



DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACIÓN BUCAL
DE AGOMELATINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO 50, RUE CARNOT 92284 SURESNES CEDEX FRANCIA

74. APODERADO NATALIA CABRERA MARTÍNEZ

22. BOGOTÁ, D. C., AGOSTO DE 2012

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-133083- 00000-0000 Fecha: 2012-08-08 14:55:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 35
--	--

DIRECCIÓN DE NUEV.
SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			3	CIP Clasificación Internacional de Patentes
COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACION BUCAL DE AGOMELATINA					
4	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE		IDENTIFICACIÓN	
LES LABORATOIRES SERVIER					
5	DATOS DEL SOLICITANTE				
DIRECCIÓN: 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex CIUDAD: Suresnes DEPARTAMENTO/ESTADO PAÍS DE RESIDENCIA: Francia			No. TELÉFONO 01.55.72.60.00 CORREO ELECTRÓNICO NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN. Francia		
6	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD	
1. THARRAULT		François		Francesa	
2. POIRIER		Cécile		Francesa	
3. FONKNECHTEN		Gilles		Francesa	
4. PEAN		Jean-Manuel		Francesa	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:					
7	DATOS INVENTOR (ES) Ver Anexo No. 5 Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO		CIUDAD	
1. Francia.				Orleans	
2. Francia.				Orleans	
3. Francia.				Ligny Le Ribault	
4. Francia				Orleans	
				DIRECCIÓN	
				13 rue des Pruniers F-45000	
				138 rue du Faubourg St Jean F-45000	
				La Ferme du Petit Chene Route de la Californie	
				2 bis, rue Adolphe Crespín F-45000	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)					
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.					
8	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN	
CABRERA MARTINEZ		NATALIA		C.C. 52.961.772 T.P. 198.677	
DIRECCIÓN		Calle 122 No. 48 – 11		No. TELÉFONO 7420191	
CIUDAD		Bogotá		CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS		Colombia		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL 2012 - 95636	
9	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS		(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Francia.		FR		11/02500	2011/08/10
2.					
3.					
10	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS				

2

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES
----	--

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.

12	REDUCCIÓN DE TASAS
----	--------------------

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

13 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:	15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO
----	--	----	--

15 **COMPROBANTE DE PAGO
O PAGO ELECTRÓNICO**

Nº

Fecha:

46 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Natalia Cabrera Martínez (Apoderada)

17	ANEXOS
----	--------

Documentación Técnica

1. ☒ Descripción N° de folios: 14
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Documento de Prioridad.
6. ☐ Traducción del documento de prioridad.
☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

11. ☐ Poderes, si fuera el caso. **Obra en el Expediente 2012 - 95636**
12. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, si fuera el caso.
14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso.
- 15. Reducción de tasas**
- Micro, pequeñas o medinas empresas**
- ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
- ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.
- Universidades públicas o privadas**
- ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación
- Entidades sin ánimo de lucro**
- ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
- ☐ Hoja de información complementaria.
- ☐ Otros, especificar
16. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
18. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
19. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

ANEXO No. 1

**TRADUCCION SIMPLE DE LA PRIMERA SOLICITUD – DESCRIPCION
DE LA INVENCION**

COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACION BUCAL DE
AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

4

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA
PARA ADMINISTRACIÓN BUCAL
DE AGOMELATINA**

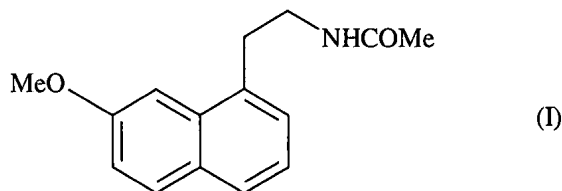
**LES LABORATOIRES SERVIER
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX
FRANCIA**

INVENTORES:

**François THARRAULT
Cécile POIRIER
Gilles FONKNECHTEN
Jean-Manuel PEAN**

La presente invención tiene por objeto una nueva forma farmacéutica sólida para la administración por vía bucal de agomelatina.

- 5 La agomelatina o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida de fórmula (I) :



así como sus hidratos, formas cristalinas, complejos, co-cristales y sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, presenta propiedades farmacológicas interesantes: es un agonista selectivo de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, un antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren una actividad en el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de la depresión mayor, de las depresiones estacionales, del trastorno de ansiedad generalizada, del trastorno obsesivo compulsivo, de los trastornos bipolares, de los trastornos del sueño, de las patologías cardiovasculares, de las patologías del sistema digestivo, de los insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, de los trastornos del apetito y obesidad.

- 15 La agomelatina, sus formas cristalinas, sus complejos, sus co-cristales, sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas, entre otros, en las solicitudes EP0447285, WO2005/077887, WO2007/015003, WO2007/015002, WO2007/015004, WO2010/097052, WO2010/102554, CN101955440, WO2011/050742, CN102050756, WO2011/006387, WO2011/075943, CN101774937, CN101870662, CN102030673, WO2012/046253, WO2011/113362, WO2011/113363, CN102206864, CN102503886, y CN102432490.

En el texto que sigue, por «agomelatina» se entiende la agomelatina así como sus hidratos, sus complejos, sus co-cristales, sus formas cristalinas y sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable.

La agomelatina podrá estar en particular bajo la forma cristalina II.

La agomelatina puede administrarse por vía oral o más precisamente enteral en forma de comprimidos de liberación inmediata para tragar con medio vaso de agua. Estos comprimidos de agomelatina son útiles, principalmente para el tratamiento de la depresión mayor, de las depresiones estacionales, del trastorno de ansiedad generalizada, del trastorno obsesivo compulsivo, de los trastornos bipolares, de los trastornos del sueño, de las patologías cardiovasculares, de las patologías del sistema digestivo, de los insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, de los trastornos del apetito y obesidad y el conjunto de las patologías ligadas a un desajuste de los ritmos circadianos.

Los estudios farmacocinéticos en el ser humano han mostrado que la biodisponibilidad de la agomelatina por vía oral es baja respecto a la vía parenteral y varía para un mismo individuo y de un individuo a otro.

Por esto, la biodisponibilidad baja de la agomelatina así como las variaciones de las concentraciones inter e intra-individuales han conducido a buscar una nueva formulación que permita remediar estos inconvenientes. Así, se ha puesto a punto una composición farmacéutica sólida orodispersable de agomelatina descrita en la solicitud de patente EP1427724 que contiene la agomelatina y gránulos que consisten en lactosa y almidón secados por co-atomización y comercializados con la denominación STARLAC®. Esta composición farmacéutica permite obtener comprimidos que tienen una muy buena capacidad para disgregarse en la cavidad oral y más específicamente en la cavidad sublingual, respetando los criterios de orodispersabilidad. Los comprimidos orodispersables permiten administrar el principio activo en la cavidad oral, y más específicamente en la cavidad sublingual, en menos de tres minutos. La disolución del principio activo en la saliva y la absorción por las mucosas de la cavidad oral, y más específicamente por la mucosa sublingual, y el paso rápido a la sangre permiten eludir la degradación presistémica y el efecto de primer paso hepático. Así, la biodisponibilidad se mejora muy claramente con variabilidades mucho más bajas y una aparición rápida del principio activo en la sangre.

Sin embargo, se vio rápidamente que esta formulación presentaba un inconveniente que proviene del principio activo utilizado, la agomelatina, que provoca una sensación irritante pronunciada a nivel de las mucosas de la cavidad oral.

Cuando la diana es específicamente la vía sublingual, este efecto picante se exagera debido a concentraciones locales elevadas de agomelatina, lo que se traduce en una aceptabilidad muy mala por el paciente. En este contexto, una formulación de tipo comprimido sublingual se ha puesto a punto y descrito en la solicitud de patente WO2007/068829, que responde a las exigencias de orodispersabilidad y de aceptabilidad por el paciente. La estrategia privilegiada ha sido la obtención de una composición farmacéutica sólida constituida por un núcleo central o por una capa central que contiene la agomelatina y excipientes que permiten obtener una formulación orodispersable, y un recubrimiento orodispersable que contiene opcionalmente un contra-irritante. Estos comprimidos orodispersables permiten obtener una disgregación rápida inferior a tres minutos y han mostrado una capacidad excelente para limitar el carácter picante del principio activo.

La solicitante ha seguido actualmente una nueva estrategia que consiste en elaborar una formulación farmacéutica que permite una liberación progresiva de la agomelatina en la cavidad bucal. El punto importante de esta nueva formulación es mantener a lo largo de la liberación del principio activo concentraciones locales suficientemente bajas para limitar la sensación de picante y obtener una forma aceptable por el paciente.

Así, se ha puesto a punto una nueva formulación farmacéutica que permite paliar el problema irritante de la agomelatina favoreciendo una administración del principio activo en la cavidad bucal con vistas a una acción sistémica, efecto buscado para mejorar los problemas de biodisponibilidad y de variabilidad intra e inter-individual encontrados con los comprimidos administrados por vía oral. De manera asombrosa y totalmente inesperada, esta nueva formulación ha conducido a un aumento de la biodisponibilidad del principio activo no solamente respecto al comprimido oral (enteral), sino igualmente respecto a las formulaciones orodispersables oromucosales desarrolladas en la técnica anterior con vistas a una acción sistémica, para formulaciones que contienen la misma cantidad de principio activo y donde el principio activo tiene la misma forma. Por “misma forma” se entiende, aquí y cada vez que la frase será empleado abajo, que el principio

activo tiene la misma forma cristalina, o que se presenta bajo la misma forma hidrata, acomplexada, salificada o co-cristalizada, y que los tamaños de las partículas de principio activo son los mismos.

5 La presente invención se refiere por lo tanto a una preparación bucal sólida destinada a una acción sistémica que permite una liberación controlada del principio activo en la cavidad oral así para obtener una buena aceptabilidad gustativa y una mejor biodisponibilidad absoluta con relación a los comprimidos orodispersables descritos en la técnica anterior, para formulaciones que contienen la misma cantidad de principio activo y donde el
10 principio activo tiene la misma forma.

La preparación bucal según la invención se refiere más particularmente a pastillas, pastillas de goma para chupar, comprimidos para chupar, comprimidos sublinguales, comprimidos gingivales, sólidos obtenidos por extrusión en caliente o inyección-moldeo o también
15 esferas medicamentosas destinadas a disolverse en la cavidad oral, que contienen agomelatina.

La preparación bucal según la invención puede contener diluyentes, aglutinantes, agentes de dispersión, lubricantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, aromatizantes, contra-irritantes y edulcorantes.

20 La preparación bucal según la invención se caracteriza por la ausencia de agente desintegrante que, combinado con una fuerza de descompresión elevada, permite la concepción de un comprimido que no se desagrega, sino que se erosiona lentamente por disolución de los componentes en la superficie.

25 La preparación bucal de acción sistémica según la invención presenta un tiempo de liberación del principio activo inferior al 30 minutos, y más preferentemente inferior al 15 minutos. La liberación del principio activo se hará por ejemplo en un tiempo comprendido entre 3 minutos y 30 minutos, y más preferentemente en un tiempo comprendido entre 3 minutos y 15 minutos.

30 Las pastillas y las pastillas de goma para chupar son preparaciones unidosis sólidas destinadas a ser chupadas y disolverse o disgregarse lentamente en la boca. Las pastillas

para chupar son preparaciones duras obtenidas por moldeo. Contienen el principio activo habitualmente en un excipiente aromatizado y azucarado. Opcionalmente, pueden contener contra-irritantes. Las pastillas de goma para chupar son preparaciones blandas y maleables obtenidas por moldeo de mezclas que contienen gomas o polímeros naturales o sintéticos y

5 edulcorantes. Opcionalmente, pueden contener aromatizantes y contra-irritantes.

Las pastillas y pastillas de goma para chupar según la invención comprenderán por ejemplo agomelatina, goma arábiga, mono o disacáridos como glucosa o sacarosa, polisacáridos, isomalt, maltodextrina o polioles como maltitol.

10 Los comprimidos para chupar son preparaciones unidosas sólidas destinadas a ser chupadas con el fin de ejercer una acción local o sistémica. Se obtienen por compresión directa o por granulación y compresión.

La composición farmacéutica según la invención será por ejemplo un comprimido para chupar, que puede prepararse por un procedimiento de compresión directa. El comprimido

15 para chupar según la invención contiene agomelatina, un agente diluyente, y opcionalmente un agente aglutinante, un agente lubricante y/o un agente de dispersión y/o uno o varios agentes edulcorantes, aromatizantes o contra-irritantes. Se caracteriza por una erosión lenta en la cavidad oral. El diluyente utilizable según la invención se elige de tal forma que permita una utilización en compresión directa y que confiera a la forma

20 farmacéutica una gran resistencia al aplastamiento y propiedades organolépticas aceptables para una preparación bucal para chupar. Preferentemente el diluyente utilizado es un poliol o un sacárido (mono, oligo o polisacárido) o una combinación de estos diferentes compuestos como por ejemplo glucosa, sacarosa, manitol, dextratos o dextrina.

Entre los agentes aglutinantes utilizables según la invención, se citarán los derivados

25 celulósicos y los derivados amiláceos, crospovidona, maltodextrina.

El contra-irritante utilizado opcionalmente es un compuesto que actúa sobre los receptores vanilloides o sobre los receptores ASIC (canales iónicos sensibles a ácidos) responsables de las sensaciones de irritación y de dolor. El contra-irritante utilizado preferentemente es el ácido cítrico.

30 Los demás excipientes utilizados son los excipientes descritos clásicamente para cada una de las clases en los trabajos de referencia como por ejemplo el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey y Owen, Pharmaceutical Press).

Entre los agentes lubricantes utilizables según la invención, se citarán el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el behenato de glicerol, los azúcar-ésteres o el estearil fumarato de sodio, y más preferentemente el estearato de magnesio o el estearil fumarato de sodio.

5 Entre los edulcorantes considerados opcionalmente según la invención, se citarán el aspartamo, el acesulfamo de potasio, la sucralosa o la sacarina.

Entre los aromatizantes considerados opcionalmente según la invención, se comprenderá cualquier compuesto destinado a actuar sobre los descriptores del gusto (salado, dulce, amargo, ácido, umami).

10 Los comprimidos sublinguales y gingivales son preparaciones unidosis sólidas respectivamente destinadas a aplicarse bajo la lengua y en el espacio gíngivo-malar, con vistas a una acción sistémica. Se fabrican por compresión de mezclas de polvos o de gránulos de forma que se obtienen comprimidos de forma adaptada al uso que se prevé.

Los comprimidos sublinguales y gingivales según la invención comprenderán los mismos
15 ingredientes que los comprimidos para chupar. Presentan perfiles de liberación similares. Sólo se diferencian de los comprimidos para chupar en la vía de administración. Los comprimidos para chupar están destinados a una administración por vía oromucosal, es decir que la absorción del principio activo se hace mediante el conjunto de las mucosas de la cavidad bucal, mientras que los comprimidos sublinguales se aplican específicamente
20 por vía sublingual, es decir bajo la lengua, y los comprimidos gingivales específicamente por vía gingival, es decir por las encías.

Los sólidos obtenidos por extrusión en caliente o inyección-moldeo se preparan con los mismos ingredientes que los comprimidos para chupar. Sin embargo, se añaden
25 específicamente polímeros termoplásticos con el fin de conferir a la mezcla de ingredientes propiedades de dispersión en caliente. La adquisición de la forma del sólido se obtiene por extrusión a través de una matriz y calandrado y enfriamiento o por inyección de la materia en un molde enfriado. Los polímeros termoplásticos utilizados según la invención son los compuestos descritos clásicamente en los trabajos de referencia como por ejemplo el
30 Polymer Handbook (Brandrup, Immergut y Grulke, Wiley-Interscience). Se citarán por ejemplo los derivados celulósicos, los polioxietilenos, las polivinilpirrolidonas o los poli metacrilatos. Opcionalmente, pueden utilizarse compuestos plastificantes con el fin de

facilitar la dispersión y la adquisición de la forma del material. Los plastificantes utilizados según la invención son los plastificantes descritos clásicamente en los trabajos de referencia como por ejemplo el Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey y Owen, Pharmaceutical Press). Se citarán por ejemplo el dibutylsebacato, la triacetina, el glicerol, el sorbitol o los polietilen glicoles.

La preparación bucal sólida destinada a una acción sistémica según la invención, después de la administración, ha mostrado una aceptabilidad excelente del principio activo por el paciente. En efecto, la formulación puesta a punto según la invención permite una disolución progresiva de la agomelatina, con una liberación lenta y controlada que evita un aporte masivo particularmente irritante de la sustancia activa.

La solicitante ha efectuado además estudios farmacocinéticos en el ser humano y ha puesto de manifiesto de manera totalmente inesperada y sorprendente una biodisponibilidad mucho mejor para una composición farmacéutica sólida para administración bucal según la invención comparada con los comprimidos orodispersables a absorción oromucosal descritos en la técnica anterior, para formulaciones que contienen la misma cantidad de principio activo y donde el principio activo tiene la misma forma.

La composición farmacéutica según la invención ha permitido por lo tanto aumentar muy significativamente la biodisponibilidad del principio activo, reducir consecuentemente la variabilidad intra e inter-individual, proponiendo al paciente una formulación muy bien aceptada.

La invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica bucal sólida que contiene agomelatina, destinada a una acción sistémica que resulta en un aumento de la biodisponibilidad del principio activo comparada principalmente con una forma orodispersable administrada por vía sublingual u oromucosal. Más particularmente, la composición farmacéutica según la invención permite conseguir una biodisponibilidad absoluta del principio activo superior al 25%, y preferentemente superior al 30%, correspondiente a una ganancia de un factor cercano a 1,5 a 2 respecto a las formas orodispersables sublinguales u oromucosales de la técnica anterior, cuando se compara formulaciones que contienen la misma cantidad de principio activo y donde el principio activo tiene la misma forma.

Las composiciones farmacéuticas según la invención se caracterizan preferentemente porque contienen, respecto al peso total de la composición, de 0,01% a 20% en peso de agomelatina, más particularmente de 0,01% a 10%, y aún más preferentemente de 0,01% a 5%.

Las composiciones farmacéuticas según la invención contienen preferentemente un agente diluyente que presenta una muy buena capacidad para la compresión confiriendo un carácter erosionable a la formulación. Entre los agentes diluyentes según la invención se citarán los sacáridos y los polioles, y más preferentemente la sacarosa.

La posología útil es adaptable según la naturaleza y gravedad de la afección, la vía de administración así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 0,1 mg a 25 mg de agomelatina al día en una o varias tomas, y preferentemente de 0,1 mg a 10 mg de agomelatina al día en una o varias tomas, y aún más preferentemente de 0,1 a 5 mg de agomelatina por día en una o varias tomas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan de ninguna forma:

EJEMPLO 1

Formulación : Comprimido para chupar terminado de 500 mg

<i>Constituyentes</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Agomelatina	2
Sacarosa para compresión directa	434,25
Almidón de maíz pregelatinizado	50
Aspartamo	5
Acesulfamo de potasio	5
Estearato de magnesio	3,75

El comprimido para chupar se prepara por mezcla de los constituyentes (con cuatro etapas de premezclas), seguido de una compresión directa con una fuerza de compresión de

30 kN y con una cadencia de 30.000 comprimidos por hora. Los comprimidos obtenidos tienen una dureza de 50 N.

Los ejemplos 2 y 3 se obtienen según el mismo procedimiento:

5

EJEMPLO 2

Formulación : Comprimido para chupar terminado de 500 mg

<i>Constituyentes</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Agomelatina	0,5
Sacarosa para compresión directa	435,75
Almidón de maíz pregelatinizado	50
Aspartamo	5
Acesulfamo de potasio	5
Estearato de magnesio	3,75

10

EJEMPLO 3

Formulación : Comprimido para chupar terminado de 500 mg

<i>Constituyentes</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Agomelatina	1
Sacarosa para compresión directa	435,25
Almidón de maíz pregelatinizado	50
Aspartamo	5
Acesulfamo de potasio	5
Estearato de magnesio	3,75

EJEMPLO 4

15

Formulación : Sólido obtenido por inyección-moldeo

<i>Constituyentes</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Agomelatina	2

Hidroxipropil celulosa	333
Manitol	150
Aspartamo	7,5
Acesulfamo de potasio	7,5

El sólido se prepara por mezcla de los constituyentes. La mezcla se vierte en la tolva de alimentación de una prensa para inyección-moldeo de tipo Arburg S250. La mezcla se calienta hasta 140⁰C con las cinco zonas de calentamiento de la unidad de plastificación ajustadas de forma creciente de 95⁰C a 140⁰C y se inyecta a 1.500 bares en un molde con varias cavidades.

EJEMPLO 5

Se realizó un estudio farmacocinético de toma única en 12 voluntarios sanos de sexo masculino. Se ensayaron tres formulaciones, dos comprimidos orodispersables y un comprimido para chupar. Las formulaciones farmacéuticas orodispersables pueden administrarse por vía oromucosal (sobre la lengua) o sublingual, habiéndose considerado y evaluado igualmente los dos modos de administración. Así, los 12 voluntarios recibieron alternativamente:

- un comprimido orodispersable con núcleo central que contiene 2 mg de agomelatina administrado en aplicación sublingual (núcleo central que contiene 2 mg de agomelatina, 0,35 mg de estearato de magnesio, 67,65 mg de Starlac®, capa externa que contiene 236,25 mg de Starlac®, 2,5 mg de acesulfamo de potasio, 2,5 mg de aspartamo, 7,5 mg de ácido cítrico y 1,25 mg de estarato de magnesio) ;
- un comprimido orodispersable tricapa que contiene 2 mg de agomelatina administrado en aplicación sublingual (núcleo central que contiene 2 mg de agomelatina, 0,35 mg de estearato de magnesio, 67,65 mg de Starlac®; 2 capas externas de 125 mg cada una que contienen 238,75 mg de Starlac®, 2,5 mg de sucralosa, 7,5 mg de ácido cítrico y 1,25 mg de estarato de magnesio) ;
- un comprimido orodispersable tricapa que contiene 2 mg de agomelatina administrado en aplicación oromucosal;

- un comprimido para chupar según la invención que contiene 2 mg de agomelatina administrado en la cavidad bucal (comprimido del Ejemplo 1).

5 Se efectuaron extracciones plasmáticas justo antes del tratamiento y regularmente de 2 minutos a 24 horas después de la administración del comprimido y se midieron los parámetros farmacocinéticos siguientes: C_{max} (concentración máxima observada después de la administración) y AUC (balance absorción-eliminación del principio activo administrado). Se obtuvieron los resultados siguientes:

	Formulación	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng.h/ml)	Biodisponibilidad absoluta (%)
Técnica anterior	Orodispersable con núcleo central con 2 mg de agomelatina Administración sublingual	8,3 ± 4,6 (7,8)	5,7 ± 2,7 (5,4)	19% ± 8,6
	Orodispersable tricapa con 2 mg de agomelatina Administración sublingual	7,8 ± 3,4 (7,5)	5,1 ± 2,1 (5,2)	17% ± 6,6
	Orodispersable tricapa con 2 mg de agomelatina Administración oromucosal	8,7 ± 2,5 (8,7)	6,1 ± 1,6 (6,1)	20% ± 4,9
Ejemplo 1	Comprimido para chupar con 2 mg de agomelatina Administración bucal	16 ± 4,9 (16,0)	11 ± 2,8 (11,0)	38% ± 8,9

10 Los resultados obtenidos muestran que la formulación puesta a punto según la presente invención permite duplicar los parámetros farmacocinéticos obtenidos con las formulaciones orodispersables descritas anteriormente. El AUC, directamente correlacionado con la biodisponibilidad, muestra que esta nueva formulación permite
15 duplicar la biodisponibilidad obtenida con relación al comprimido orodispersable.

EJEMPLO 6

Se ha realizado un segundo estudio de farmacocinética de toma única en 12 voluntarios sanos de sexo masculino. Se ensayaron cuatro formulaciones, dos comprimidos orodispersables y dos comprimidos para chupar. Las formulaciones farmacéuticas orodispersables se administraron por vía sublingual. Así, los 12 voluntarios recibieron

5 alternativamente:

- un comprimido para chupar que contiene 0,5 mg de agomelatina administrada en la cavidad bucal (comprimido del Ejemplo 2);
- un comprimido para chupar que contiene 1 mg de agomelatina administrada en la cavidad bucal (comprimido del Ejemplo 3);
- 10 - un comprimido orodispersable de núcleo central que contiene 0,5 mg de agomelatina administrada por vía sublingual (núcleo central que contiene 0,5 mg de agomelatina, 0,35 mg de estearato de magnesio, 69,15 mg de Starlac®, capa externa que contiene 236,25 mg de Starlac®, 2,5 mg de acesulfamo de potasio, 2,5 mg de aspartamo, 7,5 mg de ácido cítrico y 1,25 mg de estearato de magnesio);
- 15 - un comprimido orodispersable de núcleo central que contiene 1 mg de agomelatina administrada por vía sublingual (núcleo central que contiene 1 mg de agomelatina, 0,35 mg de estearato de magnesio, 68,65 mg de Starlac®, capa externa que contiene 236,25 mg de Starlac®, 2,5 mg de acesulfamo de potasio, 2,5 mg de aspartamo, 7,5 mg de ácido cítrico y 1,25 mg de estearato de magnesio).

20 Se efectuaron extracciones plasmáticas justo antes del tratamiento y regularmente de 2 minutos a 24 horas después de la administración del comprimido y se midieron los parámetros farmacocinéticos siguientes: C_{max} (concentración máxima observada después de la administración) y AUC (balance absorción-eliminación del principio activo

25 administrado). Se ha calculado para cada individuo la biodisponibilidad relativa ($AUC_{comprimido\ según\ la\ invención} / AUC_{comprimido\ orodispersable\ de\ la\ técnica\ anterior}$) y se han promediado los resultados obtenidos. En la siguiente tabla se presenta el conjunto de los resultados obtenidos:

1/8
18

	Formulación	C _{máx} (ng/ml)	AUC (ng.h/ml)	Biodisponibilidad relativa (F _{comprimido para chupar} /F _{comprimido} orodispersable)
Técnica anterior	Orodispersable con núcleo central con 0,5 mg de agomelatina Administración sublingual	3,6 ± 1,5 (3,2)	2,7 ± 0,97 (2,6)	-
Ejemplo 2	Comprimido para chupar con 0,5 mg de agomelatina Administración bucal	5,3 ± 1,2 (5,1)	3,8 ± 0,93 (4,0)	1,55 ± 0,65 (1,38)
Técnica anterior	Orodispersable con núcleo central con 1 mg de agomelatina Administración sublingual	6,1 ± 2,6 (5,9)	4,3 ± 1,9 (3,7)	-
Ejemplo 3	Comprimido para chupar con 1 mg de agomelatina Administración bucal	9,4 ± 3,0 (9,0)	7,3 ± 2,2 (7,0)	1,86 ± 0,75 (1,54)

5

Los resultados obtenidos muestran que la formulación puesta a punto según la presente invención, con diferentes dosificaciones (0,5 y 1 mg de principio activo), permite aumentar significativamente los parámetros farmacocinéticos en comparación a los obtenidos con las formulaciones orodispersables descritas en la técnica anterior con las mismas dosificaciones, y donde el principio activo tiene la misma forma. Así, la biodisponibilidad relativa de la nueva formulación según la invención comparada con la formulación orodispersable de la técnica anterior muestra una mejora de un factor que va de 1,5 a 1,8.

27
16

ANEXO No. 2

REIVINDICACIONES

● COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACION BUCAL DE
AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

12

18
19

REIVINDICACIONES

- 5 1- Composición farmacéutica bucal sólida destinada a una acción sistémica que contiene agomelatina así como sus hidratos, formas cristalinas, complejos, co-cristales y sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y uno o varios excipientes elegidos entre diluyentes, aglutinantes, agentes de dispersión, lubricantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, aromatizantes, contra-irritantes y edulcorantes, caracterizada porque permite obtener una liberación lenta del principio activo y una biodisponibilidad absoluta superior al 25%.
- 10 2- Composición farmacéutica bucal sólida destinada a una acción sistémica que contiene agomelatina así como sus hidratos, formas cristalinas, complejos, co-cristales y sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y uno o varios excipientes elegidos entre diluyentes, aglutinantes, agentes de dispersión, lubricantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, aromatizantes, contra-irritantes y edulcorantes, caracterizada porque permite obtener una liberación lenta del principio activo y una
15 biodisponibilidad superior a la de un comprimido orodispersable con absorción oromucosale que contiene exactamente la misma cantidad del principio activo agomelatina y donde el principio activo tiene la misma forma.
- 20 3- Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2 caracterizada porque contiene un agente diluyente que tiene una buena capacidad para la compresión y que confiere un carácter erosionable.
- 4- Composición farmacéutica según la reivindicación 3 caracterizada porque el agente diluyente es un poliol o un sacárido.
- 25 5- Composición farmacéutica bucal sólida destinada a una acción sistémica que contiene agomelatina así como sus hidratos, formas cristalinas, complejos, co-cristales y sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y uno o varios excipientes elegidos entre diluyentes, aglutinantes, agentes de dispersión, lubricantes,

19

19
20

agentes de recubrimiento, plastificantes, aromatizantes, contra-irritantes y edulcorantes, caracterizada en lo que es un comprimido para chupar.

- 5 **6-** Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4 que es un comprimido para chupar.
- 10 **7-** Composición farmacéutica bucal sólida destinada a una acción sistémica que contiene agomelatina así como sus hidratos, formas cristalinas, complejos, co-cristales y sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y uno o varios excipientes elegidos entre diluyentes, aglutinantes, agentes de dispersión, lubricantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, aromatizantes, contra-irritantes y edulcorantes, caracterizada en lo que es una pastilla para chupar.
- 15 **8-** Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4 que es una pastilla para chupar.
- 20 **9-** Composición farmacéutica bucal sólida destinada a una acción sistémica que contiene agomelatina así como sus hidratos, formas cristalinas, complejos, co-cristales y sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y uno o varios excipientes elegidos entre diluyentes, aglutinantes, agentes de dispersión, lubricantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, aromatizantes, contra-irritantes y edulcorantes, caracterizada en lo que es un sólido obtenido por extrusión en caliente o inyección-moldeo.
- 25 **10-** Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4 que es un sólido obtenido por extrusión en caliente o inyección-moldeo.
- 11-** Composición farmacéutica bucal sólida destinada a una acción sistémica que contiene agomelatina así como sus hidratos, formas cristalinas, complejos, co-cristales y sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y uno o varios excipientes elegidos entre diluyentes, aglutinantes, agentes de dispersión, lubricantes,

20

agentes de recubrimiento, plastificantes, aromatizantes, contra-irritantes y edulcorantes, caracterizada en lo que es una pastilla de goma para chupar.

5 **12-** Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4 que es una pastilla de goma para chupar.

13- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 12 caracterizada porque el principio activo utilizado para su preparación se obtiene bajo la forma cristalina II.

10 **14-** Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizada porque comprende de 0,1 a 25 mg de agomelatina.

15- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizada porque comprende de 0,1 a 10 mg de agomelatina.

15 **16-** Composición farmacéutica según la reivindicación 1 a 13 caracterizada porque comprende de 0,1 a 5 mg de agomelatina.

17- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 13 caracterizada porque comprende de 0,1 a 3 mg de agomelatina.

20 **18-** Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 caracterizada porque permite obtener una biodisponibilidad absoluta superior al 30%.

25 **19-** Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 caracterizada porque la biodisponibilidad relativa del comprimido para chupar con relación a un comprimido orodispersable con absorción oromucosale de la misma dosificación y donde el principio activo tiene la misma forma es de al menos 1,5.

20- Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, útil para el tratamiento de la depresión mayor, de las depresiones estacionales, del trastorno

de ansiedad generalizada, del trastorno obsesivo compulsivo, de los trastornos bipolares, del trastornos del sueño, de las patologías cardiovasculares, de las patologías del sistema digestivo, de los insomnios y fatigas debidos a las diferencias horarias, de los trastornos del apetito y obesidad y del conjunto de las patologías ligadas a un

5 desajuste de los ritmos circadianos.

ANEXO No. 3

RESUMEN Y EXTRACTO PARA PUBLICACION

● COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACION BUCAL DE
AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

RESUMEN

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA
PARA ADMINISTRACIÓN BUCAL
DE AGOMELATINA**

La invención tiene por objeto una composición farmacéutica bucal sólida que contiene agomelatina destinada a una acción sistémica.



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)	
(31) No. Prioridad 11/02500		LES LABORATOIRES SERVIER	
32) Fecha Agosto 10 de 2011		(72) Interventor(es)	
(33) País FRANCIA		François THARRAULT, Cécile POIRIER, Gilles FONKNECHTEN y Jean-Manuel PEAN	
		(74) Apoderado (s)	
		NATALIA CABRERA MARTINEZ	
(54) Título:			
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA PARA ADMINISTRACIÓN BUCAL DE AGOMELATINA			
Las casillas identificadas con 85, 86, 87 sólo aplican para PCT			
(85) Fecha límite inicio fase Nacional:		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha:	
Fecha de presentación de la solicitud:		No. Publicación:	
No. De Presentación:			
Resumen reivindicación (es):			
La invención tiene por objeto una composición farmacéutica bucal sólida que contiene agomelatina destinada a una acción sistémica.			

[Handwritten signature]
26

ANEXO No. 4

INFORMACION DE LOS INVENTORES

COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACION BUCAL DE
AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

Los inventores son los siguientes:

Inventor / Cedente	Domicilio
François THARRAULT	13 rue des Pruniers 45000 ORELANS - FRANCIA
Cécile POIRIER	138 rue du Faubourg St Jean 45000 ORLEANS - FRANCIA
Gilles FONKNECHTEN	La Ferme du Petit Chene Route de la Californie 45240 LIGNY LE RIBAUT - FRANCIA
Jean-Manuel PEAN	2 bis rue Adolphe Crespín 45000 ORLEANS - FRANCIA

27

ANEXO No. 5

CONTRATO DE CESION Y SU TRADUCCION

COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACION BUCAL DE
AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

27

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between
1/ François THARRAULT 2/ Cécile POIRIER 3/ Gilles FONKNECHTEN 4/ Jean-Manuel PEAN
 domiciled for these purposes in France on the one hand and on the other hand, LES
LABORATOIRES SERVIER, domiciled for these purposes in France, duly represented by
Christine BRUNEL in the following terms and conditions:

PREAMBLE

1. **François THARRAULT - Cécile POIRIER - Gilles FONKNECHTEN - Jean-Manuel PEAN**
authors of the patent

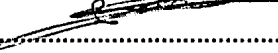
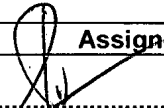
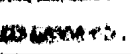
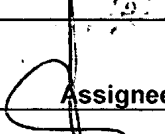
**“SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION
 FOR BUCCAL ADMINISTRATION OF AGOMELATINE”**

2. **François THARRAULT - Cécile POIRIER - Gilles FONKNECHTEN - Jean-Manuel PEAN** have
 decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
3. LES LABORATOIRES SERVIER, wishes to acquire the rights for the economic exploitation of
 the design referred to in clause 1).

AGREEMENTS

1. **François THARRAULT - Cécile POIRIER - Gilles FONKNECHTEN - Jean-Manuel PEAN** assign in
 favor of LES LABORATOIRES SERVIER, without reserve and limitation whatsoever, all their
 rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble.
2. The assignment is made on gratuitous basis.
3. Both parties agree that ESTRATEGIA JURIDICA can file the application for registration of the
 patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Superintendencia de Industria y
 Comercio de Colombia.

In witness whereof, this document is executed at Servier, On June 27, 2012.

Assignor	Assignor
1/  François THARRAULT 45000 ORLEANS - FRANCE	3/  Gilles FONKNECHTEN 45240 LIGNY LE RIBAUT - FRANCE
Assignor	Assignor
2/  Cécile POIRIER 45000 ORLEANS - FRANCE	4/  Jean-Manuel PEAN 45000 ORLEANS - FRANCE
Assignor	Assignee
 Christine BRUNEL	1.  Christine BRUNEL proxy for LES LABORATOIRES SERVIER

CERTIFICATION DE SIGNATURE

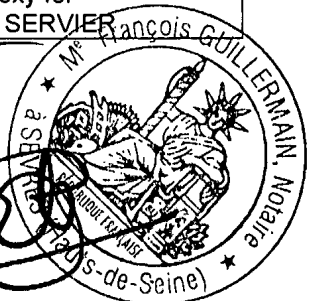
M^e François GUILLERMAIN
 Notaire à SIVRY (92)

certifie UNIQUEMENT que la
 signature apposée ci-contre est
 celle de M. Brund

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 : 27/06/12

THARRAULT POIRIER
 PEAN FONKNECHTEN



2

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française Colombie

Le présent acte public

2. a été signé par M. Thomas BUILEBON

3. agissant en qualité de notaire

4. est revêtu du ~~seul~~ timbre de Not. Et. de A
STUR ES

Attesté

5. à **VERSAILLES**

6. le 3 JUIL 2012

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

8. sous le n° 12 805

9. scellé :

10. Signature :

Amélie CLADIÈRE
Substitut Général



L'apostille confirme ~~seulement~~ l'authenticité de la signature, de ~~son~~ ~~nombre~~ sur le document. Elle ne ~~confir~~me pas que le contenu du document est exact ou que la République française approuve son contenu.

Extrait Kbis



IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 11 Juin 2012

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 :	50 Rue Carnot 92284 Suresnes Cedex
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 BAZZET 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 MAILLÈRE 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 SOCIÉTÉS

Extrait au 11 Juin 2012

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 ASSOCIÉS 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 :

50 Rue Carnot 92284 Suresnes Cedex

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



30

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Extrait au 11 Juin 2012

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

Greffé de ORLEANS (4502)

Etablissement Secondaire

Extrait délivré à NANTERRE, le 11 juin 2012 sur 3 page(s)

Le Greffier,



Fin de l'extrait

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
Le présent acte public

2. a été signé par NANT

3. approuvé en qualité de GREFFIER

4. est revêtu du sceau du Tribunal de Commerce de Nanterre

Attesté

5. à VERSAILLES

6. le 6 JUL. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles
Amélie CLADÈRE
Substitut Général

8. sous le n° 13107

10. S. 13107



11/06/2012 10:36:59
Elle ne signifie pas que le contenu du document est
approuvé par la République française.

30

CESION DE DERECHOS

Testifico por medio de la presente el Acuerdo de Cesión de Derechos suscrito por y entre **1/François THARRAULT - 2/Cécile POIRIER - 3/Gilles FONKNECHTEN – 4/Jean-Manuel PEAN** domiciliados para estos efectos en Francia, por un lado, y por la otra parte, LES LABORATOIRES SERVIER, domiciliada para estos efectos en Francia, debidamente representada por la señora Christine BRUNEL, bajo los siguientes términos y condiciones:

PREAMBULO

1. **1/François THARRAULT - 2/Cécile POIRIER - 3/Gilles FONKNECHTEN – 4/Jean-Manuel PEAN** son los autores de la patente:

“COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACION BUCAL DE AGOMELATINA”

2. **1/François THARRAULT - 2/Cécile POIRIER - 3/Gilles FONKNECHTEN – 4/Jean-Manuel PEAN** han decidido ceder todos sus derechos sobre la patente previamente mencionada en la anterior clausula.
3. **LES LABORATOIRES SERVIER**. desea adquirir la explotación de los derechos económicos sobre la patente referida en la Clausula 1.

ACUERDOS

1. **1/François THARRAULT - 2/Cécile POIRIER - 3/Gilles FONKNECHTEN – 4/Jean-Manuel PEAN** ceden a favor de **LES LABORATOIRES SERVIER** sin reserva ni limitación alguna, todos los derechos sobre la patente referida en la Clausula 1 del Preámbulo.
2. La cesión se hace de forma gratuita.
3. Ambas partes acuerdan que **ESTRATEGIA JURIDICA** está facultada para presentar la solicitud de patente relacionada en la Clausula 1 del Preámbulo, ante la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

Este documento se otorga en Suresnes el 27 de Junio de 2012.

CEDENTE		CEDENTE	
1.	François THARRAULT 45000 ORLEANS - FRANCIA	3.	Gilles FONKNECHTEN 45000 ORLEANS – FRANCIA
CEDENTE		CEDENTE	
2.	Cécile POIRIER 45000 ORLEANS - FRANCIA	4.	Jean-Manuel PEAN 45000 ORLEANS – FRANCIA
		CESIONARIO	
		1.	Christine BRUNEL en representación de LES LABORATOIRES SERVIER

ANEXO No. 6

**COMPROBANTES DE PAGO DE TASA OFICIAL POR SOLICITUD DE
PATENTE + PRIORIDAD + 10 REIVINDICACIONES ADICIONALES**

COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA PARA ADMINISTRACION BUCAL DE
AGOMELATINA

LES LABORATOIRES SERVIER

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0081120
		Bogotá D.C., Agosto 08 de 2012 - 14:43:26

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	452005750	08/08/2012	1.060.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-133083- -00000-0000
Fecha: 2012-08-08 14:55:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35

369

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0081121			
		Bogotá D.C., Agosto 08 de 2012 - 14:43:26			
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	452005750	08/08/2012	1.060.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-01	SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	170.000.00	170.000.00
					\$170.000.00
=====					
SON: **CIENTO SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-133083- -00000-0000 Fecha: 2012-08-08 14:55:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 35					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mal: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Agosto 8 de 2012 - 14:43:28					

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0081122
		Bogotá D.C., Agosto 08 de 2012 - 14:43:26

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	452005750	08/08/2012	1.060.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	300.000.00
				\$300.000.00
=====				

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-133083- -00000-0000
Fecha: 2012-08-08 14:55:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 35



No. 12-133083- -00000-0000

Fecha: 2012-08-08 14:55:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Follos: 35

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO

- ☐ 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 ☐