



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-19930

54 TÍTULO

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

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 3' / 55

71 SOLICITANTE

LES LABORATOIRES SERVIER

DOMICILIO

12 Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cédex France

74 APODERADO

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

22 BOGOTÁ, D C ,

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 06019930 00000000 Folios 69
Fecha (AMD) 2006-02-28 17 27 52
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000 3

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

SOLICITANTE (71)	Nombre	LES LABORATOIRES SERVIER		IDENTIFICACION	
	Dirección	12 Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cédex France		C C ☐	NIT ☐
	Teléfono	01 55 72 60 00	Fax 01 55 72 72 13	C E ☐	Otro ☐
	E Mail			Numero _____	
	Domicilio	92415 COURBEVOIE Cédex France			
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre	JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO		IDENTIFICACION	
	Dirección	Carrera 11 No 84 - 42 (interior 9) Bogotá D C		C C ☒	NIT ☐
	Teléfono	2369561 5300936	Fax 5300958	C E ☐	Otro ☐
	E Mail			Numero 79 875 670	
				TP 124953 CS de J	
INVENTOR(ES) (72)	Nombre	(1) Stéphane HORVATH (2) Marie Noele AUGUSTE (3) Gérard DAMIEN		IDENTIFICACION	
	Dirección	(1) 45380 LA CHAPELLE SAINT MESMIN (Francia) (2) 45000 ORLEANS (Francia) (3) 45130 MEUNG - SUR - LOIRE (Francia)		C C ☐	NIT ☐
	Teléfono		Fax	C E ☐	Otro ☐
	E Mail			Numero _____	
	Domicilio				

Título (54) FORMA CRISTALINA GAMMA DEL CLORHITRATO DE LA IVABRADINA SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN

Clasificación Internacional (51)

Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) N de Solicitud
	FRANCIA	28 de febrero de 2005	75 INPI PARIS
			26 bis SP
			0501989

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

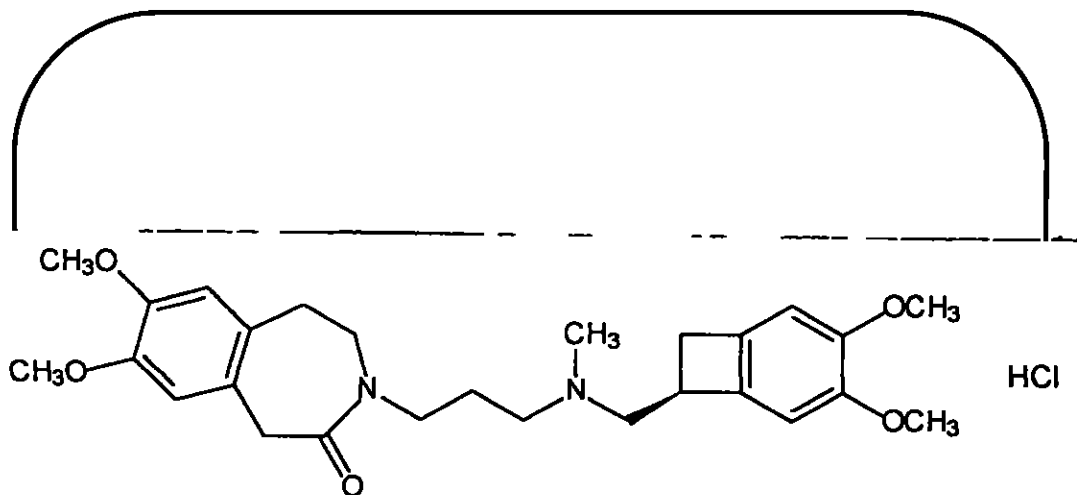
~~6 meses~~ ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

Comprobante de Pago No

Fecha

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de reivindicación de prioridad
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de la comunidad de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12 y 6x6 cm
- ☒ Resumen y extracto para publicación



NOMBRE JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA

Juan Manuel Serrano C
C C 79 875 670 Bogota TP 124953

Resumen

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

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

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina γ 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 dérmicos preparaciones inyectables y suspensiones bebibles

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



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITE - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur general de l'Institut national de la propriete industrielle certifie que le document ci-annexe est la copie certifiee conforme d'une demande de titre de propriete industrielle deposee a l'Institut

Fait à Paris le

22 SEP 2005

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

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

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



26 bis rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08

Pour vous inscrire INPI DIRECT
 0 825 83 85 87
 0 54 TTC/mn

Télécopie 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITE

Code de la propriété intellectuelle Livre VI



N 11354 04

REQUÊTE EN DELIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 81 24 11 04

REMISE DES PIÈCES DATE 28 FEV 2005 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0501989 NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 28 FEV 2005		☒ NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE A QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction des Brevets 12 place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 16257 F4			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		☐ N attribue par l'INPI à la télécopie	
☒ NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		Cochez l'une des 4 cases suivantes ☒ ☐ ☐ ☐ N _____ Date _____ N _____ Date _____ N _____ Date _____	
☒ TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) FORME CRISTALLINE GAMMA DU CHLORHYDRATE DE LIVABRADINE SON PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT			
☒ DECLARATION DE PRIORITE OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ Date _____ N Pays ou organisation _____ Date _____ N Pays ou organisation _____ Date _____ N ☐ S'il y a d'autres priorités cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
☒ DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		☒ Personne morale ☐ Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE NAF		LES LABORATOIRES SERVIER _____ _____ _____ _____ _____	
Domicile ou siège	Rue	12 place de la Défense	
	Code postal et ville	92415 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
Nationalité		FRANÇAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 72 60 00 N° de télécopie (facultatif) 01 55 72 72 13	
Adresse électronique (facultatif)		☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{ème} page

6

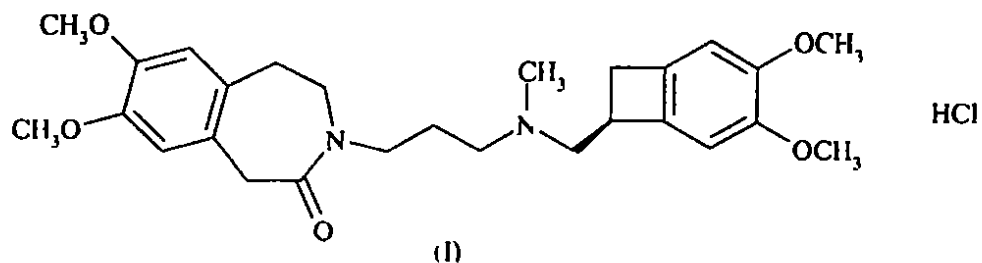
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITE****REQUÊTE EN DELIVRANCE**
page 2/2**BR2**

REMISE DES PIÈCES DATE 28 FEV 2005 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0501989 NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI		Réserve à l'INPI	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom GIUDICELLI Prenom Cathy Cabinet ou Société LES LABORATOIRES SERVIER Nationalité FR N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue 12 place de la Défense Code postal et ville 92 415 COURBEVOIE Cedex Pays FRANCE N° de téléphone (facultatif) 01 55 72 60 00 N° de télécopie (facultatif) 01 55 72 72 13 Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes ☐ Oui ☒ Non Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Etablissement immédiat ou établissement différé ☒ Oui ☐ Non Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf Notice explicative Rubrique 8)		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
9 REDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe Si vous avez utilisé l'imprimé «Surte» indiquez le nombre de pages jointes		Uniquement pour les personnes physiques ☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non imposition) ☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) AG ☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINES Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe Si vous avez utilisé l'imprimé «Surte» indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Cathy GIUDICELLI Ingénieur Brevets 		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

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

1 4

La présente invention concerne la nouvelle forme cristalline γ du chlorhydrate de livabradine de formule (I) son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent



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

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

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

7

Le brevet EP 0534 859 décrit un procede de synthese de l'ivabradine et de son chlorhydrate. Cependant ce document ne precise pas les conditions d'obtention de l'ivabradine sous une forme presentant ces caracteristiques de maniere reproductible.

La demanderesse a presentement trouve qu'un sel particulier de l'ivabradine le chlorhydrate pouvait etre obtenu sous une forme cristalline bien definie et presentant des caracteristiques interessantes de stabilite et de processabilite.

Plus specifiquement la presente invention concerne la forme cristalline γ du chlorhydrate de l'ivabradine caracterisee par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant mesure sur un diffractometre PANalytical X'Pert Pro avec un detecteur X'Celerator et exprime en termes de position de raie (angle de Bragg 2θ exprime en degres) de hauteur de raie (exprimee en coups) de surface de raie (exprimee en coups x degres) de largeur des raies a mi hauteur (FWHM exprimee en degres) et de distance inter reticulaire d (exprimee en Å).

Raie n°	Angle 2θ (degres)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degres)	FWHM (degres)	Distance inter- reticulaire (Å)
1	4.2	1456	144	0.1004	20.762
2	6.9	125	99	0.8029	12.880
3	8.4	182	18	0.1004	10.503
4	10.7	240	32	0.1338	8.249
5	11.3	74	15	0.2007	7.858
6	12.0	644	64	0.1004	7.392
7	12.5	1476	219	0.1506	7.060
8	13.4	2691	400	0.1506	6.612
9	14.5	541	80	0.1506	6.119
10	14.8	104	17	0.1673	5.981
11	15.9	815	67	0.0836	5.559
12	16.3	501	74	0.1506	5.419
13	17.0	1168	154	0.1338	5.210
14	17.9	430	43	0.1004	4.962
15	19.0	667	121	0.184	4.672
16	19.8	527	104	0.2007	4.483

Rate n°	Angle 2 theta (degres)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degres)	FWHM (degres)	Distance inter-reticulaire (Å)
17	20.2	726	144	0.2007	4.392
18	20.5	282	28	0.1004	4.323
19	21.1	2255	260	0.1171	4.208
20	21.4	694	68	0.1004	4.147
21	21.6	744	86	0.1171	4.111
22	22.3	175	35	0.2007	3.987
23	23.5	310	61	0.2007	3.784
24	24.2	1635	270	0.1673	3.683
25	24.5	1335	220	0.1673	3.625
26	24.9	523	95	0.184	3.568
27	25.5	657	130	0.2007	3.485
28	26.0	933	154	0.1673	3.431
29	26.4	1549	230	0.1506	3.380
30	26.8	419	83	0.2007	3.323
31	27.3	350	69	0.2007	3.267
32	28.0	1108	146	0.1338	3.186
33	29.1	144	19	0.1338	3.066

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

- 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 ensemencée pendant l'étape de refroidissement.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline γ du chlorhydrate de l'ivabradine avec un ou plusieurs excipients.

inertes non toxiques et appropriées. 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 dragées les comprimés sublinguaux les gélules les tablettes les suppositoires les crèmes les pommades les gels dermiques les préparations injectables les suspensions buvables

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

10 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

15 Tension 45 KV intensité 40mA

Montage θ/θ

Filtre nickel ($K\beta$)

Fente de Soller sur le faisceau incident et sur le faisceau diffracté 0.04 rad

Fentes de divergence fixe angle $1/8^\circ$

20 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

25 Vitesse de mesure 0.108 $^\circ/s$

Température de mesure ambiante

FXFMPI F 1 Forme cristalline γ du chlorhydrate de l'ivabradine

40 ml de 2 ethoxyethanol sont prechauffes a 80°C puis 8.4 g du chlorhydrate de
l'ivabradine obtenu selon le procede decrit dans le brevet EP 0534 859 sont ajoutees par
portions sous agitation et le milieu est chauffe a 80°C jusqu'a dissolution complete. Apres
5 retour a temperature ambiante la solution est stockee pendant 8 jours puis les cristaux
formes sont recueillis par filtration et rincees par du cyclohexane

La teneur en eau des cristaux obtenus determinee par coulometrie est de 3.5% ce qui
correspond a un monohydrate

Diagramme de diffraction X sur poudre

10 Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme γ du
chlorhydrate de l'ivabradine est donne par les raies significatives rassemblees dans le
tableau suivant

Raie n°	Angle 2 thêta (degres)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degres)	FWHM (degres)	Distance inter- réculaire (Å)
1	4.2	1456	144	0.1004	20.762
2	6.9	125	99	0.8029	12.880
3	8.4	182	18	0.1004	10.503
4	10.7	240	32	0.1338	8.249
5	11.3	74	15	0.2007	7.858
6	12.0	644	64	0.1004	7.392
7	12.5	1476	219	0.1506	7.060
8	13.4	2691	400	0.1506	6.612
9	14.5	541	80	0.1506	6.119
10	14.8	104	17	0.1673	5.981
11	15.9	815	67	0.0836	5.559
12	16.3	501	74	0.1506	5.419
13	17.0	1168	154	0.1338	5.210
14	17.9	430	43	0.1004	4.962

Raie n°	Angle 2 theta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter-reticulaire (Å)
15	19 0	667	121	0 184	4 672
16	19 8	527	104	0 2007	4 483
17	20 2	726	144	0 2007	4 392
18	20 5	282	28	0 1004	4 323
19	21 1	2255	260	0 1171	4 208
20	21 4	694	68	0 1004	4 147
21	21 6	744	86	0 1171	4 111
22	22 3	175	35	0 2007	3 987
23	23 5	310	61	0 2007	3 784
24	24 2	1635	270	0 1673	3 683
25	24 5	1335	220	0 1673	3 625
26	24 9	523	95	0 184	3 568
27	25 5	657	130	0 2007	3 485
28	26 0	933	154	0 1673	3 431
29	26 4	1549	230	0 1506	3 380
30	26 8	419	83	0 2007	3 323
31	27 3	350	69	0 2007	3 267
32	28 0	1108	146	0 1338	3 186
33	29 1	144	19	0 1338	3 066

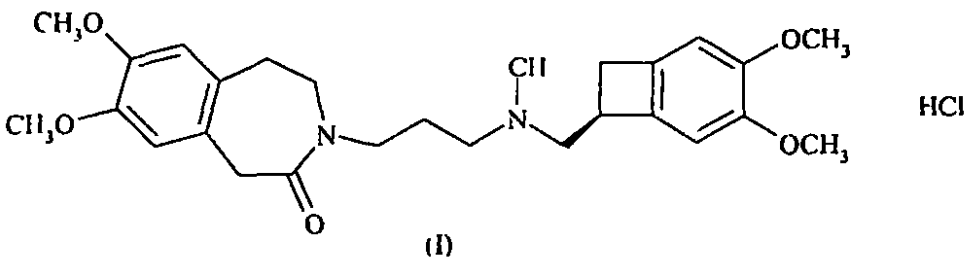
EXEMPLE 2 Composition pharmaceutique

Formule de preparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg d ivabradine base

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

REVENDICATIONS

1 Forme cristalline γ du chlorhydrate de livabradine de formule (I)



5 caracterisee par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant mesure sur un diffractometre PANalytical X Pert Pro avec un detecteur X Celerator et exprime en termes de position de raie (angle de Bragg 2 theta exprime en degres) de hauteur de raie (exprimee en coups) de surface de raie (exprimee en coups x degres) de largeur des raies a mi hauteur (FWHM exprimee en degres) et de distance inter reticulaire d (exprimee en Å)

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter réticulaire (Å)
1	4 2	1456	144	0 1004	20 762
2	6 9	125	99	0 8029	12 880
3	8 4	182	18	0 1004	10 503
4	10 7	240	32	0 1338	8 249
5	11 3	74	15	0 2007	7 858
6	12 0	644	64	0 1004	7 392
7	12 5	1476	219	0 1506	7 060
8	13 4	2691	400	0 1506	6 612
9	14 5	541	80	0 1506	6 119
10	14 8	104	17	0 1673	5 981
11	15 9	815	67	0 0836	5 559
12	16 3	501	74	0 1506	5 419

Raie n°	Angle 2 thêta (degres)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degres)	Distance inter réticulaire (Å)
13	17 0	1168	154	0 1338	5 210
14	17 9	430	43	0 1004	4 962
15	19 0	667	121	0 184	4 672
16	19 8	527	104	0 2007	4 483
17	20 2	726	144	0 2007	4 392
18	20 5	282	28	0 1004	4 323
19	21 1	2255	260	0 1171	4 208
20	21 4	694	68	0 1004	4 147
21	21 6	744	86	0 1171	4 111
22	22 3	175	35	0 2007	3 987
23	23 5	310	61	0 2007	3 784
24	24 2	1635	270	0 1673	3 683
25	24 5	1335	220	0 1673	3 625
26	24 9	523	95	0 184	3 568
27	25 5	657	130	0 2007	3 485
28	26 0	933	154	0 1673	3 431
29	26 4	1549	230	0 1506	3 380
30	26 8	419	83	0 2007	3 323
31	27 3	350	69	0 2007	3 267
32	28 0	1108	146	0 1338	3 186
33	29 1	144	19	0 1338	3 066

2 Procède de préparation de la forme cristalline γ du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et de 2 éthoxyéthanol un mélange de chlorhydrate d'ivabradine de 2 éthoxyéthanol et d'eau ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine d'éthanol et d'eau jusqu'à dissolution complète puis on refroidit jusqu'à cristallisation complète et on recueille le produit par filtration

3 Procède selon la revendication 2 caractérisé en ce que la solution du chlorhydrate de l'ivabradine estensemencée pendant l'étape de refroidissement

- 1 4 Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline γ du chlorhydrate de livabradine selon la revendication 1 en combinaison avec un ou plusieurs vehicules inertes non toxiques et pharmaceutiquement acceptables
- 5 5 Utilisation de la forme cristalline γ du chlorhydrate de livabradine selon la revendication 1 pour la fabrication de medicaments utiles comme bradycardisants
- 6 10 Utilisation de la forme cristalline γ du chlorhydrate de livabradine selon la revendication 1 pour la fabrication de medicaments utiles dans le traitement ou la prevention des differentes situations cliniques d'ischemie myocardique telles que l'angine de poitrine l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associes ainsi que dans les differentes 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 informer INPI DIRECT

INPI DIRECT 0 825 83 85 87
5 € TTC/mn

Télécopie 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITE

Code de la propriété intellectuelle Livre VI



N 11235 03

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

(A 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

OS 113 0 W / 210103



Vos références pour ce dossier (facultatif)		16257 F4
N D ENREGISTREMENT NATIONAL		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) FORME CRISTALLINE GAMMA DU CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE SON PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT		
LE(S) DEMANDEUR(S) LES LABORATOIRES SERVIER 12 place de la Defense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S)		
[1]	Nom	HORVATH
	Prénoms	Stéphane
Adresse	Rue	35 route d'Orléans
	Code postal et ville	41513 810 LA CHAPELLE SAINT MESMIN
Société d'appartenance (facultatif)		
[2]	Nom	AUGUSTE
	Prénoms	Marie Noelle
Adresse	Rue	3 bis rue Bleue
	Code postal et ville	41510 1010 ORLEANS
Société d'appartenance (facultatif)		
[3]	Nom	DAMIEN
	Prénoms	Gérard
Adresse	Rue	31 bis avenue du Blénois
	Code postal et ville	41511 1310 MEUNG SUR LOIRE
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs utilisez plusieurs formulaires Indiquez en haut à droite le N de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) 28 février 2005 Cathy GIUDICELLI Ingénieur Brevets		

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

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

INPI
INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

16257 - FL

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD
CERTIFICADO DE ADICIÓN

COPIA OFICIAL

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

Hecho en Paris a 22 de septiembre de 2005

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

INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Establecimiento publico nacional

SEDE
26 bis rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cédex 08
Téléfono 33 1 53 04 53 04
Fax 33 1 53 04 45 23
www inpi fr
creado por la ley n 51-444 del 19 de abril de 1951

1A
FL

14

Primera solicitud

INPI

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

SOLICITUD DE CONCESION

Pagina 1 de 2

Entrega del expediente el 28 de febrero de 2005
En 75 INPI PARIS 26 bis SP
Nº de Registro 0501989
Fecha de solicitud 28 de febrero de 2005
Sus referencias para este expediente 16257 F4

1 Nombre y direccion del solicitante o del mandatario
a quien se debe dirigir la correspondencia

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

2 Naturaleza de la solicitud

☒ Solicitud de patente

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

Forma cristalina gamma del clorhidrato de la ivabradina su procedimiento de
preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen

5 Solicitante

☒ Persona jurídica

Nombre o
denominación social
Direccion

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

Nacionalidad Francesa
Nº teléfono 01 55 72 60 00
Nº fax 01 55 72 72 13

15

Primera solicitud

INPI

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD

SOLICITUD DE CONCESIÓN
Página 2 de 2

Entrega del expediente el 28 de Febrero de 2005
En 75 INPI PARIS 26 bis SP
Nº de Registro 0501989

6 Mandatario

Apellido	GIUDICELLI
Nombre	Cathy
Despacho o Sociedad	LES LABORATOIRES SERVIER
Nacionalidad	Francesa
Dirección	12 place de La Défense
Código postal y ciudad	92415 COURBEVOIE CÉDEX
País	FRANCIA
N ° teléfono	01 55 72 60 00
N ° fax	01 55 72 72 13

7 Inventores Los inventores son necesariamente personas físicas

Los solicitantes y los inventores son las mismas personas

X No En este caso rellenar el formulario de designación de inventores

8 Informe de búsqueda

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

Establecer de inmediato X

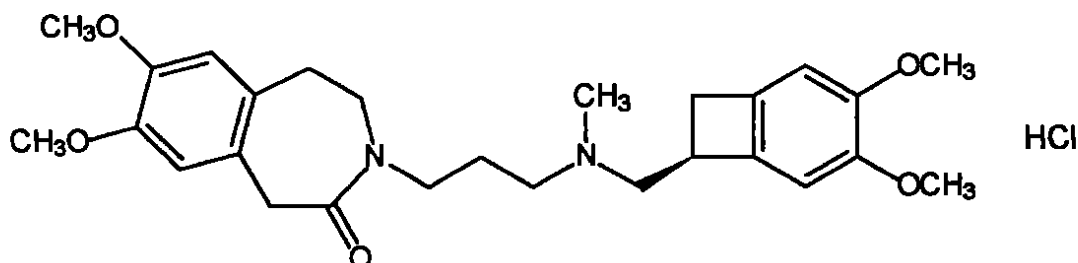
11 Firma del solicitante o del mandatario

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

-

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

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



(I)

10

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

20

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

25

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

30

11

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

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

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

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

Línea nº	Ángulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
1	4 2	1456	144	0 1004	20 762
2	6 9	125	99	0 8029	12 880
3	8 4	182	18	0 1004	10 503
4	10 7	240	32	0 1338	8 249
5	11 3	74	15	0 2007	7 858
6	12 0	644	64	0 1004	7 392
7	12 5	1476	219	0 1506	7 060
8	13 4	2691	400	0 1506	6 612
9	14 5	541	80	0 1506	6 119
10	14 8	104	17	0 1673	5 981
11	15 9	815	67	0 0836	5 559
12	16 3	501	74	0 1506	5 419

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
13	17 0	1168	154	0 1338	5 210
14	17 9	430	43	0 1004	4 962
15	19 0	667	121	0 1840	4 672
16	19 8	527	104	0 2007	4 483
17	20 2	726	144	0 2007	4 392
18	20 5	282	28	0 1004	4 323
19	21 1	2255	260	0 1171	4 208
20	21 4	694	68	0 1004	4 147
21	21 6	744	86	0 1171	4 111
22	22 3	175	35	0 2007	3 987
23	23 5	310	61	0 2007	3 784
24	24 2	1635	270	0 1673	3 683
25	24 5	1335	220	0 1673	3 625
26	24 9	523	95	0 1840	3 568
27	25 5	657	130	0 2007	3 485
28	26 0	933	154	0 1673	3 431
29	26 4	1549	230	0 1506	3 380
30	26 8	419	83	0 2007	3 323
31	27 3	350	69	0 2007	3 267
32	28 0	1108	146	0 1338	3 186
33	29 1	144	19	0 1338	3 066

La invención se extiende igualmente a un procedimiento de preparacion de la forma cristalina gama del clorhidrato de ivabradina caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y 2-etoxietanol una mezcla de clorhidrato de ivabradina 2-etoxietanol y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina etanol y agua hasta disolucion completa a continuación se enfria hasta cristalización completa y se recoge el producto por filtracion

- En el procedimiento de cristalización segun la invencion se puede utilizar el clorhidrato de ivabradina obtenido mediante cualquier procedimiento por ejemplo el clorhidrato de ivabradina obtenido por el procedimiento de preparaci3n 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 γ 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 adecuadas 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 ha obtenido bajo las condiciones experimentales siguientes

- Difractómetro PANalytical X Pert Pro detector X Celerator cámara con regulación de temperatura
- Tensión 45 KV intensidad 40 mA
- Montaje $\theta - \theta$
- Filtro níquel ($K\beta$)
- Ranura de Soller sobre el haz incidente y el difractado 0.04 rad
- Ranuras de divergencia fija ángulo $1/8^\circ$
- Máscara 10 mm
- Ranura antidifusión $1/4^\circ$
- Modo de medida continuo de 3° a 30° con un incremento de 0.017°
- 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 γ del clorhidrato de ivabradina

Se precalientan 40 ml de 2-etoxietanol a 80°C a continuación se añaden 8.4 g del clorhidrato de ivabradina obtenido segun el procedimiento descrito en la patente EP 0534 859 por partes y bajo agitacion y el medio se calienta a 80°C hasta disolucion completa Una vez se haya vuelto a temperatura ambiente la solucion se almacena durante 8 dias a continuacion se recogen los cristales formados mediante filtracion y se aclaran con ciclohexano

El contenido en agua de los cristales obtenidos determinado por colorimetria es del 3.5% lo que corresponde a un monohidrato

10

Diagrama de difracción X sobre polvo

El perfil de difraccion de rayos X del polvo (angulos de difracción) de la forma γ del clorhidrato de ivabradina se caracteriza por las lineas significativas que figuran en la tabla siguiente

15

Línea nº	Angulo 2 θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
1	4.2	1456	144	0.1004	20.762
2	6.9	125	99	0.8029	12.880
3	8.4	182	18	0.1004	10.503
4	10.7	240	32	0.1338	8.249
5	11.3	74	15	0.2007	7.858
6	12.0	644	64	0.1004	7.392
7	12.5	1476	219	0.1506	7.060
8	13.4	2691	400	0.1506	6.612
9	14.5	541	80	0.1506	6.119
10	14.8	104	17	0.1673	5.981
11	15.9	815	67	0.0836	5.559
12	16.3	501	74	0.1506	5.419
13	17.0	1168	154	0.1338	5.210
14	17.9	430	43	0.1004	4.962
15	19.0	667	121	0.1840	4.672
16	19.8	527	104	0.2007	4.483
17	20.2	726	144	0.2007	4.392
18	20.5	282	28	0.1004	4.323

Linea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
19	21 1	2255	260	0 1171	4 208
20	21 4	694	68	0 1004	4 147
21	21 6	744	86	0 1171	4 111
22	22 3	175	35	0 2007	3 987
23	23 5	310	61	0 2007	3 784
24	24 2	1635	270	0 1673	3 683
25	24 5	1335	220	0 1673	3 625
26	24 9	523	95	0 1840	3 568
27	25 5	657	130	0 2007	3 485
28	26 0	933	154	0 1673	3 431
29	26 4	1549	230	0 1506	3 380
30	26 8	419	83	0 2007	3 323
31	27 3	350	69	0 2007	3 267
32	28 0	1108	146	0 1338	3 186
33	29 1	144	19	0 1338	3 066

EJEMPLO 2 Composición farmacéutica

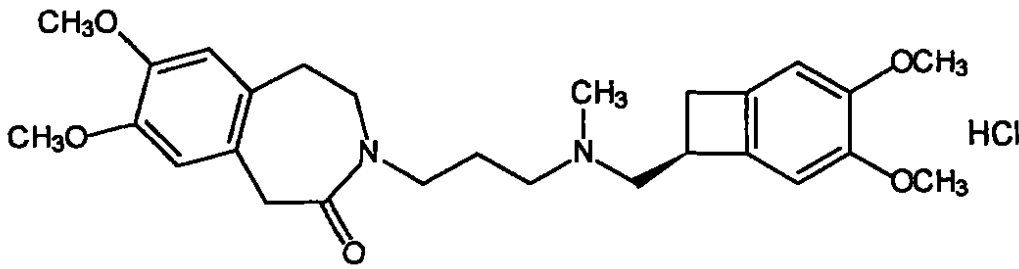
- 5 Formula de preparación para 1 000 comprimidos dosificados a 5 mg de ivabradina base

	Compuesto del Ejemplo 1	5 39 g
	Almidon de maiz	20 g
10	Silice coloidal anhidra	0 2 g
	Manitol	63 91 g
	PVP	10 g
	Estearato de magnesio	0 5 g

2

REIVINDICACIONES

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



5

(I)

10

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

Línea nº	Angulo 2 θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
1	4 2	1456	144	0 1004	20 762
2	6 9	125	99	0 8029	12 880
3	8 4	182	18	0 1004	10 503
4	10 7	240	32	0 1338	8 249
5	11 3	74	15	0 2007	7 858
6	12 0	644	64	0 1004	7 392
7	12 5	1476	219	0 1506	7 060
8	13 4	2691	400	0 1506	6 612
9	14 5	541	80	0 1506	6 119
10	14 8	104	17	0 1673	5 981
11	15 9	815	67	0 0836	5 559
12	16 3	501	74	0 1506	5 419
13	17 0	1168	154	0 1338	5 210

23

37

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
14	17.9	430	43	0.1004	4.962
15	19.0	667	121	0.1840	4.672
16	19.8	527	104	0.2007	4.483
17	20.2	726	144	0.2007	4.392
18	20.5	282	28	0.1004	4.323
19	21.1	2255	260	0.1171	4.208
20	21.4	694	68	0.1004	4.147
21	21.6	744	86	0.1171	4.111
22	22.3	175	35	0.2007	3.987
23	23.5	310	61	0.2007	3.784
24	24.2	1635	270	0.1673	3.683
25	24.5	1335	220	0.1673	3.625
26	24.9	523	95	0.1840	3.568
27	25.5	657	130	0.2007	3.485
28	26.0	933	154	0.1673	3.431
29	26.4	1549	230	0.1506	3.380
30	26.8	419	83	0.2007	3.323
31	27.3	350	69	0.2007	3.267
32	28.0	1108	146	0.1338	3.186
33	29.1	144	19	0.1338	3.066

2 Procedimiento de preparación de la forma cristalina y del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y 2-etoxietanol una mezcla de clorhidrato de ivabradina 2-etoxietanol y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina etanol y agua hasta disolución completa a continuación se enfría progresivamente hasta cristalización completa y se recoge el producto mediante filtración

3 Procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque la solución de clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de enfriamiento

24

- 4 Composicion farmaceutica que contiene como principio activo la forma cristalina γ de clorhidrato de ivabradina segun la reivindicacion 1 en combinacion con uno o varios vehiculos inertes no toxicos y farmaceuticamente aceptables
- 5 5 Utilización de la forma cristalina γ del clorhidrato de ivabradina segun la reivindicación 1 para la fabricacion de medicamentos utiles como bradicardizantes
- 10 6 Utilizacion de la forma cristalina γ del clorhidrato de ivabradina segun la reivindicacion 1 para la fabncacion de medicamentos utiles en el tratamiento o prevención de diferentes situaciones clinicas de ischemia miocardica tales como la angina de pecho el infracto de miocardio y los trastornos del ritmo asociados asi como en las dferentes patologias que
- 15 comprenden trastornos del ntmo especialmente supraventriculares y en la insuficiencia cardiaca

5

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 unico inventor)

Página 1 de 1

Sus referencias para este expediente 16257 F4
Nº de registro nacional 0501985
Título de la invención

Forma cristalina gamma del clorhidrato de la ivabradina su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen

Los solicitantes

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

DESIGNAN COMO INVENTORES

Apellido	HORVATH
Nombre	Stéphane
Dirección Calle	35 route d Orleans
Código postal y ciudad	45380 LA CHAPELLE SAINT MESMIN

Apellido	AUGUSTE
Nombre	Marie Noelle
Dirección Calle	3 bis rue Bleue
Código postal y ciudad	45000 ORLEANS

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

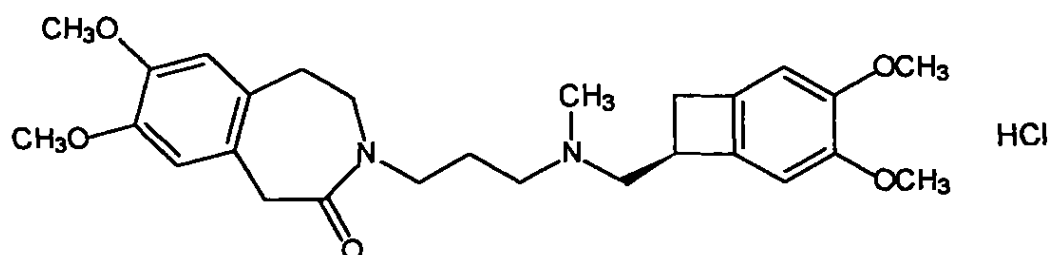
Fecha y firma del solicitante
o del mandatario (nombre y cargo del firmante)
el 28 de febrero de 2005
(firma)
Cathy GUIDICELLI Ingeniero de Patentes

26

Descripcion de la invencion

**FORMA CRISTALINA GAMMA DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN**

5 La presente invencion se refiere a la nueva forma cristalina gama del clorhidrato de ivabradina de formula (I) a su procedimiento de preparacion asi como a las composiciones farmaceuticas que la contienen



(I)

10

La ivabradina asi como sus sales de adicon a un acido farmaceuticamente aceptable y mas particularmente su clorhidrato tienen propiedades farmacologicas y terapeuticas muy interesantes especialmente propiedades bradicardizantes que hacen que estos compuestos sean utiles en el tratamiento o prevencion de diferentes situaciones clinicas de isquemia miocardica tales como la angina de pecho el infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados asi como en las distintas patologias que impliquen trastornos del ritmo especialmente supraventriculares y en la insuficiencia cardiaca

20

La preparacion y la utilizacion en terapeutica de ivabradina y de sus sales de adicon a un acido farmaceuticamente aceptable mas particularmente de su clorhidrato han sido descritas en la patente europea EP 0534 859

25

Teniendo en cuenta el interes farmaceutico de este compuesto era primordial poder obtenerlo con una muy alta pureza Era igualmente importante poder sintetizarlo segun un procedimiento que facilmente se pudiera transponer a escala industrial especialmente bajo una forma que permitiera su rápida filtracion y secado Para terminar esta forma tenia que ser perfectamente reproducible facilmente formulada y suficientemente estable para permitir su

30

26

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

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

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

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

Línea nº	Ángulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
1	4 2	1456	144	0 1004	20 762
2	6 9	125	99	0 8029	12 880
3	8 4	182	18	0 1004	10 503
4	10 7	240	32	0 1338	8 249
5	11 3	74	15	0 2007	7 858
6	12 0	644	64	0 1004	7 392
7	12 5	1476	219	0 1506	7 060
8	13 4	2691	400	0 1506	6 612
9	14 5	541	80	0 1506	6 119
10	14 8	104	17	0 1673	5 981
11	15 9	815	67	0 0836	5 559
12	16 3	501	74	0 1506	5 419

29

Linea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
13	17 0	1168	154	0 1338	5 210
14	17 9	430	43	0 1004	4 962
15	19 0	667	121	0 1840	4 672
16	19 8	527	104	0 2007	4 483
17	20 2	726	144	0 2007	4 392
18	20 5	282	28	0 1004	4 323
19	21 1	2255	260	0 1171	4 208
20	21 4	694	68	0 1004	4 147
21	21 6	744	86	0 1171	4 111
22	22 3	175	35	0 2007	3 987
23	23 5	310	61	0 2007	3 784
24	24 2	1635	270	0 1673	3 683
25	24 5	1335	220	0 1673	3 625
26	24 9	523	95	0 1840	3 568
27	25 5	657	130	0 2007	3 485
28	26 0	933	154	0 1673	3 431
29	26 4	1549	230	0 1506	3 380
30	26 8	419	83	0 2007	3 323
31	27 3	350	69	0 2007	3 267
32	28 0	1108	146	0 1338	3 186
33	29 1	144	19	0 1338	3 066

La invencion se extiende igualmente a un procedimiento de preparaci3n de la forma cristalina gama del clorhidrato de ivabradina caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y 2-etoxietanol una mezcla de clorhidrato de ivabradina 2-etoxietanol y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina etanol y agua hasta disolucion completa a continuacion se enfria hasta cristalizaci3n completa y se recoge el producto por filtraci3n

- 10 • En el procedimiento de cristalizaci3n segun la invencion se puede utilizar el clorhidrato de ivabradina obtenido mediante cualquier procedimiento por ejemplo el clorhidrato de ivabradina obtenido por el procedimiento de preparaci3n 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 y 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 adecuadas 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.

15

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

El espectro de difracción X sobre polvo se ha obtenido 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 rad

- Ranuras de divergencia fija: ángulo $1/8^\circ$

- Mascarilla: 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 y del clorhidrato de ivabradina

31

Se precaldentan 40 ml de 2 etoxietanol a 80°C a continuacion se añaden 8.4 g del clorhidrato de ivabradina obtenido segun el procedimiento descrito en la patente EP 0534 859 por partes y bajo agitacion y el medio se calienta a 80°C hasta disolucion completa. Una vez se haya vuelto a temperatura ambiente la solucion se almacena durante 8 dias a continuacion se recogen los cristales formados mediante filtracion y se aclaran con ciclohexano

El contenido en agua de los cristales obtenidos determinado por colorimetria es del 3.5% lo que corresponde a un monohidrato

10

Diagrama de difracción X sobre polvo

El perfil de difraccion de rayos X del polvo (angulos de difraccion) de la forma γ del clorhidrato de ivabradina se caracteriza por las lineas significativas que figuran en la tabla siguiente

15

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
1	4.2	1456	144	0.1004	20.762
2	6.9	125	99	0.8029	12.880
3	8.4	182	18	0.1004	10.503
4	10.7	240	32	0.1338	8.249
5	11.3	74	15	0.2007	7.858
6	12.0	644	64	0.1004	7.392
7	12.5	1476	219	0.1506	7.060
8	13.4	2691	400	0.1506	6.612
9	14.5	541	80	0.1506	6.119
10	14.8	104	17	0.1673	5.981
11	15.9	815	67	0.0836	5.559
12	16.3	501	74	0.1506	5.419
13	17.0	1168	154	0.1338	5.210
14	17.9	430	43	0.1004	4.962
15	19.0	667	121	0.1840	4.672
16	19.8	527	104	0.2007	4.483
17	20.2	726	144	0.2007	4.392
18	20.5	282	28	0.1004	4.323

32

Linea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
19	21 1	2255	260	0 1171	4 208
20	21 4	694	68	0 1004	4 147
21	21 6	744	86	0 1171	4 111
22	22 3	175	35	0 2007	3 987
23	23 5	310	61	0 2007	3 784
24	24 2	1635	270	0 1673	3 683
25	24 5	1335	220	0 1673	3 625
26	24 9	523	95	0 1840	3 568
27	25 5	657	130	0 2007	3 485
28	26 0	933	154	0 1673	3 431
29	26 4	1549	230	0 1506	3 380
30	26 8	419	83	0 2007	3 323
31	27 3	350	69	0 2007	3 267
32	28 0	1108	146	0 1338	3 186
33	29 1	144	19	0 1338	3 066

EJEMPLO 2 Composición farmacéutica

5 Formula de preparacion para 1 000 comprimidos dosificados a 5 mg de
ivabradina base

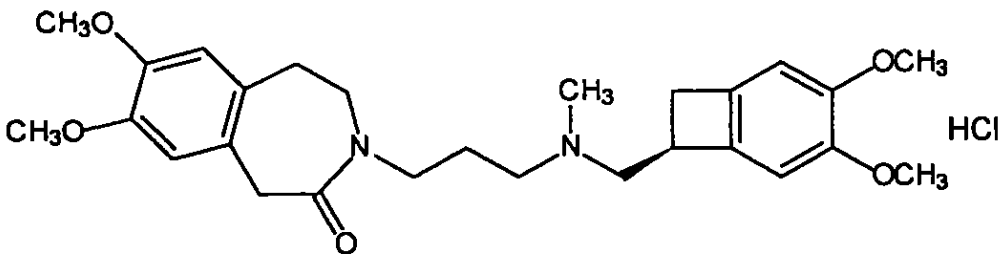
	Compuesto del Ejemplo 1	5 39 g
	Almidón de maiz	20 g
10	Silice coloidal anhidra	0 2 g
	Manitol	63 91 g
	PVP	10 g
	Estearato de magnesio	0 5 g

Una o mas reivindicaciones

A
07

REIVINDICACIONES

1 Forma cristalina gama del clorhidrato de ivabradina de formula (I)



5

(I)

10 caracterizada por el siguiente diagrama de difraccion X sobre polvo medido en difractometro PANalytical XPert Pro con un detector X Celerator y expresado en terminos de posicion de linea (angulo de Bragg 2 theta expresado en grados) de altura de linea (expresada en puntos) de superficie de linea (expresada en punto x grado) de anchura de linea a media altura (FWHM expresada en grados) y de distancia inter-reticular d (expresada en Å)

Linea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
1	4 2	1456	144	0 1004	20 762
2	6 9	125	99	0 8029	12 880
3	8 4	182	18	0 1004	10 503
4	10 7	240	32	0 1338	8 249
5	11 3	74	15	0 2007	7 858
6	12 0	644	64	0 1004	7 392
7	12 5	1476	219	0 1506	7 060
8	13 4	2691	400	0 1506	6 612
9	14 5	541	80	0 1506	6 119
10	14 8	104	17	0 1673	5 981
11	15 9	815	67	0 0836	5 559
12	16 3	501	74	0 1506	5 419
13	17 0	1168	154	0 1338	5 210

25

Linea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter reticular (Å)
14	17 9	430	43	0 1004	4 962
15	19 0	667	121	0 1840	4 672
16	19 8	527	104	0 2007	4 483
17	20 2	726	144	0 2007	4 392
18	20 5	282	28	0 1004	4 323
19	21 1	2255	260	0 1171	4 208
20	21 4	694	68	0 1004	4 147
21	21 6	744	86	0 1171	4 111
22	22 3	175	35	0 2007	3 987
23	23 5	310	61	0 2007	3 784
24	24 2	1635	270	0 1673	3 683
25	24 5	1335	220	0 1673	3 625
26	24 9	523	95	0 1840	3 568
27	25 5	657	130	0 2007	3 485
28	26 0	933	154	0 1673	3 431
29	26 4	1549	230	0 1506	3 380
30	26 8	419	83	0 2007	3 323
31	27 3	350	69	0 2007	3 267
32	28 0	1108	146	0 1338	3 186
33	29 1	144	19	0 1338	3 066

2 Procedimiento de preparacion de la forma cristalina y del clorhidrato de
 5 ivabradina segun la reivindicacion 1 caracterizado porque se calienta
 una mezcla de clorhidrato de ivabradina y 2-etoxietanol una mezcla de
 clorhidrato de ivabradina 2 etoxietanol y agua o una mezcla de
 clorhidrato de ivabradina etanol y agua hasta disolucion completa a
 continuacion se enfria progresivamente hasta cristalizacion completa y
 se recoge el producto mediante filtracion

10

3 Procedimiento segun la reivindicacion 2 caracterizado porque la
 solucion de clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de
 enfriamiento

36

- 4 Composicion farmaceutica que contiene como principio activo la forma cristalina γ de clorhidrato de ivabradina segun la reivindicacion 1 en combinacion con uno o varios vehiculos inertes no toxicos y farmaceuticamente aceptables
- 5
- 5 Utilizacion de la forma cristalina γ del clorhidrato de ivabradina segun la reivindicacion 1 para la fabricacion de medicamentos utiles como bradicardizantes
- 10 6 Utilizacion de la forma cristalina γ del clorhidrato de ivabradina segun la reivindicacion 1 para la fabricacion de medicamentos utiles en el tratamiento o prevencion de diferentes situaciones clinicas de ischemia miocardica tales como la angina de pecho el infarto de miocardio y los trastornos del ritmo asociados asi como en las diferentes patologias que comprenden trastornos del ritmo especialmente supraventriculares y en la insuficiencia cardiaca
- 15

**Documento de cesion 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)

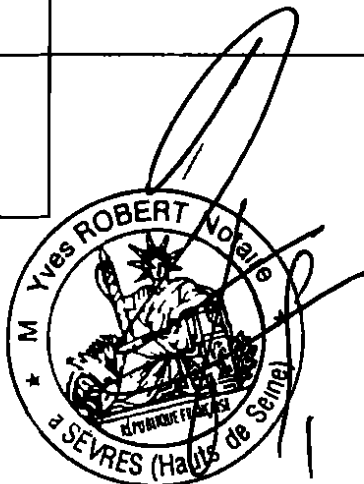
AGREEMENTS

- 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 _____

In witness whereof this document is executed at ~~Gourbevoie~~ On January 2005-16 2006

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

Vo pour la certification matérielle des
signatures de Stéphane HORVATH
Marie Noelle AUGUSTE
Gerard DAMIEN
Odile OSTERMANN
apposées ci-dessus =



39

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

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)


GERMAN FONSECA CHARARINO
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL FRANCÉS ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

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

Extracto Kbis

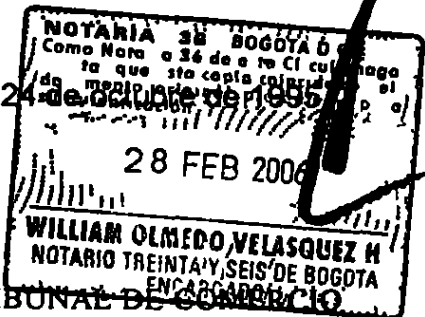
INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y DE SOCIEDADES
Extracto del 28 de noviembre de 2005

IDENTIFICACIÓN

Denominacion social	LES LABORATOIRES SERVIER
Sigla	(VER OBSERVACIONES)
Numero de identificacion	085 480 796 R C S NANTERRE
Numero de trámite	1988 B 02123
Fecha de inscripción	1 de junio de 1988

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

Forma jurídica	sociedad por acciones simplificada
Con un capital de	34 590 852 00 Euros
Dirección de la sede	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Duración de la sociedad	Hasta el 30 DE NOVIEMBRE 2047
Fecha de corte de cuentas	30 de septiembre
Constitucion-Depósito del acto constitutivo	En la Secretaria del Tribunal de Comercio de ORLEANS el 28 de enero de 1949
Publicacion	LES PETITES AFFICHES DE L ORLEANAIS del 29 de enero de 1949
Transferencia de Presentacion del acto	ORLEANS En la Secretaria del Tribunal de Comercio de NANTERRE el 3 de noviembre de 1995 bajo el numero 25805
Publicación en la Secretaria de la nueva sede	Periodico Gazette du Palais del 24 de octubre de 1995



EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

A

5

ADMINISTRACIÓN

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



EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

~~44~~

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 Secretaria


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL FRANCÉS ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2000

Extracto Kbis

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

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

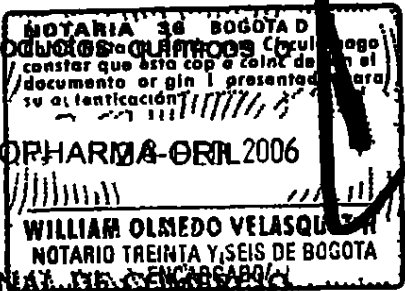
Interventor de cuentas titular **Señor DUVERNOIS STÉPHANE**
nacido(a) el 13/07/1953 en PARIS 75
de nacionalidad Francesa
de domicilio 111 Rue Cardinet 75017 Paris

Interventor de cuentas suplente **DUVERNOIS ET ASSOCIES SA**
(412 029 357 R C S PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forma juridica sociedad anonima

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 numero R C S 00054879
Origen del fondo **Creación de un negocio comercial**
Actividad **Explotacion de laboratorios de productos farmaceuticos**

Nombre comercial **SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE BIOPHARMA-GRN 2006**



EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

42

43

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

OBSERVACIONES

13 de julio de 1996
Numero 24322 Fusión con las sociedades Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 laboratorios Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 542 073 499 y Eutherapie 27 29 rue du pont 92200 Neuilly sur Seine Rcs Nanterre b 642 020 036 a partir del 29 de marzo de 1996

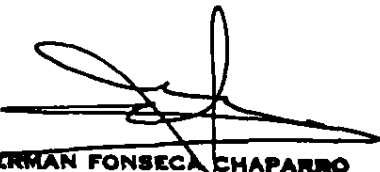
15 de julio de 1996
Numero 24348 Sigla Servier – Ardix – Eutherapie – Biopharma –

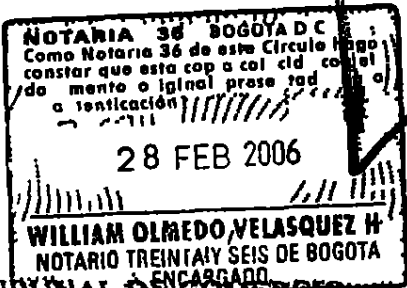
18 de agosto de 2000
Numero 56121 Fusion - absorción de la sociedad Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) a partir del 29-06-2000

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

ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DEL SECRETARIADO

Dirección 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL FRANCÉS ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA No. 2510
DICIEMBRE 12 DE 2000


NOTARIA 36 BOGOTÁ D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo debe constar que esta copia es una copia fiel de la original presentada a la notificación.
28 FEB 2006
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ

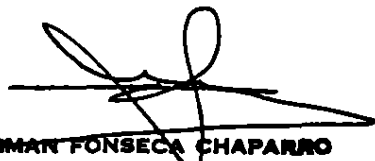
EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

44

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 Secretaria


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL FRANCÉS ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2190
DICIEMBRE 12 DE 2003

Extracto Kbis

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

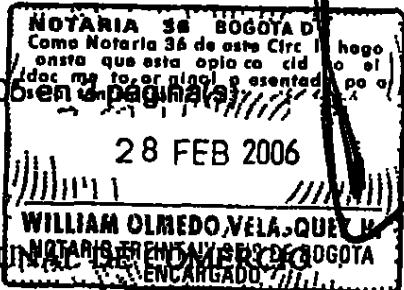
Nombre comercial	SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad	Todas las operaciones administrativas relacionadas directamente o indirectamente con la explotación de los laboratorios de productos químicos o farmacéuticos
Inicio de la explotación	29 de junio de 2000
Origen del fondo comercial	Fondo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

Direccion	12 Place de la Defense 92400 Courbevoie
Nombre comercial	SERVIER-ARDIX-EUTHÉRAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Actividad	EXPLORACIÓN DE LOS LABORATORIOS DE PRODUCTOS QUIMICOS O FARMACEUTICOS
Inicio de la explotacion	17 de mayo de 2002
Origen del fondo comercial	Creacion de un negocio comercial
Forma de explotación	Explotación directa

ESTABLECIMIENTOS POR FUERA DE LA COMPETENCIA DEL SECRETARIADO

Secretariado de ORLÉANS (4502) Numero de tramite 1996 B 00646
Establecimiento secundano

Extracto expedido en NANTERRE el 29 de noviembre de 2005 en 4 página(s)


NOTARIA 36 BOGOTÁ D.C.
Como Notaria 36 de este Circ. l
onsta que esta copia co. cid
/doc me to, or nunci o esentad po a
hego
to el
28 FEB 2006
WILLIAM OLMEDO VELA QUEVEDO
NOTARIO SERENITY SERVICIOS DE BOGOTÁ
ENCARGADO

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

AS

El Secretario
(Firma ilegible)

Fin del Extracto


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL FRANCÉS ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2196
DICIEMBRE 12 DE 2003

NOTARIA 36 BOGOTÁ D.C.
Como Notaria 36 d sta Circulo ha
constar que sta copia es cida con
do mant original p esentado p
s autenticación
28 FEB 2006
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTA / SEIS DE BOGOTÁ
ENCARGADO

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

46

26

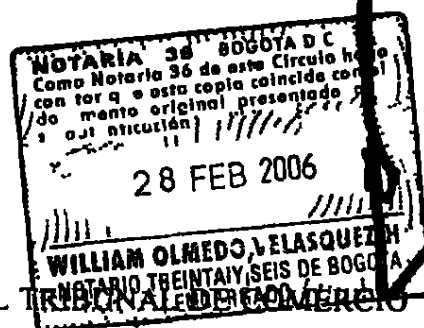
GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL FRANCÉS ESPAÑOL
RESOLUCION MJJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2009

[illegible]

MINISTERIO DE RELACIONES

Genen Tonen

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARIA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

~~47~~



17

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2005

IDENTIFICATION

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

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

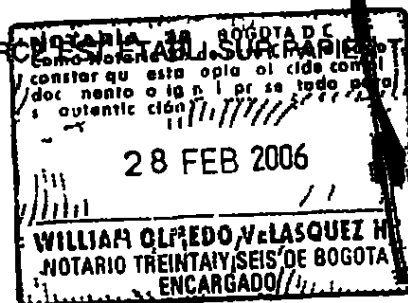
Forme juridique	société par actions simplifiée
Au capital de	34 590 852 00 Euros
Adresse du siege	22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine
Duree de la societe	Jusqu'au 30 NOVEMBRE 2047
Date d'arrete des comptes	30 Septembre
Constitution	Au Greffe du Tribunal de Commerce de ORLEANS le 28 Janvier 1949
Publication	LES PETITES AFFICHES DE L'ORLEANAIS du 29 Janvier 1949
Transfert de	ORLEANS
Depot de l'acte	Au Greffe du Tribunal de Commerce de NANTERRE le 03 Novembre 1995 sous le numéro 25805
Publication au Greffe du nouveau siege	Journal Gazette du palais du 24 Octobre 1995

ADMINISTRATION

President	SERVIER SAS (324 444 991 R C S NANTERRE) 6 Des Pleiades 92415 Courbevoie Cedex Forme juridique société par actions simplifiée representee par Monsieur SERVIER JACQUES né(e) le 09/02/1922 a VATAN 36150 de nationalite Française DEMEURANT 92 RUE CHARLES LAFFITTE 92200 NEUILLY SUR SEINE
Vice president	Monsieur LE RIDANT ALAIN VICTOR LUCIEN HENRI né(e) le 31/10/1935 à EPINAY SUR ORGE 91360 de nationalite Française demeurant 47 Boulevard Du Cdt Charcot 92200 Neuilly
Vice president	Madame BANZET MARIE NOELLE né(e) le 20/12/1951 a COURBEVOIE 92400 de nationalite Française demeurant 9 Rue Fréville Le Vingt 92310 Sevres

Page 1

L ORIGINAL DELIVRE PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE



48



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2005

Pharmacien responsable

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

Commissaire aux comptes titulaire

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

Commissaire aux comptes suppléant

DUVERNOIS ET ASSOCIÉS SA
(412 029 357 R C S PARIS)
111 Rue Cardinet 75017 Paris
Forme juridique société anonyme

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE

Origine de la société

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

Origine du fonds

Activité

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

Nom commercial

SERVIER ARDIX EUTHERAPIE BIOPHARMA ORIL

Adresse de l'établissement principal

22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine

Commencement d'activité le

01 Décembre 1948

Mode d'exploitation

Exploitation directe

OBSERVATIONS

13 Juillet 1996	numero 24322	Fusion avec les sociétés Ardix 1 rue Carle Hebert 92400 Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 laboratoires Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27 29 rue du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 a compter du 29 mars 1996
15 Juillet 1996	numero 24348	Sigle Servier Ardix Euthérapie Biopharma
18 Aout 2000	numero 56121	Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) a compter du 29-06 2000
17 Octobre 2001	numero 73636	Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs Nanterre) a compter du 31 aout 2001

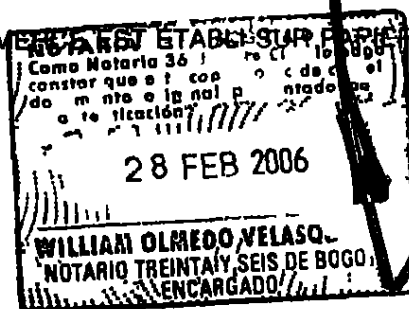
ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse

192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine

Page 2

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





49

Extrait-Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
Extrait au 28 Novembre 2005

Nom commercial SERVIER ARDIX EUTHERAPIE BIOPHARMA ORIL
Activite Toutes operations administratives se rapportant directement ou indirectement a l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Commencement d activite le 29 Juin 2000
Origine du fonds de commerce Fonds de commerce acquis par apport
Precedent exploitant ORIL
n° identification B582080172

Declaration de creances

Au greffe de NANTERRE

Mode d exploitation Exploitation directe

Adresse 12 Place De La Defense 92400 Courbevoie
Nom commercial SERVIER ARDIX EUTHERAPIE BIOPHARMA ORIL
Activite EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES

Commencement d activite le 17 Mai 2002
Origine du fonds de commerce Creation d'un fonds de commerce
Mode d exploitation Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

Greffe de ORLEANS (4502) Numéro de gestion 1996 B 00646
Etablissement Secondaire

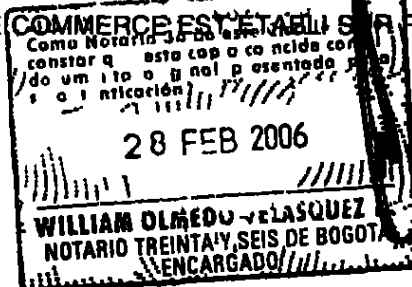
Extrait delivre a NANTERRE le 29 novembre 2005 sur 3 page(s)

Le Greffier

Fin de l'extrait

Page 3

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



50



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française **COLONIE**

2. Le présent acte public

3. a été signé par **NCAT**

4. agissant en qualité de **greffier**

5. revêtu du sceau/timbre du **Tribunal de Commerce de Nacore**

Attesté

VERSAILLES

- 8 FEB 2006

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

06/2543

10 Signature **[Signature]**



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

NOTARIA 33 PD 01A0

Como Nota u Atestado Certifico que la copia es fiel a lo que consta en el original presentado para su autenticación

28 FEB 2006

WILLIAM ALBERTO VELASQUEZ

NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTÁ

ENCARGADO

ORIGINAL DELIVRÉ PAR LE GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE EST ÉTABLI

20

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

QUINTA 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

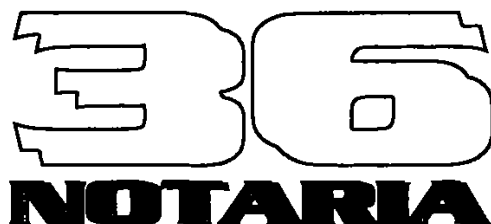
SUSTITUCION DE PODER

OTORGANTES

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA
JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Ma del Pilar Moreno de Alvarado
NOTARIA

57



NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario

La Notaria 36 del Circulo 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 termino legal evitando así multa por extemporaneidad o improcedencia de inscripción por vencimiento de término perentorio

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

- 1 Si la escritura publica 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 publica 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 razon social entre otros DEBE INSCRIBIRSE o registrarse en la CÁMARA DE COMERCIO del domicilio de la sociedad (Ver lista de oficinas de Camara 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 Notaria 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 merito 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 LIMITES

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 aun lo puede hacer pero cancelando una multa

QUE OCURRE CON LAS HIPOTECAS Y EL PATRIMONIO DE FAMILIA?

Solo hay un término perentorio de 90 dias hábiles (es decir cuente unicamente los dias 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 Publicos para acudir de acuerdo al lugar donde se encuentra ubicado el inmueble

Of Zona Sur

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

Of Zona Centro

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

Of Zona Norte

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

OFICINAS CAMARA DE COMERCIO EN BOGOTÁ

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

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

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

AA 22484096



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 DIEZ (10) dias del mes de OCTUBRE del año dos mil cinco (2005), ante mi WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ HERNANDEZ

NOTARIA(O) TREINTA Y SEIS (36) / DEL

CIRCULO DE BOGOTA D.C.

COMPARECIÓ CON MINUTA EN DISKETTE

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA, varon, colombiano mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía numero 10 135 259 expedida en Bogota, portador de la tarjeta profesional n° 82082 del C S de la J, apoderado de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER** según poder protocolizado por escritura numero 1828 del 2 de marzo de 2005, otorgada en la Notaria Diecinueve (19) del Circulo de Bogota, D C, quien manifestó **PRIMERO** Que por medio del presente escrito **SUSTITUYE** el poder conferido a el y en su lugar se lo confiero a **JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**, identificado con la cedula de ciudadanía numero 79 875 670 expedida en Bogotá, portador de la tarjeta profesional n° 124 953 del C S de la J como apoderado en todos los asuntos con las mismas facultades con las que el poder fue otorgado en mi nombre

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

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 numeros 'AA 22484096', Enmendado " (10) DIEZ DE OCTUBRE " WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ HERNANDEZ " si vale, Entre lineas (E) si vale

DERECHOS

\$ 35 060

RESOLUCIÓN No 6810/04

SUPERINT DE NOT Y REG

\$ 2 925,00

FONDO NAL DEL NOT

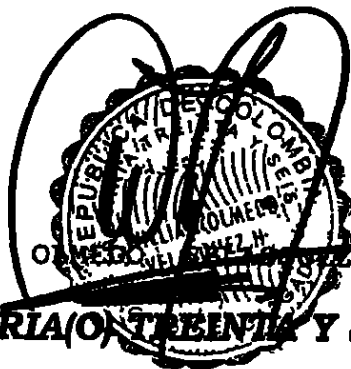
\$ 2 925,00

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA

CC 10 135 759 PEREIRA

TEL 2574621

WILLIAM



HERNANDEZ

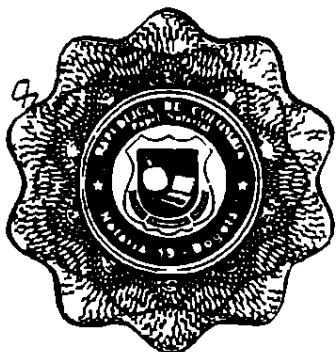
NOTARIA(0) TREINTA Y SEIS (36) (E)

DEL CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTA D C

Abren-

adnanform/venta hipotecas/seguros/institución poder

NS 00158246



NOTARIA 19 DE BOGOTA, D C

REPUBLICA DE COLOMBIA

Escritura **1828.**

MIL OCHOCIENTOS VEINTIOCHO

COPIA Fecha **MARZO - 02 - 2005**

1 MAR 2005 MARZO DOS (02) DEL AÑO DOS MIL CINCO (2 005)

ACTO PROTOCOLIZACION DOCUMENTO

Poder especial de la sociedad LES LABORATORIES SERVIER
a favor de CLAUDETTE VERNOT cc 51 722 517 de Bogotá y --
GUSTAVO PALACIO, cc 10 135 259 de Pereira.

OTORGANTE GUSTAVO ADOLFO DE JESUS PALACIO
CORREA, cc 10 135 259 de Pereira

PRECIO SIN CUANTIA

En la Ciudad de Bogota, Distrito Capital, Republica de Colombia, a
los DOS (2) dias 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
varon, colombiano, mayor de edad, domiciliado y residente en esta

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

Que por medio del presente escrito solicita la Protocolizacion 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 autentica del documento que se
aporta a la presente -----

Consta en el poder que este 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 proteccion 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 jurisdiccion, 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

5



reemplazara y sustituirá el Poder firmado el veintinueve (29) de enero de dos mil dos (2002), el cual ha quedado **2457** revocado con el poder que hoy se protocoliza

En consecuencia el suscrito Notario

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

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE

1 - Política de privacidad los otorgantes, expresamente declaran que **NO** autorizan la divulgacion, ni comercializacion ni publicacion por ningun medio sin excepcion alguna, de su imagen personal y/o fotografia tomada en la Notaria 19 - Bogota, ni su huella digital, ni de sus documentos de identidad, salvo lo relacionado con el presente instrumento y demas 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, numero correcto de sus documentos de identificación, direccion, descripcion, cabida, linderos, matricula inmobiliaria del inmueble y aprueban este instrumento sin reserva alguna, en la forma como quedo redactado

SECRETARÍA PROTOCOLO

Notario
Bogotá, D.C.
19 de enero de 2002

5

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 _____

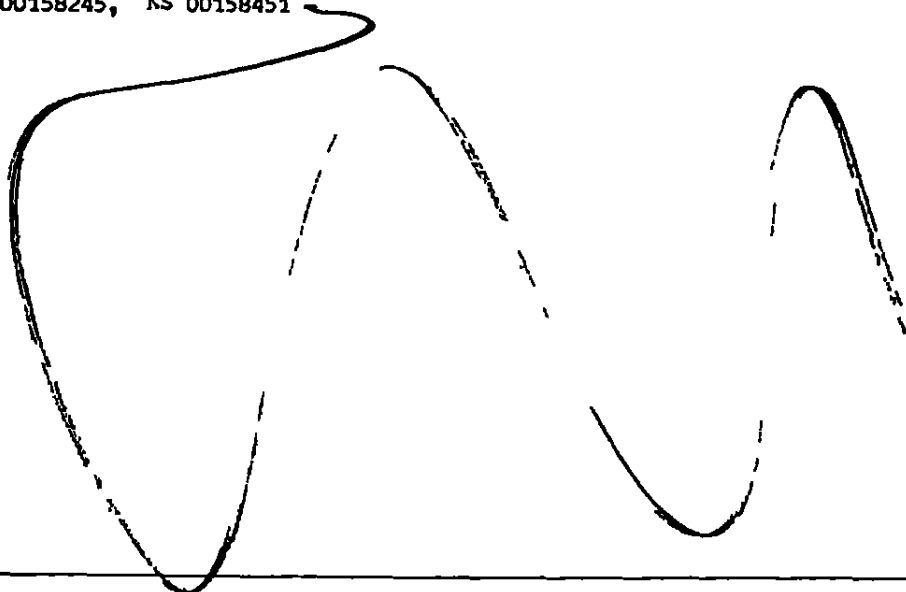
5 - Sólo solicitara correcciones aclaraciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley _____

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, featuring a prominent loop on the left and a series of peaks and valleys across the middle and right.

56

NOTARIA 19 DE BOGOTA

Notario Publico en Colombia

Notario Publico en Colombia

Notario Publico en Colombia

CALLE 6 N° 10 1 FEB 1 0 42 FAX 547 7 41

Fecha : 02 de MARZO de 2005 FACTURA DE VENTA N° 054633

Bogotá MARZO 02 de 2005 ESCRITURA No 018373
Contratante(s) : PALACIO CORREA GUSTAVO ADOLFO Nit 10 133 75

Acto o contrato : PROTOCOLIZACION
Número de Turno : 01266 2003 Observaciones

LIQUIDACION

DERECHOS NOTARIALES

Cuanta(s) 35.000

NOTARIALES Pesos 6810/2004 35.000

DERECHOS DE ESCRITURACION

Hojas de la matriz 3 4 920

1 Copia(s) de 7 hojas 11 480

Sample(s) de hojas

Foto opias

Autenticaciones

DERECHOS DE ESCRITURACION 16.400

TOTAL DERECHOS NOTARIALES Y ESCRITURACION 51.400

RECAUDOS E IMPUESTOS

IVA 8 234

Superintendencia de Notariado y Registro 2 925

Cuenta Especial para el Notariado 2.975

TOTAL RECAUDOS E IMPUESTOS 14.084

TOTAL A PAGAR ESCRITURA 65.484

TOTAL VALOR ABONADO

SALDO POR COBRAR COD 00113 VERMOT MERNANDEZ CLAUDETTE 65.484

Esta factura se asume en todos sus efectos
a una letra de cambio Art 774 del Código de
Comercio la mora en el pago causará intere
ses a la tasa máxima permitida por la Ley

Aceptada

Elaborada

PARA RECLAMAR LA ESCRITURA POR FAVOR PRESENTE ESTA FACTURA
IVA Regimen Común Actividad económica 324 Factura e pedida po Computador

1828

2457

NOTARIA 19 DE BOGOTA
Notario Publico en Colombia
Notario Publico en Colombia
Notario Publico en Colombia
SECRETARIO PROTOCOLO

59

ESCRITURA PUBLICA No

FECHA 9 de Febrero de 2005

ACIO PROTOCOLOIZACION DE PODER GENERAL
A FAVOR DE CLAUDETTE MONIQUE VERNOT H y GUSTAVO ADOLFO
PALACIO CORREA

2457

EN LA CIUDAD DE BOGOTA DISTRITO CAPITAL DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA REPUBLICA DE COLOMBIA A LOS NUEVE DIAS DEL MES DE FEBRERO DE DOS MIL CINCO (2005) ANTE MI NORBERTO SALAMANCA FLECHAS NOTARIO DECINUEVE (19) TITULAR DEL CIRCUITO DE BOGOTA DISTRITO CAPITAL

COMPARFICIO CON MINUTA

- 1 GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA colombiano mayor de edad domiciliado en esta ciudad identificado con la Cédula de Ciudadanía n 10 135 259 expedida en Pereira, quien manifestó

Que por medio del presente escrito solicita la Protocolización a su favor y de la Dra CLAUDETTE VERNOT H del poder que les ha sido conferido por parte de CATHERINE BOUDOT en su calidad de apoderada de la sociedad IFS LABORATORIES SFRVIFR 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 autentica del documento que se aporta a la presente con el numero _____ del ____ de _____ de 2004

Consta en el poder que este ha sido conferido a Claudette Vernot Abogada Tarjeta Profesional de Abogado No 57111 cedula de ciudadania No 51722517 de Bogota, y a Gustavo Palacio Tarjeta Profesional de Abogado No 82082 del Consejo Superior de la Judicatura cedula de ciudadania No 10135 259 de Pereira

En obediencia a lo dispuesto en el paragrafo 1ro del Artículo 34 del Código de Comercio el primero como Principal y las demas como suplentes en su orden como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales El primer representante suplente reemplazara al principal en caso d ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel

Consta en el poder que las facultades conferidas son amplias y suficientes para obtener la proteccion 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 jurisdiccion especialmente ante las del orden administrativo contencioso administrativo y judicial

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

HASTA AQUI LA MINUTA PRESENTADA

NOTARIO NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
Cedula de Ciudadanía No 10135 259
Secretario PROTOCOLIZACION
Firma No. 10135 259

57

ADVERTENCIAS

El Notario advirtió a la compareciente

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

OTORCAMIENTO Y AUTORIZACION

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

Instrumento elaborado en papel notarial numeros

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

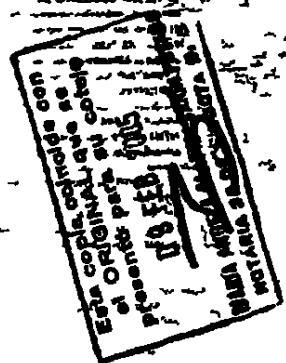
1 République Française
Le présent acte public
2 a été signé par *[Signature]*
3 agissant en qualité de *[Signature]*
4 est revêtu du sceau de *[Signature]*

ATTESTE

5 à Paris
7 Par le Procureur Général près la Cour d'Appel



[Signature]
signature
Mme DELANEUILLE



LES LABORATOIRES SERVIER
société par actions simplifiée
Capital 24 500 000 F
23 rue de Valenciennes
93300 VILLETTE SUR SEINE
FRANCE
012 480 359 R.C.S. Nanterre



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS FRANCIA

No 2724
Paris 13 de Julio de 2000

El suscrito Consul General de Colombia en Paris vistos los documentos presentados por los interesados

2457

CERTIFICA

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

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

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

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

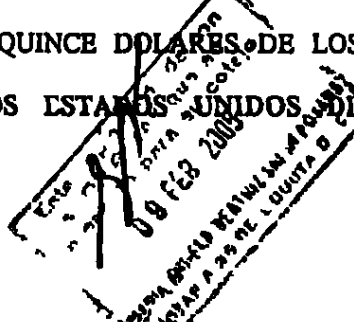
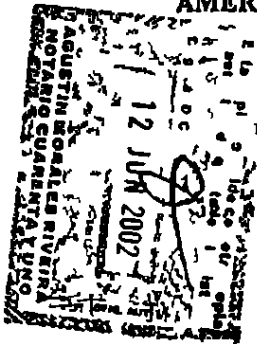
Alejandro Borda Rojas
Cónsul General



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

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

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



GLORIA EUGENIA CORTES PEREZ
SECRETARIA
DECRETO 104 DE 1999
NOTARIA 41 DE SANTA FE DE BOGOTA

75008 PARIS TEL. 01 53 93 91 91 TELEFAX 01 42 89 92 92

NOTARIO A. RODRIGUEZ S.
Calle de la... No. 15419

SECRETARIO PROTOCOLO



ESTA HOJA CORRESPONDE A LA
 ESCRITURA 1020
 DE FECHA 02.11.2005
 OTORGADA EN LA NOTARIA 19 DE
 BOGOTA D C 457

ESCRITURACION

RECIBIÓ Kamile Solano RADICÓ Leonardo Lopez
 DIGITÓ Lida Polina VO BO Mr. Urrutia
 IDENTIFICÓ Katrina V. Gato HUELLAS FOTO P C Urrutia
 LIQUIDÓ 1 Leonardo LIQUIDÓ 2 Urrutia
 REV. LEGAL Urrutia CERRO Leonardo Lopez
 ORGANIZÓ Urrutia

GUSTAVO ADOLFO DE JESÚS PALACIO CORREA

CC 10135259 Palacio

TELEFONO 7369511 - 5300936

DIRECCION CR 14 NO 84 42 INT 9

E MAIL gustavopalacio@estadocivil.gov.co

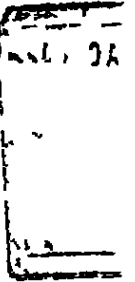
ESTADO CIVIL soltero

Nota 1
NW

NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
NOTARIO 19 - BOGOTA

Su escritura por Internet [WWW NOTARIA19 COM](http://WWW.NOTARIA19.COM)

Lida Molina / 1266-05



2457

RAMIRO A. RODRIGUEZ O.
Notario A. Rodriguez O.
C.C. 133414
C.C. 133414

NOTARIA 19 - BOGOTA

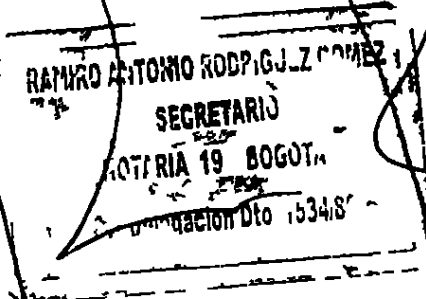
ES FIEL Y TERCERA (3) FOTOCOPIA DE LA ESCRITURA
PUBLICA N° 1828 DE FECHA 2 DE MARZO
DE 2005 TOMADO DE SU ORIGINAL QUE SE EXPIDE EN
OCHO (8) HOJAS UTILES DE PAPEL COMUN AUTORIZADO
(DECRETO 960/70 ART 80 MODIFICADO ART 42 DEC 2163/70 - ART 41 DEC
2148/83) CON DESTINO

NUESTRO USUARIO

BOGOTA D.C.

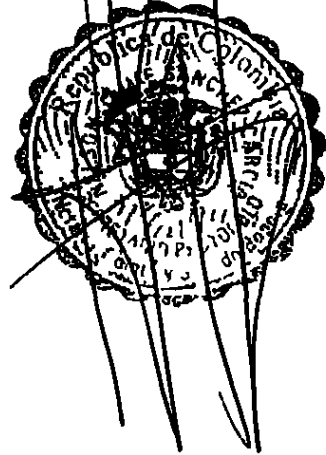
14/06/2005

PROTOCOLO 2



EL CASTILLO N
C.C. 133414

Escritura Publica No 2457 de fecha 10 octubre 2005
ES FIEL Y Quinta COPIA TOMADA DE SU
ORIGINAL EN Nueve (9) HOJAS CON DESTINO A
Infancia
EXPEDIDA EN BOGOTA 20 FEB 2006



62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 16 269
FECHA FEBRERO 28 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 06019930 00000000 Folios 69
Fecha (AND) 2006-02-28 17 27 52
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110 6	50190102	28/02/2006	260 000 00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110 6	50190459	24/02/2006	2,112,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00
1	SON	CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS	

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

63

63

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 16 274
FECHA FEBRERO 28 DE 2006

Radicacion 06019939 00000000 Folios 69
Fecha (AM) 2006-02-28 17 27 52
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

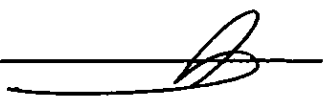
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110 6	50190102	28/02/2006	260,000 00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	50190459	24/02/2006	2,112 000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	130 000 00
		TOTAL	\$ 130 000 00

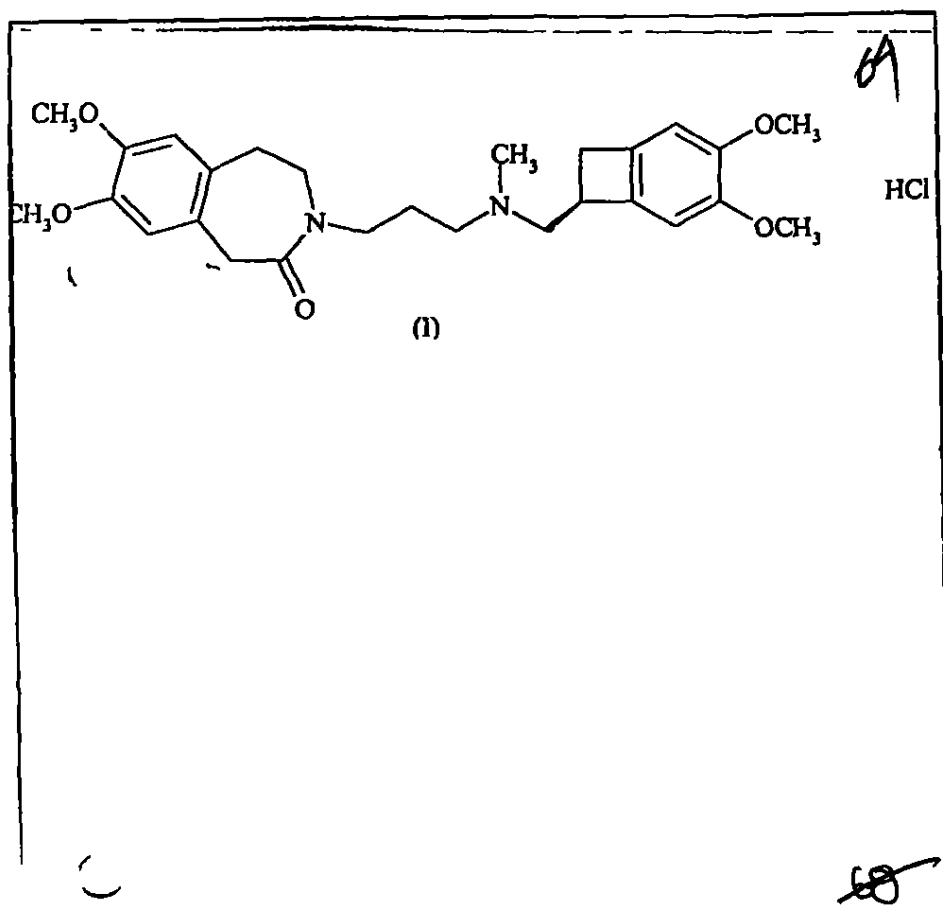
SON CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

64

GA





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 06019930 00000000 Folios 69
Fecha (AMD) 2006-02-28 17 27 52
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

Firma Responsable

Fecha

718

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 19930
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 430
	Oficio No , 5699

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

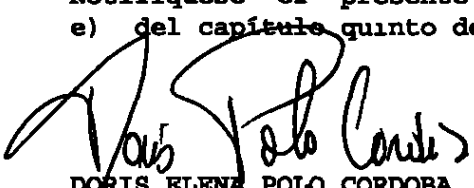
1 Se sugiere para próximas actuaciones actualizar el petitorio Por lo anterior debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art 27-c D 486/00)

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

3 Para efectos de la publicación en la gaceta se recomienda allegar el extracto diligenciado

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No 10 de 2001


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

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