



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.

06-19926

54 TÍTULO

FORMA CRISTALINA BETA DE CLORHITRATO DE
LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, Y LAS
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K3/51

71 SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

12, Place de la Defense 92415 COURBEVOIE Cédex, France

74 APODERADO

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

22 BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Suplementos y Correcciones
Notificación: 0641925 0000000 Folios: 70
Fecha (GGG) 2006-02-20 17:24:29
Trámite 602 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTE
Dependencia: 2020 DIVERSOS DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

SOLICITANTE (71)	Nombre.	LES LABORATOIRES SERVIER		IDENTIFICACION	
	Dirección	12 Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cédex, France		C.C. ☐	NIT ☐
	Teléfono	01.55.72 60 00	Fax 01 55 72 72 13	C.E. ☐	Otro ☐
	E-Mail			Número _____	
	Dom.cillo	92415 COURBEVOIE Cédex, France			

REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre.	JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO		IDENTIFICACION	
	Dirección	Carrera 11 No 84 - 42 (Interor 9) Bogotá D.C.		C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono	2369561 - 5300936	Fax 5300958	C.E. ☐	Otro ☐
	E-Mail			Número 79'875.070	
				TP 124953 C.S. de J	

INVENTOR(ES) (72)	Nombre	(1) Stéphane HORVATH (2) Marie-Noëlle AUGUSTE (3) Gérard DAMIEN		IDENTIFICACION	
	Dirección	(1) 35, route d'Orléans 45380 LA CHAPELLE SAINT MESMIN (France) (2) 3 bis rue Blaise 45000 ORLÉANS (France) (3) 31 bis, avenue du Blénois 45130 MEUNG - SUR - LOIRE (France)		C.C. ☐	NIT ☐
	Teléfono		Fax.	C.E. ☐	Otro ☐
	E-Mail			Número _____	
	Dom.cillo				

**Título (54) FORMA CRISTALINA BETA DE CLORHIDRATO DE LA IVABRADINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN**

Clasificación Internacional (51)

Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) N.º de Solicitud
	FRANCIA	28 de febrero de 2005	75 INPI PAR'S 26 bis SP 0501985

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los
6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

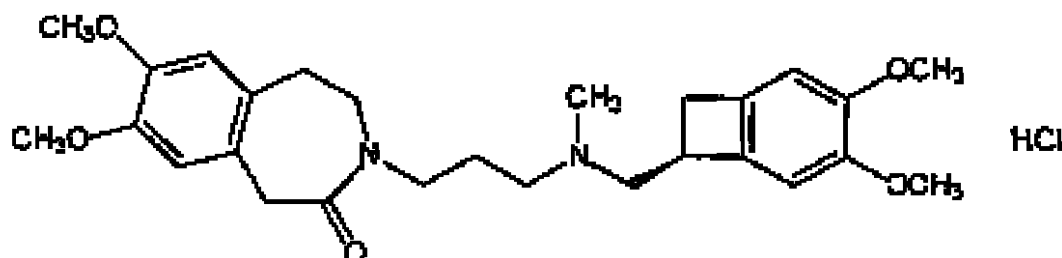
Comprobante de Pago No

Fecha

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de expedición de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de palabras
- ☒ Poderes en firme al pago
- ☒ 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 invento al solicitante de la solicitud
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del certificado de acceso.
- ☐ De ser el caso, dibujos o que acredite la licencia o autorización de uno de los inventores
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 15x12 y 2x8 cm
- ☒ Resumen y extracto para publicación



(I)

NOMBRE JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA

Juan Manuel Serrano Castillo

C.C. 79 876 070 Bogotá

TP 124653

30

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

16257-F2
9

INPI
INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD
CERTIFICADO DE ADICIÓN

COPIA OFICIAL

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

Hecho en París a 22 de septiembre de 2005

Pto del Director General del Instituto
nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de Patentes
(firma)
Martine PLANCHÉ

INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Establecimiento público nacional

SEDE
26 bis r.a de Saint Patricebourg
75000 PARIS cedex 08
Téléfono: 33.1 53.64.53.04
Fax: 33 1 53 64 48.23
www.inpi.fr
creado por la ley nº 51-444 dtº 18 de abril de 1951

A
F2

5

Primera solicitud

INPI

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

Página 1 de 2

Entrega del expediente el 28 de febrero de 2005
En 75 INPI PARIS 26 bis SP
Nº de Registro 0601925
Fecha de solicitud 28 de febrero de 2005
Sus referencias para este expediente 16257-F2

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
FRANCE

2 - Naturaleza de la solicitud

☒ Solicitud de patente

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

Forma cristalina beta del clorhidrato de la levodopa, 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
FRANCE

Nacionalidad Francesa

Nº teléfono 01 55 72.80 00

Nº fax 01 55 72 72.19

5

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 0501985

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
Nº teléfono	01 55 72 60 00
Nº fax	01 55.72 72.13

7 - Inventores Los inventores son necesariamente personas físicas

Los solicitantes y los inventores son las mismas personas

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

8 - Informe de búsqueda

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

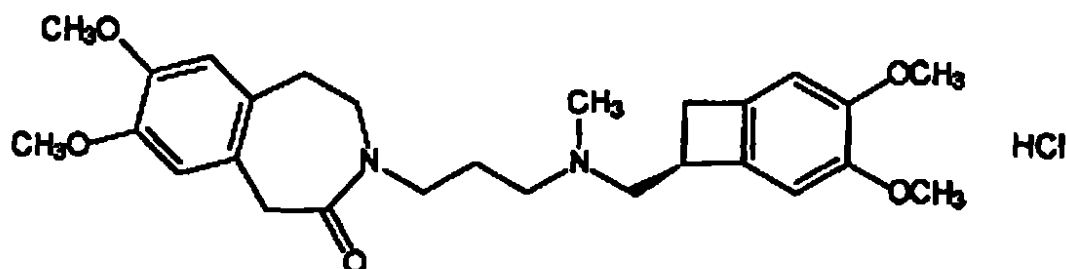
Establecer de inmediato ☒

11 - Firma del solicitante o del mandatario

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

**FORMA CRISTALINA BETA DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN**

5 La presente invención se refiere a la forma cristalina beta 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 los trastornos del ritmo asociados, así como en distintas patologías que impliquen de 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, y 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 β 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	6,8	130	88	0,6691	13 019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0 0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7 236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	928	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0 1338	5,867
12	15,7	531	79	0,1508	5,636

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,885
24	23,7	486	128	0,2678	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	81	0,1171	3,464
28	26,2	458	81	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0636	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, isopropanol y agua hasta disolución completa, y a continuación se enfría hasta cristalización completa y se recogen los cristales formados

- 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

- 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 beta 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.

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.

15

Los ejemplos siguientes ilustran la invención

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

20

- Difractómetro PANalytical X'Pert Pro, detector X'Celerator, cámara con regulación de temperatura,
- Tensión 45 KV, intensidad 40 mA,
- Montaje $\theta - \theta$,
- 25 - Filtro níquel ($K\beta$),
- Ranura de Soller sobre el haz incidente y el difractado $0,04^\circ$,
- Ranuras de divergencia fija ángulo $1/8^\circ$
- Máscara 10 mm,
- Ranura antidifusión $1/4^\circ$
- 30 - 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

35

EJEMPLO 1 Forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina

11

Se precalientan 720 ml de agua purificada a 50°C, a continuación se añaden 250 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 74°C hasta disolución completa. La solución clara obtenida se calienta durante 2 horas más a 74°C y, a continuación, se enfría progresivamente, primero a 40°C y luego a temperatura ambiente. La solución se almacena a continuación a temperatura ambiente durante dos días, y la suspensión sólida se extiende en una fina capa sobre una bandeja de cristalización. El agua excedente se elimina bajo un ligero flujo de nitrógeno.

10

El contenido en agua del producto obtenido, determinado por colorimetría, es del 12,4%, lo que corresponde a un tetrahidrato.

Diagrama de difracción X sobre polvo

15

El perfil de difracción de rayos X del polvo (ángulos de difracción) de la forma beta del clorhidrato de ivabradina se caracteriza mediante 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	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0869	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,897
12	15,7	531	79	0,1508	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824

12

Línea n°	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	466	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	463	40	0,0636	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

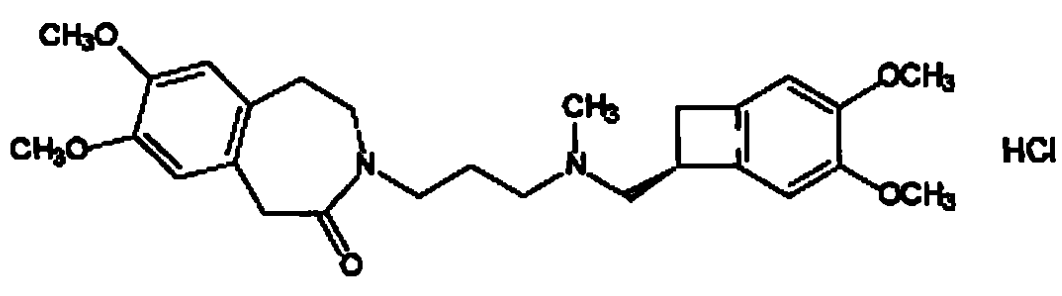
EJEMPLO 2 Composición farmacéutica

- 5 Fórmula de preparación para 1 000 comprimidos dosificados a 5 mg de ravbradina 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

REIVINDICACIONES

1 Forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I)



5

(I)

10

caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, 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 eta, 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	8,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0869	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254

15	18,4	5872	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	298	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0869	4,288
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,8	2458	243	0,1004	4,114
22	22,8	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1487	73	0,0502	3,885
24	23,7	488	128	0,2678	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4608	304	0,0869	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,408
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	708	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,098
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

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

- 6 Utilización de la forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes.
- 5 6. Utilización de la forma cristalina beta 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 la angina de pecho, el 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

INPI
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: 162K7-F2
Nº de registro nacional: 0601985
Título de la invención:

Forma cristalina beta 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
92414 COLOMBEY CÉDEX (FRANCIA)

DESIGNAN COMO INVENTORES

Apellido	HORVATH
Nombre	Stéphane
Dirección Calle	36 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	Gerard
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

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



18

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

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

Fait à Paris, le 22 SEP 2005

Imprimé sous le contrôle de l'Institut national de la propriété industrielle
Cher et Doyen des experts

Marlène PLANCHÉ

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

61400
La Motte de Saint-Hippolyte
78000 PARIS
Téléphone 01 71 71 71 71
Télécopieur 01 71 71 71 71
www.inpi.fr

18



26 bis, rue de Saint Pierrebourg / 92000 Paris Cedex 08

Pour vous adresser : 1710 TEC

01 55 72 72 13

Tél. 17200

Tél. 17200

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle Livre VI

19
N° 11254704

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir soigneusement à l'encre noire

04 50 00 24 11 34

BREVET D'INVENTION DATE 28 FEV 2005 IPU 75 INPI PARIS 2681s SP A DÉPOSER EN BUREAU ATTENDU PAR L'INPI LE 28 FEV 2005 Vos références pour ce dossier (justificatif) : 6257-F2		[1] 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	
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 ☐ Demande de brevet étranger ☐ ou demande de certificat d'utilité étranger ☐ Transformation d'une demande de brevet européen ☐ Demande de brevet étranger ☐	
[3] TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) FORME CRISTAL LINE BETA DU CHLORHYDRATE DE L'YVARRADINE SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT		[4] DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suites»	
[5] DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) 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 (justificatif) _____ Adresse électronique (justificatif) _____		☒ Personne morale ☐ Personne physique LES LABORATOIRES SERVIER 12 place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE FRANÇAISE 01 55 72 72 00 N° de télécopie (justificatif) : 01 55 72 72 13 ☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suites»	

Remplir soigneusement la 2^e page

19



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

REQUÊTE EN DELIVRANCE
page 2/2

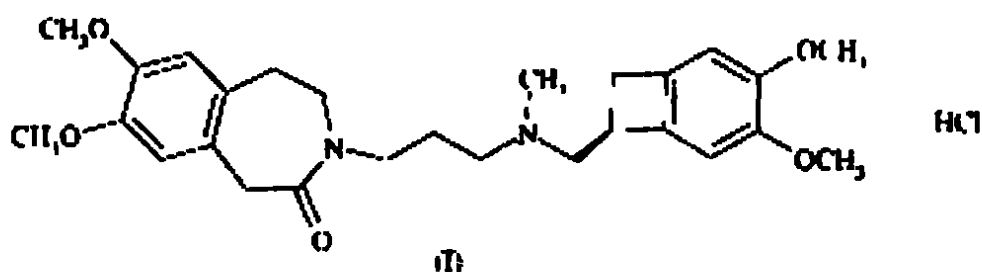
BR2

REQUÊTE EN DELIVRANCE
DATE: 28 FEV 2005
INPI PARIS 2681a SP
0501985

1) MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom Prénom Cabinet ou Société Nationalité N° de pouvoir permanent et/ou de l'acte contractuel Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone (fixe et/ou mobile) N° de télécopie (s'il y a lieu) Adresse électronique (s'il y a lieu)	GIUDICELLI Cathy IFS LABORATOIRES SLR VIER FR 12 place de la Défense 92 4 1 5 COURBEVOIE Cedex FRANCE 01 55 72 60 00 01 55 72 72 17
2) 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)
3) RAPPORT DE RECHERCHE Etablissement national ou établissement étranger	Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) ☒ Oui ☐ Non Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf Notice explicative Rubrique 8)
4) RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	Uniquement pour les personnes physiques ☐ Réduction pour la première fois pour cette invention (jusqu'à 50% au maximum) ☐ Réduction antérieurement à ce dépôt pour cette invention (l'ordre d'une copie de la demande de brevet à l'INPI est requis)
5) SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est le : La déclaration de conformité de la séquence de données sur support papier avec la séquence électronique de données est jointe	☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences ☐ Oui ☐ Non
Si vous avez utilisé l'imprimé «Brevet», indiquez le nombre de pages jointes	
6) SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Cathy GIUDICELLI, Ingénieur Breveté	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI <i>Cathy Giudicelli</i>

Le demandeur ou le mandataire est responsable de la véracité des données fournies. Il est tenu de fournir, sous peine de sanctions, les documents nécessaires à la délivrance du brevet. Le demandeur ou le mandataire est tenu de verser les droits de suite et de maintien en vigueur du brevet. Le demandeur ou le mandataire est tenu de verser les droits de suite et de maintien en vigueur du brevet.

La présente invention concerne la forme cristalline β 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 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 un stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière ou de taux d'oxygène.

2 -

Le brevet EP 10534 859 décrit un procédé de synthèse de l'ivabradine et de son chlorhydrate. Cependant, ce document ne prévoit 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 β du chlorhydrate de l'ivabradine, caractérisée par le diagramme de diffraction λ 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 2θ , 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 2θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	6,8	30	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	77	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508

Réale n°	Angle 2 theta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
18	20,4	396	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2438	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1406	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	41	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1375	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	459	74	0,1673	3,049

L'invention s'étend également à un procédé de préparation de la forme cristalline 6 du chlorhydrate de l'ivabradine caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et d'eau ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine d'isopropanol et d'eau jusqu'à dissolution complète puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète et on recueille les cristaux formés

- 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 avantageusement soumise pendant l'étape de refroidissement

- 4 -

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline β du chlorhydrate de Tivabraline 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 dragés, les comprimés sublinguaux, les pilules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermatiques, 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 réglée 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 $1/3^\circ$,
- Masque 10 mm,
- Fente anti-diffusion $1/4^\circ$,
- Mode de mesure continu de 3° à 30° avec une incrémentation de 0.017°
- Temps de mesure par pas 19,7 s
- Temps total 4 min 32 s
- Vitesse de mesure 0,108 $^\circ/s$
- Température de mesure ambiante

EXEMPLE 1 Forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine

720 ml d'eau purifiée sont préchauffés à 50°C puis 250 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 74°C jusqu'à dissolution complète. La solution limpide
 5 résultante est chauffée 2 h supplémentaires à 74°C, puis refroidie progressivement, d'abord à 40°C, puis à température ambiante. La solution est ensuite stockée à température ambiante pendant 2 jours, puis la suspension solide est étalée en une fine couche sur un plateau de cristallisation. L'eau en excès est chassée sous un léger flux d'azote.

La teneur en eau du produit obtenu déterminée par coulométrie est de 12,4%, ce qui
 10 correspond à un tétrahydrate.

Diagramme de diffraction X sur poudre

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme β 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- réculaire (Å)
1	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,0	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887

- 6 -

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- reticulaire (Å)
12	15,7	531	79	0,1516	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,266
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	493	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

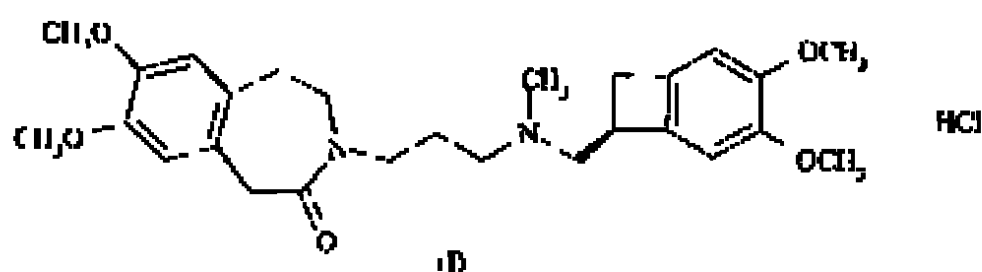
EXEMPLE 2 Composition pharmaceutique

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
Silice colloïdale anhydre	0,2 g
Mannitol	63,91 g
PVP	10 g
Stéarate de magnésium	0,5 g

REVENDICATIONS

1 Forme cristalline β du chlorure de l'ivabradine de formule (I)



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

Raie n°	Angle 2θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	6,8	130	86	0,6641	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,3	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,6	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,647
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1378	5,502

- 3 -

Rang n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hautem (compt)	Surface (compt x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	362	0,1004	4,824
16	18,9	1128	141	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0669	4,286
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	446	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	504	0,0669	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2807	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	218	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,176
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,7	450	74	0,1673	3,049

2 Procédé de préparation de la forme cristalline β du chlorhydrate de l'ivabradine, caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et d'eau d'eau ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine d'isopropanol et d'eau jusqu'à dissolution complète puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète et on recueille les cristaux obtenus.

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

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

- 9 -

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



26 bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08

Pour vous inscrire : 10€ DIRECT

0 825 31 85 87

Télécopie : 33 (0) 1 51 04 57 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle Livre VI



N° 11715763

DESIGNATION 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

N° 11715763

Vos références pour ce dossier (facultatif)		18257 F2
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		65 07985
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères en espaces maximum)		
FORME CRISTALLINE BETA DU CHI ORHYDRATE DE L'AVRADNE, SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT		
LE(S) DEMANDEUR(S)		
LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		
DESIGNÉ(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S)		
1	Nom	HORVATH
	Prénoms	Stéphane
Adresse	Rue	35 route d'Orléans
	Code postal et ville	45 13 80 LA CHAPELLE-SAINT VESMIN
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	ALGUSTE
	Prénoms	Marie-Noëlle
Adresse	Rue	3 bis rue Bleue
	Code postal et ville	45 00 01 Orléans
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	DAMIEN
	Prénoms	Gérard
Adresse	Rue	31 bis, avenue du Blénois
	Code postal et ville	45 13 01 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 données recueillies à ce formulaire. Elle garantit le droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Resumen

La presente invención se refiere a la forma cristalina β 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 beta del clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, isopropanol y agua hasta disolución completa y a continuación se enfría progresivamente hasta cristalización completa, se recogen los cristales así formados

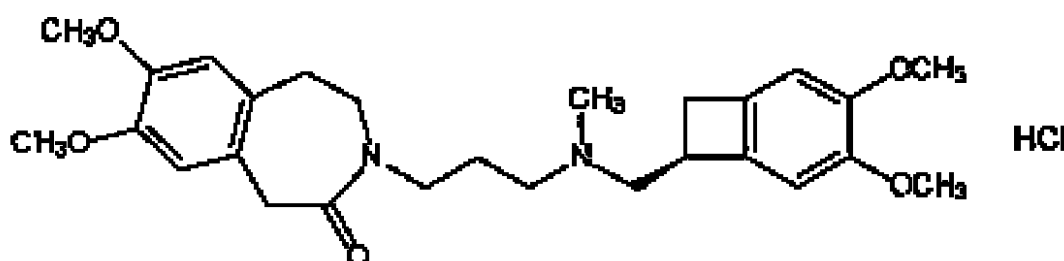
La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina cristalina beta del clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados

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

Descripción de la invención

FORMA CRISTALINA BETA DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN

5 La presente invención se refiere a la forma cristalina beta 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 los trastornos del ritmo asociados, así como en 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, y 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 β 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	6,8	130	86	0,6691	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	8,613
3	9,7	882	58	0,0869	8,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	826	76	0,0836	6,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	78	0,1606	5,636

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0668	4,266
20	21,3	1419	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,937
23	23,0	1407	79	0,0502	3,865
24	23,7	485	128	0,2676	3,751
25	23,9	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4606	304	0,0668	3,513
27	26,7	791	81	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,218
32	28,1	483	40	0,0838	3,178
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparación de la forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, iscoropanol y agua hasta disolución completa, y a continuación se enfría hasta cristalización completa y se recogen los cristales formados.

- 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 858

10

- 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 beta 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, capsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles, dermicos, 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 β),
- Ranura de Soller sobre el haz incidente y el difractado 0,04 rad,
- Ranuras de divergencia fija ángulo 1/8°,
- Máscara 10 mm,
- Ranura antidifusión 1/4°
- Modo de medida continuo de 3° a 30°, con un incremento de 0,017°
- Tiempo de medida por paso: 19,7 s,
- Tiempo total 4 min 32 s
- Velocidad de medir 0,108°/s
- Temperatura de medida ambiente

EJEMPLO 1 Forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina

Se precalientan 720 ml de agua purificada a 50°C, a continuación se añaden 250 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 74°C hasta disolución completa. La solución clara obtenida se calienta durante 2 horas más a 74°C y a continuación, se enfría progresivamente primero a 40°C y luego a temperatura ambiente. La solución se almacena a continuación a temperatura ambiente durante dos días, y la suspensión sólida se extiende en una fina capa sobre una bandeja de cristalización. El agua excedente se elimina bajo un ligero flujo de nitrógeno.

10

El contenido en agua del producto obtenido, determinado por colorimetría, es del 12,4% lo que corresponde a un tetrahidrato.

Diagrama de difracción X sobre polvo

15

El perfil de difracción de rayos X del polvo (ángulos de difracción) de la forma beta del clorhidrato de Ivabradina se caracteriza mediante las líneas significativas que figuran en la tabla siguiente:

Línea n°	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	8,8	130	88	0,8891	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0869	8,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,208
10	14,8	828	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	531	79	0,1506	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,264
15	18,4	5672	562	0,1004	4,824

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	18,7	1617	347	0,2175	4,508
18	20,4	295	34	0,1171	4,341
19	20,7	787	51	0,0888	4,286
20	21,3	1419	211	0,1508	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1508	3,937
23	23,0	1467	73	0,0602	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,9	604	50	0,1004	3,718
26	25,3	4608	304	0,0888	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,408
29	26,8	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	708	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1338	3,215
32	28,1	483	40	0,0838	3,178
33	28,8	242	24	0,1004	3,088
34	29,3	450	74	0,1673	3,048

EJEMPLO 2: Composición farmacéutica

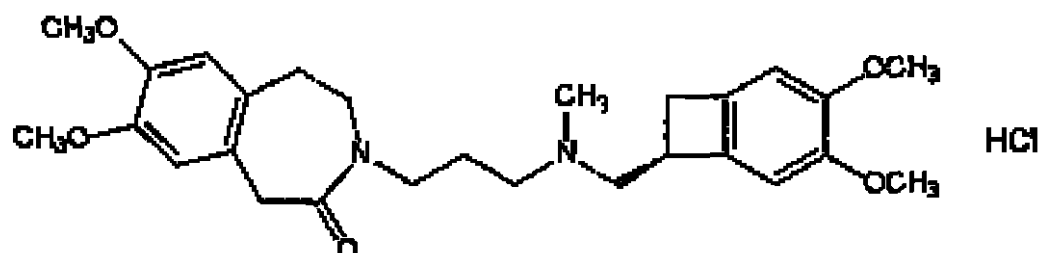
- 5 Fórmula de preparación para 1 000 comprimidos dosificados a 5 mg de nebredina base

Compuesto del Ejemplo 1	5,38 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

Una o mas reivindicaciones

REIVINDICACIONES

- 1 Forma cristalina beta del clorhidrato de nabradina de fórmula (I)



(I)

caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente medido en difractómetro PANalytical X'Pert Pro con un detector X'Celerator, y expresado en terminos de posición de línea (ángulo de Bragg 2 θ heta, 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	6,8	130	86	0,6681	13,019
2	9,2	6141	507	0,0836	9,613
3	9,7	882	58	0,0669	9,083
4	10,0	875	72	0,0836	8,837
5	11,9	190	19	0,1004	7,433
6	12,2	500	58	0,1171	7,236
7	13,2	224	30	0,1338	6,694
8	13,8	633	52	0,0836	6,419
9	14,3	466	54	0,1171	6,209
10	14,8	926	76	0,0836	5,977
11	15,0	716	94	0,1338	5,887
12	15,7	331	79	0,1508	5,636
13	16,1	121	16	0,1338	5,502
14	16,9	1354	223	0,1673	5,254

15	18,4	5672	562	0,1004	4,824
16	18,8	1328	131	0,1004	4,716
17	19,7	1617	347	0,2175	4,608
18	20,4	296	34	0,1171	4,341
19	20,7	767	51	0,0839	4,286
20	21,3	1418	211	0,1506	4,178
21	21,6	2458	243	0,1004	4,114
22	22,6	1737	258	0,1506	3,987
23	23,0	1467	73	0,0502	3,865
24	23,7	486	128	0,2676	3,751
25	23,8	504	50	0,1004	3,718
26	25,3	4608	304	0,0839	3,513
27	25,7	791	91	0,1171	3,464
28	26,2	458	91	0,2007	3,406
29	26,6	221	44	0,2007	3,352
30	27,4	706	151	0,2175	3,251
31	27,7	208	27	0,1336	3,215
32	28,1	483	40	0,0836	3,178
33	28,8	242	24	0,1004	3,096
34	29,3	450	74	0,1673	3,049

2. Procedimiento de preparacion de la forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, Isopropanol y agua hasta disolucion completa, a continuacion se enfria progresivamente hasta cristalización completa y se recogen los cristales formados.
3. Procedimiento segun la reivindicacion 2, caracterizado porque la solución del clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de enfriamiento
4. Composicion farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina segun la reivindicacion 1, en combinacion con uno o varios vehiculos inertes, no toxicos y farmacéuticamente aceptables

- 5 Utilización de la forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes
- 5 8 Utilización de la forma cristalina beta 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 la angina de pecho, el infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que comprenden trastornos del ritmo, especialmente supraventriculares y en la insuficiencia cardíaca
- 10

28

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

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

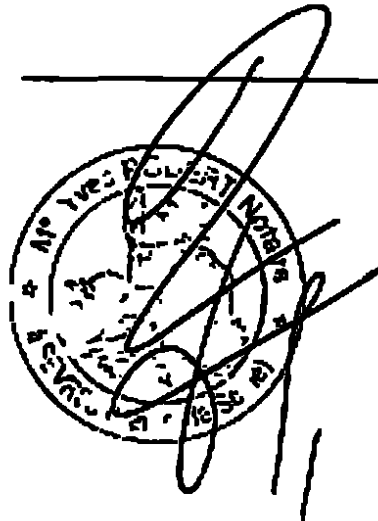
- 1 Mr _____ assign in favor of _____, without reserve and limitation whatsoever, all their rights over the patent referred to in clause 1) of the Preamble
- 2 The assignment is made on gratuitous basis
- 3 Both parties agree that _____ can file the application for registration of the patent referred to in clause 1) of the Preamble, before the Intellectual Property Department of _____

December 2005

In witness whereof, this document is executed at Cambrai On _____, 2005

Assignor		Assignee	
1	<u>S Horvath</u> Mr Stéphane HORVATH 45300 LA CHAPELLE-SAINT-MESMIN (FR)	1	<u>Ms Odile Ostermann</u> Ms Odile OSTERMANN
2	<u>Ms Marie-Noëlle Auguste</u> Ms Marie-Noëlle AUGUSTE 45000 ORLEANS (FR)		
3	<u>Mr Gérard Damien</u> Mr Gérard DAMIEN 45130 MEUNG-SUR-LOIRE (FR)		

Vu pour la certification matérielle des signatures de : Stéphane HORVATH
Marie-Noëlle AUGUSTE - Gérard DAMIEN
Odile OSTERMANN apposés ci-dessus.



16257-F2

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 Blenois
45130 MEUNG-SUR-LOIRE
FRANCE

**Certificado de existencia y representacion legal cuando el
solicitante sea persona juridica**



41

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 KONRAD A. CHAZARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL FRANCES ESPAÑOL
REGULACION JURISTICA 99, 2116
NICKNAME 11 DE 2006

(Sello) Tribunal de Comercio-Secretaria (numero ilegible manuscrito)

Extracto Kbis

INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES

Extracto del 28 de noviembre de 2005

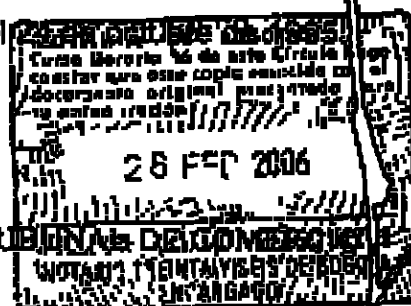
IDENTIFICACIÓN

Denominación social	LES LABORATOIRES SERVIER
Sigla	(VER OBSERVACIONES)
Número de identificación	085 480 796 R C S NANTERRE
Número de tramite	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	34 580 852,00 Euros
Dirección de la sede	22 Rue Garnier 92200 Nanilly Sur Seine
Duración de la sociedad	Hasta el 30 DE NOVIEMBRE 2047
Fecha de corte de cuentas	30 de septiembre
Constitución-Deposito del acto constitutivo	En la Secretaría del Tribunal de Comercio de ORLEANS el 28 de enero de 1949
Publicación	LES PETITES AFFICHES DE L'ORLÉANAIS del 29 de enero de 1949
Transferencia de Presentación del acto	ORLEANS En la Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el numero 25806
Publicación en la Secretaria de la nueva sede	Periodico Gazette du Palais del 28 FEB 2006

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



AC

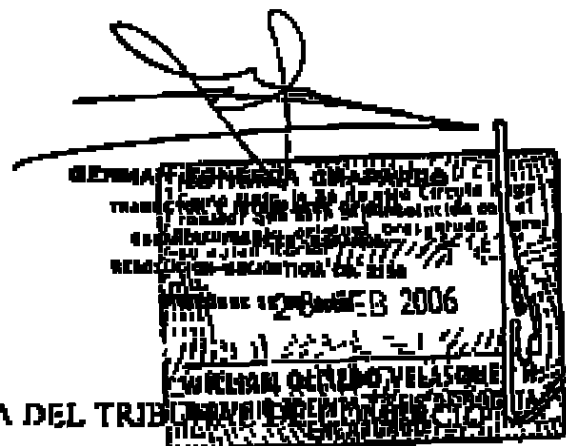
Secretaría del Tribunal de Comercio de NANTERRE
4 Rue Pablo Neruda
92020 NANTERRE CEDEX

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

(Sello) Tribunal de Comercio-Secretaría

ADMINISTRACIÓN

Presidente	SERVIER SAS (324 444 891 R C S NANTERRE) 6 Des Pléiades 92415 Courbevoie Cedex <i>Forma Jurídica</i> sociedad por acciones simplificada <i>representada por</i> Señor SERVIER JACQUES <i>nacido(a) el</i> 08/02/1922 en VATAN 36150 <i>de nacionalidad</i> Francesa - DE DOMICILIO: 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE
Vicepresidente	Señor LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI <i>Nacido(a) el</i> 31/10/1935 en EPINAY SUR ORGE 91360 <i>de nacionalidad</i> Francesa <i>de domicilio</i> 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly
Vicepresidente	Señora BANZET MARIE-NOELLE <i>Nacido(a) el</i> 20/12/1951 en COURBEVOIE 92400 <i>de nacionalidad</i> Francesa <i>de domicilio</i> 9 Rue Freville La Vingt 92310 Sevres



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

43

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

085 460 790 R C S NANTERRE
Nuestras referencias: MAD
(1988 B 02123)

(Sello) Tribunal de Comercio-Secretaría


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - INGLÉS
BOULEVARD DE LA NEUILLY 110
06100 NICE 1E DE FRANCE

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

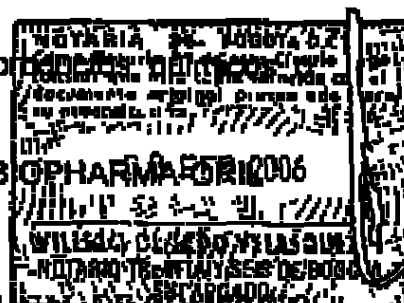
Interventor de cuentas titular: Señor DUVERNOIS STÉPHANE
nacido(a) el 13/07/1953 en PARIS 75
de nacionalidad Francesa
de domicilio 111 Rue Cardinet 75017 Paris

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, transfiere 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



EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

44

Dirección de la sede principal
Inicio de actividades el
Forma de explotación

22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
1 de diciembre de 1948
Explotación directa

OBSERVACIONES

13 de julio de 1996
Numero 24322

Fusion con las sociedades 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 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 1998
Número 24348
18 de agosto de 2000
Número 56121

Sicla Servier – Ardix – Euthérapie – Biocharma –

Fusion - absorción de la sociedad Oni sa (b 582080172 Rca Nanteurre) a partir del 29-06-2000

15 de octubre de 2001
Número 73636

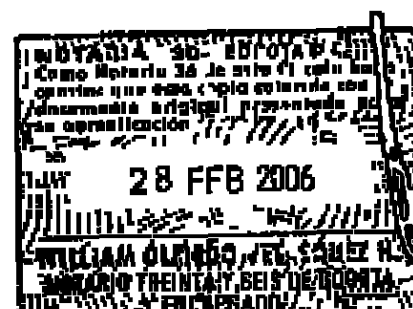
Fusión absorción de la sociedad Adir y compañía (329 211 650 Rcs Nariño) a partir del 31 de agosto de 2001

ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DEL SECRETARIADO

Direction

192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine


GERBAIN FONSECA CHAPARRO
DIRECTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS
RESOLUCION COMUNITARIA DE ASES
SEPTIEMBRE 16 DE 1999



EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

45-

Secretaria 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


BENJAMIN FONSECA CHAPARDO
TRADUCTOR Y INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL, FRANCÉS, ESPAÑOL
EXPLORACION NANTERRE DEL 2005
EXPIRACIÓN 12 DE 2006

Extracto Kbis

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

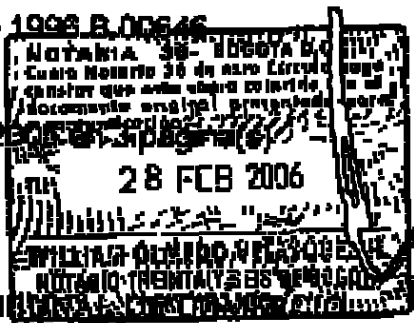
Nombre comercial **SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL**
Actividad **Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos**
Inicio de la explotación: **29 de junio de 2000**
Origen del fondo comercial **Fondo de comercio adquirido por aporte**
Anterior explotador **ORIL**
nº de identificación B582080172
Declaración de acreencias **En el Secretariado de NANTERRE**
Forma de explotación **Explotación directa**

Dirección **12 Place de la Défense 92400 Courbevoie**
Nombre comercial **SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL**
Actividad **EXPLOTACIÓN DE LOS LABORATORIOS DE PRODUCTOS QUÍMICOS O FARMACÉUTICOS**
Inicio de la explotación **17 de mayo de 2002**
Origen del fondo comercial **Creación de un negocio comercial**
Forma de explotación **Explotación directa**

ESTABLECIMIENTOS POR FUERA DE LA COMPETENCIA DEL SECRETARIADO

Secretariado de ORLÉANS (4502): **Numero de tramite 1998 B 00646**
Establecimiento secundario

Extracto expedido en NANTERRE el 29 de noviembre de 2005 en 3 ejemplares



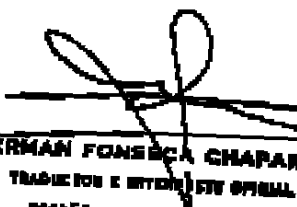
EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

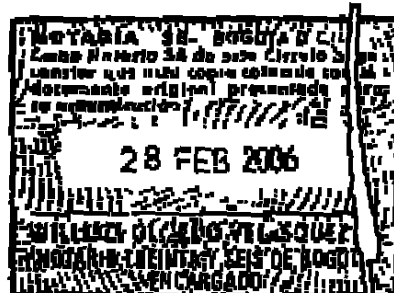
El Secretario

(Firma ilegible)

46

Fin del Extracto


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - FRANCÉS - ESPAÑOL
REGISTRADO MINISTERIO DEL COMERCIO
BOGOTÁ 15 DE 2005

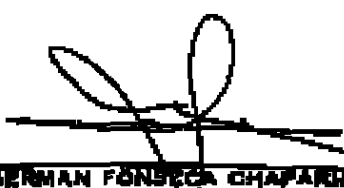


EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

457

Apostilla en Francés Republica 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 Versailles el 12 de enero de 2006, por el Procurador General de la Corte de Casación de Versailles bajo el Nº614/06, sello el Procurador General de la Corte de Casación de Versailles, 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,
Resolución MINJUSTICIA CO. 2110
BOGOTÁ 12 DE 2003

NO SE AÑADE
-1 SPONS-0010159 CO. 1210
2004 FEB 21 P 7 38
REFE DE VERIFICACIONES
ESTADO DE VERIFICACIONES

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
b5151
Germán Fonseca
CALLE 111A No 10-200000
BOGOTÁ D.C. 111111
11 FEB 2006

SECRETARIA DE JUSTICIA DE
Corte de Comercio de Bogotá
comparar con una copia autenticada
documento original presentado
su autenticidad
28 FEB 2006
WILSON OTTEGO VELASQUEZ N.
NOTARIO TREINTA Y DOS DE BOGOTÁ
ENCALLADO

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO



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 0212
Date d'immatriculation: 01 Juin 1988

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

Forme juridique: société par actions simplifiée
En capital de: 34 590 852,00 Euros
Adresse du siège: 22 Rue Carnier 92200 Neuilly Sur Seine
Durée de la société: Jusqu'en 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: I F S P E I I F S A F I C H E S D E L' O R L E A N A I S du 29 Janvier 1949
Transfert de: OK PARIS
Depuis 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

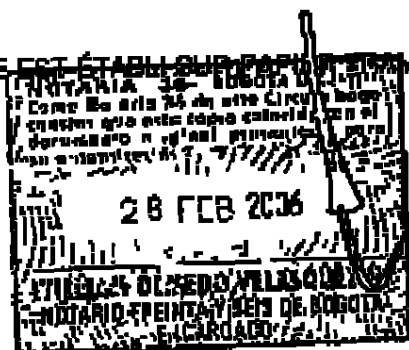
Président: SERVIER SAS
(324 444 991 R.C.S. NANTERRE)
6 Des Plaines 92415 Courbevoie Cedex
Forme juridique société par actions simplifiée
représentée par
Monsieur SERVIER JACQUES
né(e) le 09/02/1922 à VATAN 36130
de nationalité Française
- DIMPURANT 92 RUE CHARLIE 139 I AFFITTE 92200 NEUILLY
SUR SEINE

Vice président: Monsieur LE RIDANI ALAIN VICTOR JACQUES HENRI
né(e) le 11/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360
de nationalité Française
demeurant 47 Boulevard Du Cal Charcot 92200 Neuilly

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

Page 1

L'ORIGINAL DELIVRE PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST ETABLI SUR PAPIER VERME



49



49

Société Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Traité le 28 Novembre 2004

Personne responsable

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

Commissaire aux comptes titulaire

Monsieur DUVERNOIS STÉPHANE
né(e) le 13/07/1953 à PARIS 75
de nationalité Française
demeurant 111 Rue Cardinal 75017 Paris

Commissaire aux comptes suppléant

DUVERNOIS B1 ASSOCIÉS SA
(412 029 357 R.C.S. PARIS)
111 Rue Cardinal 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. 000054879

Origine du fonds
Activité

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

Nom commercial

SERVIR-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Adresse de l'établissement principal

22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine

Commencement d'exercice de

01 Décembre 1948

Mode d'exploitation

Exploitation directe

OBSERVATIONS

13 Juillet 1996 , numéro 14322

Fusion avec les sociétés Ardix 1 rue Carlé Florent 92400
Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 - laboratoires
Biopharmaceutiques du 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

Signature Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

18 Août 2000 , numéro 56121

Position-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) -
à compter du 29-06-2000 -

17 Octobre 2001 , numéro 73636

Position absorption de la société Adli et compagnie (329 211 650 Rcs
Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

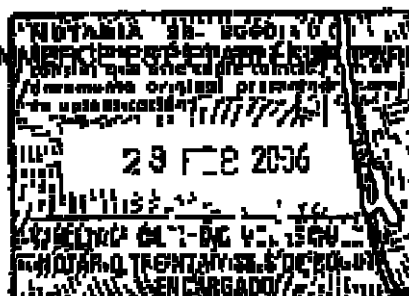
ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

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

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2005

Nom commercial

SERVIER-ARDIX-LUTHIERAT-BIOPHARMA-ORII

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

ORII

N° Identification D582080172

Département de création

Au greffe de NANTERRE

Mode d'exploitation

Exploitation directe

Adresse

12 Place De La Defense 92400 Courbevoie

Nom commercial

SERVIER-ARDIX-LUTHIERAT-BIOPHARMA-ORII

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 T E RESSORT DU GREFFE

Greffe du ORI PANS (4102)

N° de gestion 1996 R 00646

Etablissement Secondaire

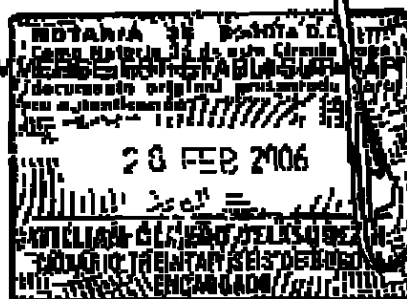
Extrait délivré à NANTERRE, le 29 novembre 2005 sur 3 page(s)

Le Greffier,

Fin de l'extrait

Page 2

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



St



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Nom, qualité, fonction **Calberte**

2. Le présent acte public

3. a été signé par **MEANT**

4. agissant en qualité de **gérant**

5. en vertu du pouvoir attribué par **le Tribunal de Commerce de**

6. **Versailles**

7. **VERSAILLES**

8. **8 FEV 2006**

9. par le Procureur général près le Tribunal de Commerce de Versailles

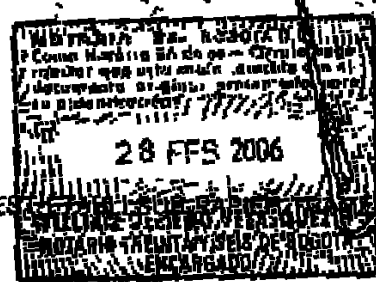
10. **271563**

11. **10 Signatures**

12. **MEANT**



La présente apostille certifie l'authenticité de la signature du signataire en vertu du pouvoir attribué par le Tribunal de Commerce de Versailles. Elle ne signifie pas que le contenu du document est conforme à la législation française applicable au contenu.



ORIGINAL DELIVRE PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE ES

Poder

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

CUARTA COPIA

DE LA ESCRITURA NUMERO 2 4 5 7

DE FECHA 10 DE OCTUBRE DE 2005

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

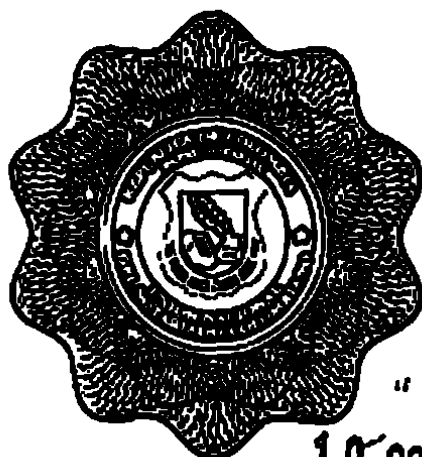
SUSTITUCION DE PODER

OTORGANTES.

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA
JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Ma del Pilar Moren de Alvarado
NOTARIA

AA: 2248409.6



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, Republica 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 mi WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ HERNANDEZ (E)

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 CLMEDO 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

CC 10 135 759 ANTINA

TEL 2574621

WILLIAM

OSCAR VELASQUEZ HERNANDEZ

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

DEL CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTA D.C.

Atento

admisión de copia a la notaría original constitución pública

54

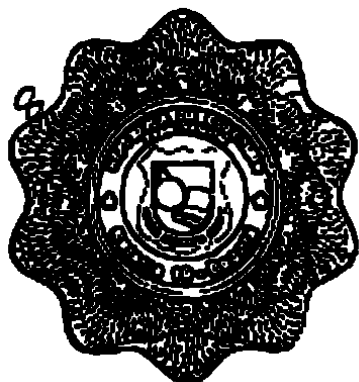
NOTARIA 19 DE BOGOTA, D.C.
 NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
 Notario

NOTARIA 19 DE BOGOTA, D.C.
 NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
 Notario

Pag. 1

NS 00158246

457



NOTARIA 19 DE BOGOTA, D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA

Escritura 1828.

MIL OCHOCIENTOS VEINTIOCHO

Fecha MARZO 02 2005

19 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 Bogota 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, Republica de Colombia, a
 los DOS (2) días del mes de MARZO del año dos mil cinco
 (2005), Ante mi, NORBERTO SALAMANCA FLECHAS,
 NOTARIO DIEZ Y NUEVE (19) DE BOGOTA, 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

85

ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía 10'135 259 de Pereira, quien declaro -----

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 Republica Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas, con domicilio en 22, rue Garnier 92200 NEUILLY - SUR - SEINE, FRANCIA, segun 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 numero 57111, y a Gustavo Palacio, Tarjeta Profesional de Abogado No 82082 del Consejo Superior de la Judicatura. -----

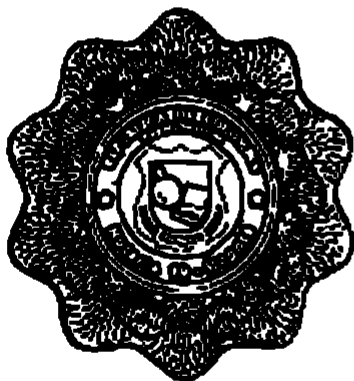
Consta en el poder que las facultades conferidas son amplias y suficientes para obtener la protección de propiedad industrial e intelectual y contra la competencia desleal, a cuyo efecto se autoriza a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no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

55

Pag. 3

NS 00158245



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

2457

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 Notaria 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.

56

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 numeros NS 00158246,

NS 00158245, NS 00158451.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.

NOTARIA 17 DE BOGOTÁ

Horacio C. Salazar F. Notario

UIT 13.4612 - 7

Calle Super del 41 1234 31012345

CALLE 23 No 10 - ET 11, 54 3742 FAX: 543 6741

Fecha: 07 de MARZO

de 2005

FACTURA DE VENTA N° 089433

Fecha: MARZO 07 de 2005 ESCRITURA N° 13.4612

Ante la(s): FOLIO 2593

de 11

2457

En la(s) contrato(s): PRODUCCIÓN

Fecha de firma: 07-03-2005 Compraventa:

VALORES

NOTARIALES

1.º Honorario: 33,000

2.º Honorario: 33,000

DE ESCRITURACIÓN

3.º Honorario: 4,000

4.º Honorario: 11,000

5.º Honorario: 11,000

6.º Honorario: 11,000

7.º Honorario: 11,000

8.º Honorario: 11,000

9.º Honorario: 11,000

10.º Honorario: 11,000

11.º Honorario: 11,000

12.º Honorario: 11,000

13.º Honorario: 11,000

14.º Honorario: 11,000

15.º Honorario: 11,000

16.º Honorario: 11,000

17.º Honorario: 11,000

18.º Honorario: 11,000

19.º Honorario: 11,000

20.º Honorario: 11,000

21.º Honorario: 11,000

22.º Honorario: 11,000

23.º Honorario: 11,000

24.º Honorario: 11,000

25.º Honorario: 11,000

26.º Honorario: 11,000

27.º Honorario: 11,000

28.º Honorario: 11,000

29.º Honorario: 11,000

30.º Honorario: 11,000

31.º Honorario: 11,000

32.º Honorario: 11,000

33.º Honorario: 11,000

34.º Honorario: 11,000

35.º Honorario: 11,000

36.º Honorario: 11,000

37.º Honorario: 11,000

38.º Honorario: 11,000

Esta factura se anexa a los folios del expediente y una copia de la misma se entrega al interesado. La obra en el caso de interrupción se la tasa según permitida por la Ley.

Aceptado

Elaborado

NOTA: RECONOCER LA ESCRITURA, POR FAVOR PRESENTAR ESTA FACTURA
VIA - Registro Civil - del 1.º de octubre del 2004 - La tasa según permitida por la Ley.

NOTA: RECONOCER LA ESCRITURA, POR FAVOR PRESENTAR ESTA FACTURA
VIA - Registro Civil - del 1.º de octubre del 2004 - La tasa según permitida por la Ley.

NE BLANK CO

CO
M
E
N
T

LIBRARY PUBLIC A No.

11411A 9 de febrero de 2015

4 (10) PROTOCOLOIZACIÓN DEL PODER GENERAL
A FAVOR DE CLAUDETTE MUNIQUE VERKOT H Y GUSTAVO MUÑOZ
PALACIO CORREA

EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ DISTRITO CAPITAL DEPARTAMENTO DE
CUNDINAMARCA REPUBLICA DE COLOMBIA A LOS CINCO DIAS DEL MES
DE FEBRERO DE DOS MIL CINCO (2005) ANTE MI NORBERTO SALAZAR C
FICHA NOTARIO DICTADORYF (19) TITULAR DEL CIRCUITO DE
BOGOTÁ DISTRITO CAPITAL

COMPARACIÓN CON MIXUT V

1 LUSTAYO ADOLFO PASCAL CORREA colombiano, mayor de edad
 domiciliado en esta ciudad identificado con la Cédula de Ciudadanía n° 10 135.299
 expedida en Pereira, quien manifiesto

Que por medio del presente se notifica la Presentación a su favor y de la D^{ta} AUDRETT VERNON H del poder que les ha sido conferido por parte de CATHERINE BOLDOT en su calidad de apoderada de la sociedad IFA 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 Cardot 92240 NEUILLY - SUR - SEINE, FRANCIA, según consta en el PODER GENERAL por ella otorgado y que consta en la copia autenticada 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 Claudiere Vernet Abogado Titular, Profesional de Abogado No 57111 cedula de ciudadanía No. 5172517 de Bogotá y Gustavo Pulcino Turjeto Profesional de Abogado No. 52692 del Consejo Superior de la Judicatura, cedula de ciudadanía No. 10135759 de Pereira.

En el subescritorio a lo dispuesto en el parágrafo Iro del Artículo 543 del Código de Comercio el primero como Principal y las demás como suplentes en su orden como más inmediatos 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 aquel.

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

Consejo en el poder entendido que la vigencia y vigor del contrato es hasta el 31 de diciembre de 2006 y reemplazar y sustituir el Poder firmado el 29 de marzo de 2002 el cual ha quedado revocado con el poder que hoy se protocoliza.

HASTA AQUÍ A MINUTOS PRESENTADA

ADVERTENCIAS

El Notario advierte a la comparecencia:

- 1) Que las declaraciones de este instrumento deben corresponder a la verdad
- 2) Que los comparecientes serán virtualmente responsables en caso de utilizar 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 aclaraciones pertinentes, se leen aprobada en su totalidad y firmado ante mí el Notario que lo autorizo y doy fe. Al compareciente se le advierte 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 número:



(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

Le présent acte public

magistrati en quatre de

ATTESTE

Par le Procureur G^l près la Cour d'Appel

*** အသံထွက်**

UNDER THE APOCALYPSE



ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED
DATE 02-19-03 BY 60322 JAL/STP
REASON: 25X

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS FRANCE

No 2714

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 DOCQUET, quien constató que la materialización de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejerció en la fecha las funciones de Agente Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Francos en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia, y que su firma es idéntica a la registrada en este Consulado,

Que la compañía LFS 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
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)

12 JUL 2000

RECEIVED JUL 14 2000
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS

GLORIA FUENTES CORTES PEREZ
RECEIVED JUL 14 2000
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS

BOULEVARD DE SEVRES 75008 PARIS TEL : 01 42 25 01 01 TELEFAX : 01 42 45 02 02

RECEIVED JUL 14 2000
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS

RECEIVED JUL 14 2000
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS

RECEIVED

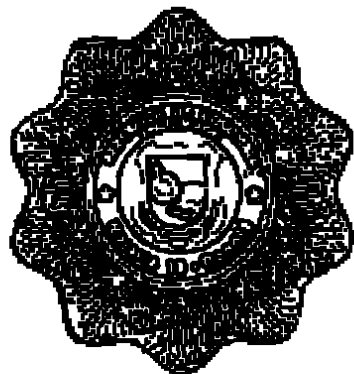
1972 11 17 10 11 AM

FOR THE ASSOCIATE
SPECIAL AGENT IN CHARGE
NOV 10 10 10 20
U.S. DEPT. OF JUSTICE

NOV 10 1972
U.S. DEPT. OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
WASHINGTON, D.C.

RECEIVED
NOV 10 1972
U.S. DEPT. OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
WASHINGTON, D.C.

NOV 10 1972
U.S. DEPT. OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
WASHINGTON, D.C.



ESTA HOJA CORRESPONDE A LA
 ESCRITURA N.º 1020
 DE FECHA 02 MAR 2005
 OTORGADA EN LA NOTARIA 19 DE
 BOGOTÁ, D.C.

457

ESCRITURACION

RECIBO 3 mil 500 pesos RADICADO 1000-20-1000
 DIBITO 1000-20-1000 VOTO 1000-20-1000
 IDENTIFICADO 1000-20-1000 HUELLA FOTO P.C. 1000-20-1000
 LIQUIDO 1 1000-20-1000 LIQUIDO 2 1000-20-1000
 REVALORA 1000-20-1000 CERRO 1000-20-1000
 ORGANIZADO 1000-20-1000

GUSTAVO ADOLFO DE JESUS PALACIO CORREA

C.C. 10.135.759

TELEFONO 7349561 - 5300736

DIRECCION CD 11 40 54-47

E-MAIL gpc/montalvo@pafm.com.co

ESTADO CIVIL casado

NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
NOTARIO 19 - BOGOTA

Sin escritura por Internet WWW.NOTARIA19.COM

Lida Molina / 1266 05

F. 1266 05

2457

LIBRO DE ACTAS
Notario A. Rodríguez C.
Escriba A. Rodríguez C.
Escriba A. Rodríguez C.
Escriba A. Rodríguez C.

NOTARIA 19 - BOGOTA

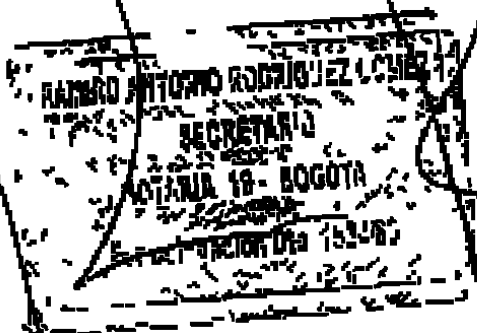
ES FIEL Y TERCERA (3) FOTOCOPIA DE LA ESCRITURA
PUBLICA N° 1828-DE FECHA 2 DE MARZO
DE 2005 TOMADO DE SU ORIGINAL QUE SE EXPIDE EN
OCHO (8) HOJAS UTILES DE PAPEL COMUN AUTORIZADO
(DECRETO 960/79 ART 80 - MODIFICADO ART 43 DEC 2143/70 - ART 41 DEC.
2148/83) CON DESTINO

NUESTRO USUARIO

BOGOTA D.C.

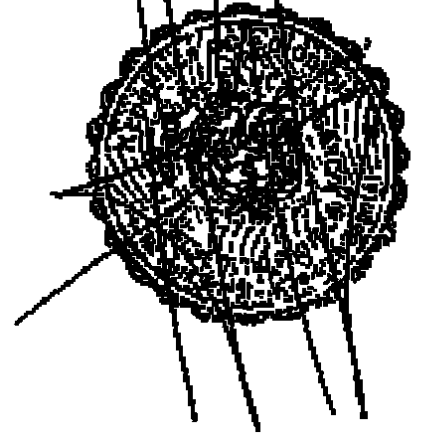
14/06/2005

PROTÓCOLO



LIBRO DE ACTAS
Notario A. Rodríguez C.
Escriba A. Rodríguez C.
Escriba A. Rodríguez C.
Escriba A. Rodríguez C.

Escritura Publica No. 2457 de fecha 10 Octubre 2005
ES FIEL Y Cuarta COPIA TOMADA DE SU
ORIGINAL EN NKP (C) HOJAS CON DESTINO A
Autoprotección
EXPEDIDA EN BOGOTA 20 FEB 2006



36

NOTARIA

NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario

La Notaría 36 del Circuito 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 imprudencia 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

Ubicadas 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
Corferriac: Cra. 40 No. 22C-67	Tel. 344 5499
Paloquemao: Cra. 27 No. 15-10	Tel 360 3938
Restrepo: Calle 16 Sur No. 16-85	Tel. 366 1114
Chapinero: Cra 13 No 52-30	Tel 211 4085

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176089-2

SE-EXTRADUCCION Y COMERCIO
Indicador : 0601926 00000000
Fecha CREO: 2006-02-28 17:24:29
Tramite : 002 PATENTES D I REGISTRAR 411 PRESENTAR
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 16,271
FECHA FEBRERO 28 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PASO	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	50190459	28/02/2006	2,112,000.00

C O N C E P T O

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

SOL: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NTT 000176089-

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 06019926 00000000

Folios: 70

Fecha (AMD): 2006-02-28 17:24:29

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2030 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 16.273
FECHA : FEBRERO 28 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30190102	28/02/2006	260,000 00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30190439	28/02/2006	2,112,000 00

CONCEPTO

CANT. REENTRISTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE LIMA PRIORIDAD EN NU	130,000 00
	TOTAL :	130,000

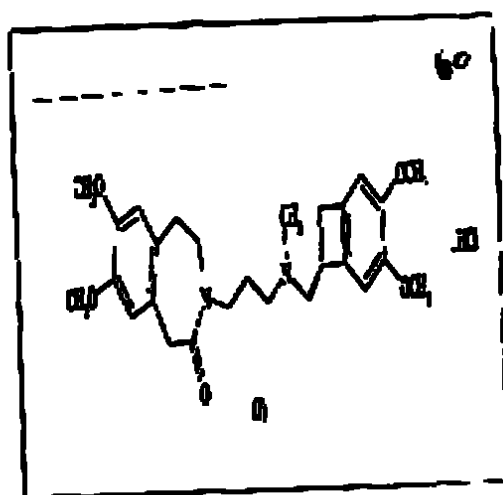
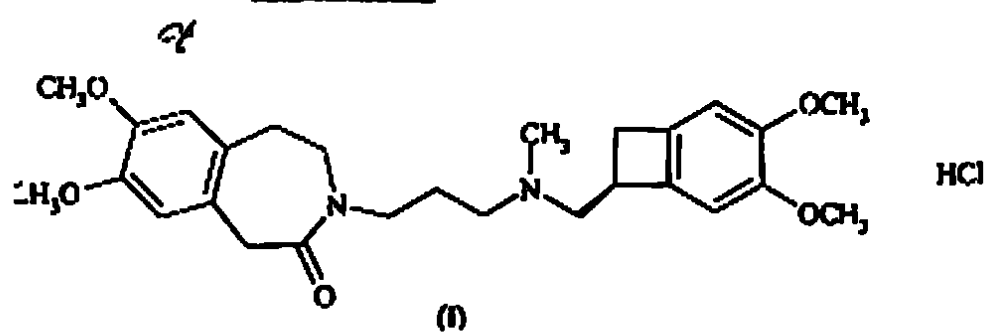
SON: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

65

65



25



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

\$1 66

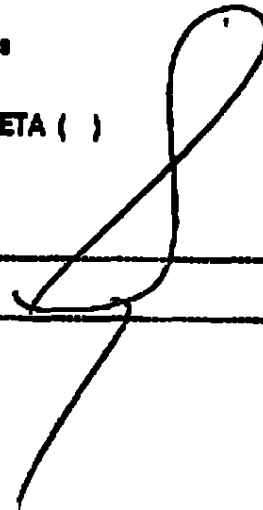
Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
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 ()	()	()
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 19926
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación , , 430
	Oficio No 5697

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:

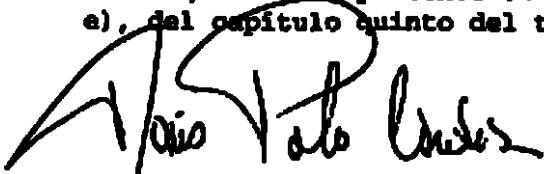
1 Debe allegar copia del documento DEDICAMENTE DILIGENCIADO en el que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el(los) inventor(s) al(los) solicitante(s) o a su(s) causante(s) (art 26-k, Dec 486/2000) Con la traducción y legalización correspondiente

2 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)

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 (B)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____ 26 MAYO 2005
adpal