



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-19920

54. TÍTULO

FORMA CRISTALINA GAMMA-d DEL CLORHITRATO
DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, Y LAS
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 3 1

71. SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

12, Place de la Défense. 92415 COURBEVOIE Cédex, France

74. APODERADO

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIASUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 06019320 00000000 Folios: 70
Fecha (MM): 2006-02-28 17:21:57
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONESFORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad

SOLICITANTE (71)	Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER Dirección: 12, Place de la Défense. 92415 COURBEVOIE Cédex, France Teléfono: 01.55.72.60.00 Fax: 01.55.72.72.13 E-Mail: Domicilio: 92415 COURBEVOIE Cédex, France	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO Dirección: Carrera 11 No. 84 - 42 (interior 9) Bogotá, D.C. Teléfono: 2369561 - 5300936 Fax: 5300958 E-Mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>79/875.870</u> TP <u>124053 C.S. de J</u>
INVENTOR(ES) (72)	Nombre: (1) Stéphane HORVATH (2) Marie-Noëlle AUGUSTE (3) Gérard DAMIEN (1) 35, route d'Orléans. 45380 LA CHAPELLE- SAINT-MESMIN (Francia) Dirección: (2) 3 bis, rue Bleue. 45000 ORLEANS (Francia) (3) 31 bis, avenue du Blénois. 45130 MEUNG - SUR - LOIRE (Francia) Teléfono: Fax: E-Mail: Domicilio:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____

Título (54): FORMA CRISTALINA GAMMA-d DEL CLORHITRATO DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

Clasificación Internacional (51):

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) N° de Solicitud
SI ☒ NO ☐	FRANCIA	28 de febrero de 2005	75 INPI PARIS 26.bis SP 0501990

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

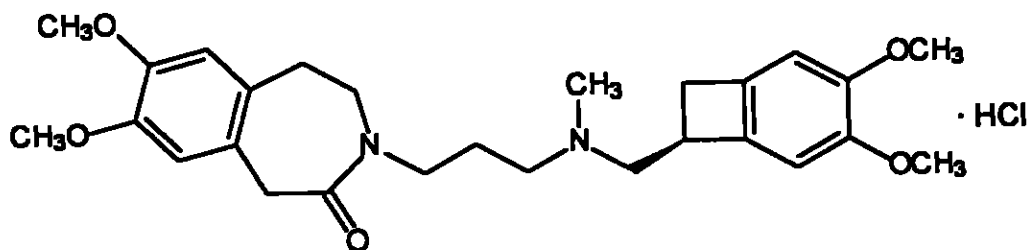
6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

Comprobante de Pago No.:

Fecha

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 y 6x6 cm.
- ☒ Resumen y extracto para publicación.



NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA:


C.C. 79'875.670 Bogotá TP. 124953

Resumen

La presente invención se refiere a la forma cristalina γ d del clorhidrato de ivabradina, caracterizada por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2θ , expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de superficie de línea (expresada en punto x grado), de anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å).

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina γ d del clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y 2-etoxietanol, una mezcla de clorhidrato de ivabradina, 2-etoxietanol y agua, o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, etanol y agua hasta disolución completa, a continuación se enfría hasta cristalización completa, y se recoge el producto por filtración y se deshidratan.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina γ d del clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se pueden citar más particularmente aquellas que convienen para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables y suspensiones bebibles.

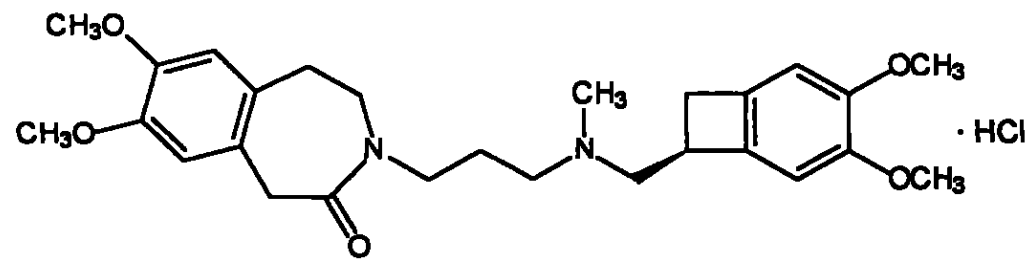
3

Una o más reivindicaciones.

A

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina γ del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



5

(I)

10

caracterizada por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2 θ , expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de superficie de línea (expresada en punto x grado), de anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å):

Línea nº	Angulo 2 θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia Inter-reticular (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	26	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,069
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686
14	19,8	570	85	0,1506	4,485

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina yd del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y 2-etoxietanol, una mezcla de clorhidrato de ivabradina, 2-etoxietanol y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, etanol y agua hasta disolución completa, a continuación se enfría progresivamente hasta cristalización completa, se recogen los cristales obtenidos mediante filtración y se deshidratan.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la solución de clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de enfriamiento.
4. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina yd del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

6

5. Utilización de la forma cristalina yd del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes.
- 5 6. Utilización de la forma cristalina yd del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que
10 comprenden trastornos del ritmo, especialmente supraventriculares y en la insuficiencia cardiaca

✓

**Traducción simple de la primera solicitud,
si se reivindica prioridad.**

8

INPI
INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

16737-F5

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 22 de septiembre 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
28 bis rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cédex 08
Téléfono: 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

F.5 9

Primera solicitud

INPI

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

SOLICITUD DE CONCESIÓN

Página 1 de 2

Entrega del expediente: el 28 de febrero de 2005
En : 75 INPI PARIS 28 bis SP
N° de Registro : 0501990
Fecha de solicitud : 28 de febrero de 2005
Sus referencias para este expediente: 16257-F5

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 gamma-d del clorhidrato de la ivabradina, 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

N° teléfono : 01.55.72.60.00

N° fax : 01.55.72.72.13

Primera solicitud

INPI

**PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD**

**SOLICITUD DE CONCESION
Página 2 de 2**

Entrega del expediente: el 28 de Febrero de 2005
En : 75 INPI PARIS 26 bis SP
Nº de Registro : 0501990

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 :

X 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

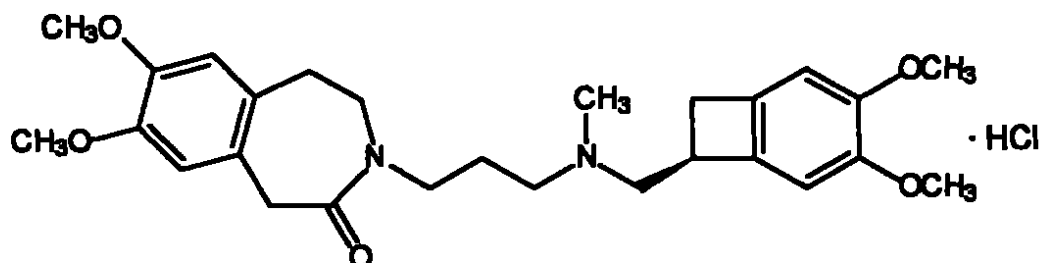
11.- Firma del solicitante o del mandatario:

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

11

**FORMA CRISTALINA GAMMA-d DEL CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

5 La presente invención se refiere a la nueva forma cristalina γ d del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I), a su procedimiento de preparación así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen.



(I)

10

La ivabradina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente propiedades bradicardizantes, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en las distintas patologías que impliquen trastornos del ritmo, especialmente supraventriculares, y en la insuficiencia cardíaca.

20

La preparación y la utilización en terapéutica de ivabradina y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, más particularmente de su clorhidrato, han sido descritas en la patente europea EP 0534 859.

25

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era primordial poder obtenerlo con una muy alta pureza. Era igualmente importante poder sintetizarlo según un procedimiento que fácilmente se pudiera transponer a escala industrial, especialmente bajo una forma que permitiera su rápida filtración y secado. Para terminar, esta forma tenía que ser perfectamente reproducible, fácilmente formulada y suficientemente estable para permitir su

30

12

almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz o porcentaje de oxígeno.

La patente EP 0534 859 describe un procedimiento de síntesis de ivabradina y de su clorhidrato. Sin embargo, este documento no precisa las condiciones de obtención de ivabradina bajo una forma que conste de estas características de manera reproducible.

La solicitante ha encontrado ahora que una sal en particular de ivabradina, su clorhidrato, puede obtenerse bajo una forma cristalina bien definida, y que presenta características interesantes en cuanto a la estabilidad y procesabilidad.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina y del clorhidrato de ivabradina, caracterizada por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2θ , expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de superficie de línea (expresada en punto x grado), de anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å):

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia Inter-reticular (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	26	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,089
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,961
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina yd del clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y 2-etoxietanol, una mezcla de clorhidrato de ivabradina, 2-etoxietanol y agua, o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, etanol y agua, hasta disolución completa, a continuación se enfría hasta cristalización completa y se recogen los cristales obtenidos por filtración y se deshidratan.

- 10 • En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el clorhidrato de ivabradina obtenido mediante cualquier procedimiento, por ejemplo el clorhidrato de ivabradina obtenido por el procedimiento de preparación descrito en la patente EP 0534 859.
- 15 • Preferentemente la solución se siembra durante la etapa de enfriamiento.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina yd del clorhidrato de

14

ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden citar, más particularmente, aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, 5 cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables y suspensiones bebibles.

La posología útil se adapta según la naturaleza y la severidad de la 10 afección, la vía de administración así como la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 1 a 500 mg al día en una o varias tomas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

15 El espectro de difracción X sobre polvo se obtiene bajo las condiciones experimentales siguientes:

- Difractómetro PANalytical X'Pert Pro, detector X'Celerator, cámara con regulación de temperatura,
- 20 - Tensión 45 KV, intensidad 40 mA,
- Montaje $\theta - \theta$,
- Filtro níquel ($K\beta$),
- Ranura de Soller sobre el haz incidente y el haz difractado: 0,04 rad,
- Ranuras de divergencia fija: ángulo $1/8^\circ$,
- 25 - Máscara: 10 mm,
- Ranura antidifusión: $1/4^\circ$
- Modo de medida: continuo de 3° a 30° , con un incremento de $0,017^\circ$,
- Tiempo de medida por paso: 19,7 s,
- Tiempo total: 4 min 32 s,
- 30 - Velocidad de medida: $0,108^\circ/\text{s}$
- Temperatura de medida: ambiente.

EJEMPLO 1: Forma cristalina yd del clorhidrato de ivabradina

35 Se precalientan 40 ml de 2-etoxietanol a 80°C , a continuación se añaden 8,4 g del clorhidrato de ivabradina obtenido según el procedimiento descrito en la patente EP 0534 859, por partes y bajo agitación, y el medio se calienta a

is

80°C hasta disolución completa. Una vez se haya vuelto a temperatura ambiente, la solución se almacena durante 8 días, a continuación se recogen los cristales formados mediante filtración y se aclaran con ciclohexano. El producto así obtenido se deshidrata mediante calentamiento progresivo a una
5 velocidad de 5°C/min hasta una temperatura de 80°C.

Diagrama de difracción X sobre polvo:

10 El perfil de difracción de rayos X de polvo (ángulos de difracción) de la forma γd del clorhidrato de ivabradina viene caracterizado por las líneas significativas que figuran en la tabla siguiente:

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	28	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,089
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,1840	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,666
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia Inter-reticular (Å)
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,183
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

EJEMPLO 2: Composición farmacéutica

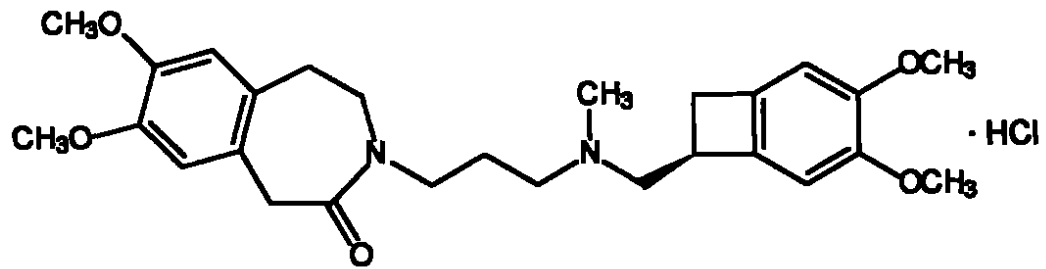
5 Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados a 5 mg de
ivabradina base:

	Compuesto del Ejemplo 1.....	5,39 g
	Almidón de maíz	20 g
10	Sílice coloidal anhidra.....	0,2 g
	Manitol	63,91 g
	PVP	10 g
	Estearato de magnesio	0,5 g

17

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina γd del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



5

(I)

10

caracterizada por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2 θ, expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de superficie de línea (expresada en punto x grado), de anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å):

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	289	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	28	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1408	278	0,2007	7,089
7	13,4	2975	442	0,1508	6,619
8	14,4	825	122	0,1508	6,134
9	15,6	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686
14	19,8	570	85	0,1508	4,485

Línea n°	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1508	3,591
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina yd del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y 2-etoxietanol, una mezcla de clorhidrato de ivabradina, 2-etoxietanol y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, etanol y agua hasta disolución completa, a continuación se enfría progresivamente hasta cristalización completa, se recogen los cristales obtenidos mediante filtración y se deshidratan.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la solución de clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de enfriamiento.
4. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina yd del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.



5. Utilización de la forma cristalina y del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes.
- 5 6. Utilización de la forma cristalina y del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como angina de pecho, infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que
- 10 comprenden trastornos del ritmo, especialmente supraventriculares y en la insuficiencia cardíaca

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: 16257-F5
N° de registro nacional: 0501890
Título de la invención:

Forma cristalina gamma-d del clorhidrato de la Ivabradina, 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 :

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

Apellido: AUGUSTE
Nombre: Marie-Noëlle
Dirección : Calle : 3 bis, rue Bleue
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

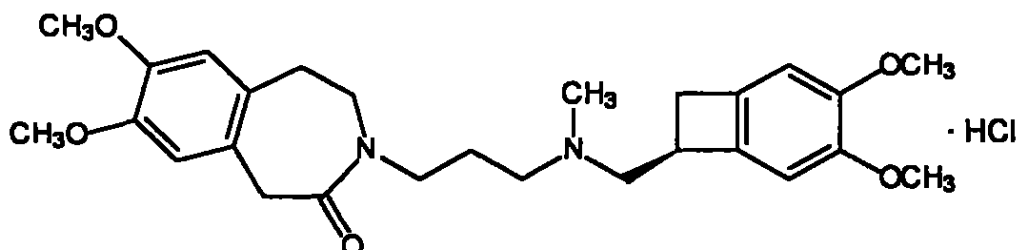
Fecha y firma del solicitante
o del mandatario (nombre y cargo del firmante)
el 28 de febrero de 2005
(firma)
Cathy GUIDICELLI, Ingeniero de Patentes

Descripción de la invención.

22

**FORMA CRISTALINA GAMMA-d DEL CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

5 La presente invención se refiere a la nueva forma cristalina γ d del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I), a su procedimiento de preparación así como a las composiciones farmacéuticas que la contienen.



(I)

10

La ivabradina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, tienen propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes, especialmente propiedades bradicardizantes, que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en las distintas patologías que impliquen trastornos del ritmo, especialmente supraventriculares, y en la insuficiencia cardiaca.

20

La preparación y la utilización en terapéutica de ivabradina y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, más particularmente de su clorhidrato, han sido descritas en la patente europea EP 0534 859.

25

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era primordial poder obtenerlo con una muy alta pureza. Era igualmente importante poder sintetizarlo según un procedimiento que fácilmente se pudiera transponer a escala industrial, especialmente bajo una forma que permitiera su rápida filtración y secado. Para terminar, esta forma tenía que ser perfectamente reproducible, fácilmente formulada y suficientemente estable para permitir su

30

almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz o porcentaje de oxígeno.

La patente EP 0534 859 describe un procedimiento de síntesis de ivabradina y de su clorhidrato. Sin embargo, este documento no precisa las condiciones de obtención de ivabradina bajo una forma que conste de estas características de manera reproducible.

La solicitante ha encontrado ahora que una sal en particular de ivabradina, su clorhidrato, puede obtenerse bajo una forma cristalina bien definida, y que presenta características interesantes en cuanto a la estabilidad y procesabilidad.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina del clorhidrato de ivabradina, caracterizada por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en términos de posición de línea (ángulo de Bragg 2θ , expresado en grados), de altura de línea (expresada en puntos), de superficie de línea (expresada en punto x grado), de anchura de línea a media altura ("FWHM", expresada en grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å):

Línea n°	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia Inter-reticular (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	28	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,069
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978

24

25

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2585	635	0,2509	4,241
17	21,8	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina y del clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y 2-etoxietanol, una mezcla de clorhidrato de ivabradina, 2-etoxietanol y agua, o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, etanol y agua, hasta disolución completa, a continuación se enfría hasta cristalización completa y se recogen los cristales obtenidos por filtración y se deshidratan.

- 10 • En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el clorhidrato de ivabradina obtenido mediante cualquier procedimiento, por ejemplo el clorhidrato de ivabradina obtenido por el procedimiento de preparación descrito en la patente EP 0534 859.
- 15 • Preferentemente la solución se siembra durante la etapa de enfriamiento.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina y del clorhidrato de

25

ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden citar, más particularmente, aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables y suspensiones bebibles.

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 1 a 500 mg al día en una o varias tomas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

El espectro de difracción X sobre polvo se obtiene bajo las condiciones experimentales siguientes:

- Difractómetro PANalytical X'Pert Pro, detector X'Celerator, cámara con regulación de temperatura,
- Tensión 45 KV, intensidad 40 mA,
- Montaje $\theta - \theta$,
- Filtro níquel ($K\beta$),
- Ranura de Soller sobre el haz incidente y el haz difractado: 0,04 rad,
- Ranuras de divergencia fija: ángulo $1/8^\circ$,
- Máscara: 10 mm,
- Ranura antidifusión: $1/4^\circ$
- Modo de medida: continuo de 3° a 30° , con un incremento de $0,017^\circ$,
- Tiempo de medida por paso: 19,7 s,
- Tiempo total: 4 min 32 s,
- Velocidad de medida: $0,108^\circ/\text{s}$
- Temperatura de medida: ambiente.

EJEMPLO 1: Forma cristalina yd del clorhidrato de ivabradina

Se precalientan 40 ml de 2-etoxietanol a 80°C , a continuación se añaden 8,4 g del clorhidrato de ivabradina obtenido según el procedimiento descrito en la patente EP 0534 859, por partes y bajo agitación, y el medio se calienta a

26

80°C hasta disolución completa. Una vez se haya vuelto a temperatura ambiente, la solución se almacena durante 8 días, a continuación se recogen los cristales formados mediante filtración y se aclaran con ciclohexano. El producto así obtenido se deshidrata mediante calentamiento progresivo a una velocidad de 5°C/min hasta una temperatura de 80°C.

Diagrama de difracción X sobre polvo:

El perfil de difracción de rayos X de polvo (ángulos de difracción) de la forma ;d del clorhidrato de ivabradina viene caracterizado por las líneas significativas que figuran en la tabla siguiente:

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,833
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	26	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,069
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,1840	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,666
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	178	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia Inter-reticular (Å)
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

EJEMPLO 2: Composición farmacéutica

- 5 Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados a 5 mg de ivabradina base:

	Compuesto del Ejemplo 1.....	5,39 g
	Almidón de maíz	20 g
10	Sílice coloidal anhidra.....	0,2 g
	Manitol	63,91 g
	PVP	10 g
	Estearato de magnesio	0,5 g

28

**Copia certificada de la primera solicitud, si se
reivindica prioridad.**

29



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 22 SEP. 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

SIÈGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75006 PARIS cedex 06
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

01 53 53 85 87

LUN 11h - 17h

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 01 W 241104

REMISE DES PIÈCES DATE 28 FEV 2005 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0501990 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 28 FEV. 2005		11 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction des Brevets 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 16257-F5			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		Cochez l'une des 4 cases suivantes ☒ ☐ ☐ ☐ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) FORME CRISTALLINE GAMMA δ DU CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE, SON PROCÉDE 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° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		LES LABORATOIRES SERVIER _____ _____ _____ 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE FRANÇAISE 01.55.72.80.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13 ☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

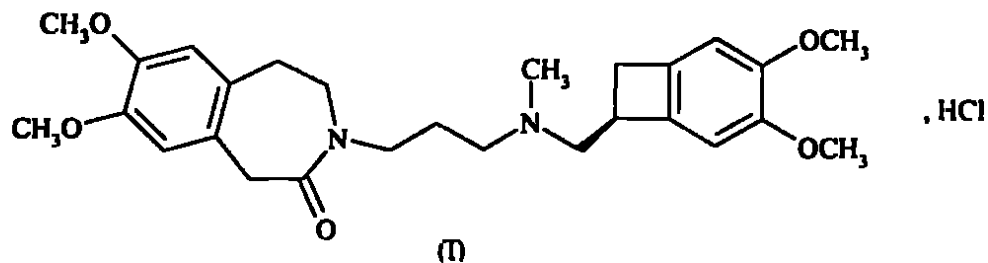
BR2

REMISE DES 28 FEV 2005 DATE LIEU 75 INPI PARIS 28Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0501990 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 241204
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société Nationalité N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		GIUDICELLI Cathy LES LABORATOIRES SERVIER FR 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE 01.55.72.60.00 01.55.72.72.13	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques ☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) ☒ Établissement immédiat ☐ 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 Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences ☐ ☐	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suites», 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 	

Conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'information, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI. Les données à caractère personnel que vous êtes tenu(e) de nous fournir dans ce formulaire sont exclusivement utilisées pour identifier le titulaire de la demande et son éventuel mandataire.

- 1 -

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



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

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

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

37

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

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

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

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	26	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,069
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline γ d du chlorhydrate de l'ivabradine, caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et de 2-éthoxyéthanol, un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, de 2-éthoxyéthanol et d'eau, ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, d'éthanol et d'eau jusqu'à dissolution complète, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète, on recueille les cristaux obtenus par filtration, et on les déshydrate.

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

- La solution peut être avantageusementensemencée pendant l'étape de refroidissement.

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

73

suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables.

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

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

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

40 ml de 2-éthoxyéthanol sont préchauffés à 80°C , puis 8,4 g du chlorhydrate de l'ivabradine obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0534 859 sont ajoutés par portions sous agitation, et le milieu est chauffé à 80°C jusqu'à dissolution complète. Après

retour à température ambiante, la solution est stockée pendant 8 jours, puis les cristaux formés sont recueillis par filtration et rincés par du cyclohexane.

Le produit ainsi obtenu est déshydraté par chauffage progressif à une vitesse de 5°C/ min jusqu'à la température de 80°C.

5 Diagramme de diffraction X sur poudre :

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

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	26	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,069
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

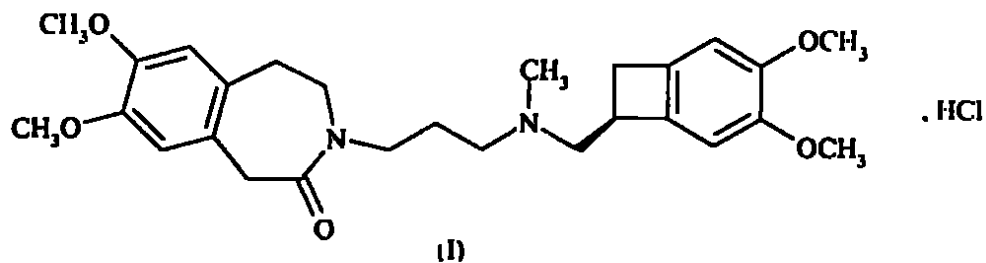
EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

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

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

REVENDECATIONS

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



5 caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés), de hauteur de raie (exprimée en coups), de surface de raie (exprimée en coups x degrés), de largeur des raies à mi-hauteur ("FWHM", exprimée en degrés) et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,3	1077	124	0,1171	20,633
2	6,9	132	70	0,5353	12,787
3	8,4	269	35	0,1338	10,482
4	10,6	322	26	0,0836	8,310
5	11,9	733	97	0,1338	7,414
6	12,5	1406	278	0,2007	7,069
7	13,4	2975	442	0,1506	6,619
8	14,4	825	122	0,1506	6,134
9	15,8	1036	205	0,2007	5,598
10	16,3	540	107	0,2007	5,450
11	16,9	1007	183	0,184	5,233
12	17,8	499	58	0,1171	4,978
13	18,9	1062	140	0,1338	4,686

35

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
14	19,8	570	85	0,1506	4,485
15	20,2	549	63	0,1171	4,399
16	20,9	2565	635	0,2509	4,241
17	21,6	531	105	0,2007	4,104
18	22,3	213	35	0,1673	3,981
19	23,4	278	27	0,1004	3,807
20	24,1	1404	185	0,1338	3,694
21	24,4	1526	176	0,1171	3,650
22	24,8	676	100	0,1506	3,591
23	25,4	702	139	0,2007	3,504
24	26,2	1737	401	0,2342	3,403
25	26,8	258	51	0,2007	3,331
26	27,2	182	24	0,1338	3,282
27	27,9	838	249	0,3011	3,193
28	29,1	152	20	0,1338	3,071

2. Procédé de préparation de la forme cristalline γ d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et de 2-éthoxyéthanol, un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, de 2-éthoxyéthanol et d'eau, ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, d'éthanol et d'eau jusqu'à dissolution complète, puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète, on recueille les cristaux obtenus par filtration et on les déshydrate.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la solution du chlorhydrate de l'ivabradine est ensemencée pendant l'étape de refroidissement.

4. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline γ d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

5. Utilisation de la forme cristalline γ d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles comme bradycardisants.

- 9 -

6. Utilisation de la forme cristalline yd du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.
- 5

36



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

Pour vous Informer : INPI DIRECT

INPI Direct 0 825 83 85 87

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

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

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 0 W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		16257-F5
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		05.11.99
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
FORME CRISTALLINE GAMMA δ DU CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE, SON PROCÉDE 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) :		
1	Nom	HORVATH
	Prénoms	Stéphane
Adresse	Rue	35, route d'Orléans
	Code postal et ville	4 5 3 8 0 LA CHAPELLE-SAINT-MESMIN
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	AUGUSTE
	Prénoms	Marie-Noëlle
Adresse	Rue	3 bis, rue Bleue
	Code postal et ville	4 5 0 0 0 ORLEANS
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	DAMIEN
	Prénoms	Gérard
Adresse	Rue	31 bis, avenue du Blénois
	Code postal et ville	4 5 1 3 0 MEUNG-SUR-LOIRE
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
28 février 2005		
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.

Folio 37 en blanc

**Documento de cesión del inventor al solicitante
o a su causante.**

38

ASSIGNMENT OF RIGHTS

Witnesseth hereby, the Assignment of Rights Agreement entered into by and between _____ domiciled for these purposes at _____ on the one hand and on the other hand, _____, domiciled for these purposes at _____, duly represented by _____ in the following terms and conditions:

PREAMBLE

1. Mr. _____ is the author of the patent (description the patent in detail).
2. Mr. _____ have decided to assign all their rights over the patent referred in the above-mentioned clause.
3. _____ wishes to acquire the rights for the economic exploitation of the design referred to in clause 1).

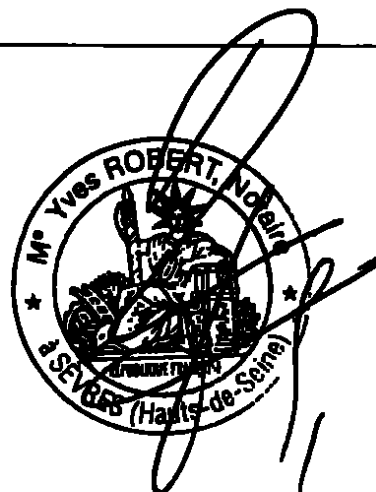
AGREEMENTS

1. Mr. _____ assign in favor of _____, 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 _____ can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Intellectual Property Department of _____.

In witness whereof, this document is executed at Courbevoie, Off January 2005.16, 2006

Assignor	Assignee
1. <u>S. Horvath</u> Mr. Stéphane HORVATH 45380 LA CHAPELLE-SAINT-MESMIN (FR)	1. <u>Odile Ostermann</u> Ms. Odile OSTERMANN
2. <u>M. Noëlle Auguste</u> Ms. Marie-Noëlle AUGUSTE 45000 ORLEANS (FR)	
3. <u>G. Damien</u> Mr. Gérard DAMIEN 45130 MEUNG-SUR-LOIRE (FR)	

Je pose la certification matérielle
des signatures de : Stéphane HORVATH,
Marie-Noëlle AUGUSTE, Gérard DAMIEN,
Odile OSTERMANN, approuvés et classés.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française **CULHOBIE**

Le présent acte public

2. a été signé par **Y. ROBERT**

3. agissant en qualité de **notaire**

4. est revêtu du sceau/timbre de **M. Y. ROBERT**

notaire à SEVRES

5. à **VERSAILLES** ^{Attesté}

6. le **8-FEV-2008**

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

8. sous n° **06/2564**

10. Signature **[Signature]**



La présente attestation ne garantit pas l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre par le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu."

16257-F5

Stéphane HORVATH
(français)

35, route d'Orléans
45380 LA CHAPELLE-SAINT-
MESMIN
FRANCE

Marie-Noëlle AUGUSTE
(français)

3 bis, rue Bleue
45000 ORLEANS
FRANCE

Gérard DAMIEN
(français)

31 bis, avenue du Blénois
45130 MEUNG-SUR-LOIRE
FRANCE

**Certificado de existencia y representación legal cuando el
solicitante sea persona jurídica.**

AI

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

085 480 790 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: MAD
(1988 B 02123)


GERMAN FONSECA CHARARINO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA MR. 8110
DICIEMBRE 12 DE 2003

(Sello) Tribunal de Comercio-Secretaría (número ilegible manuscrito)

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 28 de noviembre de 2005

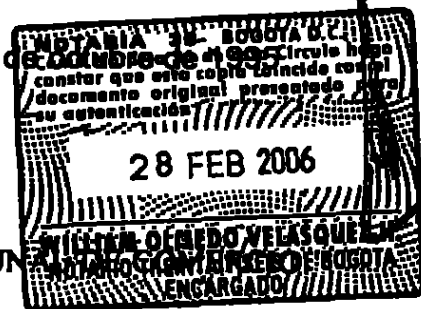
IDENTIFICACIÓN

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

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

Forma jurídica: **sociedad por acciones simplificada**
Con un capital de: **34. 590. 852,00 Euros**
Dirección de la sede: **22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine**
Duración de la sociedad: **Hasta el 30 DE NOVIEMBRE 2047**
Fecha de corte de cuentas: **30 de septiembre**
Constitución-Depósito del acto constitutivo: **En la Secretaría del Tribunal de Comercio de ORLÉANS el 28 de enero de 1949**
Publicación: **LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949**
Transferencia de: **ORLÉANS**
Presentación del acto: **En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el número 25805**
Publicación en la Secretaría de la nueva sede: **Periodico Gazette du Palais del 24 de noviembre de 1995**

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE NANTERRE



42

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

085 480 790 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: MAD
(1988 B 02123)

(Sello) Tribunal de Comercio-Secretaría

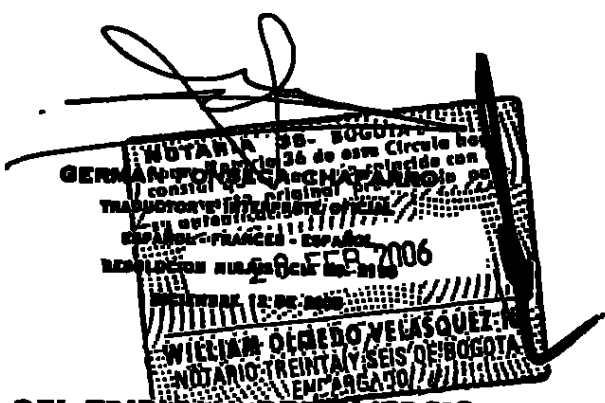
ADMINISTRACIÓN

- Presidente:

SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forma Jurídica sociedad por acciones simplificada
representada por
Señor SERVIER JACQUES
nacido(a) el 09/02/1922 en VATAN 36150
de nacionalidad Francesa
- DE DOMICILIO: 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200
NEUILLY SUR SEINE
- Vicepresidente

Señor LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI
Nacido(a) el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
de domicilio 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly
- Vicepresidente

Señora BANZET MARIE-NOELLE
Nacido(a) el 20/12/1951 en COURBEVOIE 92400
de nacionalidad Francesa
de domicilio 9 Rue Freville Le Vingt 92310 Sevres



EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

43

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

085 480 790 R.C.S NANTERRE
Nuestras referencias: MAD
(1988 B 02123)

(Sello)Tribunal de Comercio-Secretaría


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA 98. 2150
DICIEMBRE 12 DE 2004

Extracto Kbis

INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 28 de noviembre de 2005

Farmacéuta responsable: Señor LE RIDANT ALAIN
*Nacido(a) el 31/10/1935 en ÉPINAY SUR ORGE 91360
de nacionalidad Francesa
de domicilio 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200
NEUILLY SUR SEINE*

Interventor de cuentas
titular:

Señor DUVERNOIS STÉPHANE
*nacido(a) el 13/07/1953 en PARIS 75
de nacionalidad Francesa
de domicilio 111 Rue Cardinet 75017 Paris*

Interventor de cuentas
suplente:

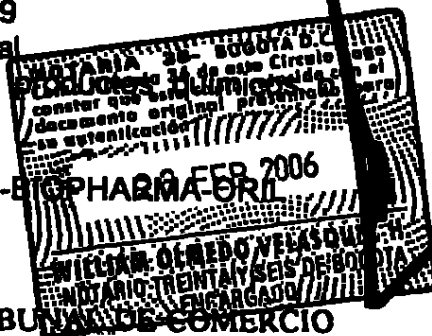
DUVERNOIS ET ASSOCIÉS SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forma jurídica sociedad anónima

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad: Esta sociedad, ya constituida, transfiera su sede de
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
*a partir del 20 de octubre de 1995
antiguo número R.C.S. 00054879*
Origen del fondo: Creación de un negocio comercial
Actividad: Explotación de laboratorios de productos farmacéuticos

Nombre comercial: SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORL

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO



Dirección de la sede principal: 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Inicio de actividades el: 1 de diciembre de 1948
Forma de explotación: Explotación directa

OBSERVACIONES

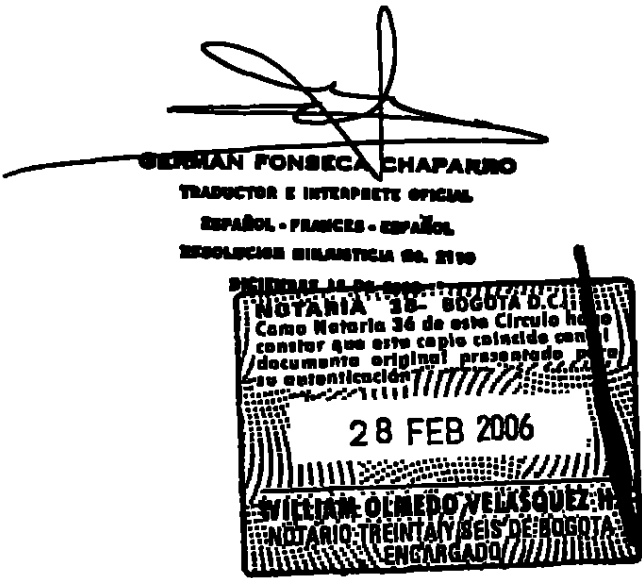
13 de julio de 1996
Número 24322
Fusión con las sociedades: Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 laboratorios Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 542 073 499 y Euthérapie 27.29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 642 020 036 a partir del 29 de marzo de 1996

15 de julio de 1996
Número 24348
18 de agosto de 2000
Número 56121
Sigla: Servier – Ardix – Euthérapie – Biopharma –
Fusión - absorción de la sociedad Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) a partir del: 29-06-2000

15 de octubre de 2001
Número 73636
Fusión absorción de la sociedad Adir y compañía (329 211 650 Rcs Nanterre) a partir del 31 de agosto de 2001

ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DEL SECRETARIADO

Dirección: 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine



EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

45

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

El Secretario

(Firma ilegible)

Fin del Extracto


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA DEL 2000
NOVIEMBRE 12 DE 2000

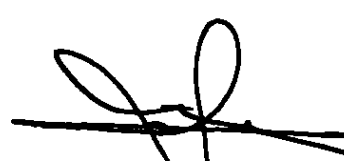

NOTARIA 38- BOGOTÁ D.C.
Como Notaria 38 de este Circuito he
constatado que esta copia coincide con el
documento original presentado para
su autenticación.
28 FEB 2006
WILLIAM OLCIDES VILLASQUEZ
NOTARIO TREINTAYSEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO



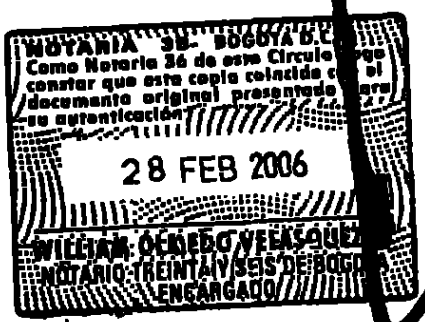
Apostilla en Francés. República Francesa Objeto del extracto Colombia; firmado por no se especifica; actuando en calidad de Secretario, con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre (92); hecho en Versalles el 12 de enero de 2006; por el Procurador General de la Corte de Casación de Versalles bajo el N°614/06; sello el Procurador General de la Corte de Casación de Versalles; firma (ilegible).

Certifico que la anterior es traducción fiel y completa de la Apostilla y sello en referencia, la cual se sella con el sello del traductor Germán Fonseca Chaparro, Resolución Minjusticia No.2110 del 12 de diciembre de 2003. Bogotá, D. C., 20 de febrero de 2006.

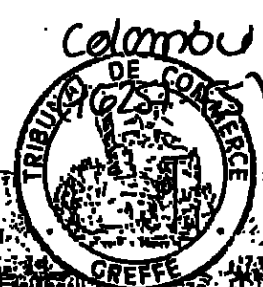

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 FEB 21 P 2:38
Jefe de LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
65151
Germán Fonseca
AUTENTICA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE FRENTE
LAS FIRMAS Y SELLOS


NOTARIA 38- BOGOTÁ D.C.
Como Notaria 36 de este Circuito debe
constar que esta copia coincide con el
documento original presentado para
su autenticación
28 FEB 2006
WILLIAM OMEDO YFEASQUEZ
NOTARIO TREINTAYSEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO



48

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2005

IDENTIFICATION

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

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique : société par actions simplifiée
Au capital de : 34 590.852,00 Euros
Adresse du siège : 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Durée de la société : Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047
Date d'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 Gazette du palais du 24 Octobre 1995

ADMINISTRATION

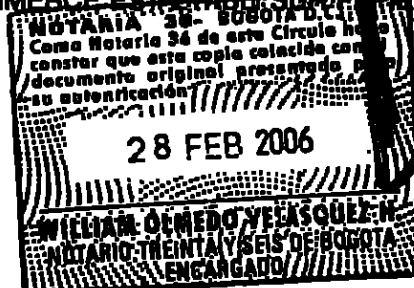
Président
SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex
Forme juridique société par actions simplifiée
représentée par
Monsieur SERVIER JACQUES
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36150
de nationalité Française
- DEMEURANT : 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE

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

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

Page 1

L'ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST ÉTABLI SUR PLI TRAMÉ



44



49

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2005

Pharmacien responsable

Monsieur LE RIDANT ALAIN
né(e) le 30/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
de nationalité Française
demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly Sur Seine

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 :

Cette société, déjà constituée, transfère son siège de
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
à compter du 20 Octobre 1995
ancien numéro R.C.S. 000054B79

Origine du fonds :

Activité :

Création d'un fonds de commerce
Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou
pharmaceutiques

Nom commercial :

Adresse de l'établissement principal :

Commencement d'activité le :

Mode d'exploitation :

SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
01 Décembre 1948
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

15 Juillet 1996 , numéro 24348

Sigle : Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

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-

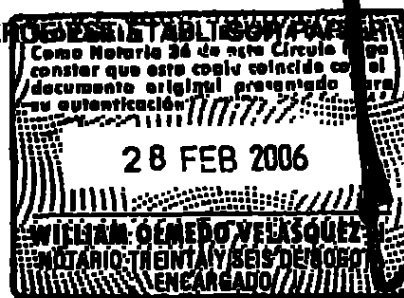
ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse :

192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

Page 2

L'ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE





Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2005

Nom commercial

SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Activité

Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques

Commencement d'activité le

29 Juin 2000

Origine du fonds de commerce

Fonds de commerce acquis par apport

Précédent exploitant

ORIL

n° identification B582080172

Declaration de créances

Au greffe de NANTERRE

Mode d'exploitation

Exploitation directe

Adresse

12 Place De La Defense 92400 Courbevoie

Nom commercial

SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Activité

EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES

Commencement d'activité le

17 Mai 2002

Origine du fonds de commerce

Création d'un fonds de commerce

Mode d'exploitation

Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de ORLEANS (4502)

Numéro de gestion 1996 B 00646

Etablissement Secondaire

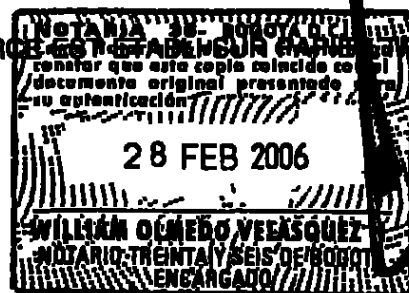
Extrait délivré à NANTERRE, le 29 novembre 2005 sur 3 page(s)

Le Greffier,

Fin de l'extrait

Page 3

L'ORIGINAL DÉLIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE



Poder

57

REPÚBLICA DE COLOMBIA

36

NOTARIA

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

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

Calle 85 No. 10 - 74

www.notaria36.net E-mail: notaria36@gmail.com

TERCERA COPIA

DE LA ESCRITURA NUMERO 2 4 5 7

DE FECHA 25 DE OCTUBRE DE 2005

A C T O O C O N T R A T O

SUSTITUCION DE PODER

OTORGANTES:

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA
JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Ma. del Pilar Moreno de Alvarado
NOTARIA

AA 22484098



ESCRITURA PUBLICA No.

DOS MIL CUATROCIENTOS CINCUENTA Y SIETE

FECHA: (10) DIEZ DE OCTUBRE

DE DOS MIL CINCO (2005).

ACTO: SUSTITUCIÓN DE PODER.

OTORGANTES

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA

A FAVOR DE

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO.

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los **D I E Z** (10) días del mes de **O C T U B R E** del año dos mil cinco (2005), ante mí **WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ HERNANDEZ** (E)/

NOTARIO TREINTA Y SEIS (36) DEL

CIRCULO DE BOGOTA D.C.

COMPARECIO CON MINUTA EN DISKETTE:

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA, varón, colombiano, mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 10'135.259 expedida en Bogotá, portador de la tarjeta profesional n° 82082 del C. S. de la J., apoderado de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER** según poder protocolizado por escritura número 1828 del 2 de marzo de 2005, otorgada en la Notaria Diecinueve (19) del Círculo de Bogotá, D.C., quien manifestó:

PRIMERO: Que por medio del presente escrito **SUSTITUYE** el poder conferido a él y en su lugar se lo confiero a: **JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**, identificado con la cédula de ciudadanía número 79'875.670 expedida en Bogotá, portador de la tarjeta profesional n° 124.953 del C. S. de la J como apoderado en todos los asuntos con las mismas facultades con las que el poder fue otorgado en mi nombre.

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA

oct 14/05
página
10

SECRETARÍA PROTOCOLIZADA

GA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN

LEIDO el presente instrumento por los comparecientes lo aprueban y firman junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza, en las hojas de papel notarial, números: AA 22484096, Enmendado " (10) DIEZ DE OCTUBRE " WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ HERNANDEZ " si vale, Entre líneas (E). "si vale.

DERECHOS :

\$. . . , 35.060

RESOLUCIÓN No. 6810/04

SUPERINT. DE NOT. Y REG. :

\$ 2.925,00

FONDO NAL. DEL NOT

\$ 2.925,00

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA

C.C. 10 135 759 *PRECISA*

TEL 2574621

WILLIAM

O

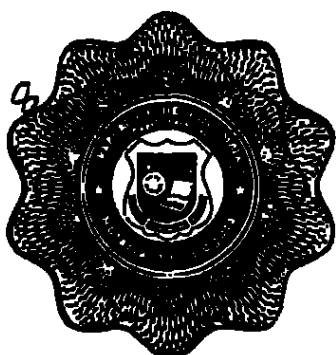
HERNANDEZ

NOTARIA(0) TREINTA Y SEIS (36) (E).

DEL CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTA D.C.

Alcance

adquisición/venta o hipoteca/cesión/institución poder



NOTARIA 19 DE BOGOTÁ, D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA

Escritura: 1828.-----

MIL OCHOCIENTOS VEINTIOCHO.-----

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

1 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

NOTARIA 19 DE BOGOTÁ, D.C.
Escritura: 1828
MIL OCHOCIENTOS VEINTIOCHO

NOTARIA 19 DE BOGOTÁ, D.C.
Escritura: 1828
MIL OCHOCIENTOS VEINTIOCHO

25

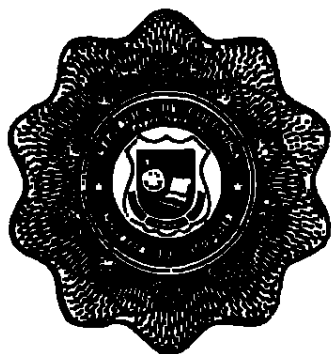
ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía 10'135.259 de Pereira, quien declaró:-----

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



reemplazará y sustituirá el Poder firmado el veintinueve (29) de enero de dos mil dos (2002), el cual ha quedado **2457** 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.

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. _____

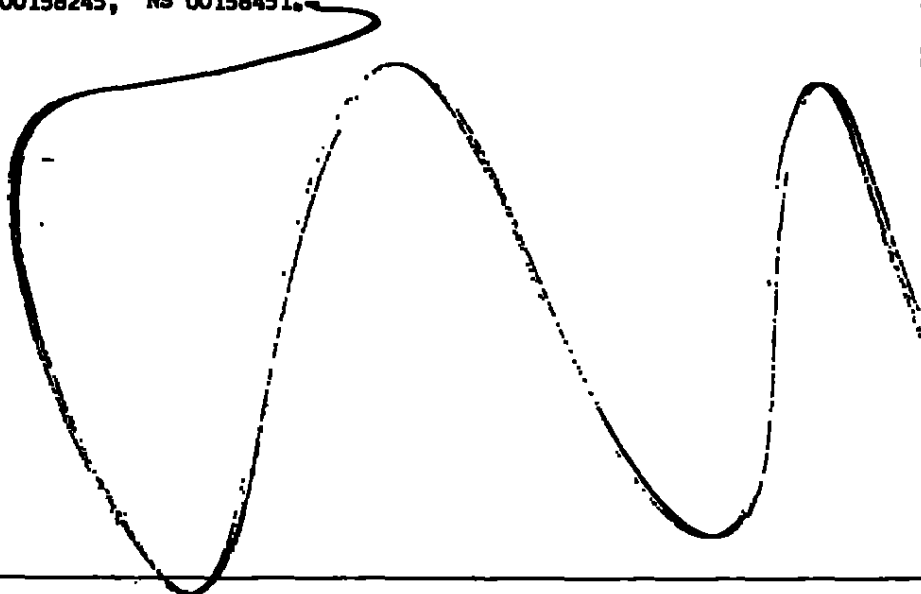
5.- Sólo solicitará correcciones, aclaraciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. _____

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.



NOTARIA 19 DE BOGOTA

Herberto Salameza F. - Notario

NIT. 479.402 - 7

Código Super Notariado: 1100100019

CLLE. 63 No 10 - BS Pbx. 543 0742 FAX: 543 0741

Fecha : 02 de MARZO de 2005 FACTURA DE VENTA N° 004633

Bogotá MARZO 02 de 2005 ESCRITURA No. 01828

Contratante(s) : PALACIO CORREA GUSTAVO ADOLFO

Nit. 10,135,239
Nit. -

Acto o contrato : PROTOCOLIZACION

Número de Turno : 01264-2005 Observaciones :

LIQUIDACION

DEBERECOS NOTARIALES

Cuanto(s) 33.040

NOTARIALES Resol 6810/2004..... 0 33.040

DERECHOS DE ESCRITURACION

Hojas de la matriz 3 8 4,920

1 Copia(s) de 7 hojas 8 11,480

Simple(s) de hojas 8

Fotocopias 0

Autenticaciones 0

DERECHOS DE ESCRITURACION 0 16.400

TOTAL DEBERECOS NOTARIALES Y ESCRITURACION..... 0 49.440

RECAUDOS E IMPUESTOS

IVA 8 8,234

Superintendencia de Notariado y Registro . 8 2,923

Cuenta Especial para el Notariado 8 2,923

TOTAL RECAUDOS E IMPUESTOS 0 14.080

TOTAL A PAGAR ESCRITURA 0 63.520

TOTAL VALOR ASIGNADO 0

SALDO POR COBRAR CDB. 00113 VERNOT HERNANDEZ CLAUDETTE 63.520

Esta factura se anula 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

Elaborada

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

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**

2457

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 CÍRCULO 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 **I.E.S 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 Garner 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. 51'22517 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

NOTARIO NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
Cédula de Ciudadanía No. 10'135.259
Pereira

58

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 quedó 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 Notaria no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y en los casos previstos por la Ley.

Instrumento elaborado en papel notarial números:

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française

2. Le présent acte public

3. a été signé par *[Signature]*

4. agissant en qualité de *[Signature]*

5. est revêtu du sceau de *[Signature]*

ATTESTE

6. à Paris

7. Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. Le *[Signature]*

9. La *[Signature]* signature

10. *[Signature]* DELANERIE

11. *[Signature]*

12. *[Signature]*

13. *[Signature]*

14. *[Signature]*

15. *[Signature]*

16. *[Signature]*

17. *[Signature]*

18. *[Signature]*

19. *[Signature]*

20. *[Signature]*

21. *[Signature]*

22. *[Signature]*

23. *[Signature]*

24. *[Signature]*

25. *[Signature]*

26. *[Signature]*

27. *[Signature]*

28. *[Signature]*

29. *[Signature]*

30. *[Signature]*

31. *[Signature]*

32. *[Signature]*

33. *[Signature]*

34. *[Signature]*

35. *[Signature]*

36. *[Signature]*

37. *[Signature]*

38. *[Signature]*

39. *[Signature]*

40. *[Signature]*

41. *[Signature]*

42. *[Signature]*

43. *[Signature]*

44. *[Signature]*

45. *[Signature]*

46. *[Signature]*

47. *[Signature]*

48. *[Signature]*

49. *[Signature]*

50. *[Signature]*

51. *[Signature]*

52. *[Signature]*

53. *[Signature]*

54. *[Signature]*

55. *[Signature]*

56. *[Signature]*

57. *[Signature]*

58. *[Signature]*

59. *[Signature]*

60. *[Signature]*

61. *[Signature]*

62. *[Signature]*

63. *[Signature]*

64. *[Signature]*

65. *[Signature]*

66. *[Signature]*

67. *[Signature]*

68. *[Signature]*

69. *[Signature]*

70. *[Signature]*

71. *[Signature]*

72. *[Signature]*

73. *[Signature]*

74. *[Signature]*

75. *[Signature]*

76. *[Signature]*

77. *[Signature]*

78. *[Signature]*

79. *[Signature]*

80. *[Signature]*

81. *[Signature]*

82. *[Signature]*

83. *[Signature]*

84. *[Signature]*

85. *[Signature]*

86. *[Signature]*

87. *[Signature]*

88. *[Signature]*

89. *[Signature]*

90. *[Signature]*

91. *[Signature]*

92. *[Signature]*

93. *[Signature]*

94. *[Signature]*

95. *[Signature]*

96. *[Signature]*

97. *[Signature]*

98. *[Signature]*

99. *[Signature]*

100. *[Signature]*

101. *[Signature]*

102. *[Signature]*

103. *[Signature]*

104. *[Signature]*

105. *[Signature]*

106. *[Signature]*

107. *[Signature]*

108. *[Signature]*

109. *[Signature]*

110. *[Signature]*

111. *[Signature]*

112. *[Signature]*

113. *[Signature]*

114. *[Signature]*

115. *[Signature]*

116. *[Signature]*

117. *[Signature]*

118. *[Signature]*

119. *[Signature]*

120. *[Signature]*

121. *[Signature]*

122. *[Signature]*

123. *[Signature]*

124. *[Signature]*

125. *[Signature]*

126. *[Signature]*

127. *[Signature]*

128. *[Signature]*

129. *[Signature]*

130. *[Signature]*

131. *[Signature]*

132. *[Signature]*

133. *[Signature]*

134. *[Signature]*

135. *[Signature]*

136. *[Signature]*

137. *[Signature]*

138. *[Signature]*

139. *[Signature]*

140. *[Signature]*

141. *[Signature]*

142. *[Signature]*

143. *[Signature]*

144. *[Signature]*

145. *[Signature]*

146. *[Signature]*

147. *[Signature]*

148. *[Signature]*

149. *[Signature]*

150. *[Signature]*

151. *[Signature]*

152. *[Signature]*

153. *[Signature]*

154. *[Signature]*

155. *[Signature]*

156. *[Signature]*

157. *[Signature]*

158. *[Signature]*

159. *[Signature]*

160. *[Signature]*

161. *[Signature]*

162. *[Signature]*

163. *[Signature]*

164. *[Signature]*

165. *[Signature]*

166. *[Signature]*

167. *[Signature]*

168. *[Signature]*

169. *[Signature]*

170. *[Signature]*

171. *[Signature]*

172. *[Signature]*

173. *[Signature]*

174. *[Signature]*

175. *[Signature]*

176. *[Signature]*

177. *[Signature]*

178. *[Signature]*

179. *[Signature]*

180. *[Signature]*

181. *[Signature]*

182. *[Signature]*

183. *[Signature]*

184. *[Signature]*

185. *[Signature]*

186. *[Signature]*

187. *[Signature]*

188. *[Signature]*

189. *[Signature]*

190. *[Signature]*

191. *[Signature]*

192. *[Signature]*

193. *[Signature]*

194. *[Signature]*

195. *[Signature]*

196. *[Signature]*

197. *[Signature]*

198. *[Signature]*

199. *[Signature]*

200. *[Signature]*

201. *[Signature]*

202. *[Signature]*

203. *[Signature]*

204. *[Signature]*

205. *[Signature]*

206. *[Signature]*

207. *[Signature]*

208. *[Signature]*

209. *[Signature]*

210. *[Signature]*

211. *[Signature]*

212. *[Signature]*

213. *[Signature]*

214. *[Signature]*

215. *[Signature]*

216. *[Signature]*

217. *[Signature]*

218. *[Signature]*

219. *[Signature]*

220. *[Signature]*

221. *[Signature]*

222. *[Signature]*

223. *[Signature]*

224. *[Signature]*

225. *[Signature]*

226. *[Signature]*

227. *[Signature]*

228. *[Signature]*

229. *[Signature]*

230. *[Signature]*

231. *[Signature]*

232. *[Signature]*

233. *[Signature]*

234. *[Signature]*

235. *[Signature]*

236. *[Signature]*

237. *[Signature]*

238. *[Signature]*

239. *[Signature]*

240. *[Signature]*

241. *[Signature]*

242. *[Signature]*

243. *[Signature]*

244. *[Signature]*

245. *[Signature]*

246. *[Signature]*

247. *[Signature]*

248. *[Signature]*

249. *[Signature]*

250. *[Signature]*

251. *[Signature]*

252. *[Signature]*

253. *[Signature]*

254. *[Signature]*

255. *[Signature]*

256. *[Signature]*

257. *[Signature]*

258. *[Signature]*

259. *[Signature]*

260. *[Signature]*

261. *[Signature]*

262. *[Signature]*

263. *[Signature]*

264. *[Signature]*

265. *[Signature]*

266. *[Signature]*

267. *[Signature]*

268. *[Signature]*

269. *[Signature]*

270. *[Signature]*

271. *[Signature]*

272. *[Signature]*

273. *[Signature]*

274. *[Signature]*

275. *[Signature]*

276. *[Signature]*

277. *[Signature]*

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA.

No. 2724

Paris, 13 de Julio de 2000

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

2457

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;

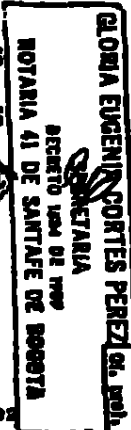
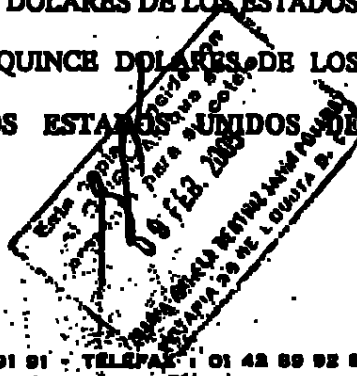
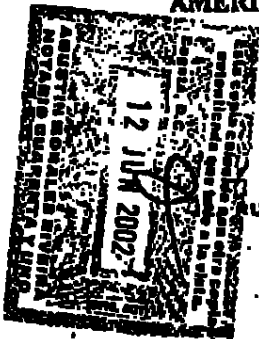
Que la señora Catherine BOUDOT, quien en su carácter Apoderada de la citada compañía suscribe el poder precedente, está facultada expresa y legalmente para hacerlo.

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).



NOTARIA 18.0 M
Alejandro A. Rodríguez G.
Céd. por del. - Dn. 121409

60

EN BLANCO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

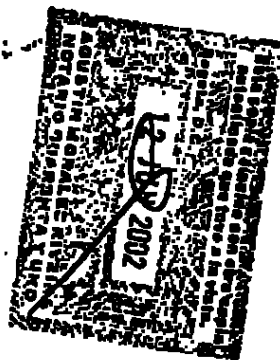
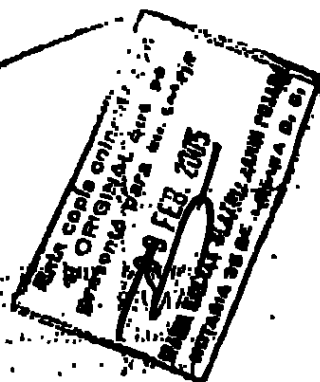
100 RGO 10-A 10/24

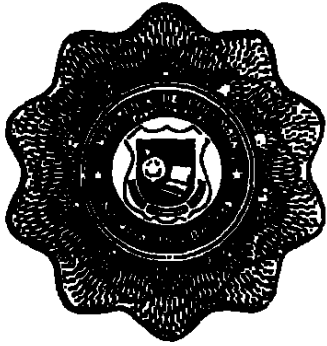
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE EGOTIA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

413093

Reynoldo Jorda
GOYALINIAZAR DE ESTER
DOCUMENTO DE SERVIDOR
LAS FUENTES TECNOLÓGICAS





ESTA HOJA CORRESPONDE A LA
 ESCRITURA: NÚ 10281
 DE FECHA: 02 MAR 2005
 OTORGADA EN LA NOTARIA 19 DE
 BOGOTA, D.C. 2457

ESCRITURACIÓN

RECIBO Yamilé Pineda RADICÓ Leonardo López
 DIGITÓ Lida 40179 VOBO Mr. U. M.
 IDENTIFICÓ Kelvin V. V. V. HUELLA FOTO P.C. Mr. U. M.
 LIQUIDÓ 1 Leonardo LIQUIDÓ 2 Mr. U. M.
 REV. LEGAL Mr. U. M. CERRÓ Leonardo
 ORGANIZÓ Mr. U. M.

GUSTAVO ADOLFO DE JESÚS PALACIO CORREA

C.C. 10.135.259 Palacio

TELEFONO 7369561 - 5300936

DIRECCION CA 11 NO 84-42 int 9

E-MAIL gus.palacio@corporacion.com

ESTADO CIVIL soltero

NOTARIO 19 - BOGOTA

Su escritura por Internet: WWW.NOTARIA19.COM

Lida Molina / 1266-05

五

Notaría 19 - Bogotá

2457

VERIFICACION
Notario A. Rodriguez C.
C.C. 153489

NOTARIA 19 - BOGOTA

ES FIEL Y TERCERA (3) 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

PROTOCOLO 2



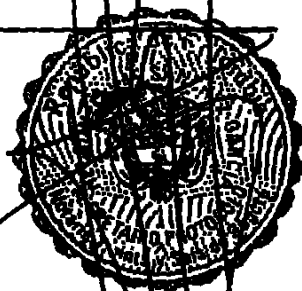
EL CERTIFICADO
C.C. 153489

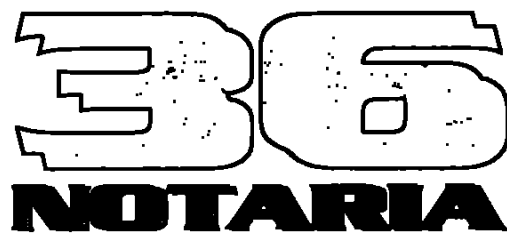


Calle 62 No. 10-84 - PBX: 6401819- 5420742 - Fax: 5430741
Escripción: 5431016 - 5845015 - Cel. 315 2191919 - Conciliaciones: 6401819 - Remates: 3488051
Firma Digital - Certificación Electrónica: 311 2191919 - E-mail: NOTARIA19@NOTARIA19.COM
Su escritura por Internet e Información legal y de interés ciudadano: WWW.LEXCOLOMBIA.COM
E-mail privado Notario: norbertosalamanca@gmail.com

62

Escritura Pública No. 2457 de fecha 10 Octubre 2005
ES FIEL Y Verónica COPIA TOMADA DE SU
ORIGINAL EN Nueva (9) HOJAS CON DESTINO A
Intermedio
EXPEDIDA EN BOGOTÁ 20 FEB. 2006





NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

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

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

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

LAS COPIAS

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

DERECHOS DE BENEFICENCIA Y REGISTRO

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

TIEMPOS LÍMITES

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

QUE OCURRE CON LAS HIPOTECAS Y EL PATRIMONIO DE FAMILIA?

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

OFICINAS DE REGISTRO EN BOGOTÁ

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

Of. Zona Sur:

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

Of. Zona Centro:

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

Of. Zona Norte

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

OFICINAS CÁMARA DE COMERCIO EN BOGOTÁ

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

COMPUINTER PUBLICIDAD TEL 630 22 88

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 16,270
FECHA : FEBRERO 28 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06019380 00000000 Folios: 70
Fecha (HH): 2006-02-28 17:21:57
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50190102	28/02/2006	260,000.
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50190439	24/02/2006	2,112,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

GA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 16,273
FECHA : FEBRERO 28 DE 2006

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicacion : 06019920 60000000 Folios: 70
Fecha (GMD): 2006-02-28 17:21:57
Tramite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50190102	28/02/2006	260,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50190439	24/02/2006	2,112,000.

CONCEPTO

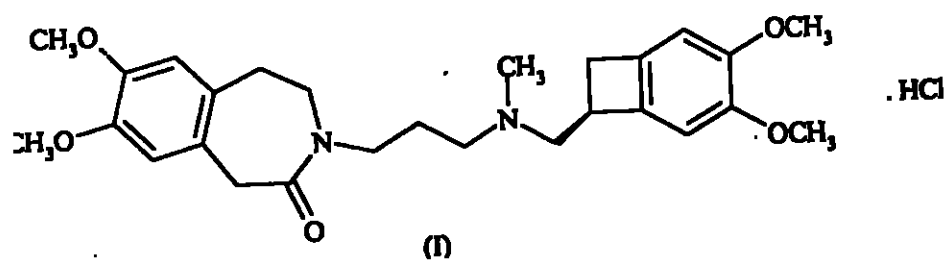
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN MU	130,000.00
		TOTAL :	\$ 130,000.00

SOM: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Folio 68 ~~Forjels~~
6v





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Radicación : 06019320 00000000 Folios: 74 66
Fecha (MM): 2006-02-28 17:21:57
Trámite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (X)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	(X)
-Descripción de la invención.	()	()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	(X)
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ()	()	(X)

DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

72
67

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL
Apoderado(a) y/o Representante de
LES LABORATOIRES SERVIER

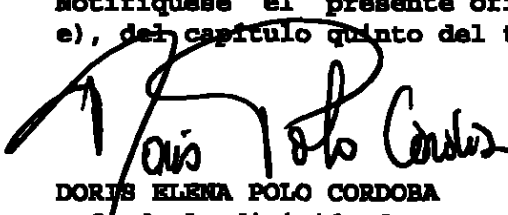
REFERENCIA	Radicación No. 6 19920
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 430
	Oficio No. 5696

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:

1. Se sugiere para próximas actuaciones actualizar el petitorio. Por lo anterior, debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00)
2. Debe allegar copia del documento DEDICAMENTE DILIGENCIADO en el que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el(los) inventor(s) al(los) solicitante(s) o a su(s) causante(s) (art. 26-k, Dec 486/2000). Con la traducción y legalización correspondiente.
3. Para efectos de la publicación en la gaceta se recomienda allegar el extracto diligenciado.

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.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 MAYO 2006
adpai