EJEMPLO 2: Composición farmacéutica

5 Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados a 0,5 g:

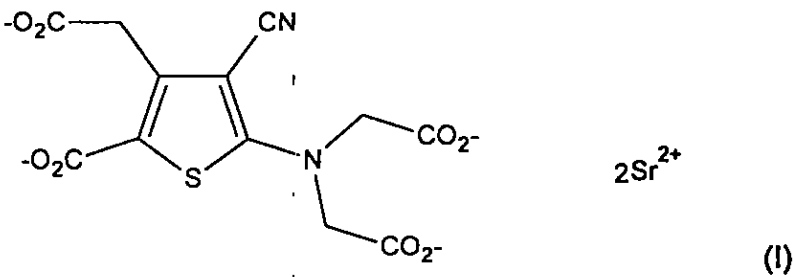
Compuesto del Ejemplo 1	658 g
Carboximetilalmidón sódico	25,5 g
Celulosa microcristalina	119,4 g
Povidona	38 g
Sílice coloidal anhidra	1,5 g
Estearato de magnesio	7,6 g

**FORMA CRISTALINA ALFA DEL RANELATO DE ESTRONCIO,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

REIVINDICACIONES

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina alfa del ranelato de estroncio de fórmula (I):



caracterizada por un contenido en agua comprendido entre el 22 y el 24% y por el diagrama de difracción X de polvo que figura a continuación, medido en difractómetro PANalitical X'PertPro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2θ, expresado en grados), altura de línea (expresada en puntos), área de línea (expresada en puntos x grados), anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y distancia Interreticular d (expresada en Å):

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613

15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3.300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio según la reivindicación 1, caracterizado porque se coloca a reflujo una solución en agua de ranelato de estroncio, o de uno de sus hidratos, a continuación se enfría hasta cristalización completa y se recoge el producto mediante filtración.
5
3. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéutica mente aceptables.
10
4. Utilización de la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o prevención de la osteoporosis.
15
5. Utilización de la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento o prevención de la artrosis.
20



18

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

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 AVR. 2005**

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

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

(N° INPI direct) 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*04

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 8 W / 030103

RECEPTE DATE 30 SEP 2004 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0410335 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 30 SEP. 2004 Vos références pour ce dossier (facultatif) 12911-F1		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	
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		☐	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen		☐	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Forme cristalline alpha du ranélate de strontium, son procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent			
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° _____ ☐ 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		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	9 2 4 1 5 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
Adresse électronique (facultatif)		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»			

Remolir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

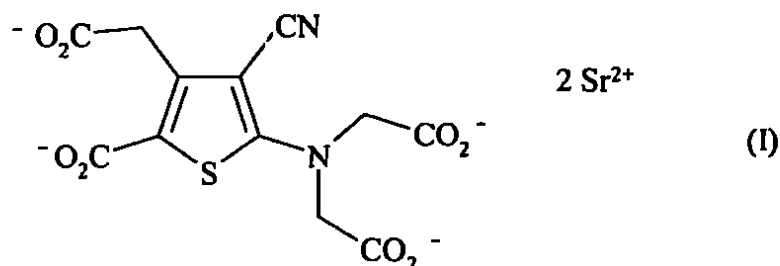
REMISE DE 20 COPIES DATE 30 SEPT 2004 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0410335 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DB 540 W / 191203
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom GIUDICELLI		
Prénom Cathy		
Cabinet ou Société LES LABORATOIRES SERVIER		
Nationalité Française		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue 12, place de La Défense	
	Code postal et ville 92415 COURBEVOIE Cedex	
	Pays FRANCE	
N° de téléphone (facultatif) 01.55.72.60.00		
N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13		
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
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		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		☒ ☐ Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques ☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) ☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences
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		☐
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 LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

20

La présente invention concerne la forme cristalline alpha du ranélate de strontium, son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

Le ranélate de strontium, représenté par la formule (I) :



5 ou sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, ainsi que ses hydrates, possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui rendent ces composés utiles dans le traitement et la prévention des maladies osseuses.

10 Le ranélate de strontium, ainsi que ses hydrates, ont également des propriétés qui les rendent utiles dans le traitement et la prévention de l'arthrose.

La préparation et l'utilisation en thérapeutique du ranélate de strontium et de ses tétrahydrate, heptahydrate et octahydrate ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

15 L'utilisation du ranélate de strontium dans la prévention et le traitement de l'arthrose a été décrite dans le brevet européen EP 0 813 869.

La demanderesse a présentement trouvé que le ranélate de strontium pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline alpha du ranélate de strontium, caractérisée par une teneur en eau comprise entre 22 et 24% et par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés), de hauteur de raie (exprimée en coups), de surface de raie (exprimée en coups x degrés), de largeur des raies à mi-hauteur ("FWHM", exprimée en degrés) et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du ranélate de strontium ou de l'un de ses hydrates dans l'eau, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète et on recueille le produit par filtration.

- 5
- Dans le procédé de préparation selon l'invention, on peut utiliser le ranélate de strontium, ou l'un de ses hydrates, obtenu par n'importe quel procédé, par exemple l'octahydrate du ranélate de strontium obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0415 850.
 - L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre une filtration particulièrement rapide et efficace, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, ce qui est
- 10

particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

- La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline alpha du ranélate de strontium avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,2 g à 10 g par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

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

- Diffractomètre PANalytical X'Pert Pro, détecteur X'Celerator,
- Tension 45 KV, intensité 40mA,
- Montage θ - θ ,
- Filtre $K\beta$ (Ni),
- fente de soler sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté : 0,04 rad,
- fentes de divergence : automatique, longueur irradiée : 10 mm,
- Masque : 10 mm,

- Fente anti-diffusion : 1/2°,
- Mode de mesure : continu de 3° à 34°, avec une incrémentation de 0,017°,
- Temps de mesure par pas : 31,1 s,
- Temps total : 8 min 07 s,
- 5 - Vitesse de mesure : 0,068 °/s,
- Spinner : révolution de 1 tour/s,
- Température de mesure : ambiante.

EXEMPLE 1 : Forme cristalline alpha du ranélate de strontium

200 g de l'octahydrate du ranélate de strontium obtenu selon le procédé décrit dans le
10 brevet EP 0415 850 sont mélangés à 2 l d'eau et portés au reflux.

Le milieu est ensuite refroidi jusqu'à 20°C.

Le solide obtenu est collecté par filtration.

La teneur en eau du produit obtenu, déterminée par perte à la dessiccation, est comprise
entre 22 et 24%, ce qui correspond à un nombre de molécules d'eau compris entre 8,1 et 9
15 par molécule de ranélate de strontium.

Diagramme de diffraction X sur poudre :

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme alpha
du ranélate de strontium est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau
suivant :

Raie n°	Angle 2 theta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072

Raie n°	Angle 2 (thêta) (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756

Raie n°	Angle 2 theta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	180	117	0,1004	2,685

EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 0,5 g :

Composé de l'exemple 1	658 g
Carboxyméthylamidon sodique.....	25,5 g
5 Cellulose microcristalline.....	119,4 g
Povidone	38 g
Silice colloïdale anhydre	1,5 g
Stéarate de magnésium	7,6 g

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

2. Procédé de préparation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du ranélate de strontium ou de l'un de ses hydrates dans l'eau, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète et on recueille le produit par filtration.



3. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
4. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose.
5. Utilisation de la forme cristalline alpha du ranélate de strontium selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention de l'arthrose.





BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 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

08 113 W / 250899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		12911-F1	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		2410335	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Forme cristalline alpha du ranélate de strontium, son procédé de préparation, et les compositions pharmaceutiques qui la contiennent			
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		HORVATH	
Prénoms		Stéphane	
Adresse	Rue	35, route d'Orléans	
	Code postal et ville	45380	LA CHAPELLE-SAINT-MESMIN
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DEMUYNCK	
Prénoms		Isabelle	
Adresse	Rue	6, rue de la Bouric Rouge	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		DAMIEN	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	31 bis, avenue du Blénois	
	Code postal et ville	45130	MEUNG-SUR-LOIRE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 30 septembre 2004 Cathy GIUDICELLI, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

TRADUCCIÓN

26

INPI

INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

**CERTIFICADO DE UTILIDAD
CERTIFICADO DE ADICIÓN**

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento adjunto es copia certificada de una solicitud de un título de propiedad industrial depositada en este Instituto.

Hecho en Paris, a 13 de Abril de 2005

P/o del Director General del Instituto
nacional de la propiedad industrial.
El Jefe del Departamento de Patentes
(firma)
Martine PLANCHE

INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Establecimiento público nacional

SEDE
26 bis rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cédex 08
Teléfono: 33.1.53.04.53.04
Fax: 33.1.53.04.45.23
www.inpi.fr
creado por la ley nº 51-444 del 19 de abril de 1951

27

Primera solicitud

INPI

**PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD**
Código de la propiedad intelectual – Libro VI

SOLICITUD DE CONCESION

Página 1 de 2

Entrega del expediente: el 30 de septiembre de 2004
En : 75 INPI PARIS 26 bis SP
Nº de Registro : 04010335
Fecha de solicitud : 30 de septiembre de 2004
Sus referencias para este expediente: 12911-F1

1.- Nombre y dirección del solicitante o del mandatario
a quien se debe dirigir la correspondencia:

LES LABORATOIRES SERVIER
Direction Brevets
12, place de La Défense
92415 COURBEVOIE Cédex
FRANCIA

2.- Naturaleza de la solicitud :

☒ Solicitud de patente

3.- Título de la invención (200 caracteres o espacios mínimo):

Forma cristalina alfa del ranelato de estroncio, su procedimiento de preparación, y las
composiciones farmacéuticas que la contienen.

5.- Solicitante :

☒ Persona jurídica

Nombre o

denominación social:

Dirección:

LES LABORATOIRES SERVIER

12 place de La Défense

92415 COURBEVOIE CÉDEX

FRANCIA

Nacionalidad : Francesa

Nº teléfono : 01.55.72.60.00

Nº fax : 01.55.72.72.13

INPI

**PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD**

**SOLICITUD DE CONCESION
Página 2 de 2**

Entrega del expediente: el 30 de septiembre 2004
En : 75 INPI PARIS 26 bis SP
Nº de Registro : 0410335

6.- Mandatario:

Apellido :	GIUDICELLI
Nombre:	Cathy
Despacho o Sociedad:	LES LABORATOIRES SERVIER
Nacionalidad :	Francesa
Dirección:	12 place de La Défense
Código postal y ciudad :	92415 COURBEVOIE CÉDEX
País	FRANCIA
N ° teléfono :	01.55.72.60.00
N ° fax :	01.55.72.72.13

7.- Inventores : Los inventores son necesariamente personas físicas.

Los solicitantes y los inventores son las mismas personas :

☒ No ; En este caso rellenar el formulario de designación de inventores

8.- Informe de búsqueda :

Únicamente para una solicitud de patente (incluido división y transformación)

Establecer de inmediato : ☒ X

11.- Firma del solicitante o del mandatario:

(Nombre y cargo del firmante)
Cathy GUIDICELLI , Ingeniero de Patentes
(Firma)
Visado de la Administración o del INPI
(Firma)

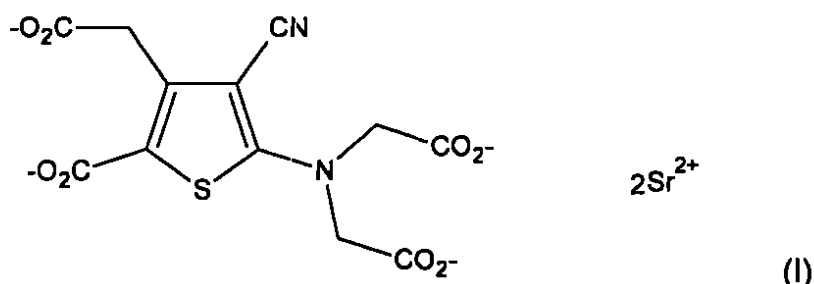
**FORMA CRISTALINA ALFA DEL RANELATO DE ESTRONCIO,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

5

La presente invención se refiere a la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio, a su procedimiento de preparación así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen.

10

El ranelato de estroncio, representado por la fórmula (I):



15 o sal diestrónica del ácido 5-[bis(carboximetil)amino]-3-carboximetil-4-ciano-2-tiofencarboxílico, así como sus hidratos, poseen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente propiedades anti-osteoporosis notables, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento y prevención de las enfermedades óseas.

20

El ranelato de estroncio, así como sus hidratos, tienen igualmente propiedades que los hacen útiles en el tratamiento y la prevención de la artrosis.

25

La preparación y la utilización en terapéutica del ranelato de estroncio y de su tetrahidrato, heptahidrato y octahidrato han sido descritos en la patente europea EP 0 415 850.

30

La utilización de ranelato de estroncio en la prevención y tratamiento de la artrosis ha sido descrita en la patente europea EP 0 813 869.

Los solicitantes han encontrado actualmente que el ranelato de estroncio puede obtenerse bajo una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible y que, por consiguiente, presenta características interesantes de filtración y de facilidad de formulación.

5

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio, caracterizada por un contenido de agua comprendido entre el 22 y el 24% y el diagrama de difracción X de polvo siguiente, medido en un difractómetro PANalitical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2θ, expresado en grados), altura de línea (expresada en puntos), área de línea

10 raya (expresada en puntos x grados), anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia interreticular d (expresada en Å):

15

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2387	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127

18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3.300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio, caracterizado porque se coloca a reflujo una solución en agua de ranelato de estroncio, o de uno de sus hidratos, y a continuación se enfría hasta la cristalización completa y se recoge el producto mediante filtración.

- En el procedimiento de preparación según la invención se puede utilizar el ranelato de estroncio, o uno de sus hidratos, obtenido por cualquier procedimiento; por ejemplo octahidrato de ranelato de estroncio obtenido por el procedimiento descrito en la patente EP 0 415 850.
- La obtención de esta forma cristalina tiene la ventaja de permitir una filtración particularmente rápida y eficaz, así como la preparación de formulaciones farmacéuticas que tienen una composición constante y reproducible, lo que es particularmente ventajoso cuando estas formulaciones están destinadas a la administración oral.
- La forma así obtenida es suficientemente estable como para permitir su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o porcentaje de oxígeno.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se podrá citar, más particularmente, aquellas que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos sencillos o en grageas, granulados, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles o pastas para masticar.

La posología útil se adapta según la naturaleza y la severidad de la afección, la vía de administración así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 0,2 g a 10 g al día, en una o varias tomas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

El espectro de difracción X de polvo se ha obtenido bajo las condiciones experimentales siguientes:

- Difractómetro PANalitical X'Pert Pro, detector X'Celerator,
- 5 - Tensión 45 KV, intensidad 40 mA,
- Montaje $\theta - \theta$
- Filtro $K\beta$ (Ni),
- Ranura Soller sobre haz incidente y sobre haz difractado: 0,04 rad,
- Ranura de divergencia: automática, longitud irradiada: 10 mm,
- 10 - Máscara: 10 mm,
- Ranura anti-difusión: $1/2^\circ$
- Modo de medida: continuo de 3° a 34° con un incremento de $0,017^\circ$,
- Tiempo de medida por paso: 31,1 s,
- Tiempo total: 8 min 07 s,
- 15 - Velocidad de medida: 0,068 $^\circ/s$,
- Spinner: revolución de 1 vuelta/s,
- Temperatura de medida: ambiente.

EJEMPLO 1: Forma cristalina alfa del ranelato de estroncio

20

Se mezclan 200 g de octahidrato de ranelato de estroncio obtenido según el procedimiento descrito en la patente EP 0 415 850 con 2 l de agua y se colocan a reflujo.

25

A continuación se enfría el medio hasta 20°C .

El sólido obtenido se recoge por filtración.

30

El contenido en agua del producto obtenido, determinado por pérdida en la desecación, esta comprendido entre el 22 y 24%, lo que corresponde a un número de moléculas de agua comprendido entre 8,1 y 9 por molécula de ranelato de estroncio.

Diagrama de difracción X de polvo:

35

El perfil de difracción de rayos X de polvo (ángulos de difracción) de la forma alfa del ranelato de estroncio se obtiene por las líneas significativas que figuran en el cuadro siguiente:

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613
15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861

29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3.300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

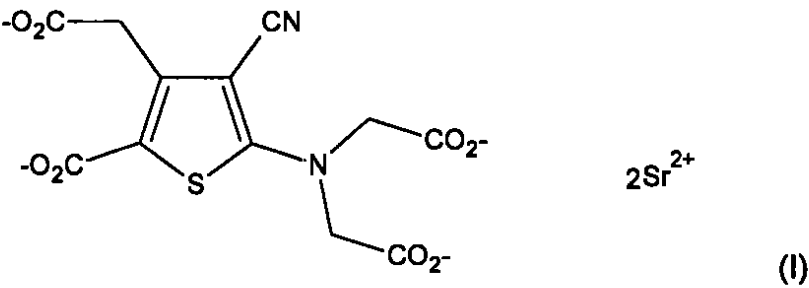
EJEMPLO 2: Composición farmacéutica

5 Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados a 0,5 g:

Compuesto del Ejemplo 1	658 g
Carboximetilalmidón sódico	25,5 g
Celulosa microcristalina	119,4 g
Povidona	38 g
Sílice coloidal anhidra	1,5 g
Estearato de magnesio	7,6 g

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina alfa del ranelato de estroncio de fórmula (I):



5

caracterizada por un contenido en agua comprendido entre el 22 y el 24% y por el diagrama de difracción X de polvo que figura a continuación, medido en difractómetro PANalitical X'PertPro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2θ, expresado en grados), altura de línea (expresada en puntos), área de línea (expresada en puntos x grados), anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y distancia Interreticular d (expresada en Å):

10

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Área (puntos x grados)	FWHM (grados)	Distancia interreticular (Å)
1	7,6	4527	448	0,1004	11,649
2	8,0	1438	142	0,1004	11,069
3	8,3	3522	349	0,1004	10,642
4	8,6	11347	1123	0,1004	10,272
5	8,9	7332	726	0,1004	9,889
6	11,0	1047	104	0,1004	8,072
7	11,3	1655	164	0,1004	7,840
8	12,0	2186	216	0,1004	7,355
9	13,2	2887	381	0,1338	6,703
10	13,5	1705	169	0,1004	6,557
11	14,1	154	30	0,2007	6,275
12	14,7	803	79	0,1004	6,035
13	14,9	1346	178	0,1338	5,942
14	15,8	1556	154	0,1004	5,613

15	16,0	3339	441	0,1338	5,527
16	16,7	1845	183	0,1004	5,308
17	17,3	2835	281	0,1004	5,127
18	17,6	1252	124	0,1004	5,049
19	18,0	2183	216	0,1004	4,939
20	19,2	2303	228	0,1004	4,622
21	19,8	1298	128	0,1004	4,475
22	20,3	788	78	0,1004	4,373
23	20,6	1039	103	0,1004	4,317
24	21,1	882	116	0,1338	4,211
25	21,7	390	38	0,1004	4,103
26	22,3	1919	253	0,1338	3,990
27	22,7	1805	179	0,1004	3,923
28	23,0	4043	467	0,1171	3,861
29	23,5	650	86	0,1338	3,792
30	24,0	8677	1002	0,1171	3,711
31	24,7	229	30	0,1338	3,600
32	25,1	1246	164	0,1338	3,543
33	25,6	1659	219	0,1338	3,473
34	25,9	1773	175	0,1004	3,442
35	26,3	695	69	0,1004	3,385
36	26,6	401	46	0,1171	3,355
37	27,0	2800	370	0,1338	3,300
38	27,6	1415	140	0,1004	3,230
39	28,0	3250	429	0,1338	3,186
40	28,4	1513	250	0,1673	3,144
41	29,1	1456	144	0,1004	3,068
42	29,6	1943	192	0,1004	3,022
43	30,1	3637	540	0,1506	2,967
44	30,5	707	117	0,1673	2,929
45	30,9	596	59	0,1004	2,897
46	31,8	577	76	0,1338	2,816
47	32,0	1080	107	0,1004	2,796
48	32,5	512	51	0,1004	2,756
49	32,9	1268	167	0,1338	2,726
50	33,4	1180	117	0,1004	2,685

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio según la reivindicación 1, caracterizado porque se coloca a reflujo una solución en agua de ranelato de estroncio, o de uno de sus hidratos, a continuación se enfría hasta cristalización completa y se recoge el producto mediante filtración.
5
3. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéutica mente aceptables.
10
4. Utilización de la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o prevención de la osteoporosis.
15
5. Utilización de la forma cristalina alfa del ranelato de estroncio según la reivindicación 1, para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento o prevención de la artrosis.
20

39

I N P I
Departamento de Patentes

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la propiedad intelectual – Libro VI

Designación de inventores
(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

Página 1 de 1

Sus referencias para este expediente: 12911-F1
Nº de registro nacional: 0410335
Título de la invención:

Forma cristalina alfa del ranelato de estroncio, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

Los solicitantes :

LES LABORATOIRES SERVIER
12 place de La Défense
92415 COURBEVOIE CÉDEX (FRANCIA)

DESIGNAN COMO INVENTORES : (indicar arriba a la derecha "página nº 1/1". Si hay mas de tres inventores, utilice un formulario idéntico y numere cada página indicando el número total de páginas).

Apellido: HORVATH
Nombre: Stéphane
Dirección : Calle: 35, route d'Orléans
Código postal y ciudad : 45380 LA CHAPELLE SAINT MESMIN

Apellido: DEMUYNCK
Nombre: Isabelle
Dirección : Calle : 6, rue de la Bourie Rouge
Código postal y ciudad : 45000 ORLEANS

Apellido: DAMIEN
Nombre: Gérard
Dirección : Calle : 31 bis, avenue du Blénois
Código postal y ciudad : 45130 MEUNG-SUR-LOIRE

Fecha y firma del solicitante
o del mandatario (nombre y cargo del firmante)
el 30 de septiembre 2004
(firma)
Cathy GUIDICELLI, Ingeniero de Patentes

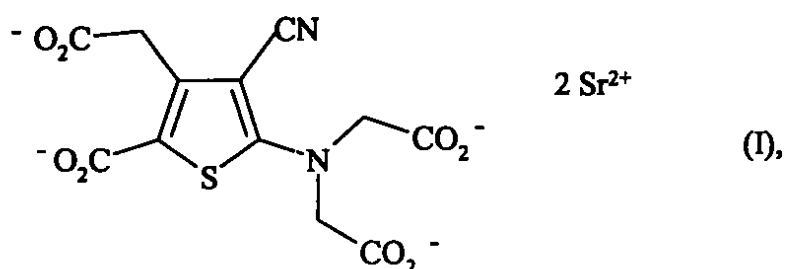
**ALPHA CRYSTALLINE FORM OF STRONTIUM RANELATE,
A PROCESS FOR ITS PREPARATION,
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT**

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

**INVENTORS : Stéphane HORVATH
Isabelle DEMUYNCK
Gérard DAMIEN**

The present invention relates to the alpha crystalline form of strontium ranelate, to a process for its preparation and to pharmaceutical compositions containing it.

Strontium ranelate, represented by formula (I) :



5 or the distrontium salt of 5-[bis(carboxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid, and its hydrates have very valuable pharmacological and therapeutic properties, especially pronounced anti-osteoporotic properties, making these compounds useful in the treatment and prevention of bone diseases.

10 Strontium ranelate and its hydrates also have properties making them useful in the treatment and prevention of arthrosis.

The preparation and therapeutic use of strontium ranelate and its tetrahydrate, heptahydrate and octahydrate have been described in the European Patent Specification EP 0 415 850.

The use of strontium ranelate in the prevention and treatment of arthrosis has been described in the European Patent Specification EP 0 813 869.

15 The Applicant has now found that strontium ranelate can be obtained in a well-defined crystalline form which is perfectly reproducible and which, by virtue of that fact, has valuable characteristics in terms of filtration and ease of formulation.

20 More specifically, the present invention relates to the alpha crystalline form of strontium ranelate, characterised by a water content of from 22 to 24 % and by the following powder X-ray diffraction diagram measured using a PANalytical X'Pert Pro diffractometer together

with an X'Celerator detector and expressed in terms of ray position (Bragg's angle 2 theta, expressed in degrees), ray height (expressed in counts), ray area (expressed in counts x degrees), ray width at half-height ("FWHM", expressed in degrees) and interplanar distance d (expressed in Å) :

5

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
1	7.6	4527	448	0.1004	11.649
2	8.0	1438	142	0.1004	11.069
3	8.3	3522	349	0.1004	10.642
4	8.6	11347	1123	0.1004	10.272
5	8.9	7332	726	0.1004	9.889
6	11.0	1047	104	0.1004	8.072
7	11.3	1655	164	0.1004	7.840
8	12.0	2186	216	0.1004	7.355
9	13.2	2887	381	0.1338	6.703
10	13.5	1705	169	0.1004	6.557
11	14.1	154	30	0.2007	6.275
12	14.7	803	79	0.1004	6.035
13	14.9	1346	178	0.1338	5.942
14	15.8	1556	154	0.1004	5.613
15	16.0	3339	441	0.1338	5.527
16	16.7	1845	183	0.1004	5.308
17	17.3	2835	281	0.1004	5.127
18	17.6	1252	124	0.1004	5.049
19	18.0	2183	216	0.1004	4.939
20	19.2	2303	228	0.1004	4.622
21	19.8	1298	128	0.1004	4.475
22	20.3	788	78	0.1004	4.373
23	20.6	1039	103	0.1004	4.317
24	21.1	882	116	0.1338	4.211
25	21.7	390	38	0.1004	4.103
26	22.3	1919	253	0.1338	3.990
27	22.7	1805	179	0.1004	3.923
28	23.0	4043	467	0.1171	3.861
29	23.5	650	86	0.1338	3.792
30	24.0	8677	1002	0.1171	3.711
31	24.7	229	30	0.1338	3.600
32	25.1	1246	164	0.1338	3.543
33	25.6	1659	219	0.1338	3.473
34	25.9	1773	175	0.1004	3.442
35	26.3	695	69	0.1004	3.385
36	26.6	401	46	0.1171	3.355
37	27.0	2800	370	0.1338	3.300
38	27.6	1415	140	0.1004	3.230

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
39	28.0	3250	429	0.1338	3.186
40	28.4	1513	250	0.1673	3.144
41	29.1	1456	144	0.1004	3.068
42	29.6	1943	192	0.1004	3.022
43	30.1	3637	540	0.1506	2.967
44	30.5	707	117	0.1673	2.929
45	30.9	596	59	0.1004	2.897
46	31.8	577	76	0.1338	2.816
47	32.0	1080	107	0.1004	2.796
48	32.5	512	51	0.1004	2.756
49	32.9	1268	167	0.1338	2.726
50	33.4	1180	117	0.1004	2.685

The invention relates also to a process for the preparation of the alpha crystalline form of strontium ranelate, characterised in that a solution of strontium ranelate or a hydrate thereof in water is heated to reflux and then cooled until crystallisation is complete, and the product is collected by filtration.

- 5
 - In the preparation process according to the invention it is possible to use strontium ranelate or a hydrate thereof obtained by any process, for example strontium ranelate octahydrate obtained by the preparation process described in the Patent Specification EP 0 415 850.
- 10
 - An advantage of obtaining the said crystalline form is to allow especially rapid and efficient filtration and also the preparation of pharmaceutical formulations of consistent and reproducible composition, which is especially advantageous when the formulations are intended for oral administration.
- 15
 - The form thereby obtained is sufficiently stable to allow its storage for an extended period without particular conditions in terms of temperature, light, humidity or oxygen levels.

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the alpha crystalline form of strontium ranelate together with one or more appropriate, inert and non-toxic excipients. Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned, more especially, those that are suitable for oral, parenteral (intravenous or subcutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, granules, sublingual tablets, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations, drinkable suspensions and chewing gums.

The useful dosage can be varied according to the nature and severity of the disorder, the administration route and the age and weight of the patient. The dosage varies from 0.2 to 10 g per day in one or more administrations.

The Examples that follow illustrate the invention.

The X-ray powder diffraction spectrum was measured under the following experimental conditions :

- PANalytical X'Pert Pro diffractometer, X'Celerator detector,
- voltage 45 kV, intensity 40 mA,
- mounting θ - θ ,
- $K\beta$ (Ni) filter,
- incident-beam and diffracted-beam Soller slit : 0.04 rad,
- divergence slits : automatic, irradiated length: 10 mm,
- mask : 10 mm,
- antiscatter slit : $1/2^\circ$,
- measurement mode : continuous from 3° to 34° , in increments of 0.017° ,
- measurement time per step : 31.1 s,
- total time : 8 min 07 s,
- measurement speed : $0.068^\circ/\text{s}$,
- spinner : turning at 1 revolution/s,
- measurement temperature : ambient.

45

EXAMPLE 1 : Alpha crystalline form of strontium ranelate

200 g of strontium ranelate octahydrate obtained according to the process described in Patent Specification EP 0 415 850 are mixed with 2 litres of water and heated to reflux. The mixture is then cooled to 20°C.

5 The solid obtained is collected by filtration.

The water content of the product obtained, determined by loss on drying, is from 22 to 24 %, which corresponds to from 8.1 to 9 molecules of water per molecule of strontium ranelate.

X-ray powder diffraction diagram :

10 The X-ray powder diffraction profile (diffraction angles) of the alpha form of strontium ranelate is given by the significant rays collated in the following table:

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
1	7.6	4527	448	0.1004	11.649
2	8.0	1438	142	0.1004	11.069
3	8.3	3522	349	0.1004	10.642
4	8.6	11347	1123	0.1004	10.272
5	8.9	7332	726	0.1004	9.889
6	11.0	1047	104	0.1004	8.072
7	11.3	1655	164	0.1004	7.840
8	12.0	2186	216	0.1004	7.355
9	13.2	2887	381	0.1338	6.703
10	13.5	1705	169	0.1004	6.557
11	14.1	154	30	0.2007	6.275
12	14.7	803	79	0.1004	6.035
13	14.9	1346	178	0.1338	5.942
14	15.8	1556	154	0.1004	5.613
15	16.0	3339	441	0.1338	5.527
16	16.7	1845	183	0.1004	5.308
17	17.3	2835	281	0.1004	5.127
18	17.6	1252	124	0.1004	5.049
19	18.0	2183	216	0.1004	4.939
20	19.2	2303	228	0.1004	4.622
21	19.8	1298	128	0.1004	4.475

46

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Area (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
22	20.3	788	78	0.1004	4.373
23	20.6	1039	103	0.1004	4.317
24	21.1	882	116	0.1338	4.211
25	21.7	390	38	0.1004	4.103
26	22.3	1919	253	0.1338	3.990
27	22.7	1805	179	0.1004	3.923
28	23.0	4043	467	0.1171	3.861
29	23.5	650	86	0.1338	3.792
30	24.0	8577	1002	0.1171	3.711
31	24.7	229	30	0.1338	3.600
32	25.1	1246	164	0.1338	3.543
33	25.6	1559	219	0.1338	3.473
34	25.9	1773	175	0.1004	3.442
35	26.3	695	69	0.1004	3.385
36	26.6	401	46	0.1171	3.355
37	27.0	2800	370	0.1338	3.300
38	27.6	1415	140	0.1004	3.230
39	28.0	3250	429	0.1338	3.186
40	28.4	1513	250	0.1673	3.144
41	29.1	1456	144	0.1004	3.068
42	29.6	1943	192	0.1004	3.022
43	30.1	3637	540	0.1506	2.967
44	30.5	707	117	0.1673	2.929
45	30.9	596	59	0.1004	2.897
46	31.8	577	76	0.1338	2.816
47	32.0	1080	107	0.1004	2.796
48	32.5	512	51	0.1004	2.756
49	32.9	1268	167	0.1338	2.726
50	33.4	1180	117	0.1004	2.685

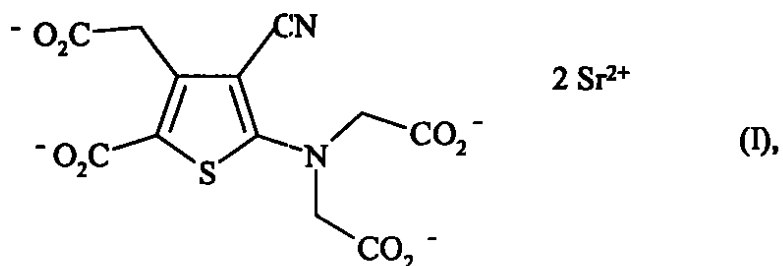
EXAMPLE 2 : Pharmaceutical composition

Formula for the preparation of 1000 tablets each containing 0.5 g of active ingredient:

Compound of Example 1	658 g
Sodium carboxymethyl starch	25.5 g
5 Microcrystalline cellulose.....	119.4 g
Povidone.....	38 g
Anhydrous colloidal silica.....	1.5 g
Magnesium stearate	7.6 g

CLAIMS

1. Alpha crystalline form of strontium ranelate of formula (I) :



5 characterised by a water content of from 22 to 24 % and by the following powder X-ray diffraction diagram measured using a PANalytical X'Pert Pro diffractometer together with an X'Celerator detector and expressed in terms of ray position (Bragg's angle 2 theta, expressed in degrees), ray height (expressed in counts), ray area (expressed in counts x degrees), ray width at half-height ("FWHM", expressed in degrees) and interplanar distance d (expressed in Å):

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Surface (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
1	7.6	4527	448	0.1004	11.649
2	8.0	1438	142	0.1004	11.069
3	8.3	3522	349	0.1004	10.642
4	8.6	11347	1123	0.1004	10.272
5	8.9	7332	726	0.1004	9.889
6	11.0	1047	104	0.1004	8.072
7	11.3	1655	164	0.1004	7.840
8	12.0	2186	216	0.1004	7.355
9	13.2	2887	381	0.1338	6.703
10	13.5	1705	169	0.1004	6.557
11	14.1	154	30	0.2007	6.275
12	14.7	803	79	0.1004	6.035
13	14.9	1346	178	0.1338	5.942
14	15.8	1556	154	0.1004	5.613
15	16.0	3339	441	0.1338	5.527
16	16.7	1845	183	0.1004	5.308

Ray no.	Angle 2 theta (degrees)	Height (counts)	Surface (counts x degrees)	FWHM (degrees)	Interplanar distance (Å)
17	17.3	2835	281	0.1004	5.127
18	17.6	1252	124	0.1004	5.049
19	18.0	2183	216	0.1004	4.939
20	19.2	2303	228	0.1004	4.622
21	19.8	1298	128	0.1004	4.475
22	20.3	788	78	0.1004	4.373
23	20.6	1039	103	0.1004	4.317
24	21.1	882	116	0.1338	4.211
25	21.7	390	38	0.1004	4.103
26	22.3	1919	253	0.1338	3.990
27	22.7	1805	179	0.1004	3.923
28	23.0	4043	467	0.1171	3.861
29	23.5	650	86	0.1338	3.792
30	24.0	8677	1002	0.1171	3.711
31	24.7	229	30	0.1338	3.600
32	25.1	1246	164	0.1338	3.543
33	25.6	1659	219	0.1338	3.473
34	25.9	1773	175	0.1004	3.442
35	26.3	695	69	0.1004	3.385
36	26.6	401	46	0.1171	3.355
37	27.0	2800	370	0.1338	3.300
38	27.6	1415	140	0.1004	3.230
39	28.0	3250	429	0.1338	3.186
40	28.4	1513	250	0.1673	3.144
41	29.1	1456	144	0.1004	3.068
42	29.6	1943	192	0.1004	3.022
43	30.1	3637	540	0.1506	2.967
44	30.5	707	117	0.1673	2.929
45	30.9	596	59	0.1004	2.897
46	31.8	577	76	0.1338	2.816
47	32.0	1080	107	0.1004	2.796
48	32.5	512	51	0.1004	2.756
49	32.9	1268	167	0.1338	2.726
50	33.4	1180	117	0.1004	2.685

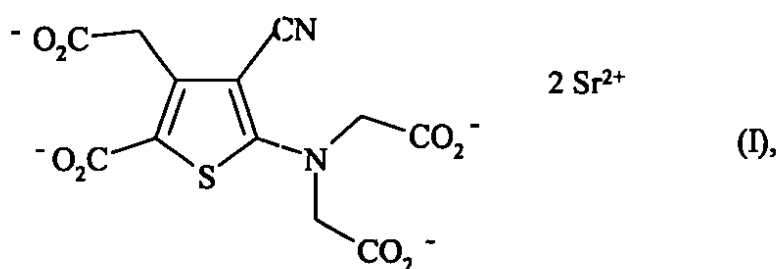
2. Process for the preparation of the alpha crystalline form of strontium ranelate according to claim 1, characterised in that a solution of strontium ranelate or a hydrate thereof in water is heated to reflux and then cooled until crystallisation is complete, and the product is collected by filtration.

3. Pharmaceutical composition comprising as active ingredient the alpha crystalline form of strontium ranelate according to claim 1 in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert and non-toxic carriers.
4. Use of the alpha crystalline form of strontium ranelate according to claim 1 in the manufacture of medicaments for use in the treatment or prevention of osteoporosis.
5. Use of the alpha crystalline form of strontium ranelate according to claim 1 in the manufacture of medicaments for use in the treatment or prevention of arthrosis.

ABSTRACT

ALPHA CRYSTALLINE FORM OF STRONTIUM RANELATE, A PROCESS FOR ITS PREPARATION, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT

5 Alpha crystalline form of strontium ranelate of formula (I) :



characterised by its powder X-ray diffraction diagram and by a water content of from 22 to 24 %.

Medicaments.

NOTARIA

19

Calle 62 No. 10-84 • PBX: 640 19 19 • Telefax: 543 07 41

Escrituración: 543 10 16

Registro Civil: 542 07 42

315 - 219 19 19

Conciliaciones: 346 61 72

300 - 219 99 19

Remates: 346 26 66

Certificación electrónica - Firma Digital: 314 16 81

Su escritura por Internet: www.notaria19.com

E-mail: notaria19@notaria19.com

E-mail privado notario: notario19bogota@hotmail.com

COPIA NUMERO DOS

DE LA ESCRITURA N° 01828
FECHA : 02 DE MARZO DEL AÑO 2005

ACTO O CONTRATO
PROTOCOLIZACION

OTORGANTES :
PALACIO CORREA GUSTAVO ADOLFO

REPÚBLICA DE COLOMBIA



BOGOTÁ

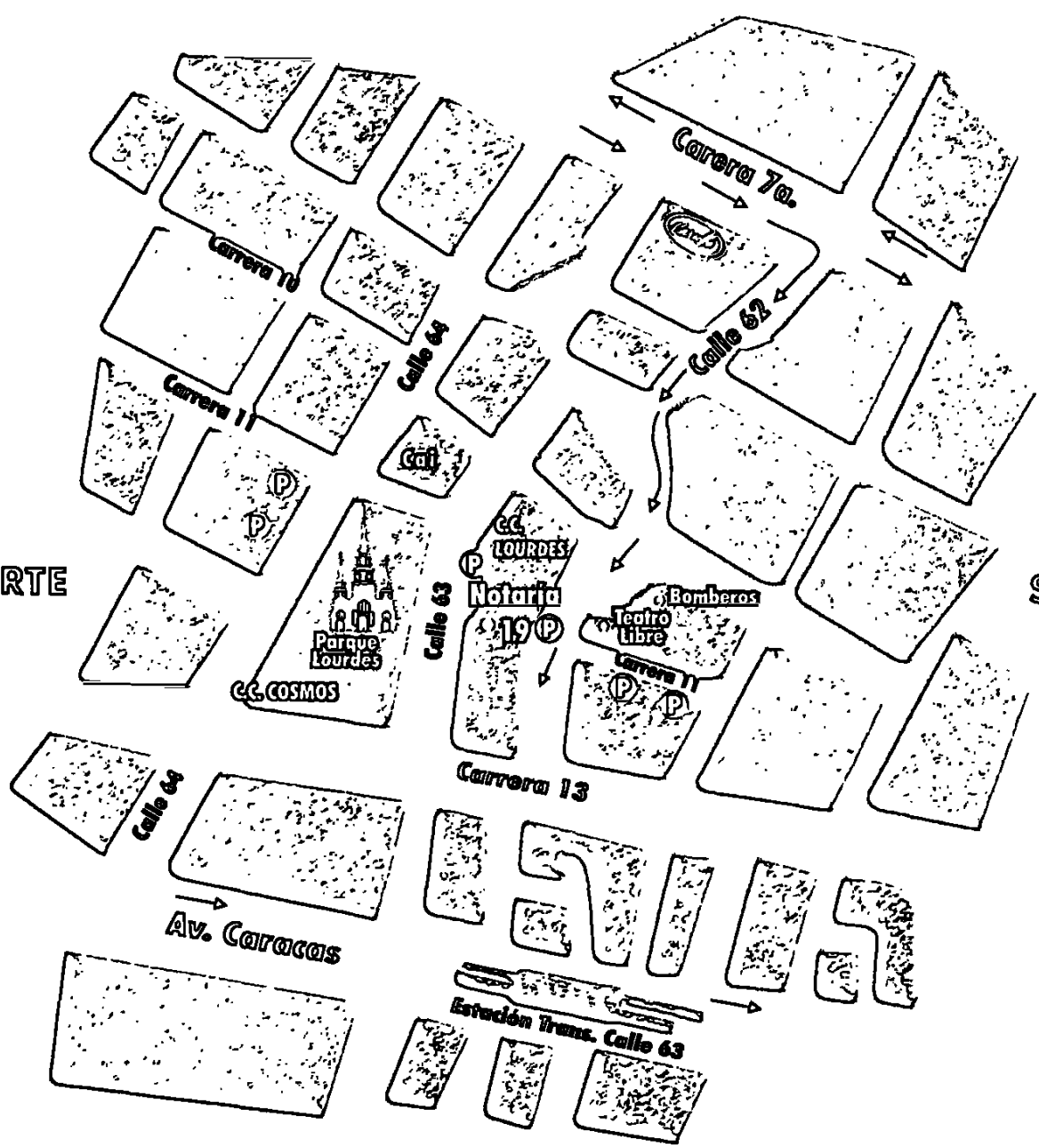
Norberto Salamanca F.
Notario

Unión Internacional del Notariado Latin

ORIENTE

NORTE

SUR



(P) Parquadero

OCCIDENTE



NOTARIA 19 DE BOGOTA, D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA

Escritura: **1828.**-----

MIL OCHOCIENTOS VEINTIOCHO.---

COPIAS Fecha: **MARZO - 02- 2005** -----

1 **9** MAR. 2005 MARZO DOS (02) DEL AÑO DOS MIL CINCO (2.005).-----

ACTO: PROTOCOLIZACION DOCUMENTO:-----

Poder especial de: la sociedad LES LABORATORIES SERVIER
a favor de: CLAUDETTE VERNOT cc.51.722.517 de Bogotá y --
GUSTAVO PALACIO, cc.10.135.259 de Pereira. -----

OTORGANTE: GUSTAVO ADOLFO DE JESUS PALACIO
CORREA, cc.10.135.259 de Pereira. -----

PRECIO: SIN CUANTIA. -----

En la Ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a
los **DOS (2)** días del mes de **MARZO** del año dos mil cinco
(2005), Ante mí, **NORBERTO SALAMANCA FLECHAS**,
NOTARIO DIEZ Y NUEVE (19) DE BOGOTÁ, DISTRITO
CAPITAL, se otorgo escritura en los siguientes términos. -----

**OTORGANTE, COMPARECIENTE CON MINUTA EN
DISKET.**-----

1. GUSTAVO ADOLFO DE JESUS PALACIO CORREA,
varón, colombiano, mayor de edad, domiciliado y residente en esta

WWW.NOTARIA19.COM
Ramiro A. Rodríguez G.
Calle 107 de las - No. 11349

ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía 10'135.259 de Pereira, quien declaró:-----

Que por medio del presente escrito solicita la Protocolización a su favor y de la Dra. **CLAUDETTE VERNOT H.** del poder que les ha sido conferido por parte de **CATHERINE BOUDOT**, en su calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER**, una empresa constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas, con domicilio en 22, rue Garnier 92200 NEUILLY – SUR – SEINE, FRANCIA, según consta en el **PODER GENERAL** por ella otorgado y que consta en la copia auténtica del documento que se aporta a la presente.-----

Consta en el poder que éste ha sido conferido a Claudette Vernot, Abogada, Tarjeta Profesional de Abogado número 57111; y a Gustavo Palacio, Tarjeta Profesional de Abogado No. 82082 del Consejo Superior de la Judicatura.-----

Consta en el poder que las facultades conferidas son amplias y suficientes para obtener la protección de propiedad industrial e intelectual y contra la competencia desleal, a cuyo efecto se autoriza a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial.--

Consta en el poder conferido que la vigencia y vigor del contrato es hasta el treinta y uno (31) de diciembre de dos mil seis (2006) y

53



reemplazará y sustituirá el Poder firmado el veintinueve (29) de enero de dos mil dos (2002), el cual ha quedado revocado con el poder que hoy se protocoliza.

En consecuencia el suscrito Notario

declara legalmente incorporado al protocolo del año en curso y bajo el mismo número que a este instrumento corresponda el documento de la referencia, en y para los fines indicados por el otorgante. -----

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA. -----

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE:-----

1.- **Política de privacidad:** los otorgantes, expresamente declaran que **NO** autorizan la divulgación, ni comercialización, ni publicación por ningún medio, sin excepción alguna, de su imagen personal y/o fotografía tomada en la Notaría 19 - Bogotá, ni su huella digital, ni de sus documentos de identidad, salvo lo relacionado con el presente instrumento y demás actos notariales que personalmente o por intermedio de apoderado soliciten por escrito, conforme a la Ley. -----

2. Han verificado cuidadosamente sus nombres y apellidos, su real estado civil, número correcto de sus documentos de identificación, dirección, descripción, cabida, linderos, matrícula inmobiliaria del inmueble y aprueban este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedó redactado. -----

NOTARIA 19 BOGOTÁ
Remiro A. Rodríguez R.
310 por deleg. - Dec. 101451

3. Las declaraciones consignadas en este instrumento corresponden a la verdad y en consecuencia, asumen la responsabilidad de cualquier inexactitud. -----

4.- 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 forman parte de este instrumento.-----

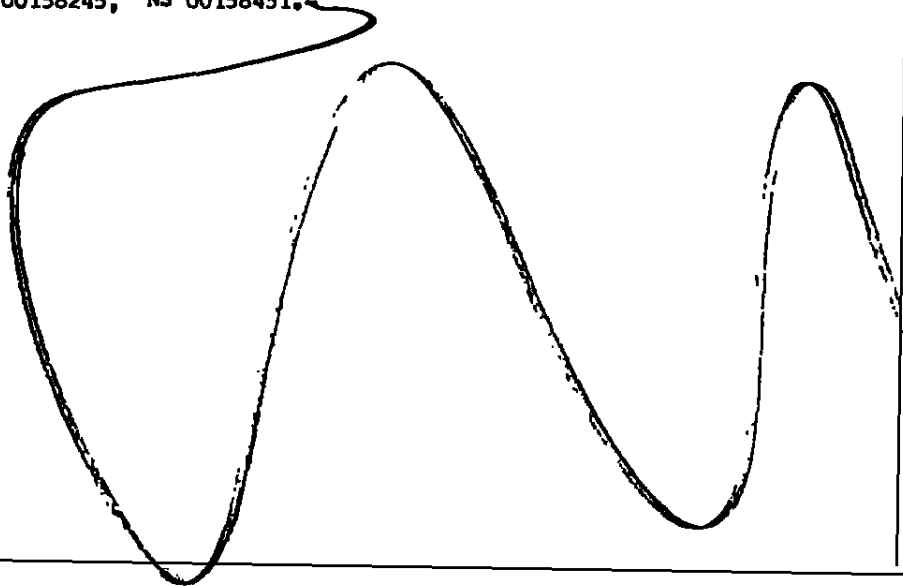
5.- Sólo solicitará correcciones, aclaraciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley.-----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION

LEIDO, APROBADO Y FIRMADO el presente instrumento por el otorgante, se le hicieron las advertencias de Ley. El Notario lo autoriza

y da fe de ello. -----

Instrumento elaborado en papel notarial números : NS 00158246,
NS 00158245, NS 00158451.



34

NOTARIA 19 DE BOGOTA

Norberto Salamanca F. - Notario

NIT. 438.402 - 9

Código Super Notariados 1100100019

CALLE 63 No 10 - 83 PBX 542 0742 FAX: 543 0741

1828

Fecha : 02 de MARZO

de 2005

FACTURA DE VENTA N° 054633

Bogotá

MARZO

02 de

2005

ESCRITURA No. 01828

Contratante(s) : PALACIO CORREA GUSTAVO ADOLFO

Nit. 10,133,299-

Nit.

Acto o contrato : PROTOCOLIZACION

Número de Turno : 01266-2005 Observaciones :

LIQUIDACION

DERECHOS NOTARIALES

Cuanta(s) 33.060

NOTARIALES Resol 6810/2004..... \$ 33.060

DERECHOS DE ESCRITURACION

Hojas de la matriz 3 \$ 4,920

1 Copia(s) de 7 hojas \$ 11,480

Simple(s) de hojas \$

Fotocopias \$

Autenticaciones \$

DERECHOS DE ESCRITURACION \$ 16.400

TOTAL DERECHOS NOTARIALES Y ESCRITURACION..... \$ 31.460

RECAUDOS E IMPUESTOS

IVA \$ 8,234

Superintendencia de Notariado y Registro . \$ 2,925

Cuenta Especial para el Notariado \$ 2,925

TOTAL RECAUDOS E IMPUESTOS \$ 14.084

TOTAL A PAGAR ESCRITURA \$ 65.544

TOTAL VALOR ABONADO \$

SALDO POR COBRAR COD. 00113 VERNOT HERNANDEZ CLAUDETTE 65.544

Esta factura se asienta en todos sus efectos a una letra de cambio. Art. 774 del Código de Comercio. La mora en el pago causará intereses a la tasa máxima permitida por la Ley.

Aceptada

Handwritten signature and stamp:
Elaborado: 2.03.2005
Firma: [Signature]
Notario: [Stamp]

PARA RECLAMAR LA ESCRITURA, POR FAVOR PRESENTE ESTA FACTURA
IVA - Regimen Común - Actividad económica 304 - Factura expedida por Computador

Handwritten signature:
A. R. GUEZ A.
T. 05549

EN BLANCO

EN BLANCO

1.

ESCRITURA PÚBLICA No.

FECHA: 9 de Febrero de 2005

ACTO: **PROTOCOLIZACIÓN DE PODER GENERAL.**
A FAVOR DE: **CLAUDETTE MONIQUE VERNOT H. y GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA**

EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, DISTRITO CAPITAL, DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPÚBLICA DE COLOMBIA, A LOS NUEVE DÍAS DEL MES DE FEBRERO DE DOS MIL CINCO (2005), ANTE MI, NORBERTO SALAMANCA FLECHAS, NOTARIO DIECINUEVE (19) TITULAR DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, DISTRITO CAPITAL.

COMPARECIÓ CON MINUTA:

1. **GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA**, colombiano, mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con la Cédula de Ciudadanía n° 10'135.259 expedida en Pereira, quien manifestó:

Que por medio del presente escrito solicita la Protocolización a su favor y de la Dra. **CLAUDETTE VERNOT H.** del poder que les ha sido conferido por parte de **CATHERINE BOUDOT**, en su calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER**, una empresa constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas, con domicilio en **22, rue Garnier 92200 NEUILLY – SUR – SEINE, FRANCIA**, según consta en el **PODER GENERAL** por ella otorgado y que consta en la copia auténtica del documento que se aporta a la presente con el número _____, del ____ de _____ de 2004,.

Consta en el poder que éste ha sido conferido a **Claudette Vernot**, Abogada, Tarjeta Profesional de Abogado No. 57111; cédula de ciudadanía No. 51722517 de Bogotá, y a **Gustavo Palacio**, Tarjeta Profesional de Abogado No. 82082 del Consejo Superior de la Judicatura, cédula de ciudadanía No. 10135.259 de Pereira.

En obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1ro del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como Principal y las demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél.

Consta en el poder que las facultades conferidas son amplias y suficientes para obtener la protección de propiedad industrial e intelectual y contra la competencia desleal, a cuyo efecto se autoriza a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial.

Consta en el poder conferido que la vigencia y vigor del contrato es hasta el 31 de diciembre de 2006 y reemplazará y sustituirá el Poder firmado el 29 de enero de 2002, el cual ha quedado revocado con el poder que hoy se protocoliza.

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA

10135259

55

NOTARIO NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
Registrado en el Registro de la Cámara de Comercio de Bogotá
Circulo de Bogotá, D.C.

ADVERTENCIAS

El Notario advirtió a la compareciente:

- 1) Que las declaraciones de este instrumento deben corresponder a la verdad.
- 2) Que los comparecientes serán virtualmente responsables, en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales.
- 3) Que el Notario no puede dar fe sobre la voluntad real de los comparecientes, salvo lo expresado en este instrumento que fue aprobado sin reserva alguna por los comparecientes en la forma como quedo pactado.

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION

LEIDO el presente instrumento por el otorgante se hicieron las advertencias pertinentes, siendo aprobado en su totalidad y firmado ante mí el Notario que lo autorizo y doy fe. Al compareciente se le advirtió finalmente que una vez firmado este instrumento la Notaría no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y en los casos previstos por la Ley.

Instrumento elaborado en papel notarial números:

NOTARIA 19.COM.
Ramiro A. Rodríguez G.
Calle por definir - Dto. 152-009

[illegible]

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *[Signature]*
3. - agissant en qualité de *[Signature]*
4. - est revêtu du sceau de *[Signature]*

ATTESTE

5. - à Paris *[Signature]*
7. - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel
8. *[Signature]*
signature



Mme DELANBAYE

ESTE COPIA COINCIDE CON
EL ORIGINAL QUE SE
PRESENTA PARA SU EXAMEN
09 FEB. 2005
NOTARIO A. DELANBAYE

LES LABORATOIRES SERVIER
société par actions simplifiée
Capital : 14 400 000 F
25, rue de la République
93300 NOUVELLY-SUR-ORNE
FRANCE
083 480 209 R.C.S. Nanterre

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA.

No. 2724

París, 13 de Julio de 2000

El suscrito Cónsul General de Colombia en París, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que la señora Martine BOCQUET, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de Agente Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía LES LABORATOIRES SERVIER es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora Catherine BOUDOT, quien en su carácter Apoderada de la citada compañía suscribe el poder precedente, está facultada expresa y legalmente para hacerlo.

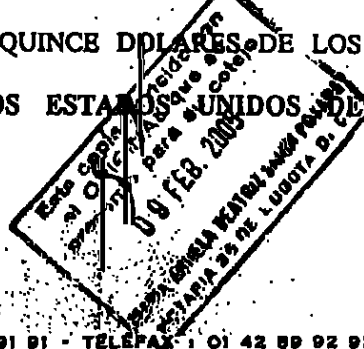
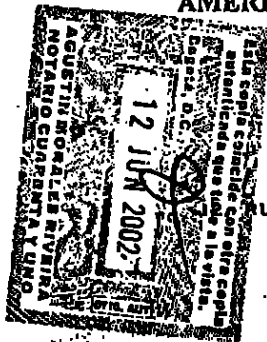
El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).



GLORIA EUGENIA CORTES PEREZ D.C. NOT.
SECRETARIA
RECRETO 124 DE 1999
NOTARIA A1 DE SANTAFE DE BOGOTA

EN BLANCO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

10 AGO 10 A 10/24

JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE GOBIERNO D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

413093

Alfonso Lopez
NOTA: FIRMAR EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Esta copia coincide con
el Original que se
presenta para su cotejo
28 FEB 2005
SECRETARIA DE GOBIERNO D.C.

Esta copia coincide con el original
autenticado que tiene en la plaza.
12 FEB 2002
NOTARIO PUBLICO A. L. LINO



ESTA HOJA CORRESPONDE A LA
 ESCRITURA: **NU 18281**
 DE FECHA: **02 MAR 2005**
 OTORGADA EN LA NOTARIA 19 DE
 BOGOTÁ, D.C. _____

NOTARIA 19.DDM
 Ramiro A. Rodríguez
 C.C. 153431
 Exp. por deleg. C.C. 153431

ESCRITURACIÓN

RECIBÍO <u>Yamile Espinoza</u>	RADICÓ <u>Leonora López</u>
DIGITÓ <u>Lida Polina</u>	VO. BO. <u>[Signature]</u>
IDENTIFICÓ <u>Kobiano / L. Brito</u>	HUELLAS FOTO P.C. <u>[Signature]</u>
LIQUIDÓ 1 <u>Leonora A. MARGUI</u>	LIQUIDÓ 2 <u>[Signature]</u>
REV. LEGAL <u>[Signature]</u>	CERRÓ <u>[Signature]</u>
ORGANIZÓ <u>[Signature]</u>	

GUSTAVO ADOLFO DE JESUS PALACIO CORREA

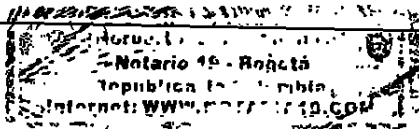
C.C. **10.135.759** **PAGAR**

TELEFONO **236.9561 - 5300936**

DIRECCION **CR 11 No 84-42 int 9**

E-MAIL **gustadopalacio@espiroesinterrica.net**

ESTADO CIVIL **soltero**

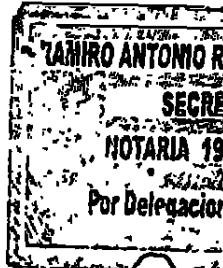


1266-05
Lida Molina

NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
NOTARIO 19 - BOGOTA

Su escritura por Internet: WWW.NOTARIA19.COM

Lida Molina / 1266-05



NOTARIA19.COM
nro. A. Rodríguez G. l
per deleg. Dto. 1534/89

NOTARIA 19 - BOGOTA

ES FIEL Y SEGUNDA (2) FOTOCOPIA DE LA ESCRITURA
PUBLICA N° 1828 DE FECHA 2 DE MARZO
DE 2005 TOMADO DE SU ORIGINAL QUE SE EXPIDE EN
OCHO (8) HOJAS UTILES DE PAPEL COMUN AUTORIZADO
(DECRETO 960/70 ART. 80 - MODIFICADO ART. 42 DEC. 2163/70 - ART. 41 DEC.
2148/83) CON DESTINO:

NUESTRO USUARIO

BOGOTA D.C.

14/06/2005 CE SALINAS
CC. 79. 874516

PROTOCOLO 2°



AL SEÑOR
CC. 79. 874516

Decálogo del Notario

- 1.- Honra tu ministerio.
- 2.- Absténate, si la más leve duda opaca la transparencia de tu actuación.
- 3.- Rinde culto a la verdad.
- 4.- Obra con prudencia.
- 5.- Estudia con pasión.
- 6.- Asesora con lealtad
- 7.- Inspírate en la equidad.
- 8.- Ciñete a la ley
- 9.- Ejerce con dignidad.
- 10.- Recuerda que tu misión es "evitar contienda entre los Hombres".

Redactado por el Dr. Jorge Lara Grau, Notario de Guayaquil (Ecuador), como ponencia para el Congreso Internacional del Notariado Latino. México, Octubre de 1965

Servicio Notarial de Conciliación y Remates.
C n más actos Notariales, se tramitarán menos procesos judiciales.
"Notarías abiertas, Juzgados cerrados"

C nstruyam s una nueva forma de c nvivir...en PAZ!!

61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05053754 00000000 Folios: 59
Fecha (AMD): 2005-06-16 17:15:07
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 42,232
FECHA : JUNIO 10 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HANS SALOMON CARRILLO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15761464	10/06/2005	567.000.00
HANS SALOMON CARRILLO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15761465	10/06/2005	1,056.000.00
HANS SALOMON CARRILLO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15761466	10/06/2005	1,695.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443.000.00
	TOTAL :	\$ 443.000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°. _____

62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05058754 00000000 Folios: 59
Fecha (ARD): 2005-06-16 17:15:01
Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 300176989-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 42,233
FECHA : JUNIO 10 DE 2005

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HANS SALOMON CARRILLO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15761464	10/06/2005	567,000.00
HANS SALOMON CARRILLO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15761465	10/06/2005	1,056,000.00
HANS SALOMON CARRILLO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15761466	10/06/2005	1,695,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. REGISTRADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	124,000.00
	TOTAL :	\$ 124,000.00

SON: CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

59

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
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 se 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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

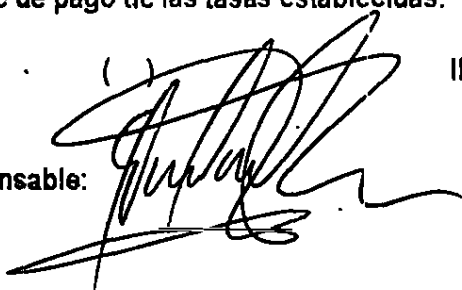
ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que 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 de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:



Fecha: **SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**
 Radicación: 05056754 00000000 Folios: 59
 Fecha (AMD): 2005-06-16 17:15:01
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA
Apoderado(a)

Oficio No. 05960

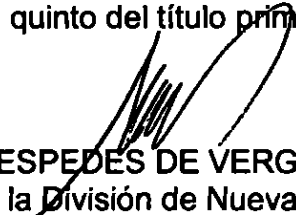
REFERENCIA:	Radicación	05 - 58754
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante o a su causante. (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Para efectos de la publicación se *recomienda* allegar el extracto para publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 JUL. 2005

202027

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia