

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Cre

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648-A-00000-0000

Fecha: 2012-11-23 11:26:30
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 30

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-117648A

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ FORMAS POLIMORFAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO _____ INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

74. APODERADO _____ C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 08-117648-A-00000-0000**

Fecha: 2012-11-23 11:26:30

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 30

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
AlemaniaDomicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Peter SIEGER**
Klingenaecker 7,
88441 Mittelbiberach,
Alemania3. **Peter KOHLBAUER**
Mozartstrasse 10,
88400 Biberach,
Alemania5. **Martin RENZ**
Haldenweg 18,
88436 Eberhardzell-Dietenwengen,
Alemania2. **Dirk KEMMER**
Kreuznacher Str. 7,
55452 Guldenal,
Alemania4. **Thomas NICOLA**
Stauferring 3,
55218 Ingelheim am Rhein,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/054201Fecha: 30 de abril de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/128721 A1Fecha: 15 de noviembre de 2007

6

Título (54)**FORMAS POLIMORFAS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 473/004

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

4 de mayo de 2006

(31) Número de Solicitud

06009202.0

9

Comprobante de pago No.: 08-85,031**Fecha:** 28 de octubre de 2008

2

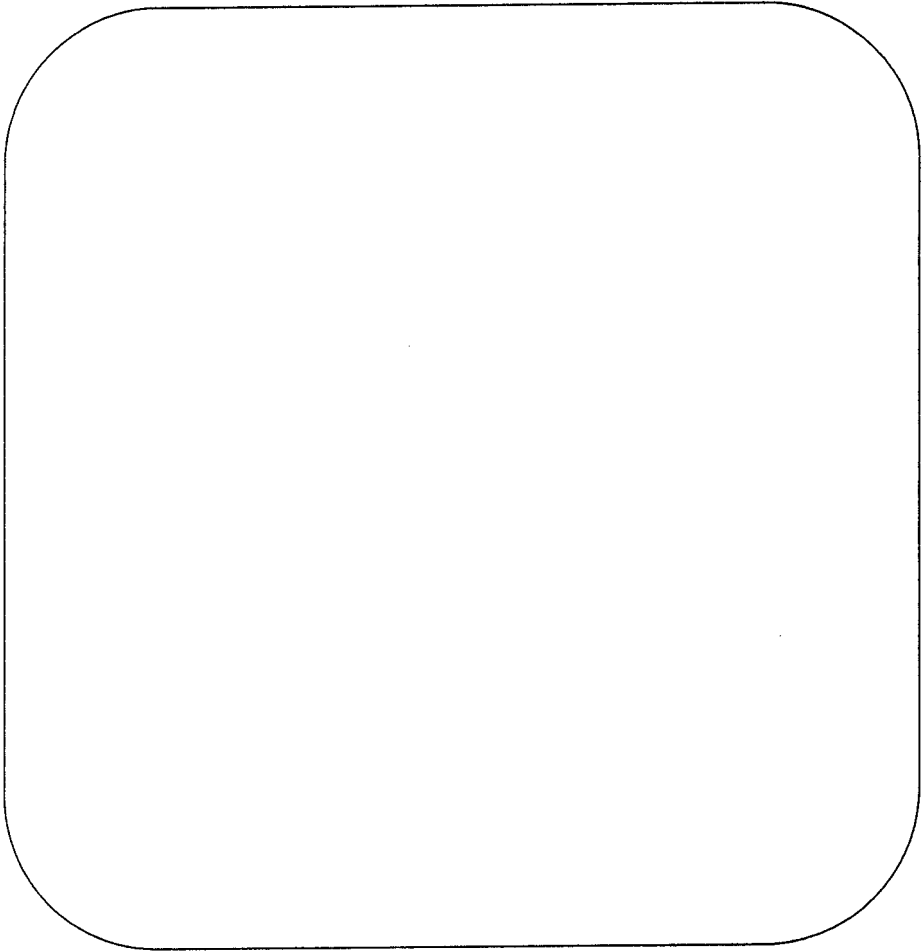
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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 las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

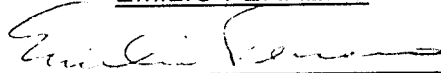
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	55216 Ingelheim am Rheim	Ingelheim am Rheim
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente

De:

A:

DIVISION

Expediente : 08.117.648

De:

A:

FUSION

Expediente

De:

A:

5. Comprobante de Pago No 12-113757 Fecha: 2010/10/30
Comprobante de Pago No 12-113772 Fecha: 2010/10/30

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 60.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma <i>Luz Clemencia De Paez</i>
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional T.P. 23.555

14
5

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **08.117.648**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 11211, notificado por fijación en lista del 27 de junio de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica el 04 de mayo de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **08.117.648**.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	55216 Ingelheim am Rhein	Ingelheim am Rhein
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 08.117.648
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 12-113757 Fecha: 2010/10/30
Comprobante de Pago No 12-113772 Fecha: 2010/10/30

6. Anexos

☒

 Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☒

 Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 60.000

☒

 Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

 Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

 Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional T.P. 23.555

2
8

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 08.117.648. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 11211 notificado por fijación en lista del 27 de junio de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica el 04 de mayo de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 08.117.648.

Formas polimorfas

La invención se refiere a modificaciones cristalinas polimorfas de un inhibidor de DPP-IV, a su preparación y utilización para la preparación de un medicamento.

La enzima DPP-IV, también conocida bajo la referencia CD26, es una proteasa de la serina, que en el caso de proteínas con un radical prolina o alanina en el extremo N-terminal favorece la separación de dipéptidos. Los inhibidores de DPP-IV influyen por ello sobre el nivel plasmático de péptidos bioactivos, incluido el péptido GLP-1. Los compuestos de este tipo son interesantes para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados que están relacionados con una actividad de DPP-IV incrementada o que se pueden evitar o moderar por reducción de la actividad de DPP-IV, especialmente de diabetes mellitus tipo I o tipo II, prediabetes, o reducción de la tolerancia a la glucosa.

En el documento WO 2004/018468 se describen inhibidores de DPP-IV con valiosas propiedades farmacológicas. Un ejemplo de los inhibidores que allí se dan a conocer es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

En el marco de la presente invención se encontró, que 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina puede adoptar diferentes modificaciones polimorfas y que el compuesto preparado en WO 2004/018468 a la temperatura ambiente se presenta como una mezcla de dos polimorfos enantiotrópicos. La temperatura a la cual se modifican entre sí se sitúa en $25 \pm 15^\circ\text{C}$ (véanse Figuras 1 y 2).

La forma pura de alta temperatura (polimorfo A), que se puede obtener calentando la mezcla a temperaturas $>40^\circ\text{C}$, funde a $206 \pm 3^\circ\text{C}$. En el diagrama de polvo por rayos X (véase Figura 3) esta forma muestra reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,49 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å (véanse también Tablas 1 y 2).

La forma polimorfa A anhidra se puede preparar de manera que

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo en etanol absoluto y eventualmente se filtra,

- 2 -

- (b) la solución caliente o, respectivamente, el filtrado caliente se enfría hasta el inicio de la cristalización,
- (c) se diluye con un disolvente tal como terc-butilmetiléter,
- (d) la mezcla de disolvente se filtra con succión, y
- 5 (e) la forma polimorfa A se seca a vacío a 45 °C.

La forma de temperatura baja (polimorfo B) se obtiene por enfriamiento a temperaturas <10°C. En el diagrama de polvo por rayos X (véase Figura 4) esta forma muestra reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å (véanse también Tabla 3 y 4).

- 10 La forma polimorfa B anhidra se puede preparar de manera que

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se disuelve en etanol absoluto y se calienta a reflujo y, eventualmente, se filtra,
- (b) la solución caliente o, respectivamente, el filtrado caliente se enfría para la
- 15 cristalización por debajo de una temperatura de 10°C,
- (c) se diluye con un disolvente tal como terc-butilmetiléter,
- (d) la mezcla de disolvente se filtra con succión, y
- (e) la forma polimorfa se seca a vacío a una temperatura menor que 10°C .

- Otra forma polimorfa (polimorfo C) muestra en el diagrama de polvo por rayos X
- 20 (véase Figura 5) reflejos característicos con los siguientes valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å (véase también Tabla 5).

La forma polimorfa C se obtiene, cuando

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se disuelve en metanol y se calienta a reflujo y, eventualmente, se
- 25 filtra en presencia de carbón activo,
- (b) la solución metanólica se enfría a una temperatura de 40-60°C,
- (c) se mezcla con un disolvente tal terc-butilmetiléter o diisopropiléter,
- (d) la suspensión resultante se enfría primero lentamente a 15-25°C y más tarde a 0-5°C,
- 30 (e) los cristales formados se filtran con succión y nuevamente se vuelven a lavar con terc-butilmetiléter o diisopropiléter, y
- (f) los cristales así obtenidos se secan a vacío en la estufa de secado a una temperatura de 70°C .

11

- 3 -

Una forma polimorfa más (polimorfo D) funde a 150 ± 3 °C. Esta forma polimorfa se obtiene, cuando se calienta la forma polimorfa C a una temperatura de 30-100°C o, respectivamente, cuando se seca a esa temperatura.

Finalmente, también hay una forma polimorfa E, la cual funde a una temperatura de 175 ± 3 °C. La forma polimorfa E anhidra se forma cuando se funde la forma polimorfa D. En el caso de seguir calentando, a partir de la masa fundida cristaliza la forma polimorfa E.

Las formas polimorfas así obtenidas, igualmente que la mezcla de formas polimorfas de los dos polimorfos A y B descrita en el documento WO 2004/018468, se pueden utilizar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo I y tipo II, prediabetes o tolerancia reducida a la glucosa, con artritis reumatoide, adipositas u osteoporosis causada por calcitonina, así como de pacientes que fueron sometidos al trasplante de un aloinjerto. Estos medicamentos contienen junto a una o varias sustancias de soporte inertes al menos 0,1% a 0,5%, preferentemente al menos 0,5% a 1,5% y, de modo particularmente preferido, al menos 1% a 3% de uno de las formas polimorfas A, B, o C.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención.

Ejemplo 1 **Cristalización de la forma polimorfa A**

La sustancia bruta 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butil-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo con 5 veces su cantidad en etanol absoluto, y la solución caliente se clarifica por filtración sobre carbón activo. Después de que el filtrado se enfríe a 20 °C y se inicie la cristalización, se diluye con terc-butilmetiléter al doble de volumen. A continuación, la suspensión se enfría a 2°C, se sigue agitando durante 2 horas, se separa por filtración con succión y se seca a vacío a 45°C en la estufa de secado.

La forma polimorfa A funde a 206 ± 3 °C. En el diagrama DSC se puede observar otra débil señal endotérmica a aproximadamente 25 °C. En este caso, se trata de una transición de fase sólido-sólido totalmente reversible entre las dos modificaciones cristalinas enantiotrópicas A y B. Por encima de esta temperatura de transición, la forma A es la modificación termodinámica estable, por debajo de esta temperatura de transición la forma B es la modificación termodinámica estable.

La Figura 2 muestra un diagrama DSC cíclico en el que se pasó un total de 3 veces por la transición de fase desde -40 °C hacia 120 °C y viceversa. Durante el calentamiento se observa en este caso la transición de fase como señal endotérmica y, de forma correspondiente, como señal exotérmica durante el enfriamiento. En el primer ciclo de calentamiento la transición de fase se puede observar también como señal endotérmica doble o, respectivamente, como señal muy ancha, en todos los demás ciclos la señal aparece como señal endotérmica o, respectivamente exotérmica muy fuerte, según que se caliente o se enfríe.

10 Tabla 1: Reflejos de rayos X indicados hasta 30 ° 2 Θ con intensidades as) para la forma polimorfa A anhidra

2 Θ [°]	Intensidad I/I _o [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
5,56	1	15,89	1	0	0	-0,008
7,18	32	12,31	0	1	1	0,005
7,62	100	11,59	1	1	0	0,007
8,49	20	10,41	-1	1	1	0,002
9,91	24	8,92	0	0	2	0,003
10,41	18	8,49	0	2	0	0,024
11,18	24	7,91	2	0	0	0,038
11,63	41	7,60	-1	1	2	0,003
12,37	59	7,15	-1	2	1	-0,003
13,19	6	6,71	1	2	1	-0,014
13,45	3	6,58	-2	0	2	0,007
14,05	6	6,30	2	1	1	0,011
14,38	6	6,16	0	2	2	0,003
14,71	10	6,02	-1	2	2	-0,008
15,26	13	5,80	2	2	0	0,001
15,76	10	5,62	-1	1	3	0,008
16,09	1	5,51	1	2	2	-0,010
16,32	1	5,43	2	0	2	0,035
16,69	4	5,31	2	2	1	-0,007
17,03	3	5,20	-1	3	1	0,026
17,63	6	5,03	1	3	1	0,006
18,17	5	4,88	-1	2	3	-0,004

13

2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
18,78	7	4,72	-1	3	2	-0,014
19,30	1	4,60	-2	3	1	-0,019
19,61	2	4,52	-3	2	1	0,036
19,86	20	4,47	-2	2	3	0,040
20,29	10	4,37	2	0	3	0,019
20,57	4	4,31	0	1	4	0,006
21,12	1	4,20	3	0	2	0,048
21,57	12	4,12	-2	1	4	0,028
22,46	10	3,96	1	4	1	0,035
23,03	35	3,86	4	1	0	0,022
23,39	21	3,80	-1	4	2	0,019
24,08	2	3,69	-3	1	4	-0,006
24,51	1	3,63	-4	0	3	0,036
24,91	10	3,57	-2	4	2	0,003
25,14	39	3,54	3	1	3	0,043
25,69	36	3,47	-3	3	3	0,041
26,68	3	3,34	0	5	1	0,035
26,90	2	3,31	3	4	0	0,027
27,10	2	3,29	0	2	5	0,030
27,42	3	3,25	4	3	0	0,006
28,19	2	3,16	-1	5	2	-0,035
28,54	2	3,12	3	0	4	0,047
28,94	11	3,08	0	4	4	-0,036
29,18	5	3,06	-4	3	3	0,017
29,50	4	3,03	-1	0	6	0,041
30,18	7	2,96	-1	5	3	-0,042

~~B~~
A

Tabla 2: Dimensiones de la red de la forma A anhidra

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P
a:	16,16(2) Å
b:	17,02(1) Å
c:	18,18(2) Å
β:	100,95(6) °
Volumen de la celda:	4907(11) Å³

Ejemplo 2 **Cristalización de la forma polimorfa B**

5 La forma polimorfa B se obtiene por enfriamiento de la forma A del Ejemplo 1 a temperaturas <10 °C.

Tabla 3: Reflejos de rayos X indicados hasta 30 ° 2 θ con intensidades (normalizadas) para la forma B anhidra

2 θ [°]	Intensidad I/I _o [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
5,82	3	15,17	1	0	0	-0,007
7,04	33	12,55	0	1	1	0,001
7,82	100	11,3	1	1	0	-0,004
8,84	11	10	-1	1	1	0,001
9,44	40	9,36	1	1	1	0,011
10,62	14	8,32	-1	0	2	0,013
10,79	24	8,19	0	1	2	-0,005
11,82	39	7,48	-1	1	2	-0,003
12,64	53	7	-1	2	1	-0,009
13,07	11	6,77	1	2	1	-0,006
13,24	6	6,68	-2	1	1	0,004
14,04	16	6,3	2	1	1	0,003
15,23	17	5,81	-2	1	2	0,003

2/15

2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
15,70	22	5,64	2	2	0	0,016
16,38	2	5,41	0	3	1	-0,010
16,73	6	5,3	2	2	1	0,008
17,67	8	5,02	0	2	3	0,014
18,16	3	4,88	-1	2	3	0,005
18,33	9	4,84	3	1	0	0,016
18,48	10	4,8	-3	1	1	-0,003
18,97	15	4,68	0	0	4	-0,001
19,56	6	4,54	1	3	2	0,013
20,00	17	4,44	2	1	3	0,000
20,42	9	4,35	1	0	4	0,009
20,76	4	4,27	3	0	2	-0,014
20,97	4	4,23	0	4	0	0,010
21,07	5	4,21	1	1	4	-0,009
21,22	12	4,18	0	3	3	0,001
21,40	7	4,15	3	2	1	0,004
21,66	4	4,1	-1	3	3	0,018
21,98	7	4,04	2	2	3	-0,003
22,16	10	4,01	-3	1	3	0,008
22,97	3	3,87	1	2	4	-0,006
23,58	43	3,77	-2	3	3	-0,003
23,78	15	3,74	-2	2	4	-0,004
24,05	6	3,7	4	1	0	-0,002
24,29	8	3,66	-2	4	1	-0,008
24,46	5	3,64	3	3	1	0,018
24,71	7	3,6	0	3	4	0,001
24,96	23	3,56	2	3	3	-0,001
25,45	12	3,5	-2	4	2	-0,010
25,75	35	3,46	4	2	0	0,011
25,99	4	3,43	3	2	3	0,014

2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
26,15	6	3,41	3	3	2	0,010
26,57	12	3,35	-2	3	4	-0,001
26,82	4	3,32	-3	2	4	0,011
27,20	6	3,28	1	2	5	-0,010
27,43	4	3,25	-2	4	3	-0,003
27,60	3	3,23	-2	2	5	-0,005
28,19	4	3,16	3	4	1	0,010
28,40	15	3,14	0	4	4	-0,013
28,64	12	3,11	0	0	6	0,016
29,18	6	3,06	-4	3	2	0,004
29,42	2	3,03	1	4	4	0,002
29,99	10	2,98	0	5	3	-0,008
30,77	3	2,9	-4	3	3	0,018

Tabla 4: Dimensiones de la red de la forma B anhidra

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P2 ₁ /c (# 14)
a:	15,23(1) Å
b:	16,94(1) Å
c:	18,79(1) Å
β:	95,6(2) °
Volumen de la celda:	4823(3) Å ³

5 **Ejemplo 3 Cristalización de la forma polimorfa C**

La sustancia bruta 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (26 kg) se calienta a reflujo con 157 l de metanol, se mezcla con 1,3 kg de carbón activo y después de una agitación de 30 minutos se filtra y se vuelve a lavar con 26 l de metanol. A partir del filtrado se separan por destilación 122 l de metanol, el residuo se enfría a continuación a 45-55°C. Al residuo se añaden 52 l de terc-butilmetiléter en el espacio de 30 minutos. A

continuación se sigue agitando a 45-55°C durante 60 minutos. Durante este tiempo tiene lugar la cristalización. En el espacio de 30 minutos se añaden a la suspensión otros 78 l de terc-butilmetiléter y, a continuación, se sigue agitando aún durante 60 minutos a 45-55°C. Se diluye hasta 4 veces su volumen. La suspensión se enfría 5 lentamente a 15-25°C y a esta temperatura se sigue agitando durante una noche. Después de enfriar la suspensión a 0-5°C se filtran con succión los cristales, se vuelven a lavar con 2 porciones de terc-butilmetiléter y se secan a vacío en la estufa de secado a 70°C.

10 Tabla 5: Reflejos de rayos X hasta 30 ° 2 Θ con intensidades (normalizadas) para la forma C anhidra

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
3,38	26,16	4
6,85	12,90	100
7,18	12,31	11
7,52	11,74	14
7,96	11,10	36
9,80	9,02	3
11,11	7,96	2
11,58	7,64	3
12,30	7,19	5
13,30	6,65	16
13,75	6,44	26

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
14,38	6,16	17
14,74	6,01	11
14,95	5,92	10
15,63	5,66	6
16,28	5,44	5
17,81	4,98	10
18,33	4,83	6
18,75	4,73	15
20,51	4,33	8
20,77	4,27	8
21,47	4,14	3

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
21,96	4,05	4
22,59	3,93	26
23,76	3,74	29
24,68	3,60	6
25,01	3,56	7
25,57	3,48	4
25,96	3,43	4
26,93	3,31	18
27,22	3,27	13
27,92	3,19	10

Ejemplo 4 Cristalización de la forma polimorfa D

15 La forma polimorfa D se obtiene, cuando la forma polimorfa C del ejemplo 3 se calienta a una temperatura de 30-100°C o, respectivamente, cuando se seca a esa temperatura.

13

Ejemplo 5 Cristalización de la forma polimorfa E

La forma polimorfa E anhidra se origina cuando se funde la forma polimorfa D. En el caso de seguir calentando, a partir de la masa fundida cristaliza la forma polimorfa E.

5

En el diagrama DSC de la forma C se puede observar toda una serie de señales. La señal más fuerte es el punto de fusión de la forma A anhidra a aproximadamente 206 °C, la cual se origina durante el experimento DSC. Antes del punto de fusión se puede observar una serie de otras señales endotérmicas y exotérmicas. Así, por ejemplo, una señal endotérmica muy ancha y muy débil entre 30 y 100°C, la cual corre paralela con la principal pérdida de peso en la termogravimetría (TR). A partir de un experimento de acoplamiento TG/IR se puede deducir la información de que en este intervalo de temperatura sólo se evade agua de la muestra.

10

Un diagrama de polvo por rayos X, el cual se tomó de una muestra atemperada a 100 °C, muestra otros reflejos de rayos X que el material de partida, lo cual lleva a la conclusión de que en el caso de la forma C se trata de una fase hidratada con una estequiometría situada en algún punto en el ámbito de un semihidrato o un monohidrato. En el caso de la muestra atemperada se trata de otra modificación D anhidra, la cual sin embargo sólo es estable bajo condiciones anhidras. La forma D funde a aproximadamente 150 °C. A partir de la masa fundida cristaliza otra modificación cristalina anhidra E, la cual al seguir calentando funde a aproximadamente 175°C. A partir de la masa fundida de la forma E cristaliza finalmente la forma A. La forma E es igualmente una modificación cristalina metaestable, la cual sólo aparece a elevadas temperaturas.

15

20

25

30

Reivindicaciones

1. Forma polimorfa A anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque funde a 206 ± 3 °C.
2. Forma polimorfa A según la reivindicación 1, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,49 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å.
3. Forma polimorfa B anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque a una temperatura de 10-40°C se transforma reversiblemente en la forma polimorfa A de la reivindicación 1.
4. Forma polimorfa B según la reivindicación 3, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å.
5. Forma polimorfa C del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque a una temperatura de 30-100°C pierde agua y en el diagrama DSC a aproximadamente 150°C y 175°C presenta otros efectos térmicos.
6. Forma polimorfa C según la reivindicación 5, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å.
7. Forma polimorfa D anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina caracterizada porque funde a 150 ± 3 °C.

20

- 12 -

8. Forma polimorfa E anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque funde a 175 ± 3 °C.

- 5 9. Procedimiento para la preparación de la forma polimorfa C según la reivindicación 5, caracterizado porque

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo en metanol,
(b) la solución metanólica se enfría a una temperatura de 40-60°C,
10 (c) se mezcla con un disolvente tal como terc-butilmetiléter,
(d) la suspensión resultante se enfría primeramente a 15-25°C y, a continuación, a 0-5°C,
(e) los cristales se filtran con succión y
(f) se secan a vacío a una temperatura de 70°C.

- 15 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque a continuación de la etapa (a) la solución caliente se filtra.

- 20 11. Uso de una forma polimorfa A, B, o C del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo I y tipo II, prediabetes o tolerancia reducida a la glucosa, artritis reumatoide, adipositas u osteoporosis causada por calcitonina, así como de pacientes que fueron sometidos a un trasplante de aloinjerto.

- 25 12. Medicamento que contiene el compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes, caracterizado porque contiene al menos 0,1% a 0,5% de una de las formas polimorfas A, B, o C.

30

21

Resumen

FORMAS POLIMORFAS

La invención se refiere a modificaciones cristalinas polimorfas de 1-[(4-metil-
5 quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, a
su preparación y uso para la preparación de un medicamento.

10

15

20

25

30



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

C E R T I F I C A

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz. -----

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen ----- está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER -----

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

Munich, 18 de Diciembre de 1995

RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



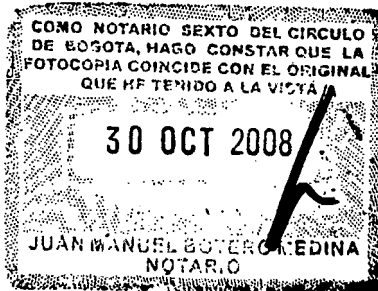
Derechos para la Nación
Fondo Rotatorio
Tasa consular

US \$ 6.-

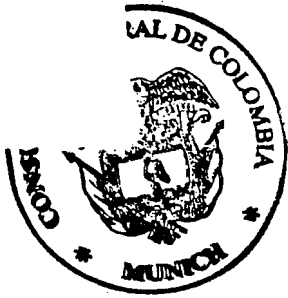
US \$ 100.-

US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO

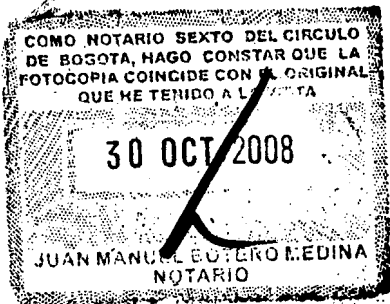


BOE H RUN 62 L 1000000000



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTÁ

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
BOGOTÁ - 4 A 11:44
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.



COPIA AUTENTICADA
1-0451334000
Resolución No. 59 y 60 de 1994

CAVE: 77
BOGOTÁ
EDIFICIO SIN
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, C. COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs
trademarks, commercial names, trade emblems
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND 9255
POWER OF ATTORNEY 0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/ domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los 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. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero, (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

in/en

ppq.

ppq.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

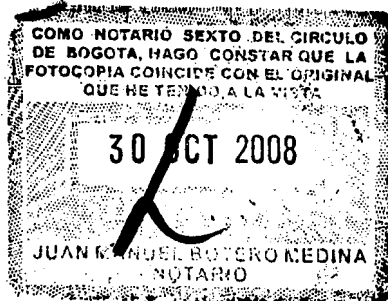
BOGOTÁ, D. C. 12.12.1995
FOTOCOPIA HAGO CONSTAR QUE LA
QUE COINCIDE CON EL ORIGINAL
Ingelheim am Rhein, 12.12.1995
50 OCT 2008
JUAN CARLOS MEDINA

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

UR. Nr. 2659 / 95 V

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

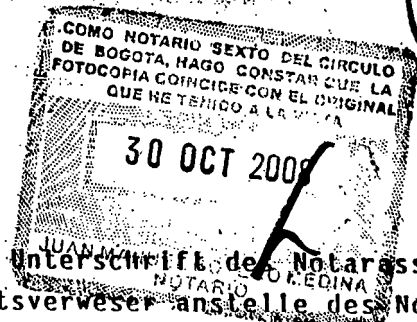
Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün


Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notariatsverwesers Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof. Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~scheins~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JV Kost O. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM
Mainz, den 13. DEZ. 1995

Amtsrichter



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

25 9

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

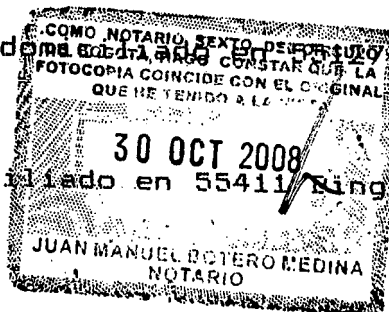
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO FERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 V

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., de Mainz,
 2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Riegen
- a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente.

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

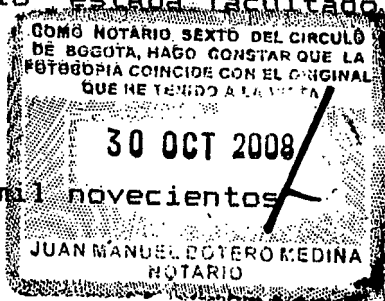
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFÉ
 DE BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
 El Presidente del Tribunal Regional
 (E) Fdo.: firma ilegible
 (Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

COINCIDE CON LA REGISTRACIÓN DE LA
 EN ESTA NOTARÍA
 08 ENE 1996
 SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Costas

Derechos de legalización
 (Valor: DM 5.000,-)
 JVKostO del 26 de julio 1957
 Gacetas Oficial I Pag. 861
 DM 20,--
 Mainz, 13 de diciembre de 1995
 Fdo.: firma ilegible
 Inspector

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedente por el
 Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 11 de
 diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
 de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de 1996.
 Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
 archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 599 Ministerio de Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCUITO
 DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE HE TENIDO A LA VISTA
 30 OCT 2008
 JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

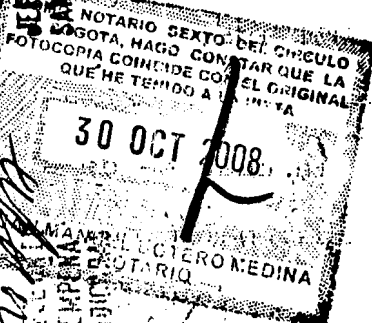
C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA.
09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO

1996 ENE 10 A 11:33

SECRETARÍA DE LEGISLACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA COINCIDE CON LA REGISTRADA
EN EL REGISTRO DE LA NOTARIA
LAS FUNCIONES INDICADAS

28

TELEFAX: (57) (1) 31 9850
TELEX: 45479 CAVÉ CO
2317407375 CAVÉ UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVÉ
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

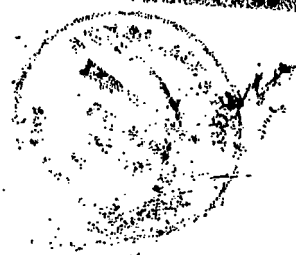
Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 OCT 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C.

11 ENE 1996

Ante M, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

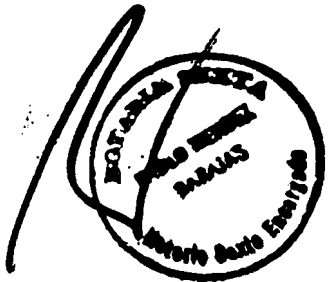
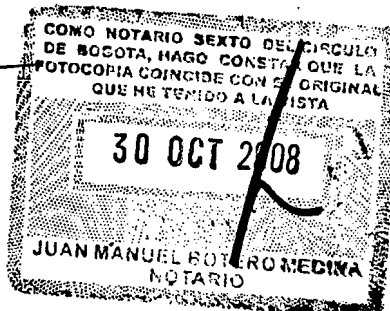
Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s)

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.



CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

29 48
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

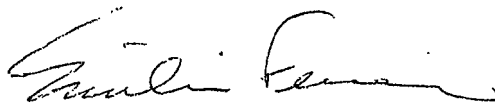
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

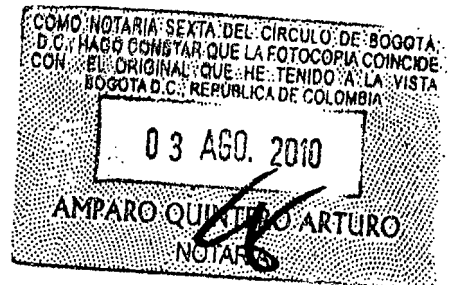
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

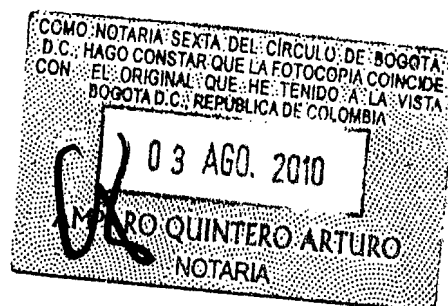
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante el **03 NOV 2009**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA D.C.
 Compareció (eron) *Amirto Fong*
Suz Clemencia de
Amirto
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
C.C. 7.438.019-7-17-192
C.C. 3.575.654-7-22-3-25
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emili Guevara
Suz Clemencia Gótz



30 44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 113757
		Bogotá D.C., Octubre 30 de 2012 - 17:34:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446253931	30/10/2012	18.070.400.00

*** Conceptos Pagados ***

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

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648-00006-0000

Fecha: 2012-11-01 16:54:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648-A-00000-0000

Fecha: 2012-11-23 11:26:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 30

Colo: 091255-841-0172-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 30 de 2012 - 17:34:29

31 45.

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

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 113772

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Octubre 30 de 2012 - 17:34:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446253931	30/10/2012	18.070.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648-00008-0000

Fecha: 2012-11-01 16:54:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648-A-00000-0000

Fecha: 2012-11-23 11:26:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 30

00101091255-841-0172-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 30 de 2012 - 17:34:29