



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

06-19935

54 TÍTULO

FORMA CRISTALINA BETA-d DEL CLORHITRATO DE
LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, Y LAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/51

71 SOLICITANTE

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

DOMICILIO

12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cédex, France

74 APODERADO

LES LABORATOIRES SERVIER

22 BOGOTÁ, D. C.,

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06019935 00000000 Folios: 67
Fecha (AÑO): 2006-02-28 17:29:29
Trámite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRAR/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

SOLICITANTE (71)	Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER Dirección: 12, Place de la Défense. 92415 COURBEVOIE Cédex, France Teléfono: 01.55.72.60.00 Fax: 01.55.72.72.13 E-Mail: Domicilio: 92415 COURBEVOIE Cédex, France	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO Dirección: Carrera 11 No. 84 - 42 (Interior 9) Bogotá, D.C. Teléfono: 2369561 - 5300936 Fax: 5300958 E-Mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 79875870 TP 124953 C.S. de J
INVENTOR(ES) (72)	Nombre: (1) Stéphane HORVATH (2) Marie-Noëlle AUGUSTE (3) Gérard DAMIEN (1) 35, route d'Orleans.45380 LA CHAPÈLLE- SAINT-MESMIN (Francia) Dirección: (2) 3 bis, rue Bleue. 45000 ORLEANS (Francia) (3) 31 bis, avenue du Blénois. 45130 MEUNG - SUR - LOIRE (Francia) Teléfono: Fax: E-Mail: Domicilio:	IDENTIFICACION. C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____

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

Clasificación Internacional (51):

Prioridad	(33)País de Origen	(32)Fecha	(31)N° de Solicitud
SI ☒ NO ☐	FRANCIA	28 de febrero de 2005	75 INPI PARIS 26 bis SP 0501987

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

6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

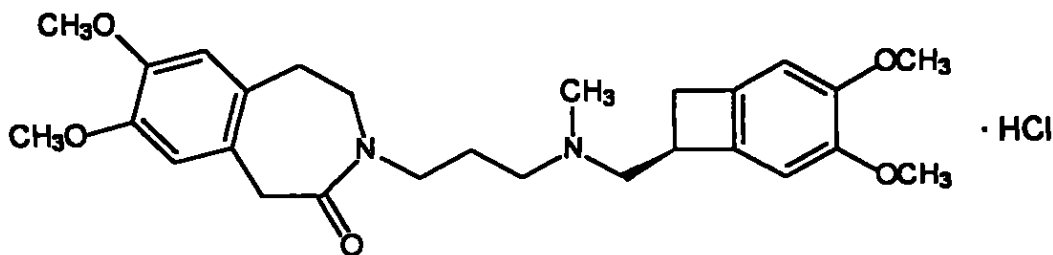
Comprobante de Pago No.:

Fecha

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de 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.



(I)

NOMBRE: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

FIRMA:

Juan Manuel Serrano C.
C.C. 79'875.870 Bogotá TP. 124953

2

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

ASSIGNMENT OF RIGHTS

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

PREAMBLE

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

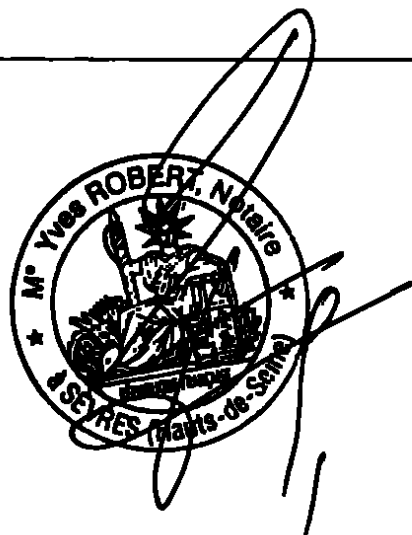
AGREEMENTS

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

In witness whereof, this document is executed at ~~Caukerap~~ ^{December 19,} On _____, 2005.

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>Ms. Marie-Noëlle AUGUSTE</u> Ms. Marie-Noëlle AUGUSTE 45000 ORLEANS (FR)	
3. <u>Mr. Gérard DAMIEN</u> Mr. Gérard DAMIEN 45130 MEUNG-SUR-LOIRE (FR)	

Je soussigné la certification matérielle
des signatures de Stéphane HORVATH
Marie-Noëlle AUGUSTE - Gérard DAMIEN
Odile OSTERMANN apposée ci-dessous.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française **COLONGE**

2. Nature de l'acte public

3. Acte passé par **M. YVES ROBERT**

4. Qualité de **Notaire à**

5. Lieu du sceau/timbre de **SEVRES**
hauts / leu

Attesté

6. à **VERSAILLES**

7. le **12 JAN 2006**

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

9. Sous le n° **616/26**

10. Signature **[Signature]**



"L'apostille certifie seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est approuvé par la République française ou qu'elle approuve son contenu."

16257-F3
~~16257-F3~~

Stéphane HORVATH
(français)

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

Marie-Noëlle AUGUSTE
(français)

3 bis, rue Bleue
45000 ORLEANS
FRANCE

Gérard DAMIEN
(français)

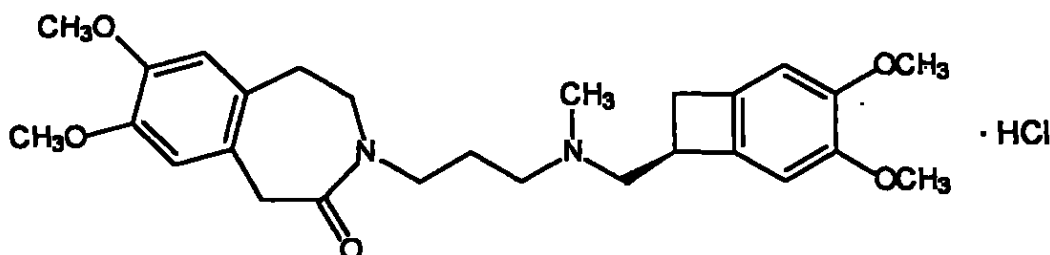
31 bis, avenue du Blénois
45130 MEUNG-SUR-LOIRE
FRANCE

Descripción de la invención.

7

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

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



(I)

10

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

20

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

25

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

30

7

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

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

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

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

Línea n°	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	4,0	244	80	0,3346	22,139
2	5,9	377	56	0,1506	14,829
3	6,9	94	50	0,5353	12,835
4	9,2	1975	293	0,1506	9,623
5	11,8	136	27	0,2007	7,473
6	12,5	1826	241	0,1338	7,083
7	13,6	1834	303	0,1673	6,491
8	14,5	51	20	0,4015	6,119
9	16,0	1441	214	0,1506	5,525
10	17,3	4472	738	0,1673	5,134
11	18,4	546	108	0,2007	4,808
12	19,6	1025	169	0,1673	4,524

9

Línea n°	Angulo 2 θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
13	20,0	688	91	0,1338	4,448
14	20,4	1027	186	0,1840	4,362
15	21,4	102	24	0,2342	4,143
16	22,3	1903	283	0,1506	3,990
17	22,8	674	89	0,1338	3,897
18	23,0	623	62	0,1004	3,866
19	24,4	845	56	0,0869	3,847
20	25,0	3749	557	0,1506	3,554
21	25,5	512	84	0,1673	3,497
22	26,6	289	76	0,2676	3,346
23	28,3	275	91	0,3346	3,151
24	29,1	126	21	0,1673	3,066

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

- En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el clorhidrato de ivabradina obtenido mediante cualquier procedimiento, por ejemplo el clorhidrato de ivabradina obtenido por el procedimiento de preparación descrito en la patente EP 0534 859.

- Preferentemente la solución se siembra durante la etapa de enfriamiento.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se pueden citar más particularmente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los

9

comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables y suspensiones bebibles.

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

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

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

EJEMPLO 1: Forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina

Se precalienta 720 ml de agua purificada a 50°C , a continuación se añaden 250 g del clorhidrato de ivabradina obtenido según el procedimiento descrito en la patente EP 0534 859, por partes y bajo agitación, y el medio se calienta a 74°C hasta disolución completa. La solución clara obtenida se calienta durante 2 horas más a 74°C y, a continuación, se enfría progresivamente, primero a 40°C y luego a temperatura ambiente. Entonces la solución se almacena a temperatura ambiente durante dos días y la suspensión

sólida se extiende en una fina capa sobre una bandeja de cristalización. El agua excedente se elimina bajo un ligero flujo de nitrógeno.

El producto así obtenido se deshidrata mediante calentamiento progresivo a una velocidad de 5°C/min hasta una temperatura de 80°C.

Diagrama de difracción X sobre polvo:

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

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	4,0	244	80	0,3346	22,139
2	5,9	377	56	0,1506	14,829
3	6,9	94	50	0,5353	12,835
4	9,2	1975	293	0,1506	9,623
5	11,8	136	27	0,2007	7,473
6	12,5	1826	241	0,1338	7,083
7	13,6	1834	303	0,1673	6,491
8	14,5	51	20	0,4015	6,119
9	16,0	1441	214	0,1506	5,525
10	17,3	4472	738	0,1673	5,134
11	18,4	546	108	0,2007	4,808
12	19,6	1025	169	0,1673	4,524
13	20,0	688	91	0,1338	4,448
14	20,4	1027	186	0,1840	4,362
15	21,4	102	24	0,2342	4,143
16	22,3	1903	283	0,1506	3,990
17	22,8	674	89	0,1338	3,897
18	23,0	623	82	0,1004	3,866
19	24,4	845	56	0,0669	3,647
20	25,0	3749	557	0,1506	3,554
21	25,5	512	84	0,1673	3,497
22	26,6	289	76	0,2676	3,346

Línea n°	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
23	28,3	275	91	0,3348	3,151
24	29,1	126	21	0,1673	3,066

EJEMPLO 2: Composición farmacéutica

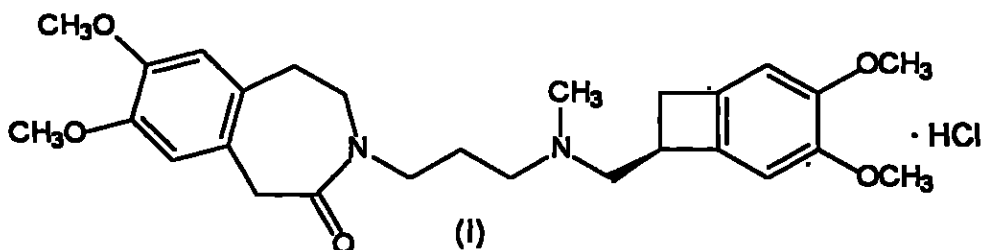
5 Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos dosificados a 5 mg de ivabradina base:

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

Una o más reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



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

Línea nº	Angulo 2 θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	4,0	244	80	0,3346	22,139
2	5,9	377	56	0,1506	14,829
3	6,9	94	50	0,5353	12,835
4	9,2	1975	293	0,1506	9,623
5	11,8	136	27	0,2007	7,473
6	12,5	1826	241	0,1338	7,083
7	13,6	1834	303	0,1673	6,491
8	14,5	51	20	0,4015	6,119
9	16,0	1441	214	0,1506	5,525
10	17,3	4472	738	0,1673	5,134
11	18,4	546	108	0,2007	4,808
12	19,6	1025	169	0,1673	4,524
13	20,0	688	91	0,1338	4,448
14	20,4	1027	186	0,1840	4,362
15	21,4	102	24	0,2342	4,143
16	22,3	1903	283	0,1506	3,990

7A

15

17	22,8	674	89	0,1338	3,897
18	23,0	623	62	0,1004	3,866
19	24,4	845	56	0,0669	3,647
20	25,0	3749	557	0,1506	3,554
21	25,5	512	84	0,1673	3,497
22	26,6	289	76	0,2676	3,346
23	28,3	275	91	0,3346	3,151
24	29,1	126	21	0,1673	3,066

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, isopropanol y agua hasta disolución completa, a continuación se enfría progresivamente hasta cristalización completa, se recogen los cristales formados y luego se deshidratan.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la solución de clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de enfriamiento.
4. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina β -d de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
5. Utilización de la forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes.
6. Utilización de la forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que comprenden trastornos del ritmo, especialmente supraventriculares y en la insuficiencia cardíaca.

~~15~~

INPI
Departamento de Patentes

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

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

Página 1 de 1

Sus referencias para este expediente: 16257-F3

Nº de registro nacional: 0501987

Título de la invención:

Forma cristalina beta-d del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

Los solicitantes :

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

DESIGNAN COMO INVENTORES :

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

Apellido: AUGUSTE
Nombre: Marie-Noëlle
Dirección : Calle : 3 bis, rue Bleue
Código postal y ciudad : 45000 ORLEANS

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

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

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

INPI
INSTITUTO NACIONAL
DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

16257-F3

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD
CERTIFICADO DE ADICIÓN

COPIA OFICIAL

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

Hecho en París, a 22 de septiembre de 2005

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

INSTITUTO
NACIONAL DE
LA PROPIEDAD
INDUSTRIAL

Establecimiento público nacional

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

F3

18

19

Primera solicitud

INPI

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

SOLICITUD DE CONCESION

Página 1 de 2

Entrega del expediente: el 28 de febrero de 2005
En : 75 INPI PARIS 26 bis SP
Nº de Registro : 0501987
Fecha de solicitud : 28 de febrero de 2005
Sus referencias para este expediente: 16257-F3

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

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

2.- Naturaleza de la solicitud :

☒ Solicitud de patente

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

Forma cristalina beta-d d del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de
preparación, y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

5.- Solicitante :

☒ Persona jurídica
Nombre o
denominación social:
Dirección:

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

Nacionalidad : Francesa
Nº teléfono : 01.55.72.60.00
Nº fax : 01.55.72.72.13

19

20

Primera solicitud

INPI

**PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD**

**SOLICITUD DE CONCESION
Página 2 de 2**

Entrega del expediente: el 28 de Febrero de 2005
En : 75 INPI PARIS 26 bis SP
Nº de Registro : 0501987

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

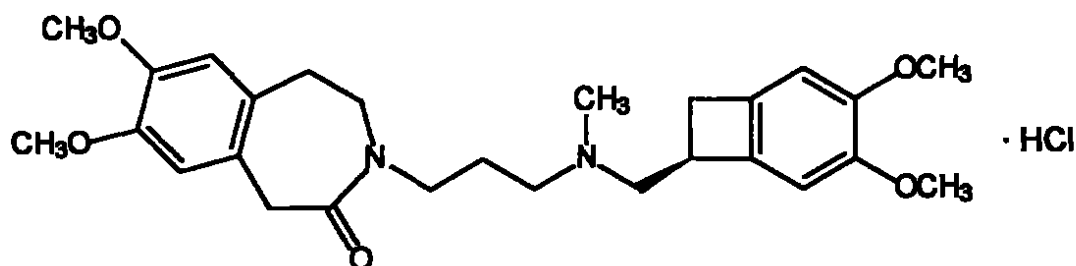
11.- Firma del solicitante o del mandatario:

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

~~20~~

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

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



(I)

10

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

20

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

25

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

30

22

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

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

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

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

Línea n°	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	4,0	244	80	0,3348	22,139
2	5,9	377	56	0,1506	14,629
3	6,9	94	50	0,5353	12,835
4	9,2	1975	293	0,1506	9,623
5	11,8	136	27	0,2007	7,473
6	12,5	1826	241	0,1338	7,083
7	13,6	1834	303	0,1673	6,491
8	14,5	51	20	0,4015	6,119
9	16,0	1441	214	0,1506	5,525
10	17,3	4472	738	0,1673	5,134
11	18,4	546	108	0,2007	4,808
12	19,6	1025	169	0,1673	4,524

22

Línea nº	Angulo 2 θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia Inter-reticular (Å)
13	20,0	688	91	0,1338	4,448
14	20,4	1027	186	0,1840	4,362
15	21,4	102	24	0,2342	4,143
16	22,3	1803	283	0,1506	3,990
17	22,8	674	89	0,1338	3,897
18	23,0	623	62	0,1004	3,866
19	24,4	845	56	0,0669	3,647
20	25,0	3749	557	0,1506	3,554
21	25,5	512	84	0,1673	3,497
22	26,6	289	76	0,2876	3,346
23	28,3	275	91	0,3346	3,151
24	29,1	126	21	0,1673	3,066

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

- En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el clorhidrato de ivabradina obtenido mediante cualquier procedimiento, por ejemplo el clorhidrato de ivabradina obtenido por el procedimiento de preparación descrito en la patente EP 0534 859.

- Preferentemente la solución se siembra durante la etapa de enfriamiento.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se pueden citar más particularmente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o en grageas, los

comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables y suspensiones bebibles.

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

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

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

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

EJEMPLO 1: Forma cristalina β -d del clorhidrato de Ivabradina

Se precalienta 720 ml de agua purificada a 50°C , a continuación se añaden 250 g del clorhidrato de ivabradina obtenido según el procedimiento descrito en la patente EP 0534 859, por partes y bajo agitación, y el medio se calienta a 74°C hasta disolución completa. La solución clara obtenida se calienta durante 2 horas más a 74°C y, a continuación, se enfría progresivamente, primero a 40°C y luego a temperatura ambiente. Entonces la solución se almacena a temperatura ambiente durante dos días y la suspensión

sólida se extiende en una fina capa sobre una bandeja de cristalización. El agua excedente se elimina bajo un ligero flujo de nitrógeno.

El producto así obtenido se deshidrata mediante calentamiento progresivo a una velocidad de 5°C/min hasta una temperatura de 80°C.

Diagrama de difracción X sobre polvo:

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

Línea n°	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
1	4,0	244	80	0,3348	22,139
2	5,9	377	56	0,1508	14,829
3	8,9	94	50	0,5353	12,835
4	9,2	1975	293	0,1508	9,623
5	11,8	136	27	0,2007	7,473
6	12,5	1826	241	0,1338	7,083
7	13,6	1834	303	0,1673	6,491
8	14,5	51	20	0,4015	6,119
9	16,0	1441	214	0,1508	5,525
10	17,3	4472	738	0,1673	5,134
11	18,4	546	108	0,2007	4,808
12	19,6	1025	189	0,1673	4,524
13	20,0	688	91	0,1338	4,448
14	20,4	1027	186	0,1840	4,362
15	21,4	102	24	0,2342	4,143
16	22,3	1903	283	0,1508	3,990
17	22,8	674	89	0,1338	3,897
18	23,0	623	62	0,1004	3,866
19	24,4	845	56	0,0869	3,647
20	25,0	3749	557	0,1508	3,554
21	25,5	512	84	0,1673	3,497
22	26,6	289	76	0,2676	3,346

Línea nº	Angulo 2θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia inter-reticular (Å)
23	28,3	275	91	0,3348	3,151
24	29,1	128	21	0,1873	3,088

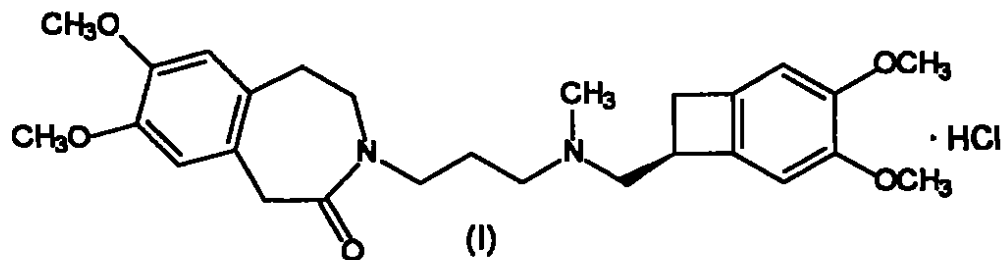
EJEMPLO 2: Composición farmacéutica

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

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

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



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

Línea nº	Angulo 2 θ (grados)	Altura (puntos)	Superficie (punto x grado)	FWHM (grados)	Distancia Inter-reticular (Å)
1	4,0	244	80	0,3346	22,139
2	5,9	377	56	0,1506	14,829
3	6,9	94	50	0,5353	12,835
4	9,2	1975	283	0,1506	9,823
5	11,8	136	27	0,2007	7,473
6	12,5	1826	241	0,1338	7,083
7	13,6	1834	303	0,1673	6,491
8	14,5	51	20	0,4015	6,119
9	16,0	1441	214	0,1506	5,525
10	17,3	4472	738	0,1673	5,134
11	18,4	546	108	0,2007	4,808
12	19,6	1025	169	0,1673	4,524
13	20,0	688	91	0,1338	4,448
14	20,4	1027	186	0,1840	4,362
15	21,4	102	24	0,2342	4,143
16	22,3	1903	283	0,1506	3,990

17	22,8	674	89	0,1338	3,897
18	23,0	623	62	0,1004	3,886
19	24,4	845	56	0,0669	3,647
20	25,0	3749	557	0,1508	3,554
21	25,5	512	84	0,1673	3,497
22	26,6	289	76	0,2676	3,346
23	28,3	275	91	0,3346	3,151
24	29,1	126	21	0,1673	3,066

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta una mezcla de clorhidrato de ivabradina y agua o una mezcla de clorhidrato de ivabradina, isopropanol y agua hasta disolución completa, a continuación se enfría progresivamente hasta cristalización completa, se recogen los cristales formados y luego se deshidratan.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la solución de clorhidrato de ivabradina se siembra durante la etapa de enfriamiento.
4. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina β -d de clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
5. Utilización de la forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles como bradicardizantes.
6. Utilización de la forma cristalina β -d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y trastornos del ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que comprenden trastornos del ritmo, especialmente supraventriculares y en la insuficiencia cardíaca.

29

I N P I
Departamento de Patentes

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

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

Página 1 de 1

Sus referencias para este expediente: 16257-F3
Nº de registro nacional: 0501987
Título de la invención:

Forma cristalina beta-d del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

Los solicitantes :

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

DESIGNAN COMO INVENTORES :

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

Apellido: AUGUSTE
Nombre: Marie-Noëlle
Dirección : Calle : 3 bis, rue Bleue
Código postal y ciudad : 45000 ORLEANS

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

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

...

29

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



31

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

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

Fait à Paris, le 22 SEP. 2005

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

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75000 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



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

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ Numéro 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*04

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 0 W 241104

REMBSE DES PIÈCES DATE 28 FEV 2005 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0501987 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 28 FEV. 2005 Vos références pour ce dossier (facultatif) 16257-F3		II NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction des Brevets 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie		III Cochez l'une des 4 cases suivantes	
II NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet ☒ Demande de certificat d'utilité ☐ Demande divisionnaire ☐ <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____ Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> ☐ N° _____ Date _____		III TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) FORME CRISTALLINE BETAd DU CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE, SON PROCEDE DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT	
IV DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
V DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) ☒ Personne morale ☐ Personne physique		LES LABORATOIRES SERVIER _____ _____ _____ 12, place de la Défense [9 2 4 1 5] COURBEVOIE Cedex FRANCE FRANCAISE 01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13 ☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale _____ Prénoms _____ Forme juridique _____ N° SIREN _____ Code APE-NAF _____ Domicile ou siège Rue _____ Code postal et ville _____ Pays _____ Nationalité _____ N° de téléphone (facultatif) _____ Adresse électronique (facultatif) _____			

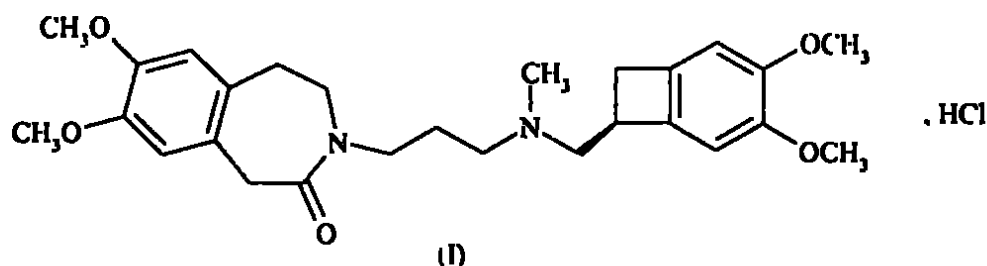
Remplir impérativement la 2^{ème} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ****REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**
page 2/2**BR2**

REMBE DES DÉPÔS DATE 28 FEV 2005 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0501987 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réserve à l'INPI	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom		GIUDICELLI	
Prénom		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	9 2 4 1 5 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		☐ Oui ☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'Inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		☒ Oui ☐ Non Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques ☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) ☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		☐	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		☐	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Cathy GIUDICELLI, Ingénieur Brevets 		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

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 auprès de l'INPI. Les données à caractère personnel que vous êtes tenu(e) de nous fournir dans ce formulaire sont exclusivement utilisées pour identifier le titulaire de la demande et son éventuel mandataire.

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



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

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

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

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

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

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

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,0	244	80	0,3346	22,139
2	5,9	377	56	0,1506	14,829
3	6,9	94	50	0,5353	12,835
4	9,2	1975	293	0,1506	9,623
5	11,8	136	27	0,2007	7,473
6	12,5	1826	241	0,1338	7,083
7	13,6	1834	303	0,1673	6,491
8	14,5	51	20	0,4015	6,119
9	16,0	1441	214	0,1506	5,525
10	17,3	4472	738	0,1673	5,134
11	18,4	546	108	0,2007	4,808
12	19,6	1025	169	0,1673	4,524
13	20,0	688	91	0,1338	4,448
14	20,4	1027	186	0,184	4,362
15	21,4	102	24	0,2342	4,143
16	22,3	1903	283	0,1506	3,990

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
17	22,8	674	89	0,1338	3,897
18	23,0	623	62	0,1004	3,866
19	24,4	845	56	0,0669	3,647
20	25,0	3749	557	0,1506	3,554
21	25,5	512	84	0,1673	3,497
22	26,6	289	76	0,2676	3,346
23	28,3	275	91	0,3346	3,151
24	29,1	126	21	0,1673	3,066

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

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

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

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

Les exemples suivants illustrent l'invention.

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

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

EXEMPLE 1 : Forme cristalline β d du chlorhydrate de l'ivabradine

720 ml d'eau purifiée sont préchauffés à 50°C , puis 250 g du chlorhydrate de l'ivabradine obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0534 859 sont ajoutés par portions sous agitation, et le milieu est chauffé à 74°C jusqu'à dissolution complète. La solution limpide

25 résultante est chauffée 2 h supplémentaires à 74°C , puis refroidie progressivement, d'abord à 40°C , puis à température ambiante. La solution est ensuite stockée à température

ambiante pendant 2 jours, puis la suspension solide est étalée en une fine couche sur un plateau de cristallisation. L'eau en excès est chassée sous un léger flux d'azote.

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

5 *Diagramme de diffraction X sur poudre :*

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

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,0	244	80	0,3346	22,139
2	5,9	377	56	0,1506	14,829
3	6,9	94	50	0,5353	12,835
4	9,2	1975	293	0,1506	9,623
5	11,8	136	27	0,2007	7,473
6	12,5	1826	241	0,1338	7,083
7	13,6	1834	303	0,1673	6,491
8	14,5	51	20	0,4015	6,119
9	16,0	1441	214	0,1506	5,525
10	17,3	4472	738	0,1673	5,134
11	18,4	546	108	0,2007	4,808
12	19,6	1025	169	0,1673	4,524
13	20,0	688	91	0,1338	4,448
14	20,4	1027	186	0,184	4,362
15	21,4	102	24	0,2342	4,143
16	22,3	1903	283	0,1506	3,990
17	22,8	674	89	0,1338	3,897
18	23,0	623	62	0,1004	3,866
19	24,4	845	56	0,0669	3,647
20	25,0	3749	557	0,1506	3,554
21	25,5	512	84	0,1673	3,497
22	26,6	289	76	0,2676	3,346
23	28,3	275	91	0,3346	3,151
24	29,1	126	21	0,1673	3,066

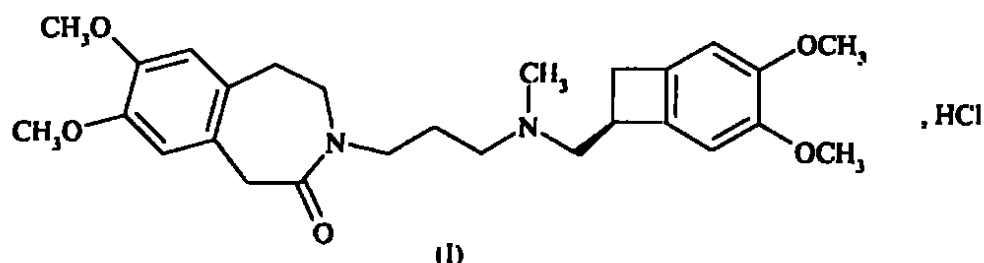
EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique

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

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

REVENDICATIONS

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



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

Raie n°	Angle 2 θ (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
1	4,0	244	80	0,3346	22,139
2	5,9	377	56	0,1506	14,829
3	6,9	94	50	0,5353	12,835
4	9,2	1975	293	0,1506	9,623
5	11,8	136	27	0,2007	7,473
6	12,5	1826	241	0,1338	7,083
7	13,6	1834	303	0,1673	6,491
8	14,5	51	20	0,4015	6,119
9	16,0	1441	214	0,1506	5,525
10	17,3	4472	738	0,1673	5,134
11	18,4	546	108	0,2007	4,808
12	19,6	1025	169	0,1673	4,524

Raie n°	Angle 2 thêta (degrés)	Hauteur (coups)	Surface (coups x degrés)	FWHM (degrés)	Distance inter- réticulaire (Å)
13	20,0	688	91	0,1338	4,448
14	20,4	1027	186	0,184	4,362
15	21,4	102	24	0,2342	4,143
16	22,3	1903	283	0,1506	3,990
17	22,8	674	89	0,1338	3,897
18	23,0	623	62	0,1004	3,866
19	24,4	845	56	0,0669	3,647
20	25,0	3749	557	0,1506	3,554
21	25,5	512	84	0,1673	3,497
22	26,6	289	76	0,2676	3,346
23	28,3	275	91	0,3346	3,151
24	29,1	126	21	0,1673	3,066

2. Procédé de préparation de la forme cristalline β d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on chauffe un mélange de chlorhydrate d'ivabradine et d'eau ou un mélange de chlorhydrate d'ivabradine, d'isopropanol et d'eau jusqu'à dissolution complète, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète, on recueille les cristaux ainsi formés, puis on les déshydrate.
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la solution du chlorhydrate de l'ivabradine est ensemencée pendant l'étape de refroidissement.
4. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline β d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
5. Utilisation de la forme cristalline β d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles comme bradycardisants.
6. Utilisation de la forme cristalline β d du chlorhydrate de l'ivabradine selon la revendication 1, pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement ou la

prévention des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires, et dans l'insuffisance cardiaque.



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

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ **INPI Direct 0 825 83 85 87**
S.M. + T.C./min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

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

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

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

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

INV

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 0 W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		16257-F3
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		08 0198
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
FORME CRISTALLINE BETAd DU CHLORHYDRATE DE L'IVABRADINE, SON PROCEDE DE PREPARATION, ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
[1] Nom	HORVATH	
Prénoms	Stéphane	
Adresse	Rue	35, route d'Orléans
	Code postal et ville	41 51 3 81 01 LA CHAPELLE-SAINT-MESMIN
Société d'appartenance (facultatif)		
[2] Nom	AUGUSTE	
Prénoms	Marie-Noëlle	
Adresse	Rue	3 bis, rue Bleue
	Code postal et ville	41 5 0 0 01 ORLEANS
Société d'appartenance (facultatif)		
[3] Nom	DAMIEN	
Prénoms	Gérard	
Adresse	Rue	31 bis, avenue du Blénols
	Code postal et ville	41 5 1 3 01 MEUNG-SUR-LOIRE
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
28 février 2005 		
Cathy GIUDICELLI, Ingénieur Brevets		

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

Resumen

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

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

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

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

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

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

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

40

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPANOL - FRANCES - ESPANOL
RESOLUCION JUDICIAL N.º 2110
SEPTIEMBRE 12 DE 2008

(Sello) Tribunal de Comercio-Secretaría (número manuscrito 16257-F3 Colombia)

Extracto Kbis

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

IDENTIFICACIÓN

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

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA PERSONA

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

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

40

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

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

(Sello) Tribunal de Comercio-Secretaría

ADMINISTRACIÓN

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

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

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



GERMAN FONSECA CHAPARINO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION INDEFINIDA DEL 2000
EXCELENCIA 12 DE 2000

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

44

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

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

(Sello)Tribunal de Comercio-Secretaría


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION DELAUTICIA N.º. 2598
BOGOTÁ 18 DE 2000

Extracto Kbis

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

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

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

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

INFORMACIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVIDAD COMERCIAL

Origen de la sociedad: Esta sociedad, ya constituida, transfiere su sede de
905 ROUTE DE SARAN 45520 GIDY
a partir del 20 de octubre de 1995
antiguo número R.C.S. 00054879

Origen del fondo: Creación de un negocio comercial

Actividad: Explotación de laboratorios de productos químicos o
farmacéuticos

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

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

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

OBSERVACIONES

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

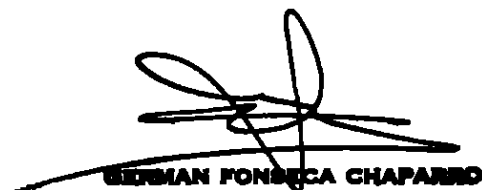
15 de julio de 1996
 Número 24348
 18 de agosto de 2000
 Número 56121
 Sigla: Servier – Ardix – Euthérapie – Biopharma –

15 de octubre de 2001
 Número 73636
 Fusión - absorción de la sociedad Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) a partir del: 29-06-2000

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

ESTABLECIMIENTOS DE COMPETENCIA DEL SECRETARIADO

Dirección: 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine


GERMAN FONSECA CHAPARRO
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
 RESOLUCION DEL JUSTICIA NO. 2716
 DICIEMBRE 12 DE 2000

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

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

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

(Sello) Tribunal de Comercio-Secretaría

44



GERMAN-FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINISTECIA DEL 20/10
NOVIEMBRE 19 DE 2000

Extracto Kbis

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

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

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

ESTABLECIMIENTOS POR FUERA DE LA COMPETENCIA DEL SECRETARIADO

Secretariado de ORLÉANS (4502): **Número de trámite 1996 B 00646**
Establecimiento secundario

Extracto expedido en NANTERRE el 29 de noviembre de 2005 en 3 página(s)

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

43

45

El Secretario

(Firma ilegible)

Fin del Extracto


GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION EJECUTIVA DEL 2010
DICIEMBRE 12 DE 2008

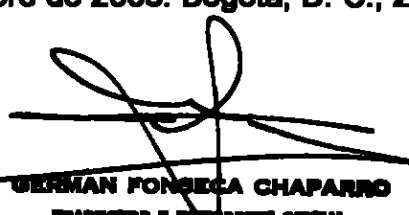
EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO



46

Apostilla en Francés. República Francesa Objeto del extracto Colombia; firmado por no se especifica; actuando en calidad de Secretario, con el sello del Tribunal de Comercio de Nanterre (92); hecho en Versailles el 12 de enero de 2006; por el Procurador General de la Corte de Casación de Versailles bajo el N°613/06; sello el Procurador General de la Corte de Casación de Versailles; firma (ilegible).

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

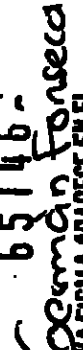

GERMAN FONSECA CHAPARRO
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - FRANCÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION MINJUSTICIA NO. 2110
DICIEMBRE 12 DE 2003

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 FEB 21 P 2:38

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

65146-

GERMÁN FONSECA
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

EL ORIGINAL EXPEDIDO POR LA SECRETARÍA DEL TRIBUNAL DE COMERCIO

45



Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2005

IDENTIFICATION

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

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

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

ADMINISTRATION

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

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

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



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



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 ASSOCIES 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 : Création d'un fonds de commerce

Activité : Exploitation de laboratoires de produits chimiques ou
pharmaceutiques

Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL

Adresse de l'établissement principal : 22 Rue Garnier 92200 Neuilly Sur Seine

Commencement d'activité le : 01 Décembre 1948

Mode d'exploitation : Exploitation directe

OBSERVATIONS

13 Juillet 1996 , numéro 24322 Fusion avec les sociétés : Ardix 1 rue Carle Hebert 92400
Courbevoie Rcs Nanterre b 318 109 907 _ laboratoires
Biopharmaceutiques de France (Biopharma) 29 rue du pont 92200
Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 542 073 499 et Euthérapie 27.29 rue
du pont 92200 Neuilly sur seine Rcs Nanterre b 642 020 036 à
compter du 29 mars 1996

15 Juillet 1996 , numéro 24348 Sigle : Servier - Ardix - Euthérapie - Biopharma -

18 Août 2000 , numéro 56121 Fusion-absorption de la société Oril sa (b 582080172 Rcs Nanterre) -
à compter du : 29-06-2000-

17 Octobre 2001 , numéro 73636 Fusion absorption de la société Adir et compagnie (329 211 650 Rcs
Nanterre) à compter du 31 août 2001 -

ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

Adresse : 192 Avenue Charles De Gaulle 92200 Neuilly Sur Seine



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



49

Extrait Kbis

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIÉTÉS

Extrait au 28 Novembre 2005

Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité : Toutes opérations administratives se rapportant directement ou indirectement à l'exploitation de laboratoires de produits chimiques ou pharmaceutiques
Commencement d'activité le : 29 Juin 2000
Origine du fonds de commerce : Fonds de commerce acquis par apport
Précédent exploitant : ORIL
n° d'identification B582080172

Déclaration de créances :

Au greffe de NANTERRE

Mode d'exploitation : Exploitation directe

Adresse : 12 Place De La Defense 92400 Courbevoie
Nom commercial : SERVIER-ARDIX-EUTHERAPIE-BIOPHARMA-ORIL
Activité : EXPLOITATION DE LABORATOIRES DE PRODUITS CHIMIQUES OU PHARMACEUTIQUES
Commencement d'activité le : 17 Mai 2002
Origine du fonds de commerce : Création d'un fonds de commerce
Mode d'exploitation : Exploitation directe

ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

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

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

Le Greffier,

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française **COLOMBIE**
Le présent acte public
2. a été signé par **le Greffier**
3. ont en qualité de **LE GREFFIER**
4. rev. du sceau/timbre de **TRIBUNAL de Commerce de Nanterre**
Attesté
5. à **VERSAILLES**
6. le **12 JAN 2006**
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Versailles
8. sous n° **613/06**
9. au :
10. Signature :



Page 3

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

48



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

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

SEGUNDA COPIA

DE LA ESCRITURA NUMERO 2 4 5 7

DE FECHA ; 25 de DICIEMBRE DE 2005

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

SUSTITUCION DE PODER

OTORGANTES:

C

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Ma. del Pilar Moreno d Alvarado
NOTARIA

AA 22484098



ESCRITURA PUBLICA No.

DOS MIL CUATROCIENTOS CINCUENTA Y SIETE

FECHA: (10) DIEZ DE OCTUBRE

DE DOS MIL CINCO (2005).

ACTO: SUSTITUCIÓN DE PODER.

OTORGANTES

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA.

A FAVOR DE

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO.

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los D I E Z

(10) días del mes de OCTUBRE del año dos mil cinco (2005), ante mí WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ HERNANDEZ

NOTARIO, TREINTA Y SEIS (36) DE

CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.

COMPARECIÓ CON MINUTA EN DISKETTE:

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA, varón, colombiano, mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 10.135.259 expedida en Bogotá, portador de la tarjeta profesional n° 82082 del C. S. de la J., apoderado de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER** según poder protocolizado por escritura número 1828 del 2 de marzo de 2005, otorgada en la Notaria Diecinueve (19) del Círculo de Bogotá, D.C., quien manifestó:

PRIMERO: Que por medio del presente escrito **SUSTITUYE** el poder conferido a él y en su lugar se lo confiero a: **JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO**, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.875.670 expedida en Bogotá, portador de la tarjeta profesional n° 124.953 del C. S. de la J. como apoderado en todos los asuntos con las mismas facultades con las que el poder fue otorgado en mi nombre.

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA

52
oct 14/05
página 1

51

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN

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

DERECHOS :

\$. . . 35.060

RESOLUCIÓN No. 6810/04 (

SUPERINT. DE NOT. Y REG. :

\$ 2.925,00

FONDO NAL. DEL NOT

\$ 2.925,00

GUSTAVO ADOLFO PALACIO CORREA

C.C. 10.135.759 *BOGOTÁ*

TEL 2574621

WILLIAM

OLMEDO VELASQUEZ

HERNANDEZ

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

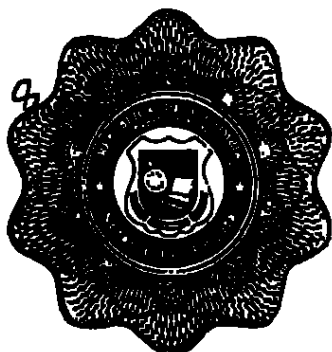
DEL CIRCULO NOTARIAL DE BOGOTA D.C.

Almora

del transferido/cedido o liquidado/empresarial/constituido, poder

NS 00158246

457



NOTARIA 19 DE BOGOTA, D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA

Escritura: 1828.

MIL OCHOCIENTOS VEINTIOCHO.

COPIAR Fecha: MARZO - 02 - 2005

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

ACTO: PROTOCOLIZACION DOCUMENTO:

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

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

PRECIO: SIN CUANTIA.

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

OTORGANTE, COMPARECIENTE CON MINUTA EN
DISKET.

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

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

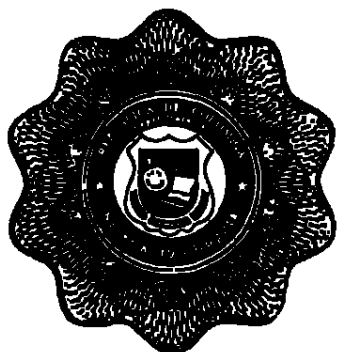
Que por medio del presente escrito solicita la Protocolización a su favor y de la Dra. **CLAUDETTE VERNOT H.** del poder que les ha sido conferido por parte de **CATHERINE BOUDOT**, en su calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATORIES SERVIER**, una empresa constituida de acuerdo con las leyes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

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

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

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

NS 00158245



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

2457

En consecuencia el suscrito Notario

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

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA.

EL COMPARECIENTE HACE CONSTAR QUE:

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

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



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

4.- Conoce la ley y sabe que el notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los otorgantes, ni de la autenticidad de los documentos que forman parte de este instrumento. _____

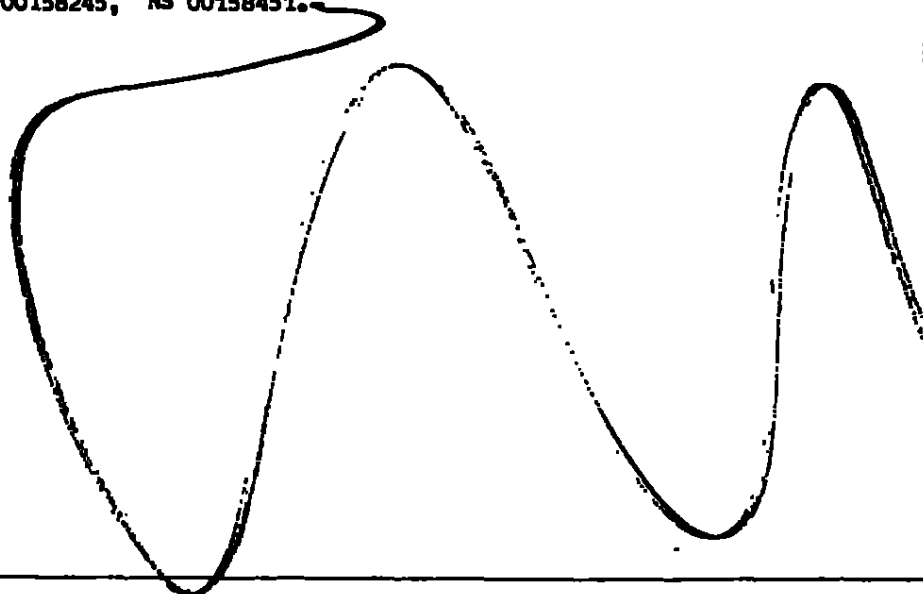
5.- Sólo solicitará correcciones, aclaraciones o modificaciones al texto de la presente escritura en la forma y en los casos previstos por la Ley. _____

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION

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

y da fe de ello. _____

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



NOTARIA 19 DE BOGOTA

Norberto Salasmanca F. - Notario

NIT. 438.402 - 9

Código Super Notariados: 1100100019

CALLE 63 No 10 - 03 FAX 542 0742 FAX: 543 0741

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

Bogotá MARZO 02 de 2005 ESCRITURA No. 01828

Contratante(s) : PALACIO CORREA GUSTAVO ADOLFO

Nit. 10,135,254

Acto o contrato : PROTOCOLIZACION

Número de Turno : 01244-2003 Observaciones :

L I B U R A C I O N**DERECHOS NOTARIALES**

Cuantía(s) 35.040

NOTARIALES Resol 6818/2004..... 35.040

DERECHOS DE ESCRITURACION

Hojas de la matriz 3 4,920

1 Copia(s) de 7 hojas 11,480

Simple(s) de hojas 0

Fotocopias 0

Autenticaciones 0

DERECHOS DE ESCRITURACION 16,400

TOTAL DERECHOS NOTARIALES Y ESCRITURACION..... 51,440

RECAUDOS E IMPUESTOS

IVA 8,234

Superintendencia de Notariado y Registro . 2,925

Cuenta Especial para el Notariado 2,925

TOTAL RECAUDOS E IMPUESTOS 14,084

TOTAL A PAGAR ESCRITURA 65,524

TOTAL VALOR ABONADO 0

SALDO POR COBRAR CDB. 00113 VERHOT HERNANDEZ CLAUDETTE 65,524

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

Aceptada

Elaborada

PARA RECLAMAR LA ESCRITURA, POR FAVOR PRESENTE ESTA FACTURA
IVA - Régimen Cédula - Actividad económica 394 - Factura expedida por Computador

NOTARIA 19 DE BOGOTA
Norberto Salasmanca F. - Notario
NIT. 438.402 - 9
Código Super Notariados: 1100100019
CALLE 63 No 10 - 03 FAX 542 0742 FAX: 543 0741

1828

245

código

L. 1828

SA

ESCRITURA PÚBLICA No.

FECHA: 9 de Febrero de 2005

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

2457

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

COMPARECIÓ CON MINUTA:

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

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

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

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

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

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

HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA

NOTARIO
NORBERTO SALAMANCA FLECHAS
C.C. 10'135.259
BOGOTÁ, D.C.
19 de febrero de 2005

ADVERTENCIAS

El Notario advirtió a la compareciente:

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

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION

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

Instrumento elaborado en papel notarial números:

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. République Française
2. Le présent acte public
3. a été signé par *P. Bernard*
4. agissant en qualité de *Président*
5. est revêtu du sceau de *P. Bernard*

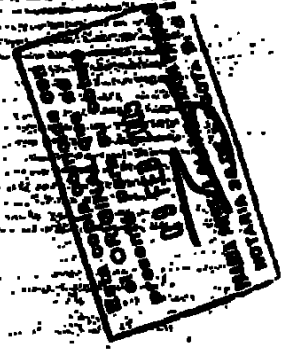
ATTESTE

6. à Paris le *15/11/65*
7. Par le Procureur Général près la Cour d'Appel



[Signature] signature

Mme DELANESSE



LES LABORATOIRES SERVIER
Société par actions simplifiée
Capital : 14 400 000 F
23, rue de la République
93300 NOUVELLY-SUR-ORNE
FRANCE
083 480 103 R.C.B. Nanterre

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA.

No. 2724

París, 13 de Julio de 2000

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

CERTIFICA:

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

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

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

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

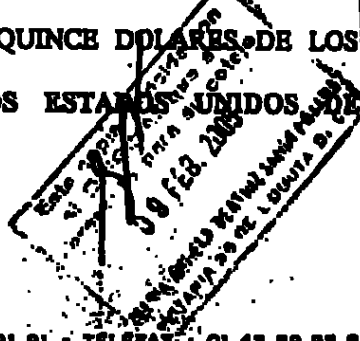
Alejandro Borda Rojas
Cónsul General



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

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

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



GLORIA EUGENIA CORTES PEREZ M. M.
SECRETARIA
RECEBIO 1304 DE 1999
NOTARIA 41 DE SANTIAGO DE BOGOTA

BOULEVARD DE BERNI - 75008 PARIS - TÉL : 01 83 93 91 91 - TÉLEX : 01 42 89 92 82



NOTARIA 19.00M
Rafael A. Rodríguez G.
Cda. por idda. No. 157489

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

413093

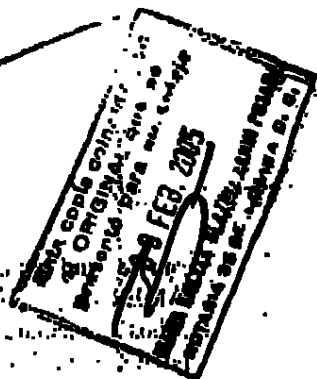
Alvarado Lora
AGENCIA AGENTE EXEL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUERZAS ARMADAS

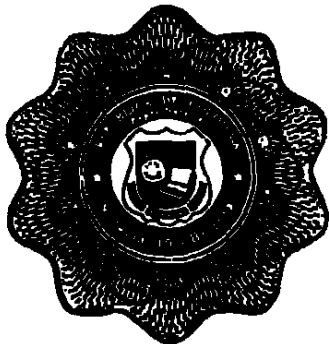
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MIN 160 10-A 10/24

DEPE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

EN BLANCO





ESTA HOJA CORRESPONDE A LA
 ESCRITURA: Nº 10281
 DE FECHA: 02 MAR 2005
 OTORGADA EN LA NOTARÍA 19 DE
 BOGOTÁ, D.C. 2457

ESCRITURACIÓN

RECIBÍO Yamile Pineda RADICÓ Leonardo López
 DIGITÓ Lida Polina V.B. Mano Uña
 IDENTIFICÓ Katrine Pineda HUELLA FOTO P.C. Katrine
 LIQUIDÓ 1 Leonardo LIQUIDÓ 2 Mano Uña
 REV. LEGAL Mano Uña CERRO Mano Uña
 ORGANIZÓ Mano Uña

GUSTAVO ADOLFO DE JESÚS PALACIO CORREA

C.C. 10.135.259 PACARÁ

TELÉFONO 2369561 - 5300936

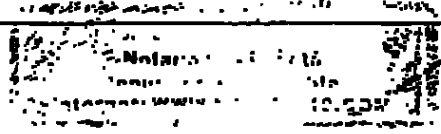
DIRECCIÓN CR 11 No 84-42 int 9

E-MAIL gustadpalacio@espartacoarbitraje.net

ESTADO CIVIL soltero

RECEIVED
 NOTARÍA A. Pineda
 2005 MAR 19

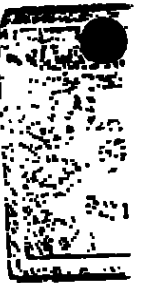
RECEIVED
 SECRETARÍA DE JUSTICIA
 2005 MAR 19



NORBERTO SALAMANCA FLECHAS

NOTARIO 19 - BOGOTA

Su escritura por Internet: **WWW.NOTARIA19.COM**

Lida Molina / 1266-05



2457

NOTARIA 19 - BOGOTÁ
Rodrigo A. Rodríguez C.
C.C. No. 153414

NOTARIA 19 - BOGOTA

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

NUESTRO USUARIO

BOGOTA D.C.

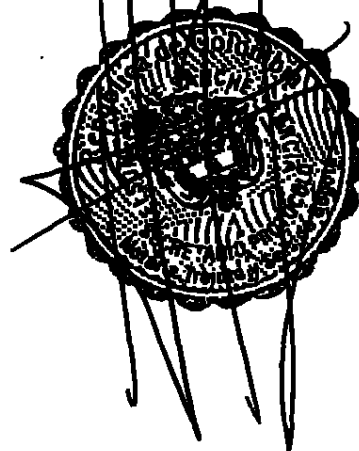
14/06/2005

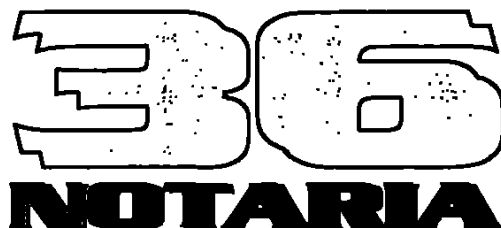
PROTOCOLO 2



EL CERTIFICADO
CC. No. 153414

Escritura Pública No. 2457 de fecha 10 Octubre 2005
ES FIEL Y Seguro COPIA TOMADA DE SU
ORIGINAL EN Buenos Aires (C.A.) HOJAS CON DESTINO A
Interbank
EXPEDIDA EN BOGOTÁ 20 FEB. 2006





NOTAS IMPORTANTES ACERCA DEL REGISTRO

Señor Usuario:

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

COMO TRAMITAR EL REGISTRO?

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

LAS COPIAS

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

DERECHOS DE BENEFICENCIA Y REGISTRO

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

TIEMPOS LÍMITES

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

QUE OCURRE CON LAS HIPOTECAS Y EL PATRIMONIO DE FAMILIA?

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

OFICINAS DE REGISTRO EN BOGOTÁ

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

Of. Zona Sur:

Ubicados entre la Calle 1a. Sur y el sur de la ciudad.

Venecia Autop. Sur Diag. 44 sur No. 50-61 / Tel.: 238 1158

Of. Zona Centro:

Ubicados entre la Calle 1a. y la Calle 99

Calle 26 No. 13-49 Int.101 / Tels.: 286 8626 - 328 2121

Of. Zona Norte

Ubicados entre la Calle 100 y el norte de la ciudad.

Calle 74 No. 13-40 / Tel.: 345 0500

OFICINAS CÁMARA DE COMERCIO EN BOGOTÁ

Principal: Av. El Dorado No.68D-35 Tel.: 594 1000

Centro: Cra. 9 No. 16-21 Tel.: 560 0280

Norte: Cra. 15 No.93A-10 Tel.: 610 9988

Cedritos: Av. 19 No. 140-29 Tel.: 592 7000

Salitre: Calle 26 No. 68D-35 Tel.: 383 0679

Cazucá: Autop. Sur No. 12-92 Tel.: 780 1010

Corferias: Cra. 40 No. 22C-67 Tel.: 344 5499

Paloquemao: Cra. 27 No. 15-10 Tel.: 360 3938

Restrepo: Calle 16 Sur No. 16-85 Tel.: 366 1114

Chapinero: Cra. 13 No. 52-30 Tel.: 211 4085

Cualquier inquietud consúltela, y de inmediato le atenderemos

NOTARIA 36

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

62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176069-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06019925 00000000
Fecha (CMD): 2006-02-28 17:29:29 Folios: 67
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 16,272
FECHA : FEBREIRO 28 DE 2006

***** 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	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

501

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 16,276
FECHA : FEBRERO 28 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06019925 00000000 Folios: 67
Fecha (GND): 2006-02-28 17:29:29
Trámite : 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

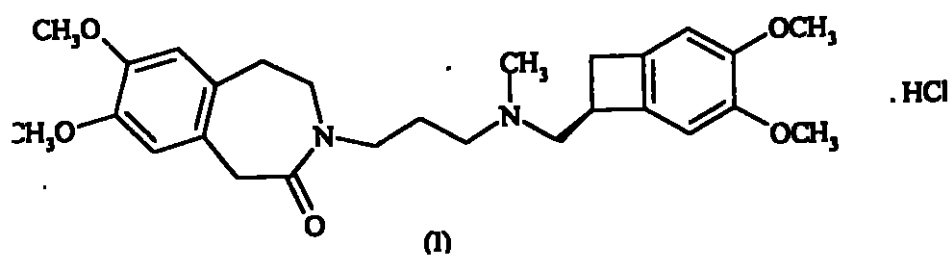
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	130,000.00
		TOTAL :	\$ 130,000.00

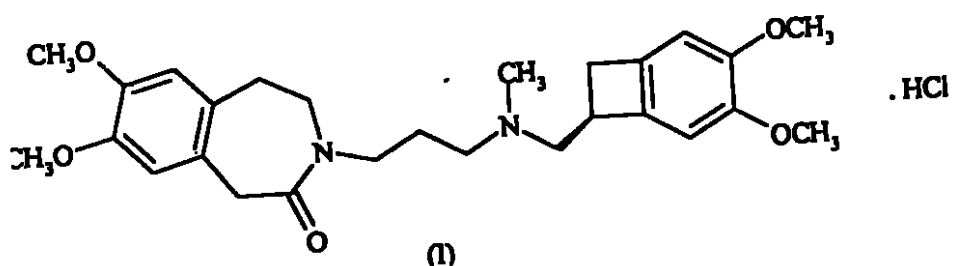
SOM: CIENTO TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Folio 65 to 76





66 68

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06019925 00000000

Folios: 67

Fecha (MM): 2006-02-28 17:29:29

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	USUARIO	RADICADOR
()	()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la invención.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora al 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:

69
67

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

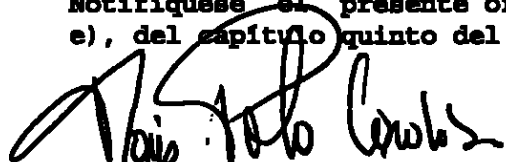
REFERENCIA	Radicación No. 6 19935
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 430
	Oficio No: 5699

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 a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


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

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